



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**METAMORFOPSİYE NEDEN OLAN DİYABETİK MAKULA
ÖDEMİ HASTALARINDA METAMORFOPSİNİN
ENJEKSİYON ÖNCESİ VE SONRASI
M-CHARTS™ METAMORFOPSİ DEFTERİ KULLANILARAK
KANTİTATİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Uğur KAHRAMAN

Antalya-2024



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**METAMORFOPSİYE NEDEN OLAN DİYABETİK MAKULA
ÖDEMİ HASTALARINDA METAMORFOPSİNİN
ENJEKSİYON ÖNCESİ VE SONRASI
M-CHARTS™ METAMORFOPSİ DEFTERİ KULLANILARAK
KANTİTATİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Uğur KAHRAMAN

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Mehmet Erkan DOĞAN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir.”

Antalya-2024

TEŞEKKÜR

Asistanlık dönemim boyunca eğitimimde büyük emeği olan, bilgi ve tecrübesinden faydalandığım tez danışmanım, saygıdeğer hocam Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Öğretim Üyesi Sayın Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Erkan DOĞAN'a,

Beraber çalıştığımız süre boyunca mesleki yeteneklerimi kazanmamda emekleri geçen çok değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Kadri Cemil APAYDIN'a, Sayın Prof. Dr. Yusuf AKAR'a, Sayın Prof. Dr. Mustafa ÜNAL'a, Sayın Prof. Dr. Ahmet Burak BİLGİN'e, Sayın Prof. Dr. Hatice Deniz İLHAN'a, Sayın Prof. Dr. Elif Betül TÜRKOĞLU'na, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Yusuf AYAZ'a ve Sayın Doç. Dr. Aslı Çetinkaya YAPRAK'a,

Tez konumun belirlenmesinde ve tezin takip süreçlerinde katkılarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Ahmet Burak BİLGİN ve Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Erkan DOĞAN'a,

Birlikte çalıştığımız tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, hemşire, tekniker, personel ve sekreterlerimize,

Her zaman sevgisi ve desteğiyle yanımda olup tüm eğitim hayatım boyunca türlü fedakârlıklarla bugüne gelmemi sağlayan anneme ve babama, sevgisini ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim biricik yol arkadaşım Cansu ÖZEN KAHRAMAN'a ve aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

ÖZET

METAMORFOPSİYE NEDEN OLAN DİYABETİK MAKULA ÖDEMİ HASTALARINDA METAMORFOPSİNİN ENJEKSİYON ÖNCESİ VE SONRASI M-CHARTS™ METAMORFOPSİ DEFTERİ KULLANILARAK KANTİTATİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Metamorfopsi tarifleyen diyabetik makula ödemi olan ve intravitreal bevacizumab enjeksiyonu endikasyonu konulan hastaların intravitreal enjeksiyon öncesi ve sonrası metamorfopsi skorlarını, OKT verileri kantitatif olarak değerlendireceğiz ve sonuçlarını istatistiksel olarak analiz edeceğiz.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Aralık 2021 ile Aralık 2022 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Göz Hastalıkları polikliniğine başvuran ve en az 6 aylık takipleri olan hastalar retrospektif olarak tarandı. Çalışmaya 51 hastanın 51 gözü dahil edildi. Tüm hastalara her dört haftada bir ardışık 2 mg bevacizumab intravitreal enjeksiyonu yapıldı. Tüm hastaların yaş, cinsiyet, sistemik ve oküler hastalık varlığı, başlangıç görme keskinliği ve enjeksiyon sonrası 1, 3, ve 6. ayda en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri, M-CHARTS™ parametreleri, OKT parametreleri değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda 51 gözün 35'inde 6 ayın sonunda tedavi öncesine göre karşılaştırıldığında EİDGK artış gösterdi. İstatistiksel olarak incelendiğinde EİDGK değerinde tedavi öncesine göre anlamlı ($p<0.05$) artış gözlemlendi. 6 ayın sonunda SFK'da ortalama 105 μ m ve metamorfopsi skorlarında anlamlı düşüş görülmüştür. İstatistiksel olarak bakıldığında tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde düşme olduğu görülmüştür. ($p<0,05$)

Sonuç: Diyabetik makula ödemi, görme keskinliğini düşürebilen ve metamorfopsiye neden olan bir vasküler retina hastalığıdır. DMÖ'lü hastaların metamorfopsi şikayetlerinin kantitatif olarak değerlendirilmesinde M-CHARTS™ önemli bir yeri vardır. İntravitreal enjeksiyonlar hem DMÖ'nün tedavisinde hem de metamorfopsi şikayetlerinde faydalı görünmektedir. Metamorfopsi şikayetleri ile OKT parametreleri arasında ilişkiyi anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Görme keskinliği, Metamorfopsi, Optik koherens tomografi, Diyabetik makula ödemi

ABSTRACT

QUANTITATIVE EVALUATION OF METAMORPHOPSIA IN PATIENTS WITH DIABETIC MACULAR OEDEMA CAUSING METAMORPHOPSIA USING M-CHARTS™ METAMORPHOPSIA NOTEBOOK BEFORE AND AFTER INJECTION

Objective: We will quantitatively evaluate the vertical and horizontal metamorphopsia scores and Optical Coherence Tomography data of patients with diabetic macular oedema who describe metamorphopsia and who are indicated for intravitreal bevacizumab injection before and after intravitreal injection. We will quantitatively evaluate the response to treatment before and 1 month, 3 months and 6 months after injection and statistically analyse the results.

Materials and Methods: In this study, patients who applied to Akdeniz University Ophthalmology outpatient clinic between December 2021 and December 2022 and who had a follow-up of at least 6 months were retrospectively reviewed. Fifty-one eyes of 51 patients were included in the study. All patients received 2 mg bevacizumab intravitreal injection every four weeks. Age, gender, presence of systemic and ocular diseases, baseline visual acuity, best corrected visual acuity at 1, 3, 6 months after injection, M-CHARTS™ parameters, OCT parameters were evaluated.

Results: In our study, BCVA increased in 35 of 51 eyes at the end of 6 months compared to pretreatment. When analysed statistically, BCVA increased significantly ($p<0.05$) compared to the pretreatment period. At the end of 6 months, there was a significant decrease in mean 105 μ m in CFC and metamorphopsia scores. When analysed statistically, a significant decrease was observed compared to pretreatment ($p<0.05$).

Conclusion: Diabetic macular oedema is a vascular retinal disease that can reduce visual acuity and cause metamorphopsia. M-CHARTS has an important role in the quantitative evaluation of metamorphopsia complaints of patients with DME. Intravitreal injections seem to be useful both in the treatment of DME and metamorphopsia complaints. Further research is needed to understand the relationship between metamorphopsia complaints and OCT parameters.

Keywords: Visual acuity, Metamorphopsia, Optical coherence tomography, Diabetic macular oedema

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

İÇİNDEKİLER DİZİNİ	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
GRAFİK DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Retina Embriyolojisi ve Histolojisi	3
2.2. Retina Anatomisi	4
2.2.1. Retina	4
2.2.2. İç Limitan Membran.....	5
2.2.3. Sinir Lifi Tabakası	6
2.2.4. Gangliyon Hücre Tabakası	6
2.2.5. İç Pleksiform Tabaka	6
2.2.6. İç nükleer tabaka	7
2.2.7. Dış Pleksiform Tabaka	8
2.2.8. Dış Nükleer Tabaka	8
2.2.9. Dış Limitan Membran.....	8
2.2.10. Fotoreseptör Tabaka	8
2.2.11. Retina Pigment Epiteli (RPE).....	10
2.2.12. Bruch Membranı	11
2.2.13. Retinal Vasküler Yapılar ve Kanlanması	11
2.2.14.Makula	15
2.2.15.Vitreus.....	16
2.2.16.Koroid ve Tabakaları	17
2.3.Diyabetik Retinopati	18
2.3.1.Retinopati Prevalansı	18
2.3.2.Epidemiyoloji	19
2.3.2.Risk Faktörleri.....	19
2.3.2.Diyabetik Retinopati Patogenezi	21
2.3.3.Diyabetik Retinopatide Klinik Bulgular	24
2.3.4.Diyabeti Retinopati Sınıflaması	27

2.4.Diyabetik Makula Ödemi	29
2.4.1.Diyabetik Makuler Ödem Epidemiyolojisi	31
2.4.2.Diyabetik Makuler Ödem Patofizyolojisi	31
2.5.Diyabetik Retinopati Görüntüleme ve Tanı Yöntemleri	33
2.5.1.Oftalmoskopi	33
2.5.2.Renkli Fundus Görüntüleme	33
2.5.3.Metamorfopsi Skoru Değerlendirilmesi	34
2.5.4.Fundus Floresein Anjiyografi(FFA)	34
2.5.5.Optik Koherens Tomografi(OKT)	36
2.5.6.Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OKTA)	36
3.GEREÇ VE YÖNTEM	41
3.1 Hasta Seçimi	41
3.2 M-CHARTS™ Metamorfopsi Parametreleri	42
3.4 İstatistiksel Analiz	44
4.BULGULAR	45
5.TARTIŞMA.....	59
6.SONUÇ.....	66
7.KAYNAKÇA.....	67

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

DM	Diabetes Mellitus
DRP	Diyabetik Retinopati
DMÖ	Diyabetik Makula Ödemi
VEGF	Vasküler Endotelyal Growth Faktör
GK	Görme Keskinliği
OKT	Optik Kohorens Tomografi
İCAM	İntrasellüler Adezyon Molekülü
RPE	Retina Pigment Epiteli
IS/OS	İç Ve Dış Segment Kavşağı
OLM	Dış Limitan Membran
ONL	Dış Nükleer Tabaka
OPL	Dış Pleksiform Tabaka
İNL	İç Nükleer Tabaka
İPL	İç Plexiform Tabaka
GCL/GHT	Gangliyon Hücre Tabakası
RNFL/RSLT	Retina Sinir Lifi Tabakası
EZ	Elipsoid Zon
İLM	İç Limitan Membran
SRV	Santral Retinal Ven

TURDEP-II	Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrin Hastalıklar Prevalans Çalışması
LFK	Lazer Fotokoagülasyon
WESDR grubu	Winsconsin Diyabetik Retinopati Epidemiyolojik Çalışması
PDGF-b	Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü-Beta
PDGFR-b	Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü Reseptörü-Beta
ZO	Zonula Okludens
İCAM-1	İntersellüler Adezyon Molekülü-1
VCAM	Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
FA	Floresein Anjiyografi
İRMA	İntraretinal Mikrovasküler Anomali
NPDRP	Non Proliferatif Diyabetik Retinopati
ETDRS	Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışma Grubu
PDR	Proliferatif Diyabetik Retinopati
NVE	Herhangi Bir Yerde Neovaskülerizasyon
NVD	Disk Üzeri Neovaskülerizasyon
KAMÖ	Klinik Anlamlı Makula Ödemi
USG	Ultrasonografi
OKT	Optik Koherens Tomografi
SSADA	Split Spektrum Amplitüd Dekorelasyon Anjiyografi
YVP	Yüzeyel Vasküler Pleksus

DVP	Derin Vasküler Pleksus
EİDGK	En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
Mv	Vertikal Metamorfopsi
Mh	Horizontal Metamorfopsi
SFK	Santral Fovea Kalınlığı
PAS	Parafoveal Süperior
PAT	Parafoveal Temporal
PAN	Parafoveal Nazal
PAİ	Parafoveal İnferior
KMÖ	Kistoid Makula Ödemi
SRD	Subretinal Dekolman
ERM	Epiretinal Membran
ZA	Zonula Adherens
VMT	Vitreomakular Traksiyon
İVB	İntravitreal Bevacizumab
YBMD	Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu
nYBMD	Neovasküler Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2. 1: Retinanın Histolojik Kesiti	5
Şekil 2. 2: Makula Fundus Görüntüsü	15
Şekil 2. 3: Vitreus	17
Şekil 2. 4: M-Charts™ Metamorfopsi Defteri	34
Şekil 3. 1: M-CHARTS Kullanılarak Metamorfopsi Skorunu Belirleme Yöntemi	43



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2. 1: Diyabetik Retinopati Sınıflaması	29
Tablo 4. 1: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Demografik Verileri	45
Tablo 4. 2: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların EİDGK Değişiminin Analizi	46
Tablo 4. 3: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Mv Değişiminin Analizi	47
Tablo 4. 4: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Mh Değişiminin Analizi	48
Tablo 4. 5: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların SFK Değişiminin Analizi	49
Tablo 4. 6: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların PAS Kalınlık Değişiminin Analizi	50
Tablo 4. 7: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların PAT Kalınlık Değişiminin Analizi	51
Tablo 4. 8: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların PAİ Kalınlık Değişiminin Analizi	52
Tablo 4. 9: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların PAN Kalınlık Değişiminin Analizi	53
Tablo 4. 10: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların GHT Kalınlığı Değişiminin Analizi	54
Tablo 4. 11: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların RSLT Kalınlığı Değişiminin Analizi	55
Tablo 4. 12: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Seröz Dekolman Değişiminin Analizi	56
Tablo 4. 13: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların KMÖ Değişiminin Analizi	57
Tablo 4. 14: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların SFK İle Korleasyon Analizi	58
Tablo 4. 15: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Mv ve Mh İle Korleasyon Analizi	58

GRAFİK DİZİNİ

Grafik 4. 1: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların EİDGK Değişiminin Grafiği	46
Grafik 4. 2 : Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Mv Değişiminin Grafiği	47
Grafik 4. 3: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Mh Değişiminin Grafiği	48
Grafik 4. 4: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların SFK Değişiminin Grafiği	49
Grafik 4. 5: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların PAS Kalınlık Değişiminin Grafiği	50
Grafik 4. 6: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların PAT Kalınlık Değişiminin Grafiği	51
Grafik 4. 7: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların PAİ Kalınlık Değişiminin Grafiği	52
Grafik 4. 8: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların PAN Kalınlık Değişiminin Grafiği	53
Grafik 4. 9: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların GHT Kalınlığı Değişiminin Grafiği	54
Grafik 4. 10: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların RSLT Kalınlığı Değişiminin Analizi	55
Grafik 4. 11: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Seröz Dekolman Değişiminin Grafiği	56
Grafik 4. 12: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Kmö Değişiminin Grafiği	57

1. GİRİŞ

Diyabet, dünya çapında ve ülkemizde gittikçe büyüyen bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. 2030 yılına kadar, en sık görülen endokrin hastalık olan diyabet (DM), obezite, daha uzun yaşam süresi ve diyabetin komplikasyonları nedeniyle 300 milyon kişinin etkileneceği tahmin edilmektedir.[1]

Diyabetik retinopati (DRP), diyabet hastalığının komplikasyonlarından biri olup gelişmiş ülkelerde 20 ila 64 yaş arasında görme kaybı ve körlüğün en yaygın nedenidir. Diyabetik makula ödemi (DMÖ), DRP olan hastalarda görme kaybının en yaygın nedenlerinden biridir. Tip 1 DM olgularının %75'inde, Tip 2 DM olgularının %50'sinde ve tüm DM olgularının %38'inde DRP gelişebilmektedir. Retinopatinin, diyabet süresiyle orantılı olarak prevalansı yükselir ve yüksek kan şekeri, yüksek kan basıncı, yüksek kan lipid seviyeleri ve nefropati ile bağlantılıdır.

Diyabetik makula ödeminin tedavisi, inflamasyonu ve vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF) hedef alan ilaçların kullanımını içerir, çünkü bunlar DMÖ gelişiminde rol oynayan birincil bileşenlerdir. VEGF, enflamatuvar faktörler ve retina kalınlığı arasında kanıtlanmış bir korelasyon vardır. VEGF ve ICAM-1, maküler ödemin şiddeti ile pozitif bir korelasyon göstermiştir. Ranibizumab, kan damarı büyümesinde rol oynayan bir protein olan VEGF'yi spesifik olarak hedef alan biyoteknolojik olarak tasarlanmış bir antikör parçasıdır. Birçok çalışma, diyabetik makula ödemi olan bireylerde retina kalınlığını azalttığını ve görmeyi artırdığını göstermiştir. [2]

DMÖ patofizyolojisindeki inflamasyonu azaltan steroid grubu ilaçlar, tedavideki diğer en önemli ilaçlardır. Bu amaçlar için kullanılan steroidler arasında biyoçözünür deksametazon implantı yer almaktadır. Çalışmalarda görme keskinliğinde artış ve makula kalınlığının azalmasını sağladığı gösterilmiştir.[3]

Son zamanlardaki anti-VEGF tedavisi DMÖ'yü çözebilse ve görme keskinliğini (GK) iyileştirebilse de DMÖ'lü birçok hasta başarılı tedaviden sonra metamorfopsiden muzdarip olmaya devam etmektedir. Metamorfopsi, çeşitli oküler hastalıklarda görmeyle alakalı yaşam kalitesiyle ilişkili önemli bir subjektif semptomdur. [4, 5]

Ancak DMÖ'nün bir sonucu olan metamorfopsiyi belirleyen faktörler tam olarak aydınlatılamamıştır.

Çalışmamızda metamorfopsi tarifleyen, diyabetik makula ödemi olan ve intravitreal bevacizumab enjeksiyonu endikasyonu konulan hastaların intravitreal enjeksiyon öncesi ve sonrası vertikal ve horizontal metamorfopsi skorlarını ve Optik Koherens Tomografi (OKT) verileri enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.aylarda tedaviye yanıtlarını kantitatif olarak değerlendirmeyi ve sonuçların analizini amaçlamaktayız.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.Retina Embriyolojisi ve Histolojisi

Retinanın embriyolojik kökeni nöral ektodermdir. Nöral ektoderm ise optik vezikülün distal ucunda yerleşimlidir. Bu tabakalar histolojik tabaka olarak tek katmandan çok katmana geçerek matürasyonları devam eder. Optik vezikülün iç kısmında değişime uğramadan kalan kolumnar hücreler ise pigment epitelini oluşturur.[6]

Optik vezikülün retina oluşum aşamasında önemli bir yeri vardır, kendi üzerine katlanmasıyla iki önemli yapı olan retina hücreleri ve pigment epitel hücreleri karşı karşıya gelir. Potansiyel bir boşluk oluşur yani aralarında sıkı bir adezyon yoktur. Optik vezikül, invajinasyon ile optik çukuru oluşturur. Bu aşamanın başlangıcında oftalmik arterin distal ucu embriyonik fissürün içine doğru yerleşir ve fissür kapanınca arterin marjinal zonu çevrelenir.[7]

Retinanın matürasyonu için üçüncü ay kritik aşamadır. İlk olarak iç retina, en son ise dış retinayı oluşturan hücreler oluşur. Retina için hayati önem taşıyan Müller hücreleri ilk oluşan hücrelerdendir. Başlangıçta retinanın en iç kısmında yer alan iç limitan membran ile etkileşim halinde olup, zamanla sayısı ve boyutu artarak diğer retinal katmanlarla da bağlantı kurar.[8]

Gestasyonun dördüncü ayında nükleer tabakalar oluşmaya başlar, dış nöroblastik tabaka ile iç nöroblastik tabakanın etkileşimi iç nükleer tabakayı oluşturur. Retinanın erişkin düzeyinde gelişimi doğumdan sonra altıncı aya kadar devam eder ve bu aşamada fovea gelişimi olmaktadır. Gestasyonun sekizinci ayında retinanın vasküler sistemi oluşur. Gelişimi en son tamamlanan bölge ise makuladır.[9]

2.2. Retina Anatomisi

2.2.1. Retina

Retina, ışığı algılamadan sorumlu nöral retina ile optik sinir aracılığıyla bu bilgiyi kortikal görme merkezine taşıyan çok fazla sayıda hücre tabakasından oluşmuştur. Retina, gözün arkasında ışığı elektrik sinyaline dönüştüren ince bir nöral doku tabakasıdır. Duyusal retina ora serrata'ya kadar uzanır ve burada pars plana'nın pigmentsiz siliyer epiteli ile devamlılık gösterir. Ora serrata temporalde 2,1 mm, nazalde 0,7-0,8 mm genişliğindedir ve nazalde temporale göre daha anteriorda yer alır. Nazal ora düzensiz bir yapıya sahiptir. Temporal ora düzenli veya düz bir sınıra sahipken ve limbusun yaklaşık 6 mm posteriorunda iken, ora serrata ile optik sinir arasındaki ortalama mesafe temporalde 32,5 mm ve nazalde 27 mm'dir.

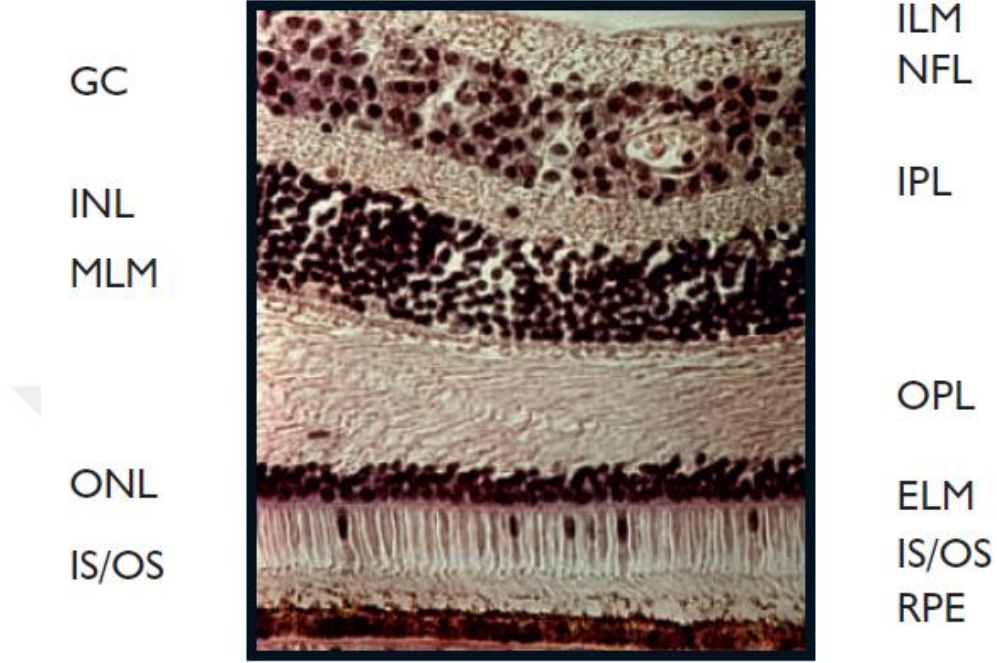
Vorteks venlerinin skleraya giriş yerlerinin hayali bir çizgi olarak kabul edildiği kesitte, santral (posterior) ve periferik (anterior) olarak iki bölgeye ayrılır. Periferik retina ince ve avasküler bir yapıdır. Vitreus tabanı ve zonüllerle komşuluğu nedeniyle önemli bir bölgedir. Santral retina ise ekvatorun gerisinde kalan rutin fundus muayenesinde çoğunlukla gördüğümüz bölgedir.

Retina iç tarafta vitreus, dış tarafta ise koroid ile komşudur. Kalınlığı 150-300 mikron arasında değişmekle birlikte içten dışa doğru şu katmanlardan oluşmaktadır:[10]

1. İç Limitan Membran (İLM)
2. Sinir Lifi Tabakası
3. Gangliyon Hücre Tabakası
4. İç Pleksiform Tabaka
5. İç Nükleer Tabaka
6. Dış Pleksiform Tabaka
7. Dış Nükleer Tabaka
8. Dış Limitan Membran

9. Fotoresptör hücre tabakası

10. Retina Pigment Epiteli (RPE)



Şekil 2. 1: Retinanın Histolojik Kesiti (Retina pigment epiteli (RPE),   /D   segment(IS/OS), D   limitan membran (OLM), D   n  kleer tabaka (ONL), D   pleksiform tabaka (OPL),    n  kleer tabaka (INL),    pleksiform tabaka (IPL), Ganglion hücre tabakası (GC), Sinir lifleri tabakası (NFL),    limitan membran(ILM))

2.2.2.    Limitan Membran

Müller hücrelerinin ayaks  çıkıntıları ile oluşan gerçek bir membrandır. Hiyaloid ile bağlantıları sayesinde dayanıklılığı artar. Lamina rara interna, lamina densa ve lamina rara eksterna tabakalarından oluşur ve içten d  a dizilimleri bu şekildedir.[11]

 LM, vitreus tarafında daha bol bulunan tip IV kollajen ve  LM'nin retina tarafında daha bol bulunan laminden oluşur.[12-14]

Bunlar glikoproteinler, vitreoretinal adezyona katkıda bulunabilen tip VI kollajen ve opticin ba layan tip XVIII ile ilişkilidir.[15]

Optisin heparan sülfata ba lanarak vitreoretinal adezyona katkıda bulunur. Tip XVIII kolajen ayrıca retinadan vitreusa hücre göçünü de   nler.[16]

Çalışmalar ayrıca, vitreoretinal arayüzde hücresel davranışı modüle etmek için proteolitik olarak bölünmüş, biyoaktif fragmanlar sağlayan, kolajen XVIII'e benzer bir bazal membranla ilişkili heparan sülfat proteoglikan olan agrin'i de tanımlamıştır.[17, 18]

Kalınlığı bölgeden bölgeye değişiklik göstermektedir. Foveada yaklaşık 15 nm, vitreus bazında 50 nm, ekvator da 300 nm ve arka kutupta ise 900 nm şeklindedir.[19]

2.2.3. Sinir Lifi Tabakası

Gangliyon hücrelerinin aksonlarından oluşur. Periferik retinada sinir lifi tabakası en ince, optik disk çevresinde ise en kalındır. Santral retinal arter ve venin ana dalları da bu tabaka içinde seyrederek.[20] Gangliyon hücrelerinin aksonları sklerayı delip geçerek retinanın iç kısmında optik siniri oluşturur. Optik sinir lamina cribrosayı geçince miyelin kılıfı ile kaplanır.[21]

2.2.4. Gangliyon Hücre Tabakası

Esas olarak gangliyon hücrelerinin gövdeleri bulunur. Bu hücrelerin dendritleri iç pleksiform tabakada bipolar ve amakrin hücrelerle sinaps yapmaktadır.[22]

Gangliyon hücre yoğunluğu makulada en fazladır. Makulada bir reseptör hücreye bir gangliyon hücresi düşerken, retinanın diğer bölgelerinde 100-130 reseptöre bir gangliyon hücresi düşmektedir.[22]

Yaklaşık olarak bir milyon gangliyon hücresi olduğu düşünülmektedir ve üç alt tipi vardır. W hücreleri; hareketli bir cismin algılanması ve karanlıkta görmeden sorumludur. Yavaş ileti yapan grubu oluşturmaktadır. X hücreleri orta hızda ileti yapan hücrelerdir ve temel görevi renkli görmedir. Lateral genikulat cisiminde yer alan parvoselüler tabakada sinaps yaparlar. Y hücreleri ise hızlı ileti yapan grubu oluşturmaktadır. Hareketin hızlı fazının algılanmasında ve hızdaki değişimden sorumludur. Sinaps bölgesi ise magnoselüler tabakadır.[23]

2.2.5. İç Pleksiform Tabaka

İç pleksiform katman (İPL), iç nükleer tabaka ve ganglion hücre tabakasını ayırır ve bipolar hücre aksonlarının, amakrin ve ganglion hücrelerinin etkileşime girdiği yer

burasıdır. İnsanda 30 çeşit amakrin hücresi olduğu düşünülmekte ve birçoğunun görevi hala bilinmemektedir. Çok sayıda dendritleri bulunur ve çok sayıda hücre ile etkileşime girebilmektedir. Bu etkileşim sayesinde bu tabakada lateral inhibisyonu sağladıkları düşünülmektedir.[24]

Amakrin hücreler görme yolağında impuls oluşturan ilk hücrelerdir. Bu hücreler uyarılınca ışığın hem açılmasında hem kapanmasında kısa süren bir depolarizasyon gerçekleşir.[25]

Bipolar hücreler ise fotoreseptör hücrelerden gelen impulsu diğer hücelere iletir. Görme yolağının ilk nöronlarıdır. Bu hücrelerin bir alıcı bir de iletici kısmı vardır, yani iki kutuplu olarak değerlendirilebilir.[25]

2.2.6. İç nükleer tabaka:

Beş farklı hücre tabakasından oluşur. Horizontal, bipolar, interpleksiform, müller ve amakrin hücrelerden oluşur. Fotoreseptör ve bipolar hücre sinapslarında, horizontal hücreler elektriksel uyarıyı kontrol eder. Horizontal hücrelerin üç türü vardır. H1 olarak bilinen hücreler büyük gövdeye sahiptir ve M ve L konlarından impuls alırlar. H2 hücreleri ise üç kondan da bilgi toplar. H3 tipi ise insan retinasında bulunur ve H1 hücresine benzer ya da daha geniş bir alanda sinaps yapar.[26]

Bipolar hücreler büyük bir çekirdeğe sahiptir ve görme yolağının ikinci sıra nöronudur. Dış kısımlarındaki dendritler aracılığıyla fotoreseptörler ve horizontal hücrelerle sinaps yaparken, aksonları ganglion ve amakrin hücrelerle sinaps oluşturur. Glutamat, en önemli nörotransmitterdir. Bu tabakanın merkezinde Müller hücre nükleusları bulunur. Müller hücreleri, retinanın iç ve dış limitan membranları arasında yer alan büyük, çok sayıda dallanma gösteren, metabolizma hızı yüksek hücrelerdir. Retinadaki nöronlarla uzantılarını beslemek ve desteklemekle görevlidir. Aksonları sinir lifi tabakasından bulunan ganglion hücrelerinin, sadece gövdeleri vardır.[27]

2.2.7. Dış Pleksiform Tabaka

Birinci ve ikinci sıra nöronların bileşkesini oluşturan gevşek liflerden oluşur. Bu tabakada, bipolar hücrelerin dentritlerine rod ve kon hücrelerinin aksonları katılır. Retina tabakasının ilk sinaptik tabakasıdır. Ayrıca, bipolar ve horizontal hücre lifleri tabakanın en iç bölümünde bulunur. Makula bölgesinde bulunan lifler foveadan dışa doğru genişleyerek Henle lif tabakasını oluşturur.

Henle tabakası, merkezi retina dolaşımının kenarında olduğu için kanama ve eksüda birikimine en uygun dokudur.

Fotoreseptörler altı sinaps yaparken iki horizontal ve bir bipolar hücre ile bağlanır. Buna triad denir. Rod hücreleri tek triada sahipken, konlar birden fazla triada sahip olabilir.[26]

2.2.8. Dış Nükleer Tabaka

Fotoreseptör hücreleri çekirdek ve gövde parçalarıyla bu katmanı oluşturur. Genel olarak beş katlı bir yapıya sahiptir; en dış taraftaki tek kat, konların çekirdeklerinden oluşurken, santraldeki diğer dört kat, rodların çekirdeklerinden oluşur. Parafoveal bölgede daha yoğun olan bu tabaka yaklaşık on kata kadar kalınlaşır.

2.2.9. Dış Limitan Membran

Gerçek membran değildir; müller destek hücrelerinin sitoplazmik uzantıları ve yakındaki fotoreseptörlerin yapışıklıkları oluşturur. Bu membran, koni ve basiller tarafından delinir. Birçok fenestrasyonu vardır. Periferik retinadaki pigment epitel, ora serrata dış sınır membranıyla birleşir.

2.2.10. Fotoreseptör Tabaka

Gözün kırıcı ortamı tarafından yönlendirilen görüntüyü nöral sinyallere çeviren özelleşmiş olan fotoreseptör hücreleri, görme olayını başlatır. Fotoreseptör hücrelerin başlangıcı retina pigment epitelidir. Altı farklı bölümden oluşmaktadır:

1) Dış segment: Rod ve kon şeklinde adlandırılır, görsel pigmentlerin bulunduğu yerlerdir.

2) Silyum: Dış segmenti, iç segmente bağlayan bağlantı kısmıdır.

3) İç segment: Hücre içi organellerin bulunduğu ve metabolik olayların gerçekleştiği yerdir. (İki bölümden oluşmaktadır: elipsoid bölümü mitokondrinin olduğu ve dış segmente daha yakın olan kısımdır. Hücre gövdesine daha yakın olan miyoid bölüm, ribozom, golgi aparatı, vezikül ve vakuollerin bulunduğu iç bölümdür. Bu kısım protein sentezi ile ilişkilidir.)

4) Dış lif (gövdeyi iç segmente bağlar) + hücre gövdesi (nükleus neredeyse tamamını kaplar) + iç lif (rodlarda sferül ve konlarda pedinkül olarak adlandırılan özel sinaptik genişlemeler gösteren sonlanmalar) sinaptik ucu oluşturur.

5) Hücre gövdesi: Retinal pigment epiteli ile bağlantılı olan ve görme pigmentlerini içeren disklerin olduğu bölgedir.

6) Retinal pigment epiteli: Işık emiliminden sorumlu bileşeni içerir. Retinada iki farklı fotoreseptör hücre tipi vardır: koniler ve baziler hücreler. Basillerin rolü düşük ışık koşullarında performans göstermek iken, koniler parlak ışıkta işlev görmekten sorumludur. Fovea herhangi bir basil içermemesine rağmen, en yüksek koni konsantrasyonu ile karakterizedir.

İnsanlardaki koni pigmentleri, ışık spektrumunun üç özel bölümünde en yüksek emilim dalga boylarına sahiptir: 419 nm (mavi), 531 nm (yeşil) ve 558 nm (kırmızı). Koniler renklerin algılanmasında, ışığın görselleştirilmesinde ve net bir görüş elde edilmesinde çok önemli bir rol oynar. Koniler horizontal ve bipolar hücrelerin yanı sıra diğer koniler ve basiller ile sinaptik bağlantılar kurar. Konilerin toplam sayısı kabaca 6,5 milyondur. Basiller foveoladan 0,5 mm uzakta bulunur. En yüksek yoğunluklarına 5-6 mm mesafede ulaşırlar. Merkezden çevreye doğru gidildikçe koni sayısında belirgin bir azalma olur.

Basit konilerden daha uzun ve daha dardır. Basillerin çapı periferik retinada 25 mikrondur. Basillerin görevi, alacakaranlıkta ve karanlıkta görmeyi sağlamaktır. Bir basilde 6.000 ila 10.000 disk vardır. Bir ya da daha fazla bipolar hücre dentriti ve iki horizontal hücre dentriti ile sinaps yapmaya uygundur. Retinada yaklaşık 120 milyon

basil vardır. Koni ve basil hücrelerinin dış segmentleri mukopolisakkarid bir tabaka ile kaplıdır ve pigment epiteli ile temas halindedir.

2.2.11. Retina Pigment Epiteli (RPE)

Retina Pigment Epiteli, retina ile koroid arasında yer alan melanin ve lipofuskin bakımından zengin bir epitel tabakasıdır. 4-6 milyon hücreden oluşur. Hücreler tek sıra halinde dizilmiştir ve altıgen şeklindedir, periferde doğru düzleşir. Makula bölgesinde bu hücreler 10-14 µm çapındadır ve daha fazla sayıda melanozom içeren uzun bir yapıya sahiptir. Altıgen hücreler periferde gittikçe düzleşir. Bu hücreler arasında ZO adı verilen sıkı bağlantılar vardır. Bu özelliği ile ışığın koroidden geçişini engellerler.

Fundusun karakteristik görünümünü melanin pigmenti verir. Melanin granülleri de RPE tarafından sağlanmaktadır. Foveada bu granülleri içeren melanozomlar sayıca daha fazladır. Yaşla birlikte melanin yoğunluğunda azalma olduğu bilinmektedir.

Apikal bölgelerde bulunan parmak benzeri çıkıntılar fotoreseptörlerin dış taraflarını çevreleyerek aralarında herhangi bir bağlantı olmaksızın potansiyel boşluklar bırakır. Bu mevcut potansiyel boşluk, RPE'nin parmak benzeri çıkıntılarındaki aktif Na-K pompası ve negatif basınç sağlayan bazal membranlardaki bikarbonat klorür pompası tarafından oluşturulur. Ayrıca, RPE hücreleri arasında zonula okludens (ZO) ve zonula adherens (ZA) bağlantıları vardır.

Bu bağlantılar, koroidin damar ağı tabakası olan koryokapillaristeki hücre dışı sıvının retinanın altına geçmesini engelleyen "kan-retina bariyeri"ni oluşturur. Retina pigment epiteli tabakasının işlevleri şöyledir:

- 1) Dış kan-retina bariyeri oluşumu ve devamlılığı,
- 2) Isı transferi
- 3) İnterfotoreseptör matriks içeriğinin üretimi ve devamı,
- 4) Fotoreseptör dış segmentindeki vitamin A metabolizması,
- 5) Melanozomlarda depolanan melanin granülleri nedeniyle ışığı absorbe ederek ışık saçılmasını engellemesi,

6) Fotoresptör dış segmentlerinin fagositozu ve devamlılığı,

7) Konların dış segmentini saran bölgede metabolitlerin giriş-çıkışı ve koryokapillaristen bağlantılar yoluyla maddelerin aktif taşınması

2.2.12. Bruch Membranı

Bu membran, RPE'den sonra gelen ve koryokapillaris ile RPE arasında yer alan bir tabakadır. Ora serrataya kadar uzanmaktadır. Elektron mikroskopisinde beş tabakadan oluşur;

- RPE bazal laminası
- İ kollajen tabakası
- Kalın elastik lif bandı
- Dış kollajen tabakası
- Koryokapillarisin bazal laminası

Ortadaki elastik tabaka, kolajen dokusu açısından zengin olsa da gözeneklidir. Bu tabaka poröz olduğundan, sıvı ve metabolik artık birbirine geçebilir. Bruch membranı, birçok retinal hastalığın seyrinde grlebilen koroidal neovaskülarizasyonda kritik bir rol oynar.[28]

2.2.13. Retinal Vasküler Yapılar ve Kanlanması

Optik diskin yakınındaki büyük dallar hariç, retinada gerçek arter ve ven bulunmamaktadır. Anatomik olarak, retina arterleri u arterlerdir ve arteriovenöz anastomoz yapmazlar. Santral retinal ven (SRV) ve dalları, hem retina hem de koroid tabakalarının drenajını sağlar.[29]

Birim ağrılık başına düşen oksijen miktarı bakımından retina diğer dokulardan farklıdır. Bu metabolik dolaşımı gerçekleştirmek için iki farklı dolaşım sistemi vardır. İnternal karotid arterin ilk dalı olan oftalmik arter, gözü arteriyel olarak besler. Oftalmik arterden gelen santral retinal arter, retinanın i 2/3'n besler. Koroid, retinanın dış 1/3'n (fotoresptrler, pigment epiteli ve dış pleksiform ve nükleer

tabakalar) besler. Anatomik ve fizyolojik bağlantıları açısından birbirinden tamamen farklı sistemlerdir. Koroid dolaşımı daha hızlı ve değişkendir ve metabolitleri koroid ve çevre dokularda serbestçe taşır. Retina dolaşımı daha düşük akımlı olsa da daha fazla oksijen sağlar. Koroid dolaşımı hem besleme hem de soğutma işlevi görür. Otonom sinir sistemi retinanın kan damarlarını innerve etmez. Retina dolaşımı, özellikle CO₂ gibi metabolik ürün birikimi, pH değişiklikleri ve oksijenin gerekli olduğu durumlarda etkilenebilir.[29]

Retina, uterus içindeki gelişiminin dördüncü ayına kadar kan damarlarından yoksundur. Retinal damar sisteminin oluşumu, retinal gelişimin tamamlanmasını takiben intrauterin yaşamın dördüncü ayında, göz içinde bulunan hyaloid arterden kaynaklanarak başlar. Dolaşım sistemi papilladan başlar ve tek bir damar olarak vitreus içinden lensin arkasına doğru uzanır. Retinal damarlar retinadan kaynaklanır ve papilladan periferde doğru her yöne uzanır. Bu, hyaloid arterin çıkış yeri ve arterin etrafında hücre birikmesi yoluyla gerçekleşir. Küçük vasküler tomurcuklar daha sonra papilla etrafında büyür ve retinaya uzanır. Fetal gelişimin 6. ve 7. aylarında arterler, venler ve kapillerler derinleşme sürecine girer ve iç nükleer tabakaya doğru uzanarak ekvatora kadar ulaşır. Sekizinci ayda damarlar ora serrata'ya ulaşarak ilkel kılcal damar ağının oluşumunun tamamlandığını gösterir. Doğumdan sonraki üçüncü ayda, retinadaki kan damarlarının gelişimi bir yetişkininki ile aynı seviyeye ulaşır. Normal gözlerin %25'inde, diske yakın küçük bir bölge silioretinal arter tarafından beslenirken, ana retina dolaşımı merkezi retinal arter tarafından sağlanır.[29]

2.2.13.1.Arterler

Oftalmik arter, internal karotid arterden ayrıldıktan sonra optik kanalda ilerler. Optik sinirin alt ve dış yanından geçtikten sonra üstten çaprazlar, iç yana geçer ve dallanır. Santral retina arteri, globun 8–15 mm posteriorundan optik sinirin ortasından geçerek globa girer.[30] Lamina kribrozadan geçtikten sonra santral retinal arter retina içinde dallara ayrılır. Bu dallar genellikle sinir ağına uygun olarak dağılır. Santral retinal arter lamina kribrozadan geçtikten sonra internal elastik tabaka ve kas tabakasını kaybeder. Optik sinir başında SRV'in nazalindedir. Santral retinal arter, optik sinir başında santral retinal ven ile aynı düzeyde ya da önünde optik sinire penetre olur.

Optik sinir içindeki santral retinal arterin iç çapı 200 mikrondur ve duvar kalınlığı 35 mikrondur. Bu arter, diğer musküler arterler gibi musküler yapıya sahip olduğundan, vaskülitler ve plaklar nedeniyle kısmi veya tamamen tıkanabilir.

Arterioskleroz, arterin seyri boyunca hem glob içinde hem de optik sinir içinde bulunabilir. Bununla birlikte, hyalürinizasyon glob içindeki bölümlerinde daha yaygındır. Trombosit tıkaçına bağlı oklüzyona neden olabilen lamina kribroza bölgesi bir diğer darlık oluşturan bölgedir. Sinir lif tabakasında iç limitan membranın altında bulunan arterler genellikle venlerin üzerinde bulunur.

Retinal arterler, kılcal damarlar seviyesi dışında aralarında herhangi bir bağlantı bulunmayan uç arterlerdir.[30] Oftalmik arterin başlıca dalları arasında santral retinal arter, posterior siliyer arterler ve göz kaslarını besleyen dallar yer alır. Medial ve lateral arterler olmak üzere iki posterior siliyer arter vardır. Nadiren süperior posterior siliyer arter de görülebilir.[31] Posterior siliyer arterler birden fazla kısa posterior siliyer arter ve iki uzun posterior siliyer arterden oluşur. Posterior koriokapillaris kısa posterior siliyer arterlerden kan alırken, anterior koriokapillaris hem uzun posterior siliyer arterler hem de anterior siliyer arterler tarafından beslenir. Koroidal perfüzyon bölgesi, her bir posterior siliyer arter tarafından beslenen bölgeler arasındaki uzaysal genişlik ile belirlenir. Koroid vorteks venöz sistem tarafından drene edilir. Tipik olarak 4-7 (ortalama 6) majör damar vardır. Ekvatorial alan içindeki her alanda bir ya da iki tane bulunur. Vorteks venleri superior ve inferior orbital venlere boşalır, bunlar da kavernöz sinüs ve pterygoid pleksusa açılır. Tipik olarak, superior ve inferior orbital venler arasında kollateral bağlantılar mevcuttur.[32]

2.2.13.2.Venler

Optik sinir içindeki arterin temporalinde yer alan santral retinal ven, glob içerisinde 200 mikron giriş çapına ve 35 mikron duvar kalınlığına sahiptir. Yapının duvarı tek bir endotel hücre tabakasından, endotelyumun altında bir bağ dokusu tabakasından, media adı verilen bir orta tabakadan ve adventisya olarak bilinen ince bir dış tabakadan oluşur. Lamina kribrosa damar tıkanıklıklarının birincil yeridir. Bu bölgedeki retinal arter ve ven bağ dokusu tarafından sarılır ve ortak bir duvarı paylaşır. Lamina kribroza seviyesinde, her iki arterin merkezi lümeni bu noktada daralır. Bu bölgede arter ve ven arasındaki bağ dokusu anormal derecede kalınlaşarak venin sıkışmasına neden olur.

Bu sıkışma, arterde kan akışı azaldığında kan pıhtısı oluşumu için gerekli olan türbülansın gelişmesine yol açar. Optik diskte koroid ve retina dolaşimleri arasında anastomozlar mevcuttur. Santral retinal ven tıkanıklığı bu bağlantıların genişlemesine yol açar ve oftalmoskopik muayene sırasında optosiliyer şant olarak gözlenir. Perisitler, retina periferine doğru ilerledikçe damar duvarındaki kas hücrelerinin yerini alır. Perisitler, kas hücrelerinin aksine, kasılma yeteneğinden yoksundur. Sonuç olarak, kan viskozitesi azaldığında ya da yükseldiğinde venöz doluma katkıda bulunurlar.[33]

Arterler venlere göre daha yüzeysel seyreder ve venler eşlik ettikleri arterin çapından daha büyüktür. Tunika adventisya olarak bilinen çaprazlaşma bölgelerinde arter ve venler ortak bir kılıf ile sarılır.[33] Venler, arterler gibi periferde doğru daralır ve venül halini alırlar. Dallanmalar ikiye ayrılma şeklindedir. Arteriol ve venülün birbirine bağlanmasını sağlayan kapillerlerdir. Retinal venler santral retinal vene boşalır. Santral retinal ven drenajı ya süperior oftalmik ven yoluyla kavernöz sinüse ya da doğrudan kavernöz sinüse olur.

2.2.13.3.Kapillerler

Kapiller damarlar arter ve ven arasındaki bağlantıyı sağlar. 3 bölgede kapiller damarlar bulunmamaktadır:

- 1- Büyük ven ve arterlere komşu alanlar
- 2- Fovea santralindeki ortalama 0,5 mm'lik zon (foveal avasküler zon)
- 3- Ora serrata'nın 1,5 mm gerisindeki alan

Kılcal damar duvarı endotel hücreleri, perisitler ve bazal membrandan oluşan tek bir tabakadan oluşur. Endotel hücreleri sıkı bağlantılarla birbirine bağlanarak iç kan-retina bariyerini oluşturur. Aynı zamanda mitotik kapasiteleri, vasküler yaralanma sonrasında kan-retina bariyerinin yeniden düzenlenmesine yardımcı olmalarını sağlar. Kapiller ağ, afferent arterioller, efferent venüller ve bunların arasındaki kanallardan oluşur. Retinal dolaşım iki farklı kapiller ağdan oluşur: iç nükleer tabakada bulunan derin kapillerler ve sinir lifleri ile ganglion hücre tabakaları arasında yer alan yüzeysel kapillerler. Kapiller pleksustaki katman sayısı retina boyunca değişir. Arka kutupta,

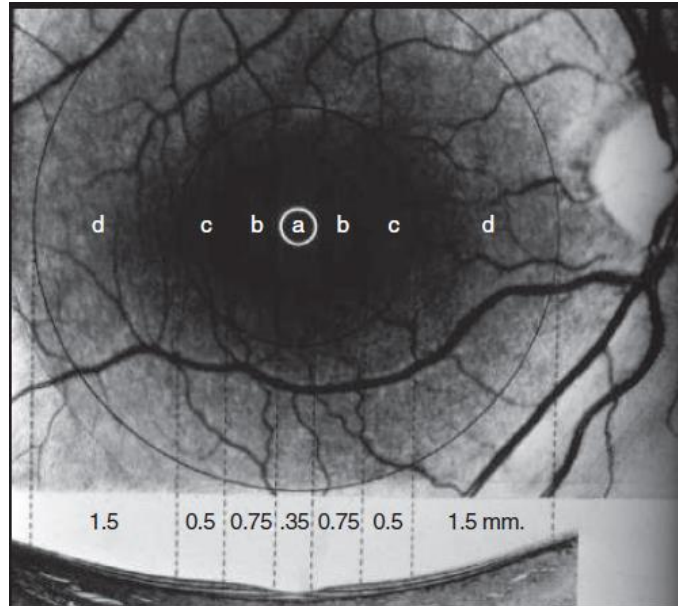
laminer bir ağ şeklinde düzenlenmiş üç kat retinal kapiller vardır. Ancak periferik retinada sadece tek bir retinal kılcal damar tabakası vardır ve bu retinanın kalınlığı ile doğru orantılıdır.

2.2.14.Makula

Anatomik olarak optik diskin temporalinde üst ve alt temporal damar arkaları içerisinde kalan bölgeye denir. Ortalama çapı 4,5-5,5 mm'dir. Makula merkezindeki 1,5 mm bölgeye fovea denir. Foveadaki ikinci ve üçüncü nöronlar dışa doğru uzanarak 22 derecelik bir açılma oluşturur. Fovea, sinir lifi, gangliyon hücre ve iç pleksiform tabaka içermezken, kon ve Müller hücreleri açısından zengindir.

Foveola ise makulanın merkezinde yer alan 350 mikron çapındaki bölgedir. Foveola merkezine ise umbo denir ve en keskin görmeyi bu bölge sağlamaktadır.

Parafovea, foveayı çevreleyen 500 mikron genişliğindeki dairesel bölgedir. Bu bölgede gangliyon hücre tabakası 4-6 sıra halinde, bipolar hücre tabakası ise 7-11 sıra şeklinde dizilim gösterir, bu haliyle genel olarak retinanın normal anatomik yapısıyla uyum halindedir. Perifoveal bölge ise makulanın periferik alanını kapsayan, parafoveal bölgeyi çevreleyen 1500 mikron genişliğindeki alandır.[34]



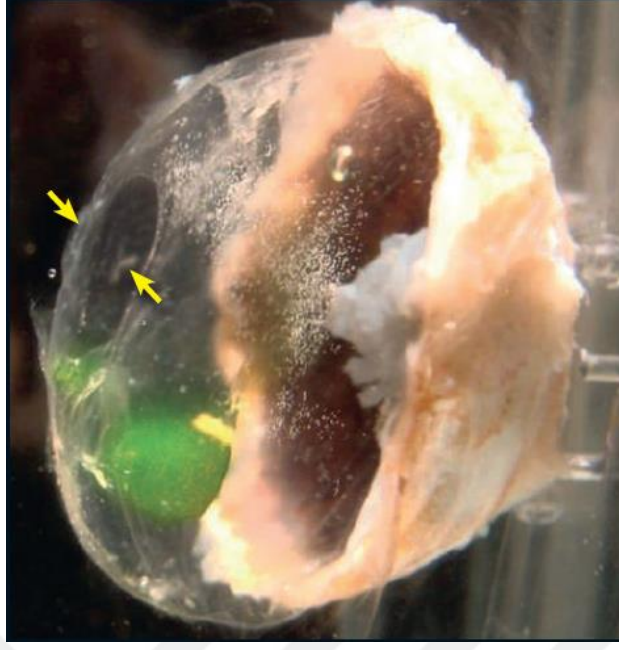
Şekil 2. 2: Makula fundus görüntüsü (a) foveola, (b) fovea, (c) parafovea, and (d) perifovea

2.2.15.Vitreus

Gözün en fazla hacim kaplayan kısmıdır. Lens, siliyer cisim ve retina arasında hem mekanik hem de metabolik olarak fonksiyon gösteren yapıdır. Globun yaklaşık %80'ini oluşturur. Oküler yapılar için hem saydam bir ortam oluşturması hem de metabolik maddelerin geçişini sağlamaktadır. Periferde vitreus yüzeyi lens arka kapsülü ile bağlantılıdır ve yaşla birlikte bu bağlantılar zayıflar. Lens ve vitreus arasında potansiyel bir boşluk bulunmaktadır, bu boşluk Berger'in retrolental mesafesi olarak bilinir. Vitreus bazında ve optik disk başında retina ile vitreus arasındaki bağlantılar oldukça güçlüdür. [35]

Vitreusu; vitreus tabanı, kor vitreus ve kortikal vitreus oluşturmaktadır. Vitreus tabanı adezyonun çok yoğun olduğu kısımdır. Ora serratanın önünde üç boyutlu bir yapıdır. Kortikal vitreus, özellikle yoğun kollajen lifler içeren periferik vitreusun oluşturduğu kısımdır. Anterior kortikal vitreus, vitreus tabanının önünde bulunan, öne ve içe doğru yönelen fibrillerden oluşur. Tersine, arka kortikal vitreus arkaya doğru yönlendirilmiş fibrillerden oluşur. Kor vitreus vitreusun en büyük kısmını oluşturan, retina ile doğrudan bağlantısı olmayan bölgedir.[34]

Vitreusun yaklaşık %99'u sudur. Kollajen ve diğer proteinler kalan kısmı oluşturur. Diğer oküler yapılardan farklı olarak esas kollajen, tip II kollajendir. Kollajenin yanı sıra hyaluronik asit de önemli bir vitreus sıvı bileşenidir. Kortikal vitreusta en fazla, vitreus merkezinde ise en az bulunur. Vitreusun stabilizasyonunu sağlamakla birlikte, saydamlığına ve viskoelastisitesine de katkıda bulunur. Savunma elemanı olarak en sık mononükleer fagositler görev almaktadır. C vitamini ise serum düzeyinden daha fazladır. [28] Vitreus ile optik sinir başı arasındaki bağlantı yaşla birlikte azalmaktadır ve tamamen ayrılmasıyla total arka vitreus dekolmanı oluşabilir, bu ayrılmayla oluşan optik sinir başındaki sirküler vitreus zonuna, 'Weiss halkası' denir.[36]



Şekil 2. 3: Vitreus

2.2.16.Koroid ve Tabakaları

Koroid, önde ora serrata'dan arkada optik sinire kadar uzanan pigmentli bir dokudur. Anatomik açıdan bakıldığında, anatomik olarak önde iris ve ortada siliyer cisim ile bağlantılı olan uveal yapının arka tabakasını oluşturur. Koroid, retinadan skleraya uzanan Bruch membranı, koryokapillaris, orta boy koroid damarları ve büyük koroid damarlarından oluşur. Doku, yüksek kan akışına neden olan farklı vasküler mimarisi nedeniyle önemlidir.[37]

Koroid dokusu retinanın işleyişinde çok önemli bir rol oynar. Koroiddeki kan akışı perfüzyon tarafından belirlenir ve basınç ve kan damarlarının büyüklüğü gibi faktörlerden etkilenir. [38] Koroiddeki kan akışının bozulması, fotoreseptör hücrelerinin işleyişinin bozulmasına ve retinadaki hücrelerin nihai ölümüne yol açar.[39]

2.3.Diyabetik Retinopati

Diabetes Mellitus enerji metabolizmasının en sık görülen bozukluğudur. Tip 2 diyabet tüm hastaların yaklaşık %90'ını oluşturur ve geri kalanların çoğunda tip 1 diyabet vardır. Glisemik kontrol bu hastalar için kritik öneme sahiptir çünkü zayıf kontrol zamanla mikrovasküler komplikasyonların gelişmesine yol açar. Mikrovasküler komplikasyonlar küçük kan damarlarını etkiler ve nefropati, nöropati ve retinopatiyi içerir. Amerika Birleşik Devletleri'nde diyabet hastalarının %57,9'unda bir veya daha fazla diyabet komplikasyonu vardır ve %14,3'ünde üç veya daha fazla diyabet komplikasyonu vardır.[40]

Diyabetik nefropati 24 saatlik idrarda >300 mg/gün protein atılımının varlığı olarak tanımlanır. Aşkar nefropati, böbrek fonksiyonunda ilerleyici bir azalma ile sonuçlanan ve son dönem böbrek hastalığına yol açan bir durumdur. Nöropati, sinir fonksiyon bozukluğu ile karakterize edilen bir grup durumdur. Durum etkilenen sinirlere göre sınıflandırılır. Nöropatinin sınıflandırılması fokal, yaygın, duysal, motor ve otonomik nöropatiyi içerir. Retinopati, proliferatif olmayan retinopati ve proliferatif retinopati olarak ikiye ayrılır. Proliferatif olmayan retinopati, mikroanevrizmaların, venöz halkaların, retinal kanamaların, sert eksüdaların ve yumuşak eksüdaların gelişimi ile karakterize edilir. Proliferatif retinopati, vitreus kanaması olsun veya olmasın yeni kan damarlarının varlığı olarak tanımlanır.

2.3.1.Retinopati Prevalansı

Tip 1 diyabetli hastaların %13'ünde 5 yılda, %90'ında 10-15 yılda retinopati görülür. Tip 1 diyabetli kişilerin %25'inde 15 yıl sonra proliferatif retinopati gelişir. İnsülinle tedavi edilen tip 2 diyabetli hastalarda 5 yıl sonra retinopati prevalansı %40'tır ve oral hipoglisemik ajanlarla tedavi edilirse bu oran %24'tür. 15 ila 19 yıllık diyabetten sonra prevalans sırasıyla %84 ve %53'e çıkmaktadır. Proliferatif retinopati, tip 2 hastaların %2'sinde tanıdan sonraki 5 yıl içinde, %25'inde ise 25 yıl veya daha uzun süre sonra ortaya çıkar.[41]

2.3.2.Epidemiyoloji

Dünya çapında diyabet prevalansı her geçen gün artmaktadır. Nüfus artışı, yaşlanma, sedanter yaşam tarzı ve obezite, artışın en önemli nedenleridir.[42]

Dünya çapında yaklaşık 200 ila 300 milyon insan etkilenmektedir.[43] 2010 yılında Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II) ülkemizde yapılan en kapsamlı araştırmadır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, ülkemizde 20 yaş üstü bireyler arasında DM prevalansı %13.7'dir.[44]

Diyabet, küresel nüfusun yaklaşık %6'sında görülmektedir. DM hastalarının çoğunluğu, yani %85'i insüline bağımlı olmayan tip 2 diyabete sahipken, geri kalan %15'i insüline bağımlı tip 1 diyabete sahiptir. Otuz beş araştırmanın kapsamlı bir analizine göre, DRP'nin küresel prevalansı %34,6 olarak bulunmuştur. Buna ek olarak, görmeyi tehdit eden DRP prevalansı %10,2, DMÖ prevalansı ise %7,5 olarak bulunmuştur.[45]

DRP şiddeti daha yüksek DMÖ oluşumu ile ilişkili olduğu ve retinopatinin şiddeti kötüleştikçe DMÖ olasılığının arttığı gösterilmiştir. Makula ödemi prevalansı hafif DRP vakalarında %3, orta-şiddetli proliferatif olmayan DRP vakalarında %38 ve proliferatif DRP vakalarında %71'dir.

Tip I diyabeti 10 yıldan uzun süredir devam eden hastaların neredeyse %90'ında bir noktada diyabetik retinopati görülürken, yaklaşık %20'sinde DMÖ görülmüştür. Tip II diyabeti 10 yıldan uzun süredir devam eden hastalar arasında bu oranlar sırasıyla %60 ve %14'tür.[46]

Diyabetik Retinopati Epidemiyoloji Araştırma Grubu'nun Türkiye'de yürüttüğü bir çalışmada, diyabetik hastalar arasında DMÖ prevalansı %14,2 olarak bulunmuştur.[44]

2.3.2.Risk Faktörleri

Risk faktörleri iki kategoriye ayrılabilir: değiştirilebilir ve değiştirilemez.

2.3.2.1.Değiştirilebilir faktörler:

Araştırmalar, DM'li hastaların kan şekeri düzeylerinin titiz bir şekilde yönetilmesi ve izlenmesine bağlı kaldıklarında mikrovasküler sorunların ortaya çıkmasının azaldığını göstermiştir. Dahası, bu koruyucu etki tedavinin kesilmesinden sonra bile devam etmektedir. Hiperglisemi, hem DRP hem de DMÖ için birincil kontrol edilebilir risk faktörüdür. Hiperglisemi, ileri glikasyon son ürünlerinin ve serbest oksijen radikallerinin birikmesine neden olarak hücrel süreçleri bozar. DRP gelişiminde önemli bir belirleyici olarak kabul edilmektedir. Oksidatif stres hücrel instabiliteye ve apoptoza yol açar.[47]

Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması, tip 2 diabetes mellitus tanısı yeni konmuş 3867 bireyin randomize kontrollü bir çalışmada değerlendirilmesini içermektedir. Kan glukozu regüle edilen grup, geleneksel gruba kıyasla DRP ilerleme hızında %21 ve lazer fotokoagülasyon tedavisi (LFK) gereksiniminde %29 azalma sergilemiştir. Çalışma, HbA1c seviyelerindeki %1'lik düşüş ile DRP oluşumunda %40, görmeyi tehdit eden DRP'de %25, LFK ihtiyacında %25 ve körlük oranında %15 azalma arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu ortaya koymuştur.[48, 49]

Araştırmalar, sistemik kan basıncı yönetiminin DRP gelişimini ve buna bağlı sonuçları etkili bir şekilde azalttığını göstermiştir. Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması, hedef kan basıncı 140/90 mmHg'nin altında olan hastalarda DRP ilerlemesinde %35 ve görme kaybında %47 azalma olduğunu ortaya koymuştur.[50]

Kanıtlar, yüksek kolesterol ve lipid seviyelerinin makulada eksüda gelişimini uyardığını göstermektedir. Tersine, kan lipid seviyeleri kontrol edildiğinde, makuladaki eksudasyon azalır. Bir meta-analiz, lipid düşürücü ilaçların DRP ilerlemesini yavaşatabileceğini ve DMÖ oluşumunu azaltabileceğini göstermiştir. Bununla birlikte, görme keskinliği veya sert eksüda oluşumu üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir.

Nefropati ile retinopati oluşumu arasında kanıtlanmış bir korelasyon vardır. Araştırmalar, nefropatisi olan diyabetik bireylerin yaklaşık %50'sinde 5 yıl içinde DRP geliştiğini ve bu oranın 12 yıllık bir süre içinde %75'e yükseldiğini göstermiştir.[51]

2.3.2.2.Değiştirilemeyen faktörler

DM süresi, değiştirilemeyen risk değişkenleri arasında birincil belirleyicidir. Çalışma, DM süresi uzadıkça DRP oluşumunun ve ilerlemesinin arttığını ortaya koymuştur. WESDR grubunun 10 yıllık ve 25 yıllık sonuçları incelendiğinde, DRP ve DMÖ oluşumunda artışa ve retinopatinin ilerlemesine neden olduğu görölmektedir.[41]

Değiştirilemeyen risk etmenleri arasında cinsiyet, genetik özellikler, ırk, etnik köken, ergenlik ve hamilelik yer almaktadır.

Araştırmalar, hamilelik sırasında diyabetik retinopatinin ilerlemesinde 2,3 kat artış olduğunu göstermiştir. Bu değişikliklerin geçici olduğu ve hamilelikten sonra azaldığı belgelenmiştir. Bir çalışma, DRP şiddetinin hamile olan ve olmayan DM hastaları arasında benzer olduğunu bulmuştur.[52]

Genetik (RAGE; VEGF; PPAR-delta; İCAM-1; ENPP 1; eNOS) negatif veya pozitif risk faktörü olarak önemlidir.[53, 54]

2.3.2.Diyabetik Retinopati Patogenezi

Perisit azalması DRP'nin ilk ve oldukça ayırt edici bir göstergesidir. Cogan, Kuwabara ve ark. bu keşfi ilk olarak diyabetik bireylerden elde edilen tripsinle sindirilmiş retinal vasküler yapıların analizini takiben bildirmişlerdir.[55, 56]

Perisitler, mikrovasküler otoreğulasyon süreci üzerinde önemli bir etkiye sahip olan kontraktıl özelliklere sahip hücrelerdir.[57] Perisitlerin yokluğu, kan damarlarındaki hücreler arasındaki bağlantılarda değişikliklere ve kan-retina bariyerinin bozulmasına yol açar. Bu etkiler, klinik muayene sırasında görölebilen damarlarda gözle görölür genişleme ve şişkinlik oluşumuna yol açar. Hücreler arası bağlantıların bozulması endotel hücrelerinin büyümesini de uyarak mikroanevrizmaların oluşmasına neden olur.[58] Perisit azalmasının DRP'nin ilerlemesinde önemli bir rol oynadığı düşünölmektedir. Bununla birlikte, diyabetik periferik nöropatide perisit kaybının meydana geldiği ve bunun nöronal iskemi ile sonuçlandığı da gözlemlenmiştir.[59]

Hipergliseminin perisit yıkımını indüklediği kesin mekanizma büyük ölçüde tanımlanamamıştır. İki temel hipotez aldoz redüktaz yolu ve trombosit kaynaklı

büyüme faktörü beta (PDGF-b) ile ilişkilidir. Akagi ve ark., insan retina örneklerinde aldoz redüktaz enziminin lokalizasyonunu belirlemek için immünohistokimyasal teknikler kullanmıştır. Bulguları, enzimin özellikle retinal kapiller perisitlerde bulunduğunu, ancak endotelial hücrelerde bulunmadığını ortaya koymuştur.[60] Sonuçlar, DRP ve diyabetle ilişkili diğer mikrovasküler sorunlarda bulunan kapiller perisitlerin özel olarak azalmasıyla uyumludur.[61]

PDGF-b'nin çeşitli doku ve organların kanlanması perisitlerin görev almasında kritik öneme sahip olduğu bulunmuştur.[62] Endotel hücrelerinin PDGF-b'yi eksprese ettiği belgelenmiştir ve in vitro perisitlerin PDGF-b reseptörlerini eksprese ettiği ve PDGF-b'ye yanıt verdiği bilinmektedir.[63-68] Lindahl ve ark. PDGF-b eksikliği olan fare modelinde, anjiyogenez sırasında gelişen kılcal damarlarda perisitlerin gelişemediğini bildirmiştir.[69]

PDGF-b ve PDGF reseptör-b (PDGFR-b) eksikliği olan fareler kullanılarak yapılan sonraki çalışmalarda, perisit öncüllerinde PDGF-b/PDGFR-bağımsız indüksiyonu gerçekleşebilse de, perisitlerin genişlemesinin sağlam bir PDGF-b/PDGFR-b parakrin sinyal yoluna bağlı olduğu bulunmuştur.[70]

Kılcal bazal membranların kalınlaşması DRP'de iyi belgelenmiş bir bulgudur ve elektron mikroskopunda (EM) görülebilir. Bazal membran kalınlaşmasına yol açan biyokimyasal mekanizma halen bilinmemektedir, ancak çalışmalar aldoz redüktaz ve sorbitol yolunun rol oynadığını göstermektedir.[71-74]

Bununla birlikte, diyabetik ve galaktozemik sıçanlarda böbrek glomerüllerinin bazal membran kalınlaşmasının aldoz redüktaz inhibitörleri tarafından engellenmediğinin gözlemlenmesi, aldoz redüktaz yolunun birincil patolojik mekanizma olduğu konusunda şüphe uyandırmakta ve bazal membran kalınlaşmasının ikincil bir nonspesifik yanıt olabileceğini düşündürmektedir.[75] Bazal membran kolajeninin enzimatik ve nonenzimatik süreçlerle glikasyonu, bazal membran kalınlaşmasında rol oynayan bir başka mekanizma olabilir.[76, 77]

Retina kapiller ağının hücresel elemanlarının tamamen kaybı, DRP ve diğer mikrovasküler retinopatilerde ilerlemiş bir mikrovasküler lezyon olarak gelişebilir. Enükle edilmiş ve otopsi yapılmış gözlerde floresan anjiyogramları ile

klınıkopatolojik korelasyonlarda, en klee edilmiş gözün retinal vasküler sindirimleri, anjiyografide perfüzyon olmayan bölgeler olarak göründükleri için aselüler kılcal damarların işlevsiz olduğunu gösterdi.[78] Kılcal damarların aselüler hale gelmesinin mekanizması bilinmemektedir ve diyabette, deneysel diyabette veya hayvan modellerinde galaktozemide görülebilmektedir.

Kan-retina bariyerinin bozulması, diyabetli hastalarda görme kaybının önde gelen nedeni olan maküla ödeminin gelişmesine yol açan DRP'nin önemli bir patofizyolojik özelliğidir. Bu bariyerin işlevini değiştiren mekanizmalardan biri, vasküler endotelyal hücre uzantıları arasındaki sıkı bağlantıların açılmasını içerir.[79, 80] Zonula okludens olarak da bilinen bu sıkı bağlantılar, elektron mikroskobunda iki dış ve bir merkezi elektron yoğun tabakadan oluşan ve iki "kaynaşmış" plazma membranı görünümü veren pentalaminar bir yapı olarak görünür.

VEGF, i  kan-retina bariyerinin bozulmasında önemli bir rol oynamaktadır. Neovaskülarizasyonu teşvik etmedeki iyi belgelenmiş rolünün keşfinden önce, VEGF'nin damarların geçirgenliğini artırdığı bulunmuştur.[81] VEGF'nin iç kan-retina bariyerinin bozulmasına yol açtığı mekanizma, endotelyal hücre sıkı bağlantılarında değişikliğin sonucu gibi görünmektedir. Sıçanlarda VEGF'nin intravitreal enjeksiyonu serbest radikal nitrik oksit üretimini artırmış ve ZO-1'in fosforilasyonuna yol açmıştır.[82, 83]

Retinal vasküler geçirgenliği teşvik eden bir diğer faktör de kallikrein-kinin sistemidir. İlerlemiş DRP hastalarının vitr z nde yapılan proteonomik çalışmalar, plazma kallikreini, faktör XII ve kininojen dahil olmak üzere kallikrein-kinin sisteminin bileşenlerini tanımlamıştır.[84, 85]

Kemirgen modellerinde, vitr zde plazma kallikreininin aktivasyonunun retinal vasküler geçirgenliği artırdığı bulunmuştur.[86] Benzer şekilde, kallikrein-kinin sisteminin inhibisyonu diyabet ve hipertansiyonun neden olduğu retinal vasküler sızıntıyı azaltır.[87] Kallikrein-kinin sisteminin vasküler geçirgenliği teşvik ettiği mekanizma muhtemelen bradikinin içerir. Bradikinin, nitrik oksit aracılığıyla retinal arteriyollerin vazorelaksasyonunu indükler.[88] İntravenöz bradikinin infüzyonu retinal arteriyol ve venüllerin dilatasyonuyla sonuçlanır, bu etki indometazin ve siklooksijenaz-2 seçici inhibitörü nimesulid ile azaltılır.[89] Bradikinin aynı zamanda

glia ve nöronlar üzerinde doğrudan etkisi olan bir nöropeptittir, bu da kan akışını ve vasküler geçirgenliği etkileyen vazoaktif faktörleri salgılayabilir.[90]

DRP'nin farklı evrelerinde kronik inflamasyon olduğu çeşitli çalışmalarda tespit edilmiştir. Lökostaz, DRP'nin erken evresinde etyopatogeneizde önemli kabul edilmiştir. Adezyon moleküllerinin aracılık ettiği lökosit-endotel yapışması, diyabette lökostaz ile ilişkilendirilmiştir. Diyabetik hastalarda lökosit adezyonunun arttığı ve lökosit b2-integrinleri, CD11 ve CD18'in ekspresyonunun, intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1) ve selektinler (E-selektin) gibi endotel hücre adezyon moleküllerinin de artmış olduğu gösterilmiştir.[91, 92]

Retina nörodejenerasyonu, DRP progresyonunda erken evrede meydana gelen değişikliklerdendir. Diyabetik hayvanlarda retina nöronlarında bölünmüş kaspaz-3, Bax ve Fas gibi proapoptotik moleküllerde upregülasyon olduğu gösterilmiştir. Mitokondriyal disfonksiyonda, DRP'de retinal dejenerasyonla ilişkilendirilmiştir. Mitokondriyal hasarın yanında, diyabetin neden olduğu retina dejenerasyonunda oksidatif stresin rolü de araştırılmaktadır.[93, 94]

2.3.3.Diyabetik Retinopatide Klinik Bulgular

Erken DRP tipik olarak fark edilebilir semptomlardan yoksundur. Oftalmoskopi ile gözlemlenebilen retinal mikrovasküler değişiklikler genellikle DM başladıktan birkaç yıl sonra ortaya çıkar. Şu anda tanı yalnızca düzenli bir oftalmolojik muayene ile konulabilmektedir. İleri evrelerdeki hastalar bulanık görme, uçuşan noktalar ve distorsiyon ile karakterize görme bozukluğu yaşadıklarını bildirmektedir. İnceleme sonucunda gözlemlenen bulgular aşağıdaki gibidir:

1)Mikroanevrizmalar: Klinik olarak oftalmoskopi yoluyla 25 ila 100 mm çapında koyu kırmızı noktalar olarak tanımlanan mikroanevrizmalar genellikle diyabetik retinopatinin ilk görünür belirtisidir. NPDRP'nin ayırt edici özelliğidir, ancak retinal ven tıkanıklığı ve radyasyon retinopatisi gibi diğer retinal vasküler hastalıklarda da görülürler ve bazen normal yaşlanan yetişkinlerde de görülebilirler. Zaman içinde, hasarlı retinal kapillerlerin endotel hücreleri ve perisitlerden yoksun "hayalet" damarlara dönüşebilmesi gibi, bazen aselüler hale gelirler. Mikroanevrizma oluşum

mekanizması bilinmemektedir. Olası katkıda bulunan faktörler arasında nöronlar, glial hücreler ve endotel hücreleri üzerindeki metabolik etkilerden kaynaklanan retinal mikroçevredeki değişiklikler; endotel hücreleri ve lökositler arasındaki değişen etkileşimlerden kaynaklanan lökostaza ikincil endotel hücre hasarı; endotel hücrelerinin proliferatif ve antiproliferatif faktörler arasındaki değişen dengeye tepkisi; kapiller duvardaki yapısal değişiklikler (perisit kaybı gibi); veya intralüminal basınçta artış yer alır. Oftalmoskopi veya anjiyografi ile görüntülenen mikroanevrizmalar genellikle zaman içinde ortaya çıkar ve kaybolur, ancak bazıları yıllarca sabit bir görünüm korur. Mikroanevrizmaların tek başına varlığı - diyabetik retinopatinin diğer özelliklerinin yokluğunda - normal görme ile uyumludur. Ancak mikroanevrizmaların sayısı arttıkça retinopatinin ilerleme riski de artmaktadır.[95-97]

2)Hemorajiler: NPDRP'deki intraretinal hemorajilerin görünümü, diğer retina hastalıklarında olduğu gibi değişkendir. Nokta nokta hemorajiler tipik olarak küçüktür ve keskin sınırları vardır ve bazen oftalmoskopide mikroanevrizmalardan ayırt edilemezler. Alev hemorajileri daha büyük olabilir ve sinir lifi tabakasındaki konumlarının bir sonucu olarak ince kenarlar gösterebilir. İntraretinal hemorajiler Floresein anjiyografide (FA) hipofloresan görünür ve altta yatan koroidden gelen normal floresanı bloke eder; sonuç olarak FA mikroanevrizmalar ve hemorajiler arasında hazır bir ayırım sunar. İntraretinal hemorajiler arka kutupta ve daha periferik retinada bulunabilir ve sıklıkla haftalar veya aylar içinde ortaya çıkıp kaybolurlar. Optik disk üzerindeki kanamalar diyabetik retinopati için tipik değildir ve neovaskülarizasyon veya optik sinir başını etkileyen komorbid bir durum için şüphe uyandırmalıdır. Retinanın bir sektörü ile diğeri arasında hemoraji yoğunluğunda değişkenlik yaygındır, ancak çarpıcı asimetri bazen retinal ven dal tıkanıklığı gibi üst üste binen bir süreci düşündürür.

3)Sert Eksüda: Sert eksüdalar oftalmoskopide retina içinde keskin sınırlı sarı-beyaz birikintiler olarak görülebilir. OKT çizgi taramalarında retina içinde hiperreflektif odaklar olarak görülebilirler. Stereoskopik görüntüleme ile retinanın dışında bulunan drusenlerden kolayca ayırt edilebilirler. Sert eksüdalar genellikle ödemli ve ödemsiz retina arasındaki sınırdan dağılır. Mikroanevrizma kümesi gibi belirgin vasküler hiperpermeabilite alanlarının etrafında dairesel bir halka oluşturabilirler. Maküler kalınlaşma ile birlikte arka kutupta oluşma eğilimindedirler, ancak bazen daha

periferik retinada küçük koleksiyonlar mevcuttur. FA'da hipofloresandırlar ve altta yatan koroidal floresanı bloke ederler. Sert eksüdalar aylar veya yıllar içinde ortaya çıkıp kaybolabilir. Şiddetli olduğunda, organizasyona uğrayabilir ve subretinal fibrozise neden olabilirler.

4) Cotton Wool Spot: Retinanın sinir lifi tabakasını etkileyen göreceli iskemi yamaları, oftalmoskopide, iç retinada yer alan ince sınırları olan küçük beyaz lekeler olarak görülebilir. FA'da hipofloresandırlar ve altta yatan koroidal floresanı bloke ederler.

5) Vasküler Değişiklikler: Büyük retinal damarlar, ilerlemiş retinopati durumunda görünümsel değişiklikler sergileyebilir. Arterioller ince veya beyaz görünebilir. Venüller dilate ve kıvrımlı görünebilir. Venöz looping bazen mevcuttur. Venöz boncuklanma, damar cidarında lokalize değişim alanlarından oluşur ve göreceli genişleme ve daralma bölgeleri olarak görülebilir.

Intraretinal mikrovasküler anomali (İRMA), normalde oftalmoskopide görülemeyecek kadar küçük olan retinal damarlar arasında dilate ve kıvrımlı retinal vaskülatür segmentleri olarak görülür. Genellikle oftalmoskopide ekstraretinal neovaskülarizasyondan kolayca ayırt edilebilirler. FA'da arteriyovenöz geçiş fazı sırasında hiperfloresan görünürler, daha sonraki fazlarda sızıntı yapabilirler ve genellikle kapiller nonperfüzyon alanlarının sınırlarında bulunurlar. Aylarca veya yıllarca devam edebilirler. Nadir durumlarda, oftalmoskopide çok az görülebilen altta yatan derin mikrovasküler değişikliklere rağmen, intraretinal kanamalar, venöz anormallikler ve İRMA gibi şiddetli Non Proliferatif Diyabetik Retinopatinin tipik lezyonları seyrek olabilir veya hiç olmayabilir. Retinanın bu tür "özelliksiz" alanları yaygın olduğunda, hastalığın ciddiyetini gizleyebilir. Dikkatli oftalmoskopi genellikle arteriyoler daralma ve kılıflanma, normal damar işaretlerinin yokluğu ve ileri retinopati için yüksek risk altındaki bir gözde retinal incelme gibi ciddi retinal iskemi belirtilerini ortaya çıkarır. FA gerektiğinde klinik şüpheyi doğrulayabilir ve karakteristik olarak özelliksiz retina alanlarında yaygın kapiller nonperfüzyonu ortaya çıkarır.

2.3.4.Diyabeti Retinopati Sınıflaması

Diyabetik retinopati, görme bozukluğuna yol açan diyabetin kronik bir sonucudur. Retinanın yapısında değişikliklere ve küçük kan damarlarında komplikasyonlara yol açar. Günümüzde en yaygın kullanılan sınıflandırma yöntemi, 1991 yılında Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışma Grubu (ETDRS) tarafından bildirildiği üzere, stereoskopik renkli fundus resimlerinin derecelendirilmesidir.[98] ETDRS sınıflandırması ayrıca lezyonların şiddetine bağlı olarak diyabetik retinopatinin ilerleme riskini de değerlendiriyordu. Kullanımıyla ilgili zorluklar göz önüne alındığında, kullanılan güncel sınıflandırma 2003 yılında oluşturulan Uluslararası Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Maküler Ödem Şiddet Ölçeğidir.

2.3.4.1.Non-proliferatif diyabetik retinopati (NPDRP)

Lezyonlar ciddiyetlerine göre dört gruba ayrılır: hafif, orta, şiddetli ve çok şiddetli.

1)Hafif NPDRP: Bu, yalnızca mikroanevrizmaların varlığı ile karakterize edilen retinopatinin erken evresini temsil eder. Bu gözlerde proliferatif diyabetik retinopati görülme sıklığı 1 yıl içinde %5 ve 5 yıl içinde %15'tir. Yıllık takip yeterli kabul edilmektedir.

2)Orta NPDRP: Hafif proliferatif olmayan diyabetik retinopati anormalliklerine ek olarak, noktasal ve yamalı kanamalar, ikiden az kadranda venöz boncuklanma ve hem yumuşak hem de sert eksudaların varlığı görülebilir. Proliferatif diyabetik retinopati gelişme olasılığının bir yıl içinde yaklaşık %16, beş yıl içinde ise %33 olduğu gösterilmiştir. Bu aşamadaki hastaların, artan risk nedeniyle her 6 ayda bir takip edilmeleri tavsiye edilmektedir.[99]

3)Ağır NPDRP: Bulgular arasında dört kadranın tümünde kanama, mikroanevrizma, venöz boncuklanma, en az iki kadranda yumuşak eksüda ve en az bir kadranda intraretinal mikrovasküler anormallikler yer almaktadır. Bir yıllık süre içinde proliferatif diyabetik retinopatiye ilerleme olasılığının %45-75 civarında olduğu gösterilmiştir. Bu aşamadaki hastalar, proliferatif diyabetik retinopatiye ilerleme olasılığının yüksek olması nedeniyle her 2-4 ayda bir izlenmelidir.[99, 100]

4)Çok ağır (şiddetli) NPDRP: Proliferatif olmayan diyabetik retinopatinin en az iki ciddi bulgusunun varlığının gerekli olduğu görülmüştür. Neovaskülarizasyon henüz oluşmamıştır, ancak bir yıl içinde proliferatif diyabetik retinopati gelişme olasılığı %75'tir. Düzenli olarak 2-3 ay aralıklarla izlenmelidir. Panretinal lazer fotokoagülasyon düşünülebilir.

2.3.4.2.Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDRP)

Retinanın, optik diskin, vitreusun veya irisin neovaskülarizasyonu ile karakterizedir. Vitreus ya da preretinal hemoraji de PDRP göstergesidir.

1)Erken PDRP: Retina yüzeyinin herhangi bir kısmında meydana gelen neovaskülarizasyon, disk çapının 1/3'ünden daha küçük NVE veya ODNV varlığı ile tanımlanır.

2)Yüksek riskli PDRP: Disk çapının üçte birini aşan disk üzerinde neovaskülarizasyon (NVD), preretinal hemoraji veya vitreal hemoraji ile birlikte disk çapının üçte birinden daha küçük NVD veya preretinal hemoraji veya vitreusta hemoraji ile birlikte başka yerde yeni damarlar (NVE).

3)İleri PDRP: Bu, proliferatif diyabetik retinopatinin en aşırı belirtisidir. Neovaskülarizasyona artık fibröz doku gelişimi ve membran oluşumu eşlik eder.

Tablo2. 1: Diyabetik retinopati sınıflaması

Diyabetik Retinopati(DRP)	Bulgular
Hafif NPDRP	En az bir mikroanevrizma VE daha şiddetli DRP için kriterlerin karşılanmaması
Orta NPDRP	Hemorajiler ve mikroanevrizmalar ve/veya cotton wool spot, venöz boncuklanma olmalı ancak daha şiddetli DRP için kriterlerin karşılanmaması
Şiddetli NPDRP	4-2-1 kuralı olarak bilinen bulgulardan biri, gözün dört kadranında da ciddi intraretinal kanamalar ve mikroanevrizmalar, en az iki kadranda venöz boncuklanma ve neovaskülarizasyon (NV) olmaksızın en az bir kadranda intraretinal mikrovasküler anormalliklerin (İRMA) varlığını içerir.
Erken PDRP	Yeni damarlar VE yüksek riskli PDRP kriterleri karşılanmadı.
Yüksek Riskli PDRP	Optik disk üzerinde veya bir disk çapı dahilinde yeni damarlar (ODNV), vitreus veya preretinal kanama olsun veya olmasın; VEYA yeni damarların eşlik ettiği vitreus ve/veya preretinal kanama

2.4.Diyabetik Makula Ödemi

Makula, ganglion hücre tabakasında birden fazla çekirdek tabakasının bulunduğu foveayı çevreleyen alanı ifade eder. Makula retinal vasküler arkadlar içinde, özellikle de üst ve alt temporal bölgelerde yer alır. Yatay çapı 5,5 mm'dir. Fovea, makulanın merkezi konumunda yer alır ve doğrudan gözün optik eksenini üzerinde bulunur. Fovea yaklaşık 1,5 mm çapındadır, optik sinir başının yaklaşık 4 mm yanında yer alır ve yaklaşık 0,8 mm altında konumlanır. Bu bölgedeki retina kalınlığı 0,25 mm'dir ve iç retina yüzeyi incelmeyen bir sonucu olarak konkavlık gösterir. Foveola, foveanın merkezinde yer alan 0,35 mm'lik küçük bir alandır. Bu bölgede retinanın kalınlığı 0,15 mm'ye düşer. Hücre içeren tek kısmı kırmızı-yeşil konilerin dış segmentleridir. Mavi

koni ve kılcal damar bulunmaz.[50, 101] Retina anatomik olarak plazmadan 'kan-retina bariyeri' olarak bilinen sıkı bağlantılarla izole edilmiştir. Bu bariyer iki spesifik bölgede lokalize olmuştur:

Retinal kan damarlarındaki endotelyal hücreler arasında sıkı bağlantılar tarafından oluşturulan ara bağlantılar: Retina-İç Kan Bariyeri

Retina pigment epitel hücreleri arasında sıkı bağlantılar tarafından oluşturulan ara bağlantılar: Retina Dış Kan Bariyeri

Bu bariyerler retinanın işlevlerini sürdürebilmesi için gerekli ortamı korur.[102]

Diyabetik retinopatiden kaynaklanan maküler kalınlaşma olarak tanımlanan DMÖ, retinal vasküler hiperpermeabilite ve retinal mikroçevredeki diğer değişikliklerden kaynaklanır ve DM'li kişilerde görme kaybının yaygın bir nedenini temsil eder. Hafif NPDRP'den PDRP'ye kadar geniş bir altta yatan retinopati spektrumuna sahip gözlerde ortaya çıkabilir. FA ile görselleştirildiği gibi gösterilebilir retinal vasküler yetersizlik alanlarında ve ayrıca retinal iskemi bölgelerinde ortaya çıkabilir. Vasküler yetersizlik alanlarında, DMÖ mikroanevrizmaların sızıntısından kaynaklanabilir veya hiperpermeabl kapillerlerin yaygın sızıntısından gelişebilir. Kapiller nonperfüzyon alanlarında, retinal kalınlaşma belirgin vasküler sızıntı olmadan iskemiden kaynaklanabilir, ancak bu bölgelerin sınırlarındaki hiperpermeabl mikrovasküler anormallikler şişmeye katkıda bulunabilir. Maküler ödem intraretinal kist oluşumu ile karakterize olabilir veya olmayabilir. Bazı durumlarda, genellikle foveayı içeren şiddetli kalınlaşma ortamında, subretinal sıvı da mevcut olabilir. Bununla birlikte, eşlik eden şiddetli intraretinal kalınlaşma (veya yakın zamanda şiddetli intraretinal kalınlaşma öyküsü) yokluğunda, foveal merkeze eksantrik veya herhangi bir RPE anormalliği (RPE dekolmanı gibi) ile ilişkili olarak ortaya çıkan subretinal sıvı varlığı, diğer durumların dikkate alınmasını gerektirmelidir. DMÖ'nün patogenezi, kısmen iyi bir hayvan modelinin olmaması nedeniyle tam olarak anlaşılamamıştır.

Retinal kalınlaşma ve sert eksüdaların dağılımının ve bunların makula merkezi ile ilişkisinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi, DMÖ'nün tedavisinde çok önemli olmaya devam etmektedir. Uluslararası Klinik Diyabetik Makula Ödemi Hastalığı

Şiddet Ölçeği'ne göre DMÖ'nün ciddiyeti, retina kalınlaşmasının ve sert eksudaların makula merkezini kapsayıp kapsamadığına veya tehdit edip etmediğine bağlıdır.

2.4.1. Diyabetik Makuler Ödem Epidemiyolojisi

Mevcut epidemiyolojik verilerin ana kaynağı, DRP üzerine kapsamlı araştırmalar yürüten Wisconsin ve Framingham gruplarına atfedilmektedir. Bu araştırmalardan elde edilen verilere dayanarak, tip 1 DM bireylerde 20 yıllık diyabet sonrası PDRP ve 15 yıllık diyabet sonrası DMÖ görülme oranları sırasıyla %50 ve %18 olarak belirlenmiştir. Diyabet süresi 5 yıldan az ve 20 yıldan fazla olan tip 1 diabetes mellituslu bireylerde retina ödemi görülme sıklığı sırasıyla %0 ve %29'dur. Tip 2 DM hastalarında PDRP ve DMÖ prevalans oranları 20 yıl ve 15 yıl diyabet sonrası sırasıyla %20 ve %25 olarak bulunmuştur.[41, 103, 104] Farklı bir araştırmada, DMÖ prevalansı NPDRP %3, preproliferatif DRP ve erken proliferatif DRP evrelerinde %38 ve proliferatif DRP evresinde %71 olarak belirlenmiştir.[105] DRP ilerledikçe makula ödemi insidansında artış görülür.

2.4.2. Diyabetik Makuler Ödem Patofizyolojisi

DMÖ, DRP'nin tüm evrelerinde gözlenir, ancak yaygınlığının DRP'nin ciddiyeti ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ödemin, retinal kapiller duvarın geçirgenliğinin sıvı geri alım kapasitesinin ötesinde arttığında ortaya çıktığına inanılmaktadır. Makula, yoğun hücre popülasyonu, foveal bölgedeki yüksek metabolik aktivite, dış pleksiform tabakadaki frajil hücreler arası bağlantılar ve makula merkezinde foveal avasküler bir bölgenin varlığı nedeniyle hasara özellikle duyarlıdır.

Retinal iskemi, iç nükleer tabakadan VEGF oluşumu da dahil olmak üzere çeşitli inflamatuvar mediatörlerin salınmasına yol açar. İnflamatuvar aracılardan, serbest radikallerin ve prostaglandinlerin varlığı, kan damarı etrafındaki mononükleer hücrelerin miktarında artışa yol açarak iç kan-retina bariyerinin bozulmasına neden olur. Yüksek VEGF seviyeleri, endotel hücreleri arasında sıkı bağlantılar oluşturmaktan sorumlu olan okludin ve zonula okludens-1 moleküllerinin fosforilasyonu ile sonuçlanır. Bu fosforilasyon, bu moleküllerin işleyişini bozarak kan arterinden sıvı ve büyük moleküllerin sızmasına neden olur.

Retina, iç yüzeyinde kalın bir arka hyaloid, epiretinal membran ve patolojik fibrovasküler traksiyonel membranların varlığının bir sonucu olarak gerilim meydana gelir. Traksiyon nedeniyle retinanın hidrostatik basıncındaki azalma, vasküler ve doku kompartmanları arasında hidrostatik basınç gradyanının artmasına yol açarak makula ödeminin gelişmesine neden olur. DMÖ üç farklı alt kategori altında sınıflandırılır:

1)Fokal DMÖ: Fokal ödem, makula merkezli 1500 mikron çapında belirli bir alan içinde kalınlaşmış retina veya sert eksüda gelişimini ifade eder. Bozulan tek bariyer iç kan retina bariyeridir. Tipik olarak, dış retinal (iç ve dış pleksiform) veya subretinal tabakada bulunan eksüda plazma lipoproteinlerinden oluşur. Sonuç olarak, iç kan retina bariyerinin bütünlüğü tehlikeye girer. Makuladaki ödem, mikroanevrizmalar ve dilate kılcal damarlardan sıvı sızıntısından kaynaklanır. Zamanla, sıvı bileşenlerin emilmesi süreci ve serumdaki lipid ve lipoprotein türevlerinin iç ve dış pleksiform tabaka içinde birikmesi sert eksudaların oluşmasına yol açar.

1987 yılında, Diyabetik Retinopatinin Erken Tedavisi Çalışma Grubu (ETDRS), retinanın orta kısmındaki lokalize ödemin ciddiyetini değerlendirmek ve tedavi için kılavuzlar oluşturmak amacıyla klinik olarak anlamlı makula ödemi (KAMÖ) terimini oluşturmuştur. KAMÖ, görme için risk oluşturan ve tıbbi müdahale gerektiren bir durum olan makula ödeminin ifade eder. KAMÖ kriterleri:

- 1) Fovea merkezli 500 mikronluk bir yarıçap içinde retina kalınlığında herhangi bir artış.
- 2) Fovea çevresinde 500 mikron yarıçaplı bir alanda sert eksüda varlığı ve bununla birlikte çevredeki alanda retina kalınlaşması.
- 3) Fovea merkezli bir optik disk çapındaki bir alan içinde en az bir optik disk genişliğinde retina kalınlaşması.

Tedavi, bu üç kriterden en az birini karşılayan ve KAMÖ teşhisi konulan hastalara uygulanmalıdır. Tedavi edilmediği takdirde, araştırmalar bu hastaların %32'sinde 3 yıl içinde görme keskinliğinde 3 sıra veya daha fazla azalma olduğunu göstermiştir.[106]

2.Diffüz DMÖ: Yaygın ödem, maküler merkezi etkileyen ve iki veya daha fazla disk çapına yayılan retinal kalınlaşma olarak karakterize edilir. Hem iç hem de dış kan-retina bariyerleri bozulmuştur. Yaygın ödem sert eksudaların varlığını göstermez.

Makülada kistoid değişiklik tipik olarak mevcuttur. OKT, yaygın retina kalınlığını ve kistoid değişiklikleri görüntülemek için kullanılabilir.

3. Mikst tip makula ödemi: Mikst tip makula ödemi, diyabetik makula ödeminden etkilenen bir gözde hem fokal hem de diffüz ödem özelliklerinin aynı anda bulunması anlamına gelir.

2.5.Diyabetik Retinopati Görüntüleme ve Tanı Yöntemleri

Hastanın tıbbi geçmişinin ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesi ve kapsamlı bir fizik muayene yapılması, doğru tanıyı doğru bir şekilde belirlemek için çok önemlidir. Hastanın risk faktörleri hakkında bilgi almak önemlidir; bunlar arasında diyabet hastalığının süresi, HbA1C seviyesi, obezite, sistemik hipertansiyon veya hiperlipidemi olup olmadığı, hamile olup olmadığı ve sigara içip içmediği yer alır. Görme keskinliği, biyomikroskopi, göz içi basıncı, gonyoskopi (pupil dilatasyonundan önce), pupiller muayene (optik sinir disfonksiyonunu araştırmak için) ayrıntılı olarak incelenmesi önemlidir. Hemoraji, mikroanevrizma, eksüda, maküler ödem, başka yerde neovaskülarizasyon (NVE), optik disk neovaskülarizasyonu (ODNV) ve vitreus hemorajisi gibi DRP belirtileri için fundus muayenesi (arka kutup ve periferik retina dahil) yer almaktadır.

2.5.1.Oftalmoskopi

Oftalmoskopi, DRP muayenesinin ilk ve temel aşamasıdır. Prosedür direkt veya indirekt oftalmoskopi kullanılarak gerçekleştirilebilir. Bu muayene retina hemorajileri, sert ve yumuşak eksudalar ve neovaskülarizasyon dahil olmak üzere retina hastalıklarının görüntülenmesini sağlar.

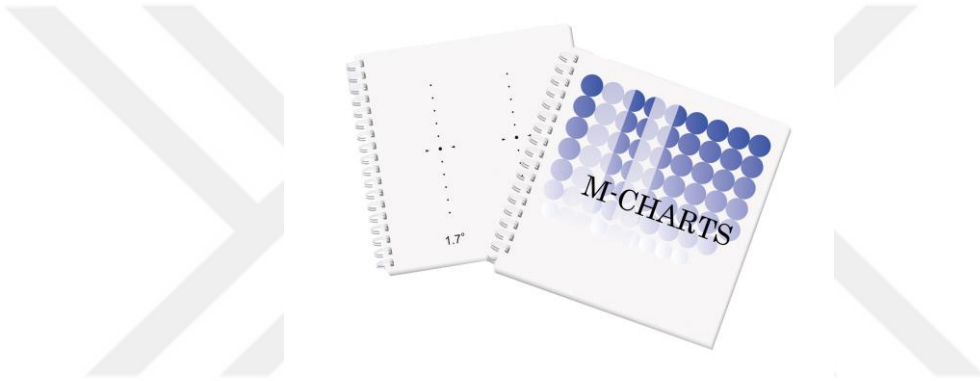
2.5.2.Renkli Fundus Görüntüleme

Santral ve periferik fundus resimlerinin çekilmesi, hem tanısal amaçlar hem de tedavinin ilerleyişinin izlenmesinin yanı sıra yasal dokümantasyon için de çok önemlidir.

2.5.3. Metamorfopsi Skoru Değerlendirilmesi

Metamorfopsi nesnelerin şeklinin bozuk görüldüğü bir semptomlar grubudur. Çizgilerde kırılma, eğilme, bükülme ve dalgalı, çarpık görme ile karakterizedir.

Hastanın metamorfopsi derecelerinin değerlendirilmesinde amsler kartları yaygın olarak kullanılmakta olsa da kantitatif sonuçlar veren M-CHARTS™ metamorfopsi defteri daha güvenli sonuçlar vermektedir. Bunlar dışında daha seyrek kullanılan yöntemler de mevcuttur.



Şekil 2. 4: M-CHARTS™ Metamorfopsi Defteri

2.5.4. Fundus Floresein Anjiyografi (FFA)

FFA, gözün retina ve koroidindeki kan akışını görselleştiren ve kan damarlarının sızıntı yaptığı yerleri belirleyen bir tıbbi görüntüleme tekniğidir. Kan dolaşımı içinde, floreseinin yaklaşık %80'i proteinlere bağlanırken, kalan %20'si retinal ve koroidal dolaşıma girerek floresan oluşturur.

Floresein bir hidrokarbon moleküler yapısına sahiptir ve 465-490 nm dalga boyu aralığındaki ışık enerjisine tepki göstererek 520-530 nm dalga boyu aralığında floresan yayılmasına neden olur. Mavi filtre ile donatılmış bir fundus kamera, 465-490 nm dalga boyu aralığında ışığın iletilmesine izin verir ve bu da retinal kılcal damarlardaki

fluoreseini aktive eder. Sonuç olarak, fluoresein 520-530 nm dalga boyunda sarı-yeşil ışık yayar. Fundus, yalnızca sarı-yeşil ışığın geçmesine izin veren bir kamera filtresi kullanılarak yakalanır ve belgelenir. Vücut bunu 24 ila 36 saatlik bir süre içinde karaciğer ve böbrekler yoluyla elimine eder.

Floresein anjiyografi, DRP’de hastalığın şiddetini ve ilerlemesini doğru bir şekilde değerlendirmek için kullanılan en güvenilir görüntüleme tekniğidir. Verdiği bilgiler mikroanevrizmaları, intraretinal mikrovasküler anormallikleri, maküler ödemi, neovaskülarizasyonu, sızıntıyı, maküler ve retinal kan akışını, kan-retina bariyerinin bütünlüğünü ve tedavi stratejisini anlamak için çok önemlidir.[107] DRP'nin tanımlanmasında, tedavisinin planlanmasında ve izlenmesinde sıklıkla kullanılan bir tanı tekniğidir.

Görüntü DMÖ'nün neden olduğu hasarın boyutunu, sızıntının kaynağını, makulada kan akışının azaldığı bölgeleri ve retinal kılcal damarların işlevlerini yerine getiremediği yerleri gösterir. Floresein molekülleri normal retina damarlarında damar dışı boşluğa giremez. Ancak kan-retina bariyerinin yırtılmasından kaynaklanan anormal vasküler geçirgenliğin olduğu bölgelerde floresein sızıntısı meydana gelir. Retina ve/veya optik diskteki neovaskülarizasyonlar hem erken hem de geç sızıntının bir sonucu olarak hiperfloresans gösterir.

İRMA, neovaskülarizasyonların aksine, kan akışının bozulduğu bölgelerde sızıntı göstermeyen atipik retina içi damarlarla karakterizedir. Diyabetik kistoid makula ödemi için karakteristik bir görünüm, FFA’nın geç venöz fazı sırasında gözlenen floresein sızıntısının neden olduğu yaprak veya çiçek şeklindeki hiperfloresansın varlığıdır. Geç faz görüntüleri, retinanın kalınlığının yanı sıra sızıntının boyutunu ve yerini değerlendirmek için değerlidir. KAMÖ'deki fokal sızıntılar için lazer tedavi stratejilerinde doğru tanımlama ve hassas fotokoagülasyon uygulaması çok önemlidir.

FFA genellikle güvenli bir yaklaşım olarak kabul edilse de bazı riskler de içermektedir. Yan etkilerin meydana gelmesi kullanılan spesifik floresein türüne bağlıdır. Ağırlıklı yan etkiler bulantı ve kusma olmakla birlikte ciddi yan etkiler (bronkospazm, laringeal ödem, kardiyovasküler kollaps ve mortalite gibi) son derece nadirdir.[107]

2.5.5.Optik Koherens Tomografi (OKT)

Herhangi bir girişimsel prosedür gerektirmeyen bir görüntüleme tekniğidir. OKT, ışığın çeşitli doku katmanlarından geri yansımaları için geçen süreyi hassas bir şekilde ölçerek görüntüler yakalar. OKT, retinanın iç anatomisi hakkında ayrıntılı ve yüksek çözünürlüklü bilgi sağlamak için yakın kızılötesi aralıkta 840 nm diyot lazer ışığının yardımıyla dokuların optik retroreflektivitesini kullanır. Yüksek çözünürlük, retinanın tüm katmanlarının ve yapılarının görselleştirilmesine olanak tanır. Çalışma mekanizması B mod ultrasonografiye (USG) çok benzemektedir. OKT, ses dalgaları yerine 25 diyot lazer ışığı kullanmasıyla USG'den ayrılır ve fiziksel temas olmadan çalışır. Işık, akustik dalgaların yerine kullanılır ve akustik refleks yerine optik refleksivite ölçümü yapılır.[108]

Çeşitli OKT sistemleri icadından bu yana geliştirilmiştir. Time-domain OKT'nin piyasaya sürülmesi 2002 yılında gerçekleşmiş, bunu 2004 yılında spektral-domain OKT'nin piyasaya sürülmesi ve son olarak 2010 yılında Swept-source OKT'nin piyasaya sürülmesi izlemiştir.

Optik Koherens Tomografi, DRP'nin saptanması, sınıflandırılması ve yönetiminde önemli bir rol oynamaktadır. Bununla birlikte, DRP'nin ilk belirtilerinin tespitinde yetersizdir ve renkli fundus fotoğrafı ve floresein anjiyografi ile değerlendirilmelidir.

OKT, retina katmanları içindeki sert eksudaların kesin konumunun belirlenmesinde ve izlenmesinde çok önemli bir rol oynar. Ayrıca mikroanevrizmaların sınıflandırılmasında, hiperreflektif noktalar aracılığıyla hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde ve elipsoid bölge ve retina katmanlarındaki hasar veya düzensizlik gibi olumsuz prognostik faktörlerin değerlendirilmesinde de faydalıdır.[109]

2.5.6.Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OKTA)

İlk olarak 2006 yılında Makita ve ark. tarafından tasarlanmıştır. 2014 yılından bu yana yaygın olarak kullanılmaktadır. Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, retinal damar tıkanıklıkları, pakikoroid spektrum hastalıkları, maküler telenjiyektazi, parasantral akut

makülopati gibi hastalıklar ile glokom ve optik nöropati gibi optik siniri etkileyen hastalıklarda OKTA kullanımı sonraki dönemde daha da yaygınlaşmıştır.[110]

Optik koherens tomografi anjiyografi, retinadaki kan damarlarının hassas bir şekilde görüntülenmesini sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. Bunu, retinanın belirli bir alanına odaklanmış bir dizi ardışık OKT taraması kullanarak damarlar içindeki kırmızı kan hücrelerinin hareketini tespit ve analiz ederek yapar. OKTA, retinanın çoklu katmanlarındaki kan akışını büyük bir çözünürlükle anında görselleştirebilir ve bu vasküler katmanların üç boyutlu bir görüntüsünü oluşturabilir. OKTA, aynı retina bölgesinin birçok görüntüsünü yakalamayı ve zaman içinde meydana gelen değişiklikleri analiz etmeyi sağlar. Taramalar arasında önemli farklılıklar gösteren bölgeler, yüksek akış hızlarına sahip bölgeler olarak tanımlanabilirken, ölçümlerde minimum veya ihmal edilebilir farklılıklar gösteren bölgeler, akışın azaldığı veya akışın olmadığı bölgeler olarak tanımlanabilir.[111]

SD-OKT teknolojisinde kullanılan ışık yaklaşık 840 nm dalga boyuna sahipken, SS-OKT teknolojisinde dalga boyu 1050 nm civarındadır. OKTA cihazları, SD-OKT teknolojisine kıyasla saniyede 20.000 ila 70.000 A arasında, SS-OKT teknolojisine kıyasla ise saniyede 100.000 ila 200.000 A arasında değişen bir tarama kapasitesine sahiptir.

OKTA, vasküler yapıları değerlendirmek için üç farklı yöntem kullanır:

Faz tabanlı OKTA: Faz tabanlı OKTA tekniği Doppler OKTA'ya dayanır. Doppler OKTA'da vasküler parametreler ardışık A-modu taramalar kullanılarak ölçülür. Büyük vasküler yapılarda eritrositlerin hızı değerlendirilebilse de, daha küçük vasküler yapılar yeterince ölçülemez.[112]

Doppler OKT, karşılaştığı bir nesnenin hareketinden kaynaklanan yansıyan sinyalin frekansındaki değişikliği ölçer. Bununla birlikte, bu teknolojinin tarama hızı oldukça yavaştır ve OKT sinyalleri sinyale dik olan damarları görüntüleyemez.

Amplitüd temelli algoritmalar: Korelasyon haritalama, speckle varyans ve split spectrum amplitude dekorelasyon angiografi (SSADA) tıbbi görüntülemede kullanılan tekniklerdir.

Bu grubun temeli, split spektrum amplitüd dekorelasyon algoritmasıdır. Bu teknik, vasküler sistemlerde meydana gelen hareketi tespit etmek için ardışık OKT görüntüleri boyunca sinyal genliğindeki değişimleri inceler. Tekrarlayan B-modu taramaları sırasında, sabit dokular yüksek bir korelasyon değerine sahipken, önemli kan akışı (dekorrelasyon) olan yerler düşük bir korelasyon değeri gösterir.[113] Bu yaklaşım 0,4 ila 3 mm/s aralığındaki değerlere duyarlıdır. Görüntülenen alanların içindeki vasküler yapılarda akış bu hızı aşarsa, daha yüksek sinyal seviyeleri tespit edilir. Geliştirilmiş görüntü kalitesi, kan akışının yavaş olduğu kılcal damarlarda bile fotoğraf çekilmesini sağlar.[113]

Kompleks algoritma temelli: Temel olarak hem faz hem de amplitüd kullanır. Sonuç olarak, daha olumlu sonuçlar elde edilebilir.

Güncel 3 çeşit OKTA cihazı bulunmaktadır; AnjoVue (OptoVue, Fremont, California, ABD), Triton Swept Source OKT (Topcon, Japonya) ve AnjoPlex (Carl Zeiss, Duplin, CA, ABD).

AngioVue (Optovue, Inc., Fremont, CA, ABD), SSADA'yı kullanan, infrared video göz takip sistemi ve hareket düzeltme teknolojisine sahip bir cihazdır. AngioVue sistemi SD-OKT(Spectral Domain) kullanır, dalga boyu 840 nm ve tarama hızı ise (A scan/san) 70 kHz' dir.[114]

Swept-Source OKT anjiyografi (SS-OKTA), tüm spektrumu koruyarak ve dolayısıyla aksiyel çözünürlüğü koruyarak görüntüleri yakalamak için OKTA oran analizi tekniğini kullanır.[115] SS-OKTA sistemleri 1050-1060 nm dalga boyu aralığı kullanır ve 100 kHz tarama hızına ulaşır. Daha yüksek dalga boyu sayesinde, gelişmiş doku penetrasyon yeteneklerine sahiptir ve üstün koroidal görüntüleme sunar. Topcon DRI SS-OKT, 1050 nm'lik bir dalga boyuna sahiptir ve bu da mükemmel doku penetrasyonu sağlar.

OKTA, segmentasyon yapmak için belirli referans noktalarını kullanır ve retinal damarlanmanın kapsamlı bir 3D değerlendirmesini sunar. Referans noktaları İLM, iç pleksiform tabakanın dış sınırı, dış pleksiform tabakanın dış sınırı ve Bruch membranıdır.[116]

OKTA, 3×3, 4,5×4,5, 6×6, 9×9 ve 12×12 mm ölçülerindeki retina alanlarını aynı anda analiz etme kapasitesine sahiptir. Bu yazılım, retinal vasküler dolaşımı dört bölümde göstermek ve analiz etmek için segmentasyon kullanır: dış retina, koriokapillaris, yüzeysel vasküler pleksus (YVP) ve derin vasküler pleksus (DVP).[117]

1)Yüzeysel kapiller pleksus (YKP): Bu yapı ganglion hücre tabakası içinde, özellikle de iç limitan membran ile iç pleksiform tabaka arasındaki tabakada yer alır. Kalınlık açısından ölçümü 120 µm'dir. Çok sayıda doğrusal retinal damar foveaya doğru birleşir. Foveal avasküler zon (FAZ) bitişiğinde, organize ağlar içeren bir perifoveal arkad vardır.

2)Derin kapiller pleksus (DKP): Yapı, iç nükleer katman içinde yer alır ve 60 µm kalınlığında bir boyuta sahiptir. Poligonal birimlerden oluşur.

3)İç retina: İç limitan membran ile dış pleksiform tabakanın dış sınırı arasındaki boşlukta yer alır. Bu yapının oluşumu yüzeysel ve derin pleksusların füzyonu yoluyla gerçekleşir. FAZ'da herhangi bir akım söz konusu değildir.

4)Koryokapillaris: Tabaka yaklaşık 10-20 mikron kalınlığındadır ve Bruch zarından posteriora doğru uzanır.

5)Koroid: Bruch membranının 20 mikrometre altındadır. Hem koryokapillaris hem de derin koroidal yapılardan oluşur.

OKTA'nın makula ve merkezi retina dokusunu farklı katmanlar halinde analiz etme yeteneği, FFA'ya göre önemli bir avantajdır. Segmentasyon özelliklerinin olmaması nedeniyle, FFA retinanın farklı vasküler katmanları hakkında bilgi sunamaz. OKTA enface görüntüleme, FFA'da görülene benzer tipik bir FAZ'da dahil olmak üzere retinal ve koroidal vasküler sistemin kapsamlı bir üç boyutlu temsilini sunar. DRP ve retinal ven dal tıkanıklığı gibi çeşitli retina hastalıkları, FAZ boyutundaki değişikliklerle ilişkilendirilmiştir.

Sağlıklı kişilerde FAZ alanının ölçümü YKP ve DKP'de farklı yöntemler kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Yaş, cinsiyet, aksiyel uzunluk, sferik ekivalan ve merkezi retina kalınlığının FAZ ile korelasyon içinde olduğu belirlenmiştir.[118]

OKTA, mikrovasküler yapıları etkileyen hastalıkların değerlendirilmesinde çok önemli bir rol oynar.[119]



3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta Seçimi

Bu çalışmaya etik kurul onayından sonra Aralık 2021 ile Aralık 2022 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Göz Hastalıkları polikliniğine başvuran ve en az 6 aylık takipleri olan hastalar dahil edildi.

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olup, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı alınmış olup Helsinki Bildirgesi etik standartlarına uygun olarak yürütüldü.

Çalışmaya alınan hastaların hastanede kayıtlı verileri tarandı. Tüm hastaların yaş, cinsiyet, sistemik ve oküler hastalık varlığı, başlangıç görme keskinliği ve enjeksiyon sonrası 1., 3., 6. ayda en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, M-CHARTS™ parametreleri, lens durumu, göz içi basınç değerleri, ön segment ve fundus muayene bulguları, OKT parametreleri değerlendirildi.

Tüm hastaların EİDGK Snellen eşeli ile yapıldı. İstatiksel analiz için Snellen eşeline göre alınan görme keskinliği değerinin ondalık gösteriminin eksi logaritması alınarak logMAR'a çevrildi.

Ön segment ve fundus muayenesi yarık lamba biyomikroskopta yapıldı. Diyabetik makula ödemi hastalığına bağlı metamorfopsi tarifleyen, görme keskinliği Snellen eşeli ile 5/100'ün üzerinde olan, nonproliferatif diyabetik retinopatisi olan ve ek oftalmolojik patolojileri olmayan, görme değişikliğine neden olan travma öyküsü olmayan ve yapılacak metamorfopsi testine mental olarak uyum sağlayabilecek hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri;

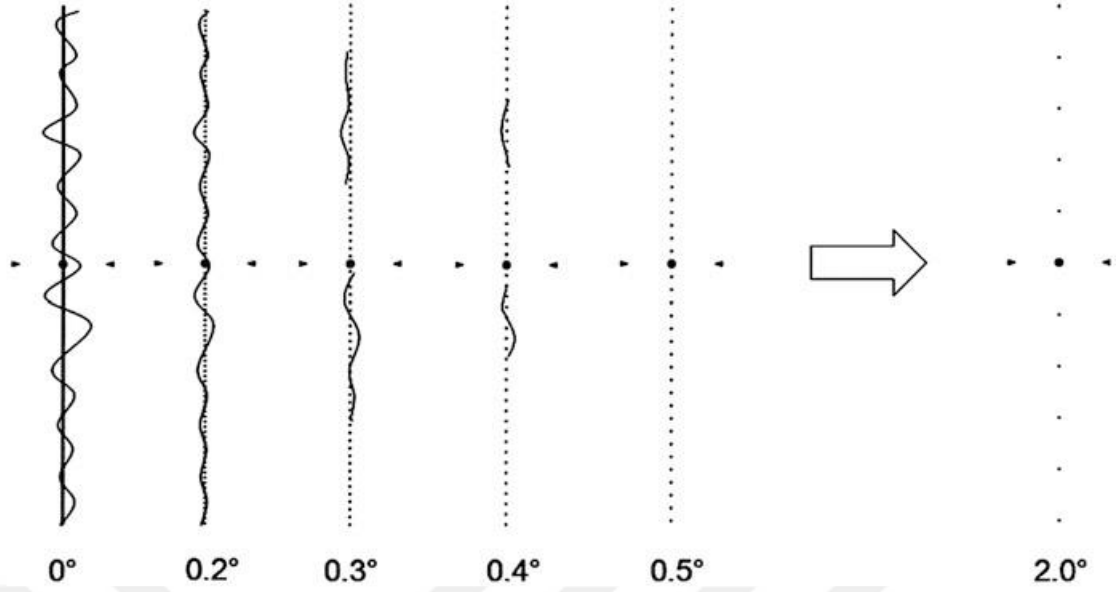
Herhangi bir nedene bağlı olarak tedavi ve takiplerini düzenli olarak yaptırmayan, takiplerinde görme keskinliği Snellen Eşeli ile logMAR 1.0 in altına düşen ve M-CHARTS™ metamorfopsi defterine uyumu kaybolan, nonproliferatif diyabetik makula ödemi dışında herhangi retina patolojisi olan, tedavi öncesi komplikasyonsuz

katarakt cerrahisi dışında herhangi bir intraoküler cerrahi geçiren, takip sırasında travma veya ek patolojilere bağlı şikayetlerinde artış saptanan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır.

3.2 M-CHARTS™ Metamorfopsi Parametreleri

Tokyo, Japonya'da Inomi Co. tarafından geliştirilen M-CHARTS™, metamorfopsiyi değerlendirmek için tasarlanmış bir not defteridir. 1999 yılında oluşturulmuştur ve değerlendirme amacıyla nicel veriler sağlar.

M-CHARTS™ testi parlak ışıklı bir odada, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (yakın gözlük takarak) defterden 30 santimetre uzaklıkta ölçülürken, test edilmeyen göz kapalı tutularak gerçekleştirilir. M-CHARTS™ defterinin üç farklı test metodolojisi vardır: Tip 1, Tip 2 ve görme keskinliği azalmış hastalar için özel olarak tasarlanmış bir tip. Tip 1, merkezi bir sabitleme noktası ile birlikte 19 nokta içeren tek bir dikey düz çizgiden oluşur. Tip 2, iki paralel 19 noktalı çizgiden oluşur ve çizgilerin arasına merkezi bir sabitleme noktası yerleştirilmiştir. M-CHARTS™ Tip 2, maküler deliği olanlar gibi merkezi görme alanı bozukluğu olan bireyler için kullanılır. Daha kalın noktalara sahip M-CHARTS™, görme keskinliğinin azalmasıyla karakterize bir durum olan yaşa bağlı makula dejenerasyonundan muzdarip bireylerde kullanılır. Hastanın metamorfopsi skoru, hastanın ilk görüntüdeki metamorfopsi tanımına göre belirlenir. Hasta ilk görüntüde metamorfopsi yaşadığını bildirmezse, hastanın metamorfopsi skoru 0'dır. Metamorfopsi skoru dikey bir şekilde değerlendirildiğinde, dikey metamorfopsi (Mv) skoru olarak belgelenir. Hasta çizgiyi bükülmüş veya düzensiz olarak nitelendirirse, hasta noktalı çizginin düz bir konfigürasyonda görüldüğünü algılayana kadar hastaya giderek daha kaba noktalı çizgiler gösterilir. Şu anda, noktalar arasındaki mesafe metamorfopsinin bir ölçüsü olarak gözlemlenebilir, örneğin, 0,5° görsel açıya sahip bir çizgi düz olarak algılanırsa, 0,5°'lik bir metamorfopsi puanı verilir. M-CHARTS™ defteri 90° döndürüldükten sonra aynı test yapılır ve elde edilen skor yatay metamorfopsi (Mh) skoru olarak belgelenir. Tipik olarak, her muayenenin üç tekrarı yapılır ve ortalama bir M-CHARTS skoru hesaplanır.



Şekil 3. 1: M-CHARTS kullanılarak metamorfopsi skorunu belirleme yöntemi. İlk satırda düz görünen noktaların görsel açısı metamorfopsi puanı olarak alınır. Bu durumda dikey metamorfopsi puanı 0,5 olarak belirlenir.

Kliniğimizde yaygın olarak kullanılan M-CHARTS™ defteri, makula hastalığı olan hastalarda metamorfopsi varlığını belirlemeye yarar. Bu test, diyabetik makula ödemi, epiretinal membran ve senil makula dejenerasyonu olan hastaların izlenmesinde çok önemlidir.

OKT'nin retinal hastalıkların tanı ve takibinde çok önemli bir yeri bulunmaktadır. OKT'de ILM ve RPE tabakası arasındaki mesafe, Topcon DRI Triton Swept Source okt (Topcon FastMap, Version 10.15.003.01, Topcon Medical Systems) cihazı ve otomatik yerleşik yazılım ile ölçülerek retina kalınlık ölçümleri yapıldı. ETDRS (Early treatment diabetic retinopathy study) Grid ile kullanıcıdan bağımsız olarak fovea merkezli zon haritasının otomatik olarak hizalanması ile 9 kadrana oluşturuldu. Fovea merkezli 1 mm çaplı halka santral alan; bu halkanın çevresini saran 3 mm çaplı halka parafoveal alan olarak değerlendirildi. Parafoveal alan süperior, temporal, inferior ve nazal olmak üzere 4 kadrana bölündü. Otomatik konum foveada düzgün ve santralde değil ise, ilgili B tarama görüntüsü referans olarak kullanılarak "GRID /REPOSITION" seçeneği ile zon haritasına yeniden konumlandırma yapıldı. RSLT Kalınlığı "RSLT (ILMRSLT/GHT)" seçilerek, Gangliyon hücre tabakası (GHT) kalınlığı "GHT+ (RSLT/GHT- IPL/INL)" seçilerek zon haritasından otomatik olarak ölçüldü (Şekil 3.1). Tüm katılımcıların santral ölçümü, 4 kadradaki parafoveal ölçümleri ve bu ölçümlerin ortalaması değerlendirmeye alındı.

3.4 İstatistiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov, shapiro-wilk test ile ölçüldü. Bağımlı nicel verilerin analizinde wilcoxon testi kullanıldı. Bağımlı nicel verilerin analizinde MC Nemar test kullanıldı. Korelasyon analizinde spearman korelasyon analizi kullanıldı. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır.



4.BULGULAR

Çalışmaya 51 hastanın 51 gözü dahil edildi. Hastalar en az 6 ay takip edildi. Tüm hastalara her dört haftada bir ardışık 2 mg bevacizumab intravitreal enjeksiyonu yapıldı. Enjeksiyon aralıkları daha sonra OKT bulgularına göre dört hafta olarak ayarlandı. SFK'da bir önceki kontroldeki değerin 100 µm üzerinde azalma olmuş, SFK 350 µm veya daha azsa veya yeni bir intraretinal kist veya subretinal sıvı tespit edilmediyse aralık 3 aya kadar uzatıldı. Sonraki kontrollerde hastaların yaş ortalaması $69,28 \pm 5,75$ (min=59, max=88)'idi.

Tablo 4. 1: Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri

		Min-Mak			Medyan	Ort.±ss/n-%		
Yaş		41.0	-	83.0	64.0	64.3	±	9.4
Cinsiyet	Kadın					16		31.4%
	Erkek					35		68.6%
Göz	Sağ					29		56.9%
	Sol					22		43.1%
Enjeksiyon Sayısı		3.0	-	6.0	4.0	4.5	±	1.3

Çalışmamızdaki hastalar tedavi öncesi, tedavi sonrası 1., 3. ve 6.ay EİDGK, vertikal metamorfopsi (Mv) ve horizontal metamorfopsi (Mh) skoru, santral fovea kalınlığı (SFK), Parafoveal süperior (PAS), temporal (PAT), inferior (PAİ) ve nazal (PAN) kadran kalınlıkları, Gangliyon hücre tabakası (GHT), Retina sinir lifi tabakası (RSLT) karşılaştırıldı.

OKT görüntülerinde eksternal limitan membran (ELM) ve Elipsoid zonun (EZ) durumu ile fovea merkezli 3 mm'lik alanda Kistoid makula ödemi (KMÖ), subretinal dekolman (SRD) ve epiretinal membran (ERM) varlığını değerlendirdik. Elipsoid zon ve eksternal limitan membran 2 gruba bölündü: Düzenli, düzensiz.

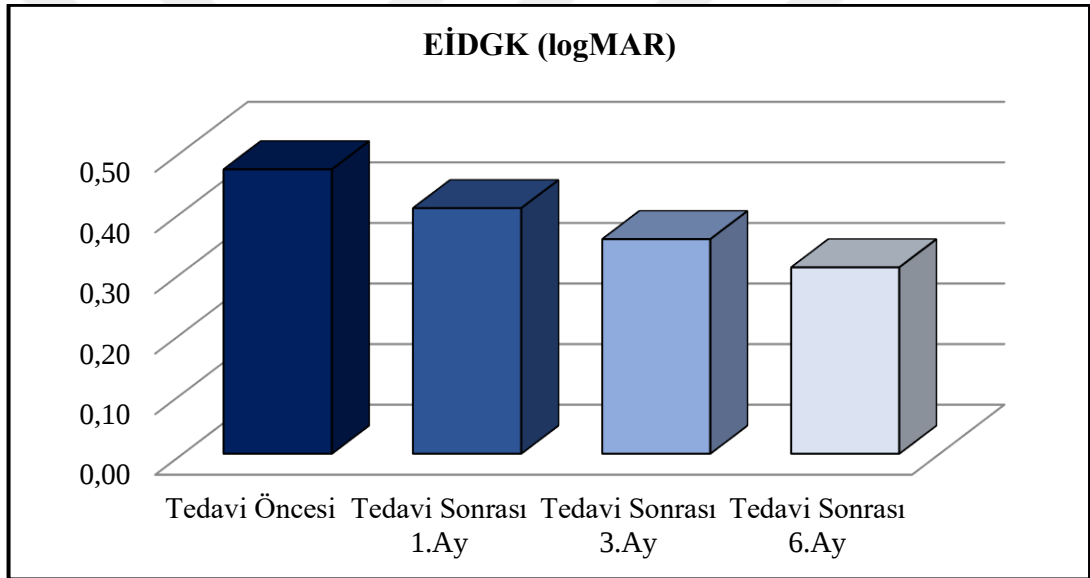
Ayrıca gruplar arasında Metamorfopsi skoru, SFK ve EİDGK açısından korelasyon incelendi.

Tablo 4. 2: Çalışmaya dahil edilen hastaların EİDGK değişiminin analizi

EİDGK (logMAR)											
		Ort.±ss			Medyan	Min-Mak			p*	p**	p***
Tedavi Öncesi		0.47	±	0.30	0.40	0.00	-	1.30			
Tedavi 1.Ay	Sonrası	0.41	±	0.28	0.40	0.00	-	1.30	0.086		w
Tedavi 3.Ay	Sonrası	0.35	±	0.30	0.30	0.00	-	1.30	0.001	0.009	w
Tedavi 6.Ay	Sonrası	0.31	±	0.27	0.22	0.00	-	1.30	0.000	0.000	0.041 w

^w Wilcoxon test / p* Tedavi öncesi ile fark

p** Tedavi sonrası 1.ay ile fark / p*** Tedavi sonrası 3.ay ile fark



Grafik 4. 1: Çalışmaya dahil edilen hastaların EİDGK değişiminin grafiği

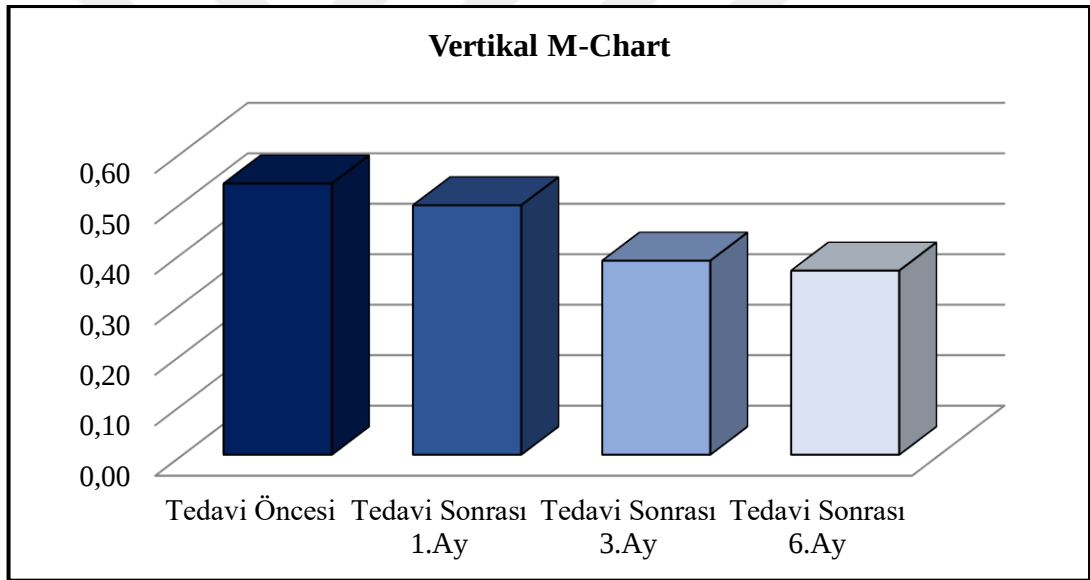
Tedavi sonrası 1.ay **EİDGK (logMAR)** değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. Tedavi sonrası 3.ay, 6.ay **EİDGK (logMAR)** değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. Tedavi sonrası 3.ay, 6.ay **EİDGK (logMAR)** değeri tedavi sonrası 1.aya göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. Tedavi sonrası 6.ay **EİDGK (logMAR)** değeri tedavi sonrası 3.aya göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. (Tablo 4.2, Grafik 4.1)

Tablo 4. 3: Çalışmaya dahil edilen hastaların Mv değişiminin analizi

Vertikal M-Chart											
	Ort.±ss/n-%			Medyan	Min-Mak			p*	p**	p***	
Tedavi Öncesi	0.54	±	0.43	0.40	0.00	-	2.00				
Tedavi Sonrası 1.Ay	0.49	±	0.41	0.40	0.00	-	2.00	0.258			^w
Tedavi Sonrası 3.Ay	0.38	±	0.24	0.30	0.00	-	2.00	0.001	0.001		^w
Tedavi Sonrası 6.Ay	0.36	±	0.24	0.30	0.00	-	2.00	0.001	0.000	0.125	^w

^w Wilcoxon test / p* Tedavi öncesi ile fark

p** Tedavi sonrası 1.ay ile fark / p*** Tedavi sonrası 3.ay ile fark



Grafik 4. 2: Çalışmaya dahil edilen hastaların Mv değişiminin grafiği

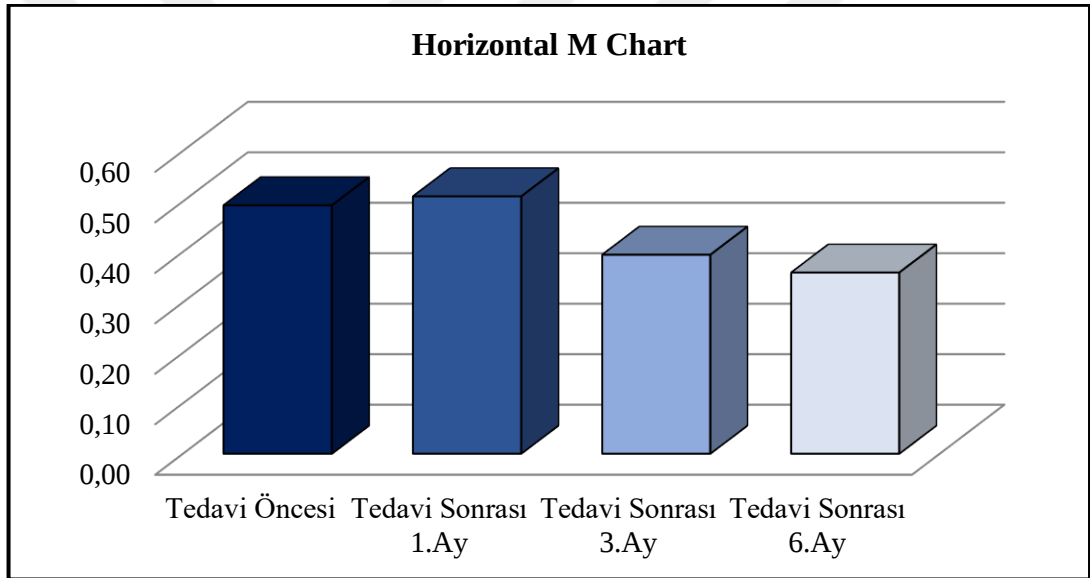
Tedavi sonrası 1.ay **vertical M chart** değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. Tedavi sonrası 3.ay, 6.ay **vertical M chart** değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. Tedavi sonrası 3.ay, 6.ay **vertical M chart** değeri tedavi sonrası 1.aya göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. Tedavi sonrası 6.ay **vertical M chart** değeri tedavi sonrası 3.aya göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. (Tablo 4.3, Grafik 4.2)

Tablo 4. 4: Çalışmaya dahil edilen hastaların Mh değişiminin analizi

Horizontal M-Chart									p*	p**	p***	
		Ort.±ss/n-%			Medyan	Min-Mak						
Tedavi Öncesi		0.49	±	0.46	0.30	0.00	-	2.00				
Tedavi 1.Ay	Sonrası	0.51	±	0.43	0.40	0.00	-	2.00	0.388			w
Tedavi 3.Ay	Sonrası	0.39	±	0.29	0.30	0.00	-	2.00	0.015	0.000		w
Tedavi 6.Ay	Sonrası	0.36	±	0.27	0.30	0.00	-	2.00	0.011	0.000	0.058	w

^w Wilcoxon test / p* Tedavi öncesi ile fark

p** Tedavi sonrası 1.ay ile fark / p*** Tedavi sonrası 3.ay ile fark



Grafik 4. 3: Çalışmaya dahil edilen hastaların Mh değişiminin grafiği

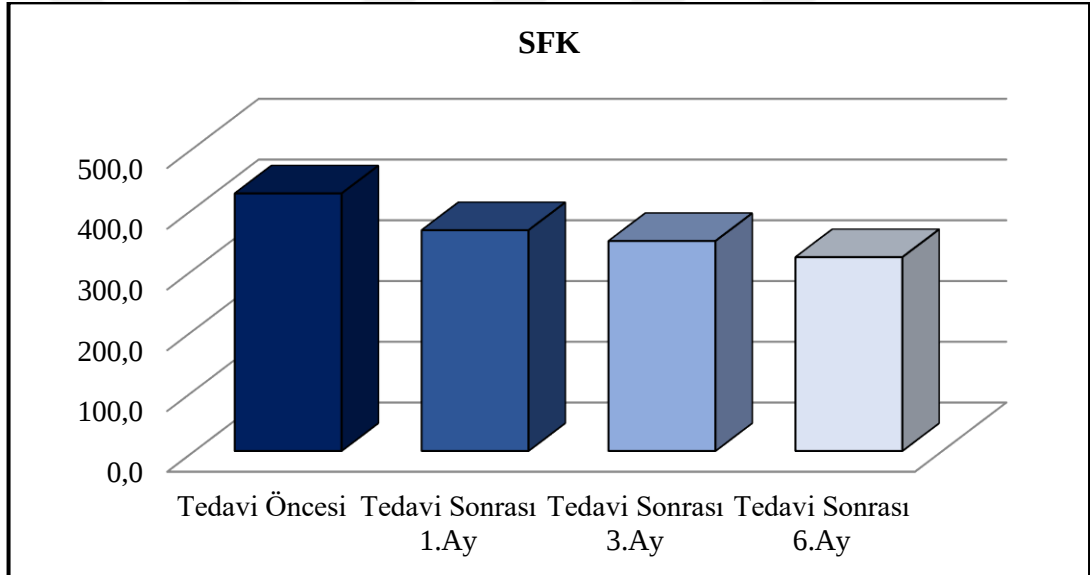
Tedavi sonrası 1.ay **horizontal M chart** değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. Tedavi sonrası 3.ay, 6.ay **horizontal M chart** değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. Tedavi sonrası 3.ay, 6.ay **horizontal M chart** değeri tedavi sonrası 1.aya göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. Tedavi sonrası 6.ay **horizontal M chart** değeri tedavi sonrası 3.aya göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. (Tablo 4.4, Grafik 4.3)

Tablo 4. 5: Çalışmaya dahil edilen hastaların SFK değişiminin analizi

SFK								p*	p**	p***	
	Ort.±ss/n-%			Medyan	Min-Mak						
Tedavi Öncesi	424.0	±	104.4	394.0	260.0	-	629.0				
Tedavi Sonrası 1.Ay	363.4	±	79.1	353.0	209.0	-	580.0	0.000			w
Tedavi Sonrası 3.Ay	345.6	±	91.5	329.0	182.0	-	595.0	0.000	0.028		w
Tedavi Sonrası 6.Ay	319.0	±	83.7	301.0	179.0	-	572.0	0.000	0.000	0.010	w

^w Wilcoxon test / p* Tedavi öncesi ile fark

p** Tedavi sonrası 1.ay ile fark / p*** Tedavi sonrası 3.ay ile fark



Grafik 4. 4: Çalışmaya dahil edilen hastaların SFK değişiminin grafiği

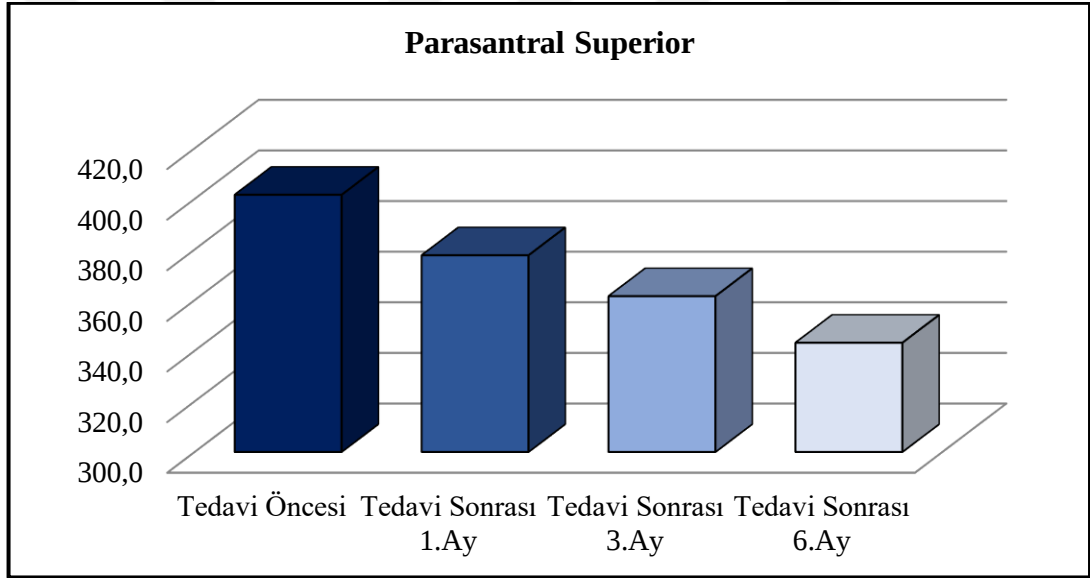
Tedavi sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay **SFK** değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. Tedavi sonrası 3.ay, 6.ay **SFK** değeri tedavi sonrası 1.aya göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. Tedavi sonrası 6.ay **SFK** değeri tedavi sonrası 3.aya göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. (Tablo 4.5, Grafik 4.4)

Tablo 4. 6: Çalışmaya dahil edilen hastaların PAS kalınlık değişiminin analizi

Parasantal Superior								p*	p**	p***	
	Ort.±ss			Medyan	Min-Mak						
Tedavi Öncesi	401.6	±	96.0	391.0	257.0	-	609.0				
Tedavi Sonrası 1.Ay	377.7	±	82.4	358.0	260.0	-	531.0	0.010			w
Tedavi Sonrası 3.Ay	361.5	±	78.9	354.0	219.0	-	540.0	0.000	0.007		w
Tedavi Sonrası 6.Ay	343.2	±	71.3	315.0	214.0	-	503.0	0.000	0.000	0.004	w

^w Wilcoxon test / p* Tedavi öncesi ile fark

p** Tedavi sonrası 1.ay ile fark / p*** Tedavi sonrası 3.ay ile fark



Grafik 4. 5: Çalışmaya dahil edilen hastaların PAS kalınlık değişiminin grafiği

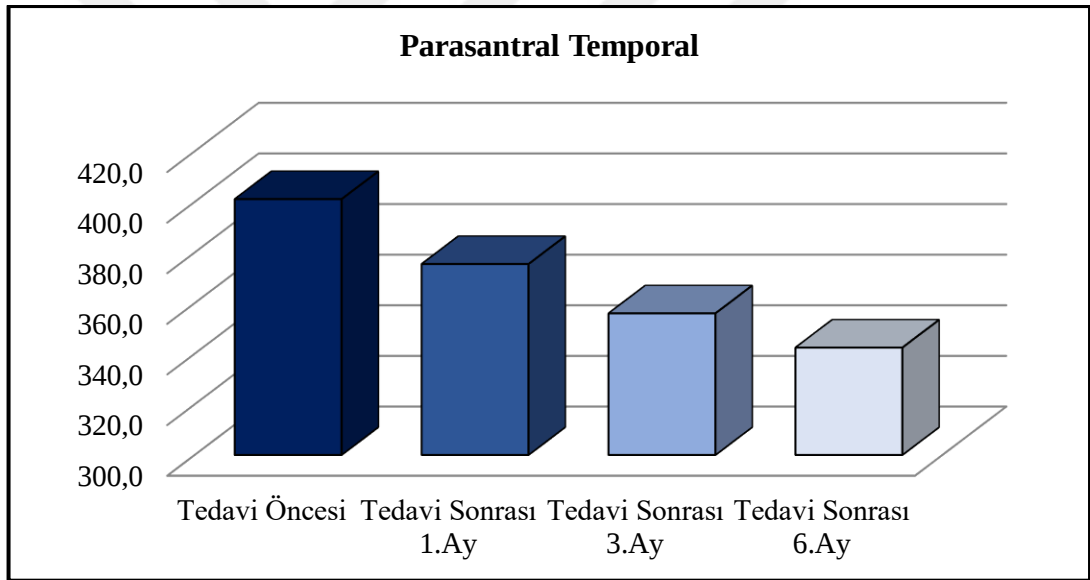
Tedavi sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay **parasantal superior** değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir. Tedavi sonrası 3.ay, 6.ay **parasantal superior** değeri tedavi sonrası 1.aya göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir. Tedavi sonrası 6.ay **parasantal superior** değeri tedavi sonrası 3.aya göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir. (Tablo 4.6, Grafik 4.5)

Tablo 4. 7: Çalışmaya dahil edilen hastaların PAT kalınlık değişiminin analizi

Parasantral Temporal								p*	p**	p***	
		Ort.±ss/n-%			Medyan		Min-Mak				
Tedavi Öncesi		401.1	±	99.8	361.0	285.0	-	662.0			
Tedavi Sonrası 1.Ay		375.4	±	89.0	351.0	230.0	-	596.0	0.001		w
Tedavi Sonrası 3.Ay		355.9	±	91.5	334.0	217.0	-	589.0	0.000	0.001	w
Tedavi Sonrası 6.Ay		342.4	±	75.3	324.0	238.0	-	548.0	0.000	0.000	0.047 w

^w Wilcoxon test / p* Tedavi öncesi ile fark

p** Tedavi sonrası 1.ay ile fark / p*** Tedavi sonrası 3.ay ile fark



Grafik 4. 6: Çalışmaya dahil edilen hastaların PAT kalınlık değişiminin grafiği

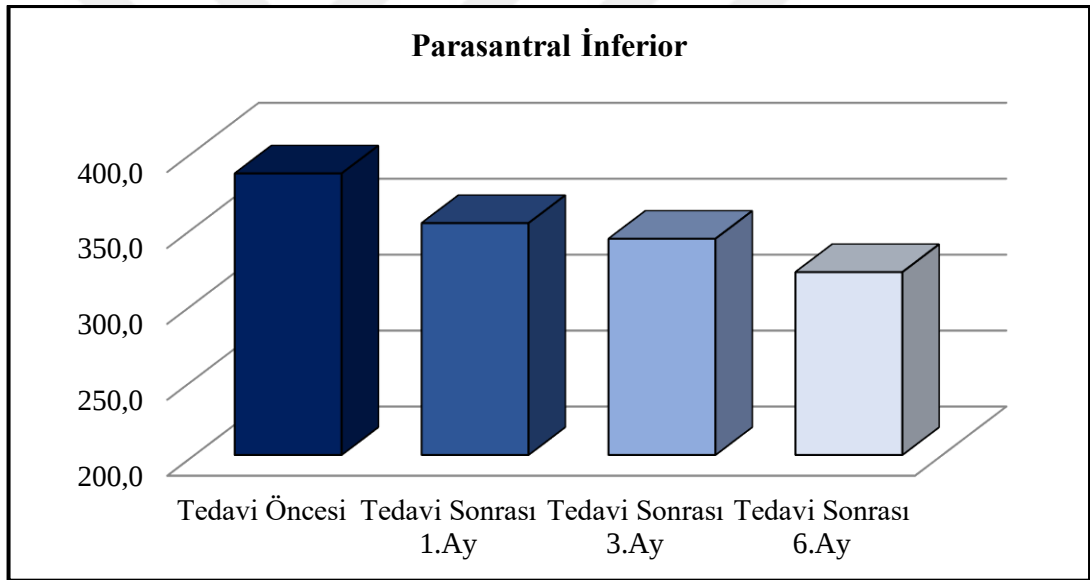
Tedavi sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay **Parasantral temporal** değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. Tedavi sonrası 3.ay, 6.ay **Parasantral temporal** değeri tedavi sonrası 1.aya göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. Tedavi sonrası 6.ay **Parasantral temporal** değeri tedavi sonrası 3.aya göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. (Tablo 4.7, Grafik 4.6)

Tablo 4. 8: Çalışmaya dahil edilen hastaların PAİ kalınlık değişiminin analizi

Parasantral İnferior								p*	p**	p***	
		Ort.±ss/n-%			Medyan		Min-Mak				
Tedavi Öncesi		385.4	±	77.7	367.0	260.0	-	585.0			
Tedavi Sonrası 1.Ay		352.7	±	68.6	346.0	231.0	-	529.0	0.000		w
Tedavi Sonrası 3.Ay		342.4	±	74.7	327.0	228.0	-	578.0	0.000	0.033	w
Tedavi Sonrası 6.Ay		320.4	±	57.5	314.0	195.0	-	496.0	0.000	0.000	0.000 w

^w Wilcoxon test / p* Tedavi öncesi ile fark

p** Tedavi sonrası 1.ay ile fark / p*** Tedavi sonrası 3.ay ile fark



Grafik 4. 7: Çalışmaya dahil edilen hastaların PAİ kalınlık değişiminin grafiği

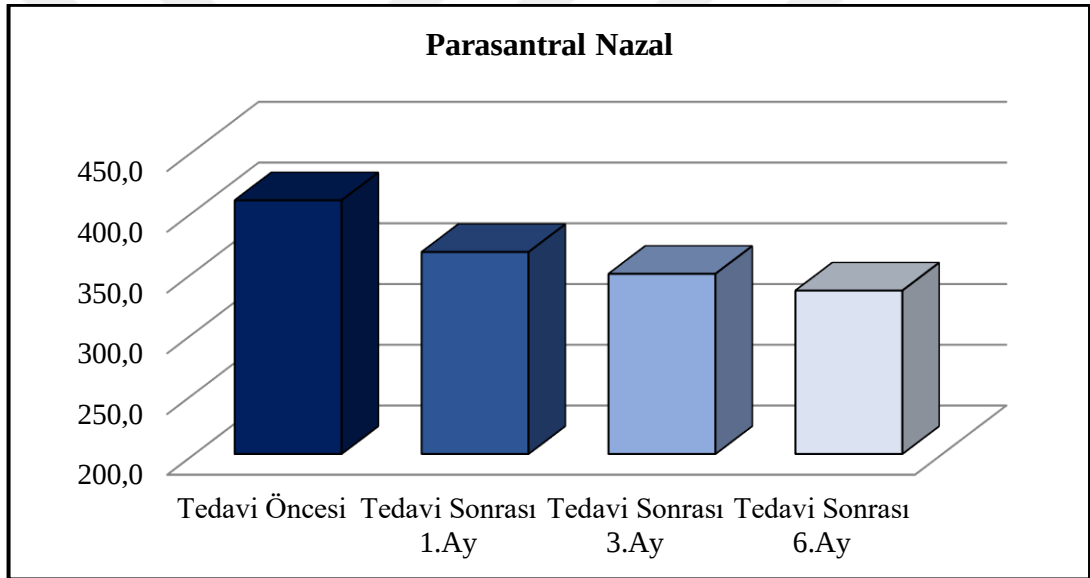
Tedavi sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay **Parasantral inferior** değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. Tedavi sonrası 3.ay, 6.ay **Parasantral inferior** değeri tedavi sonrası 1.aya göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. Tedavi sonrası 6.ay **Parasantral inferior** değeri tedavi sonrası 3.aya göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. (Tablo 4.8, Grafik 4.7)

Tablo 4. 9: Çalışmaya dahil edilen hastaların PAN kalınlık değişiminin analizi

Parasantral Nazal								p*	p**	p***	
		Ort.±ss/n-%			Medyan		Min-Mak				
Tedavi Öncesi		408.8	±	96.1	398.0	267.0	-	713.0			
Tedavi 1.Ay	Sonrası	366.2	±	71.1	355.0	247.0	-	537.0	0.000		w
Tedavi 3.Ay	Sonrası	348.3	±	63.8	336.0	241.0	-	537.0	0.000	0.004	w
Tedavi 6.Ay	Sonrası	334.5	±	56.4	325.0	220.0	-	462.0	0.000	0.000	0.071 w

^w Wilcoxon test / p* Tedavi öncesi ile fark

p** Tedavi sonrası 1.ay ile fark / p*** Tedavi sonrası 3.ay ile fark



Grafik 4. 8: Çalışmaya dahil edilen hastaların PAN kalınlık değişiminin grafiği

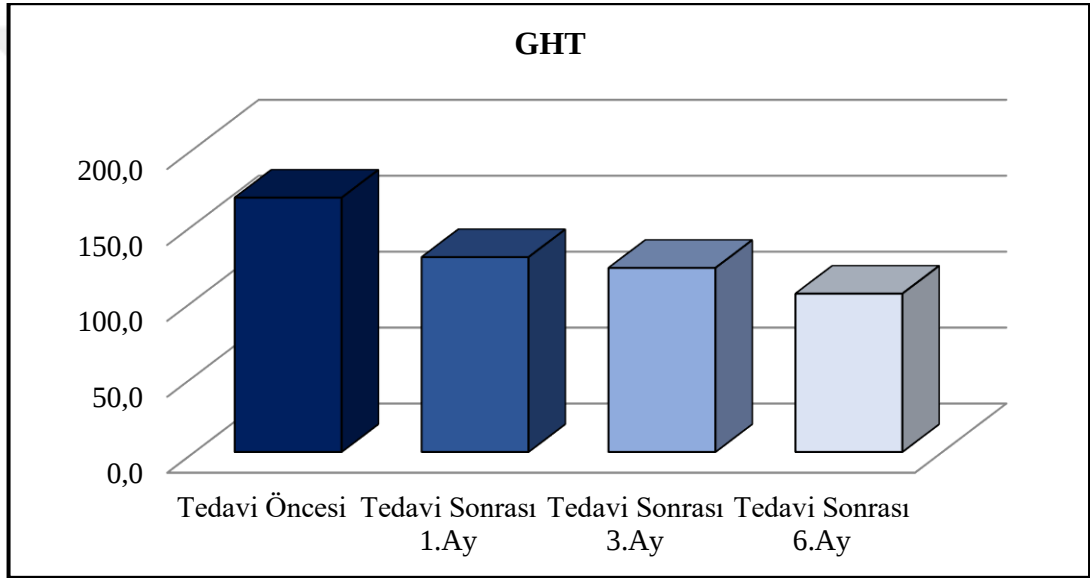
Tedavi sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay **Parasantral nazal** değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. Tedavi sonrası 3.ay, 6.ay **Parasantral nazal** değeri tedavi sonrası 1.aya göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. Tedavi sonrası 6.ay **Parasantral nazal** değeri tedavi sonrası 3.aya göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. (Tablo 4.9, Grafik 4.8)

Tablo 4. 10: Çalışmaya dahil edilen hastaların *GHT* kalınlığı değişiminin analizi

GHT								p*	p**	p***	
	Ort.±ss/n-%			Medyan	Min-Mak						
Tedavi Öncesi	167.5	±	74.2	143.0	69.0	-	328.0				
Tedavi Sonrası 1.Ay	128.3	±	47.1	118.0	45.0	-	257.0	0.000			w
Tedavi Sonrası 3.Ay	121.2	±	49.3	116.0	35.0	-	278.0	0.000	0.344		w
Tedavi Sonrası 6.Ay	104.2	±	46.9	94.0	42.0	-	285.0	0.000	0.001	0.001	w

^w Wilcoxon test / p* Tedavi öncesi ile fark

p** Tedavi sonrası 1.ay ile fark / p*** Tedavi sonrası 3.ay ile fark



Grafik 4. 9: Çalışmaya dahil edilen hastaların *GHT* kalınlığı değişiminin grafiği

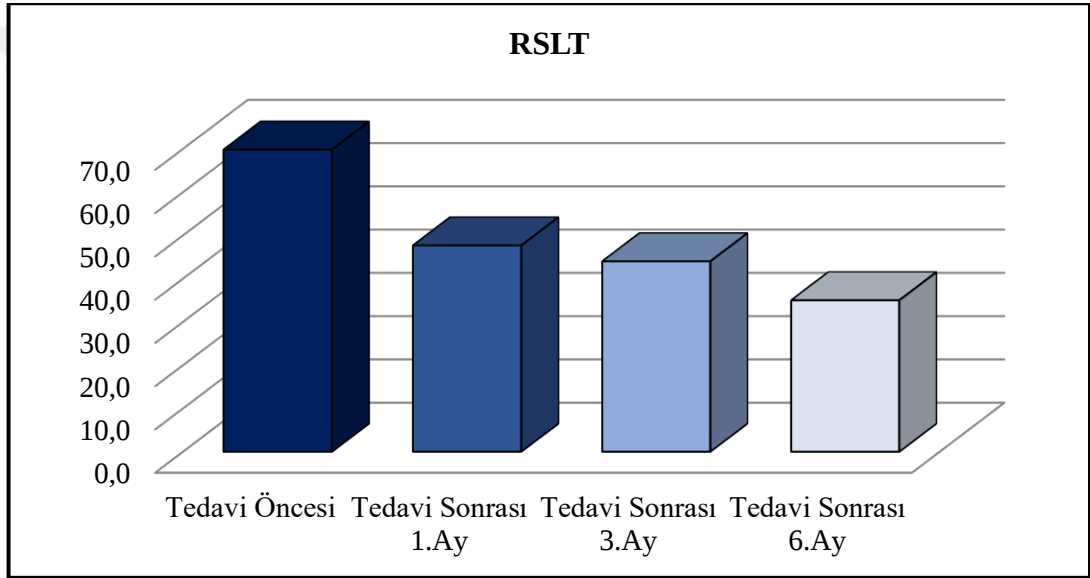
Tedavi sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay **GHT** değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. Tedavi sonrası 3.ay **GHT** değeri tedavi sonrası 1.aya göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. Tedavi sonrası 6.ay **GHT** değeri tedavi sonrası 1.aya göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. Tedavi sonrası 6.ay **GHT** değeri tedavi sonrası 3.aya göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. (Tablo 4.10, Grafik 4.9)

Tablo 4. 11: Çalışmaya dahil edilen hastaların RSLT kalınlığı değişiminin analizi

RSLT								p*	p**	p***	
	Ort.±ss/n-%			Medyan	Min-Mak						
Tedavi Öncesi	69.8	±	49.4	53.0	8.0	-	195.0				
Tedavi Sonrası 1.Ay	47.7	±	31.2	43.0	7.0	-	162.0	0.003			w
Tedavi Sonrası 3.Ay	44.0	±	31.5	37.0	4.0	-	175.0	0.000	0.360		w
Tedavi Sonrası 6.Ay	35.0	±	32.7	25.0	3.0	-	170.0	0.000	0.002	0.003	w

^w Wilcoxon test / p* Tedavi öncesi ile fark

p** Tedavi sonrası 1.ay ile fark / p*** Tedavi sonrası 3.ay ile fark



Grafik 4. 10: Çalışmaya dahil edilen hastaların RSLT kalınlığı değişiminin analizi

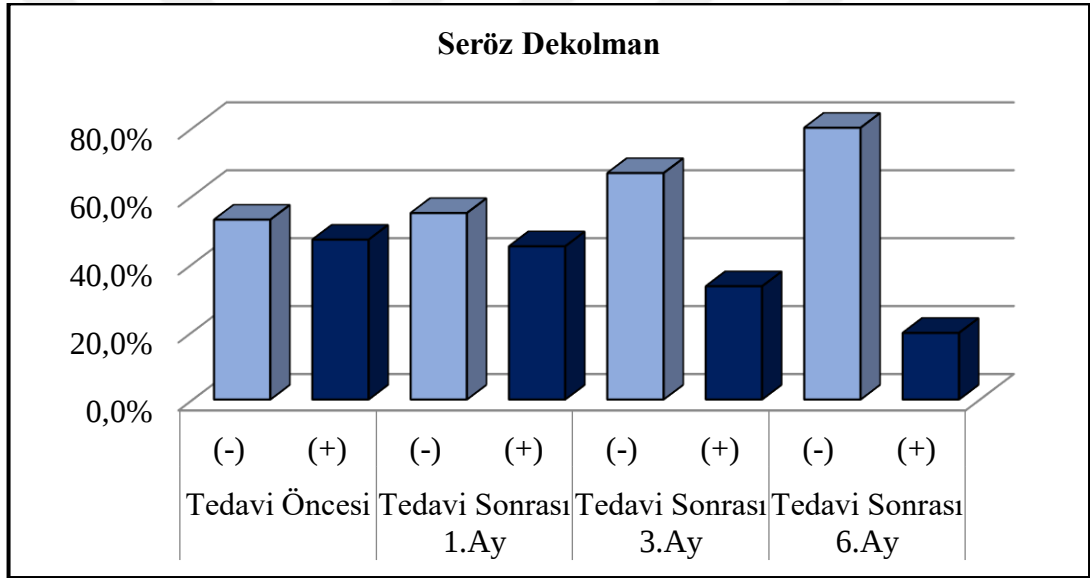
Tedavi sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay **RSLT** değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir. Tedavi sonrası 3.ay **RSLT** değeri tedavi sonrası 1.aya göre anlamlı ($p > 0.05$) değişim göstermemiştir. Tedavi sonrası 6.ay **RSLT** değeri tedavi sonrası 1.aya göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir. Tedavi sonrası 6.ay **RSLT** değeri tedavi sonrası 3.aya göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir. (Tablo 4.11, Grafik 4.10)

Tablo 4. 12: Çalışmaya dahil edilen hastaların seröz dekolman değişiminin analizi

Seröz Dekolman				p*	p**	p***	
		n	%				
Tedavi Öncesi	(-)	25	49.0%				
	(+)	26	51.0%				
Tedavi Sonrası 1.Ay	(-)	34	66.7%	0.004			N
	(+)	17	33.3%				
Tedavi Sonrası 3.Ay	(-)	45	88.2%	0.000	0.001		N
	(+)	6	11.8%				
Tedavi Sonrası 6.Ay	(-)	50	98.0%	0.000	0.000	0.063	N
	(+)	1	2.0%				

^N MC Nemar tes t / p* Tedavi öncesi ile fark

p** Tedavi sonrası 1.ay ile fark / p*** Tedavi sonrası 3.ay ile fark



Grafik 4. 11: Çalışmaya dahil edilen hastaların seröz dekolman değişiminin grafiği

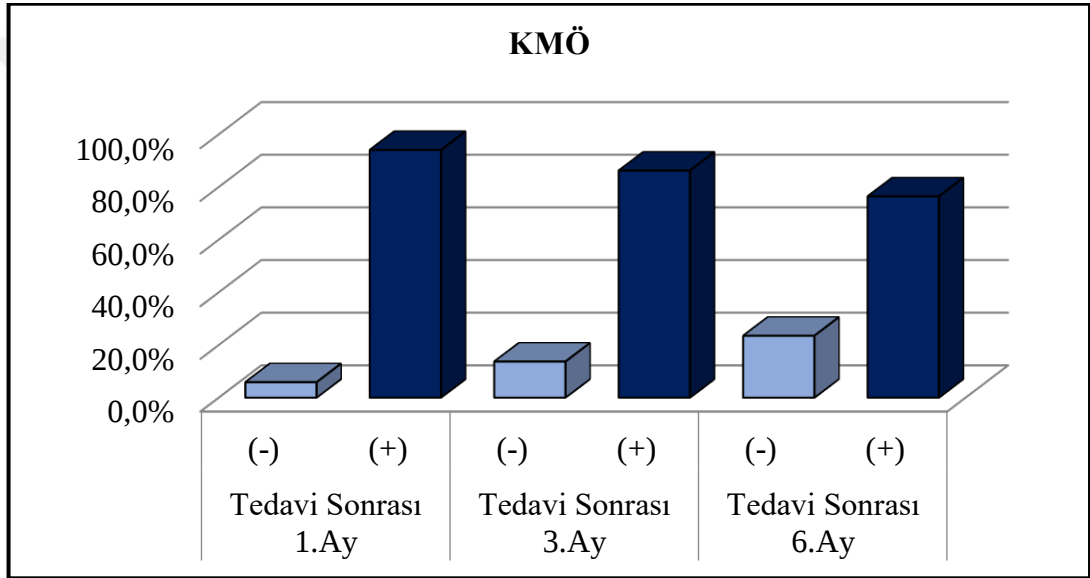
Tedavi sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay **seröz dekolman** oranı tedavi öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir. Tedavi sonrası 3.ay **seröz dekolman** oranı tedavi sonrası 1.aya göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir. Tedavi sonrası 6.ay **seröz dekolman** oranı tedavi sonrası 3.aya göre anlamlı ($p > 0.05$) değişim göstermemiştir. (Tablo 4.12, Grafik 4.11)

Tablo 4. 13: Çalışmaya dahil edilen hastaların *KMÖ* değişiminin analizi

KMÖ				p*	p**	
		n	%			
Tedavi Sonrası 1.Ay	(-)	3	5.9%			
	(+)	48	94.1%			
Tedavi Sonrası 3.Ay	(-)	7	13.7%	0.219		N
	(+)	44	86.3%			
Tedavi Sonrası 6.Ay	(-)	12	23.5%	0.012	0.063	N
	(+)	39	76.5%			

^N MC Nemar test / p* Tedavi öncesi ile fark

p** Tedavi sonrası 1.ay ile fark / p*** Tedavi sonrası 3.ay ile fark



Grafik 4. 12: Çalışmaya dahil edilen hastaların *KMÖ* değişiminin grafiği

Tedavi sonrası 3.ay **KMÖ** oranı tedavi sonrası 1.aya göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. Tedavi sonrası 6.ay **KMÖ** oranı tedavi sonrası 1.aya göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. Tedavi sonrası 6.ay **KMÖ** oranı tedavi sonrası 3.aya göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. (Tablo 4.13 Grafik 4.12)

Tablo 4. 14: Çalışmaya dahil edilen hastaların SFK ile korleasyon analizi

		Mv	Mh	6.Ay EİDGK (logMAR)	PAS	PAT	PAİ	PAN	GHT	RSL T
SFK	r	0.245	0.008	0.010	0.742	0.638	0.534	0.709	0.866	0.829
	p	0.083	0.956	0.944	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
Spearman Korelasyon										

SFK değeri ile *Mv*, *Mh*, *6.Ay EİDGK(logMAR)* değeri arasında anlamlı ($p>0.05$) korelasyon gözlenmemiştir. SFK değeri ile *superior*, *temporal*, *inferior*, *nazal*, *GHT*, *RSLT* değeri arasında anlamlı ($p<0.05$) pozitif korelasyon gözlenmiştir. (Tablo 4.14)

Tablo 4. 15: Çalışmaya dahil edilen hastaların Mv ve Mh ile korleasyon analizi

		6.Ay EİDGK (logMAR)	Superior	Temporal	İnferior	Nazal	GHT	RSLT
Mv	r	0.347	0.259	0.299	0.245	0.181	0.196	0.186
	p	0.013	0.067	0.033	0.084	0.202	0.167	0.191
Mh	r	0.016	-0.109	0.083	0.219	0.065	0.019	0.064
	p	0.911	0.445	0.562	0.123	0.650	0.893	0.654
Spearman Korelasyon								

Mv değeri ile *6.Ay EİDGK(logMAR)*, *temporal* değeri arasında anlamlı ($p<0.05$) pozitif korelasyon gözlenmiştir. Mv değeri ile *superior*, *temporal*, *inferior*, *nazal*, *GHT*, *RSLT* değeri arasında anlamlı ($p>0.05$) korelasyon gözlenmemiştir. (Tablo 4.15)

Mh değeri ile *6.Ay EİDGK(logMAR)*, *superior*, *temporal*, *temporal*, *inferior*, *nazal*, *GHT*, *RSLT* değeri arasında anlamlı ($p>0.05$) korelasyon gözlenmemiştir. (Tablo 4.15)

5.TARTIŞMA

Görme kaybına en sık neden olan hastalıkların en önemlilerinden birisi diyabettir. Diyabetik makula ödemi, preretinal ve intraretinal hemoraji, vitreus hemorajisi ve traksiyonel retina dekolmanı diyabetik bireylerde görme bozukluğuna yol açan başlıca faktörlerdir. Diyabetik makula ödemi, görme bozukluğunun birincil nedenidir.[120] Diyabetik makula ödemi prevalansı 10 yıllık bir dönemde tip 1 diyabet hastalarında %20,1, insülin kullanmayan tip 2 diyabet hastalarında %13,9 ve insülin kullanan tip 2 diyabet hastalarında %25,4 olarak bulunmuştur.[121]

Makülayı etkileyen hastalıklar metamorfopsiye neden olmaktadır. Metamorfopsi, görme keskinliği ve görme alanıyla birlikte görme işleviyle ilgili en önemli faktörlerden biridir. Görüntülenen nesnelerin çarpık görüldüğü subjektif bir semptomdur. En sık neden olan hastalıklar arasında epiretinal membran, diyabetik retinopati, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, retina dekolmanı, maküler delik vb. hastalıklar yer almaktadır.

Bozulmuş görme için en basit test olarak Amsler şemasını kullanır, ancak bu yöntemin dezavantajı kalitatif olmasıdır.[122] Bu nedenle M-CHARTS, bozuk görmeyi kantitatif olarak test etmek olarak yaygın kullanımdadır.[123]

Testte bozulmuş görmenin subjektif değerlendirmesi için, tanımlanmış uzunlukta kesintisiz, düz bir çizgi kullanarak retina yüzeyinin uyarılması gereklidir. Noktalar arasında dar boşluklar bulunan kesikli bir çizgiden geniş aralıklara sahip bir çizgiye kademeli olarak geçiş yaparak, kişi yavaş yavaş öznel olarak çarpık görüşünün farkına varmaz hale gelir.

Diyabetik makula ödeminde metamorfopsi görülme sıklığının Nakano ve ark. 37 gözde yaptıkları çalışmada %54 ile %56,3 (M-CHARTS), arasında olduğunu tespit etmişlerdir.[124]

Bildirilen metamorfopsi vakaları, değerlendirme yöntemine (niteliksel ve niceliksel testler) veya semptomların hasta ve hekim bazlı değerlendirilmesine bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Örneğin, vitreomakular traksiyonda (VMT) hasta tarafından bildirilen metamorfopsi prevalansının %69,7 bulunduğu çalışmada metamorfopsi

semptomlarının hekim tarafından bildirilen prevalansı %53,0 ile daha düşük bulunmuştur. Özellikle monoküler distorsiyon semptomları hiç/daha az bozuk bir diğer göz tarafından baskılanıyorsa hastaların semptomları eksik raporlanabilir.[125]

Prizma adaptasyon çalışmaları hastaların distorsiyona uyum sağlama potansiyeline işaret etse de, bireylerin metamorfopsi semptomlarına uyum sağlayıp sağlayamayacağı belirsizliğini korumaktadır.[126]

Korioretinal hastalıkların görüntüleme yöntemleri kullanılarak karakterize edilmesi, bazı anatomik lokusların ve dış ve iç retina katmanlarının hizalanmasındaki ilişkili değişikliklerin belirlenmesine yardımcı olmasına rağmen, metamorfopsinin patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bazı vitreoretinal durumlarda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Metamorfopsi nörolojik anormalliklerin bir sonucu olarak da bildirilmiştir.[127]

Ayrıca, retina tabakası hizalanmasındaki anormalliklerden kaynaklanan metamorfopsi algısı, kronik, uzun süredir devam eden hastalıkta algının azalmasına veya baskın bir gözden kaynaklanıyorsa metamorfopsi algısının artmasına neden olabilecek merkezi süreçler tarafından değiştirilebilir.

Metamorfopsinin gelişim hızı, metamorfopsinin şiddeti üzerinde etkili olabilir. Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) gibi ani başlangıçlı hastalıklarda, DMÖ gibi daha yavaş başlangıçlı hastalıklara kıyasla daha yüksek oranda metamorfopsi görülmesi bu nedene bağlanabilir (%84'e karşılık %59). Buna ek olarak, neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonunun (nYBMD) başlangıcında yapısal değişikliklerin hızlı bir şekilde ortaya çıkması, nYBMD'li bireylerin kuru veya şiddetli atrofik YBMD'li bireylere kıyasla metamorfopsi algılama olasılığının neden daha yüksek olduğunu açıklayabilir.[128]

Diyabetik makula ödeminde, kan retina bariyerinin bozulması, plazma içeriğinin retinanın içine ve altına sızmasına ve ardından eksüdasyona yol açar.[129] Özellikle dış nükleer tabakada olmak üzere intraretinal kistoid yapıların ve eksüdaların gelişimi, anti-VEGF tedavisi öncesinde ve sonrasında görme keskinliği ve metamorfopsi ile ilişkilidir.[130]

M-CHARTS, 2015 yılından bu yana DMÖ'lü gözlerde metamorfopsiyi değerlendirmek için kullanılmaktadır. Achiron ve ark. M-CHARTS kullanarak DMÖ'lü gözlerin %46,6'sında metamorfopsi saptamış ve deneklerin %71,4'ünde anti-VEGF tedavisi sonrasında M-CHARTS skorlarında iyileşme gösterdiğini bulmuşlardır.[131]

Bizim çalışmamızda 51 DMÖ'lü hastanın 8'sinde (%15,6) hastalar tarafından M-CHARTS testinde metamorfopsi tariflenmedi. Bu hastalarda 10 yıldan fazla süredir DM bulunmaktaydı. Hastaların diğer gözlerinde DMÖ bulunmamaktaydı ve metamorfopsi skorları sıfır olarak bulundu. Hastaların etkilenen gözde metamorfopsi tariflemesi diğer göz tarafından baskılanma veya metamorfopsiye adaptasyon sağlamış olabilecekleri düşünüldü. Metamorfopsi tarifleyen hastaların hastaların 30'unda(%70) 6 ayın sonunda metamorfopsi skoru iyileşme gösterdi.

VEGF'i inhibe eden hümanize bir monoklonal antikor olan Bevacizumab, orijinal olarak mevcut metastatik kolorektal kanser rejimleriyle kombinasyon halinde kullanılmak üzere geliştirildi.[132]

İntravitreal bevacizumab enjeksiyonları, neovasküler yaşa bağlı maküla dejenerasyonu ve DMÖ için endikasyon dışı tedavi olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır ve halen de kullanılmaya devam etmektedir.[133]

Bevacizumabın (Avastin; Genentech, Inc., South San Francisco, CA) inatçı DMÖ tedavisinde etkinliğini değerlendiren ilk çalışma Haritoglou ve ark. tarafından yayımlanmıştır. Bu çalışmanın sonunda, EİDGK'de anlamlı bir iyileşme ($p = 0,001$) ve SFK'da anlamlı bir azalma ($p = 0,002$) bulunmuştur.[134]

Protokol T, DMÖ tedavisi için intravitreal bevacizumab, ranibizumab ve aflibercept enjeksiyonlarının etkinliğini ve güvenliğini karşılaştıran prospektif, randomize ve çok merkezli bir klinik çalışmaydı. Protokol T'ye dahil edilen hastalar bevacizumab (1.25 mg), ranibizumab (0.3 mg) veya aflibercept (2.0 mg) enjekte edilmek üzere 1:1:1 oranında rastgele atanmıştır. Ortalama görme keskinliği iyileşmesi aflibercept ile bevacizumab ($p<0,001$) ve ranibizumab'a kıyasla anlamlı derecede daha fazla olmuştur. Ancak, görme keskinliğinin etkisi başlangıçtaki görme keskinliğine göre değiştiği için bu avantaj klinik olarak anlamlı kabul edilmemiştir. Tüm gruplarda

anlamli düzeyde EİDGK artışı ve SFK'da düşme izlenmiştir. Bevacizumab grubunda EİDGK'de ortalama 2 sıra artış gözlenmiştir. 1 yılın sonunda ortalama SFK düşüşü $101 \pm 121 \mu\text{m}$ olarak bulunmuştur.[135]

Çalışmamızda 51 gözün 35'inde 6 ayın sonunda tedavi öncesine göre karşılaştırıldığında EİDGK artış gösterdi. Başlangıçta $0,47 \pm 0,30$ logMAR olan görme keskinliği ortalama 4,45 enjeksiyon ile 6 ayın sonunda $0,31 \pm 0,27$ olarak tespit edildi. Hastalarda başlangıca göre 0,16 sıra görme artışı gözlemlendi. İstatistiksel olarak incelendiğinde tedavi sonrası 3.ve 6.ay EİDGK değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) artış göstermiştir.

Yine hastaların SFK değişimleri incelendiğinde tedavi öncesinde $424 \pm 104 \mu\text{m}$, 1.ayda $363,4 \pm 79,1 \mu\text{m}$, 3.ayda $345,6 \pm 91,5 \mu\text{m}$ ve 6. Ayda $319,0 \pm 83,7 \mu\text{m}$ olarak bulunmuştur. 6 ayın sonunda SFK'da ortalama $105 \mu\text{m}$ düşüş görülmüştür. İstatistiksel olarak bakıldığında tedavi sonrası, tedavi öncesine ve daha önceki aylara göre anlamlı düzeyde düşme olduğu görülmüştür. ($p < 0,05$) Çalışmamızda ETDRS perifoveal halkadaki kalınlığın analizi yapıldığında PAS, PAT, PAİ ve PAN değerlerinde tedavi öncesine göre 6 ay sonunda anlamlı düzeyde düşme olduğu görülmüştür. ($p < 0,001$) Bu da literatürdeki çalışmalarla benzerlik göstermektedir.[136-138]

Yine çalışmamızda hastalara tedavi öncesi, tedavi sonrası 1, 3 ve 6.ayda GHT ve RSLT analizi OKT üzerinden incelendi. Hastaların GHT kalınlığında 6 ayın sonunda tedavi öncesine göre ortalama $63.3 \mu\text{m}$ düşme olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p < 0,001$) RSLT kalınlığı 6 ayın sonunda tedavi öncesi döneme göre ortalama olarak $34.8 \mu\text{m}$ düşüş gösterdi ve istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p < 0,001$)

Diyabetik makula ödeminde metamorfopsi çalışmalarda değerlendirilmiştir. Okamoto ve ark. vitrektomi sonrası inatçı DMÖ nedeniyle intravitreal bevacizumab (IVB) enjeksiyonu uygulanan hastalarda görme ile ilişkili yaşam kalitesini ve görme fonksiyonunu araştırmışlar. Çalışmaya, en az 3 ay önce DMÖ için vitrektomi sonrası kalıcı makula ödemi nedeniyle 1.25 mg IVB almış olan ardışık 20 hasta (20 göz) dahil edilmiş. İVB'den önce ve İVB'den 1 ve 3 ay sonra ölçümler yapılmış. M-CHARTS kullanılarak metamorfopsinin ciddiyetini değerlendirilmiş, İVB'den bir ay sonra santral retina kalınlığında, harf kontrast duyarlılığında anlamlı iyileşmeler gözlenmiş. ($P < 0.05$, Dunnett testi). Ancak EİDGK ve metamorfopsi skoru anlamlı düzeyde

iyileşme göstermediği bildirilmiş. İVB'den üç ay sonra incelenen parametrelerde de anlamlı bir iyileşme görülmemiş. M-CHARTS skor ortalamasında enjeksiyon öncesinde $0,64 \pm 0,58$ olarak tespit edilmişken 3 ay sonunda $0,69 \pm 0,53$ bulunmuş.[139]

Murakami ve ark. DMÖ'lü 20 gözde yaptıkları çalışmada tüm gözlere 3 aylık 2 mg aflibercept yükleme enjeksiyonu ve ardından tedavi et ve uzat rejimi uygulanmış. Her ziyarette metamorfopsinin şiddeti ve EİDGK değerlendirilerek OKT görüntüleri elde edilmiş. Metamorfopsinin şiddeti M-CHARTS kullanılarak değerlendirilmiş. Tedavi öncesi ve tedaviden sonraki 1, 2, 3, 6 ve 12. aylardaki metamorfopsi skorları değerlendirilmiş. Tedaviden önce 20 gözden 10'unda ve tedaviden 12 ay sonra 20 gözden 4'ünde anlamlı metamorfopsi (skor $\geq 0,2$) tespit edilmiş. Önemli metamorfopsisi olan hastaların yüzdesinde tedavi öncesinden tedaviden 12 ay sonrasına kadar önemli ölçüde azalma görülmüş. ($p < 0,05$).

Tedavi öncesi ve tedaviden sonraki 1, 3, 6 ve 12. aylardaki metamorfopsi skorları sırasıyla $0,25 \pm 0,23$, $0,19 \pm 0,23$, $0,17 \pm 0,20$ and $0,10 \pm 0,17$ olarak bulunmuş. Metamorfopsi skorlarında tedaviden öncekilere kıyasla önemli ölçüde iyileşme olduğu tespit edilmiş. ($p < 0,05$). Tedaviden önce ve tedaviden sonraki 1, 6 ve 12. aylarda EİDGK(logMAR) $0,41 \pm 0,34$, $0,24 \pm 0,29$, $0,23 \pm 0,22$, $0,26 \pm 0,32$ ve $0,31 \pm 0,37$ olarak bulunmuş. EİDGK'de, tedaviden sonraki 1, 3 ve 6. ayda başlangıca kıyasla önemli ölçüde iyileştiği gözölmüş (sırasıyla $p < 0,005$, $p < 0,001$, $p < 0,01$ ve $p < 0,01$), ancak tedaviden sonraki 12 ay arasında anlamlı bir fark gözlenmemiş. Tedavi öncesi ve tedaviden sonraki 1, 3, 6 ve 12 aydaki SFK değerleri sırasıyla 468 ± 227 , 269 ± 78 , 244 ± 59 , 247 ± 76 , 291 ± 152 ve 290 ± 134 bulunmuş. SFK, tedaviyi takip eden 1, 3, 6 ve 12. ayda başlangıca kıyasla önemli ölçüde iyileşme olduğu görölmüş. (sırasıyla $p < 0,001$, $p < 0,01$, $p < 0,005$ ve $p < 0,001$).[140]

Bizim çalışmamızda hastaların horizontal ve vertkal metamorfopsi skorları tedavi öncesi ve tedavi sonrası, 1, 3 ve 6. Ayda değerlendirildi. Tedavi öncesinde metamorfopsisi olmayan hiçbir hastada tedaviden 6 ay sonra metamorfopsi gelişmedi. Mv değeri preop $0,54 \pm 0,43$, 6. Ayda $0,36 \pm 0,24$ olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlemlendi. ($p < 0,001$) Mh değeri ise preop $0,49 \pm 0,46$ bulunmuşken 6. Ayda $0,36 \pm 0,27$ bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlemlendi. ($p < 0,001$)

Metamorfopsinin tespitinin esasen görsel ayırt etmeye dayalı yüksek netlik gerektiren bir durum olduğuna dikkat etmek önemlidir. Bu, görme keskinliği düşük olan kişilerin metamorfopsiyi daha az tespit edebileceği anlamına gelir, ancak düşük görme keskinliği ile metamorfopsi arasında bir ilişki olabileceğini göz önünde bulundurmak önemlidir.[141]

Metamorfopsi, görme keskinliğindeki değişiklikler ve retinadaki değişiklikler arasındaki korelasyonda çeşitli göz bozuklukları arasında farklılıklar vardır. Manabe ve ark., santral retinal ven oklüzyonu (SRVO) olan hastalarda, en yüksek retina kalınlığı seviyesinin metamorfopsiyi ölçen M-CHARTS skorları ile anlamlı bir ilişkisi olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte, metamorfopsinin retinanın santral kısmının total kalınlığı, seröz retina dekolmanının yüksekliği ve retinanın dış tabakasının (iç nükleer tabakanın dış yüzeyi ile retina pigment epitelinin iç yüzeyi arasındaki dikey mesafe olarak tanımlanmış) maksimum kalınlığı ile bağlantılı olduğu bulunmuştur.[142]

Bevacizumab alan YBMD hastalarının incelendiği bir çalışmada, M-CHARTS ve Amsler Grid ile değerlendirilen metamorfopsi derecesi ile görme keskinliği veya santral retina kalınlığı arasında bir ilişki olmadığını öne sürülmüştür.[143]

Buna karşılık, seçici yüksek keskinlikli perimetri kullanılarak yapılan metamorfopsi ölçümünün, neovasküler YBMD tanısı konan bireylerde görme keskinliğinin yanı sıra birçok yapısal özelliklerle (maksimal retina kalınlığı, pigment epitel dekolmanı yüksekliği, subretinal sıvı ve iç retina kisti gibi) bağlantılı olduğu bulunmuştur.[144]

Murakami ve ark. DMÖ'lü 20 gözde 3 aylık 2 mg aflibercept yükleme enjeksiyonu ve ardından tedavi et ve uzat rejimi uygulandıkları çalışmada OKT görüntüleri değerlendirilmiş. Bu görüntülerde hastaların Elipsoid zon (EZ) ve Eksternal limitan membran(ELM) tabakalarını, seröz dekolman, retinal kist durumunu manuel olarak incelemişler. ELM ve EZ durumu üç dereceye ayrılmış:

derece 0: sürekli, derece 1: kesintili ve derece 2: yok

OKT görüntülerinde ELM ve EZ'nin durumu ile fovea merkezli 3 mm'lik alanda retina kistleri, SRD ve ERM varlığı değerlendirilmiş. Tedavi öncesi dönemde EZ ve ELM

durumu EİDGK ile ilişkili bulunmuş ($p<0,05$). Hastaların metamorfopsi skorları ve görme keskinlikleri ile OKT bulguları arasında korelasyon değerlendirilmiş. OKT bulgularından sadece EZ ve ELM durumunun tedavi öncesi dönemde EİDGK ile korele olduğu görülmüş. ($p<0,05$) Tedavi sonrası dönemde de ERM varlığın metamorfopsi ile korele olduğu görülmüş. ($p<0,05$) [140]

Çalışmamızda OKT bulguları incelendi ve GHT, RSLT, seröz dekolman durumu, santral 3 mm'lik alanda KMÖ varlığı, EZ ve ELM durumu değerlendirildi. Tedavi öncesi 51 gözün 26'sında seröz dekolman tespit edildi. Tedavi sonrası sadece 1 hastada seröz dekolman hala devam ediyordu. Bu da istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0,001$) 51 hastanın santral 3 mm alandaki KMÖ'sü 12 hastada tamamen gerileme gösterdi. 39 hastada KMÖ varlığı devam etmekteydi. İstatistiksel açıdan değerlendirildiğinde anlamlı bulundu. ($p<0,05$)

Çalışmamızda Murakami ve ark. çalışmasıyla benzer şekilde SFK ile Mv, Mh arasında korelasyon izlenmedi. Farklı olarak Mv değeri ile 6. Ay sonundaki EİDGK ve PAT ile korelasyon izlendi. ($p<0,05$) Ancak Mh değeri ile OKT bulguları arasında korelasyon izlenmedi. Perifoveal ölçümlerden ortalama olarak bakıldığında az düşüşün görüldüğü PAT ile Mv arasında korelasyon saptanması; aksine daha fazla düşüşün görüldüğü diğer kadrarlarda Mv/Mh ile ilişki saptanmaması daha fazla araştırmaya gerek olduğunu göstermektedir.

Klinik ortamlarda metamorfopsinin ölçülmesindeki geçmişteki zorluklara rağmen, teknolojik gelişmeler daha güvenilir, standartlaştırılmış ve kullanıcı dostu değerlendirme yöntemleri için potansiyel sunmaktadır. Görme keskinliği muayenesinin yanı sıra metamorfopsinin klinik değerlendirmesini de dahil etmek giderek daha önemli hale gelebilir.

Hastaların hem enjeksiyon öncesi hem enjeksiyon sonrası görme keskinlikleri ile metamorfopsi skorlarının ve OKT parametrelerinin birlikte değerlendirilmesi, literatürde ülkemizde bu konuda çalışma olmaması ve dünyada bu konudaki çalışmaların çok kısıtlı olması çalışmanın güçlü yanlarını oluşturmaktadır.

6.SONUÇ

1.Diyabetik makula ödemi, görme keskinliği düşürebilen ve metamorfopsiye neden olan bir vasküler retina hastalığıdır.

2.Hastaların tanısında FA hala altın standart olsa da enjeksiyon kararı verilmesinde ve enjeksiyon sonrası KMÖ takiplerinde altın standart ölçüm optik koherens tomografidir.

3.DMÖ'lü hastaların metamorfopsi şikayetleri birçok klinikte Amsler kartları ile değerlendirilmektedir ancak bu kartlar subjektif sonuçlar verir. Kantitatif değerlendirmede ise çalışmamızda kullanılan M-CHARTS™ metamorfopsi defterinin önemli bir yeri vardır.

4.İntravitreal enjeksiyonlar hem DMÖ'nün tedavisinde hem de metamorfopsi şikayetlerinde faydalı görünmektedir.

5.Metamorfopsi şikayetleri ile OKT parametreleri arasında anlamlı olarak ilişki saptanamamıştır.

Bu retrospektif çalışmanın sonuçlarının, literatürle benzer sonuçları ve ek parametrelerle ilişkisi değerlendirilmesi bakımından literatüre önemli ölçüde katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

7.KAYNAKÇA

1. Misra, G., et al., *Diabetic retinopathy and diabetic macular edema*. WB Saunders. Edinburgh: Retinal Pharmacology: Elsevir, 2010: p. 133-136.
2. Adamis, A.P. and A.J. Berman. *Immunological mechanisms in the pathogenesis of diabetic retinopathy*. in *Seminars in immunopathology*. 2008. Springer.
3. Haller, J.A., et al., *Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema*. Archives of Ophthalmology, 2010. **128**(3): p. 289-296.
4. Fukuda, S., et al., *Vision-related quality of life and visual function in patients undergoing vitrectomy, gas tamponade, and cataract surgery for macular hole*. British journal of ophthalmology, 2009.
5. Xu, K., et al., *Metamorphopsia and vision-related quality of life among patients with age-related macular degeneration*. Canadian Journal of Ophthalmology, 2018. **53**(2): p. 168-172.
6. Gordon, J., et al., *Modality coding in the somatic sensory system*. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. Principles of Neural Science. 3rd ed. New York, NY: Elsevier, 1991: p. 3564-581.
7. Kaas, J.H., *The evolution of the visual system in primates*. The visual neurosciences, 2004. **2**: p. 1563-1572.
8. Masland, R.H., *The fundamental plan of the retina*. Nature neuroscience, 2001. **4**(9): p. 877-886.
9. Zeki, S., *The visual image in mind and brain*. Scientific American, 1992. **267**(3): p. 68-77.
10. Hilary, A.B., et al. American Academy of Ophthalmology. Section 2: Fundamentals and principles of Ophthalmology. 2011-2012. p. 71-82. , 2011.
11. Lamb, T.D., S.P. Collin, and E.N. Pugh, *Evolution of the vertebrate eye: opsins, photoreceptors, retina and eye cup*. Nature Reviews Neuroscience, 2007. **8**(12): p. 960-976.
12. Sebag, J., *Age-related differences in the human vitreoretinal interface*. Archives of Ophthalmology, 1991. **109**(7): p. 966-971.
13. Kefalides, N.A. *Biology and chemistry of basement membranes*. in *International Symposium on the Biology and Chemistry of Basement Membranes 1976: Philadelphia, Pa.*. 1978. Academic Press.
14. Sebag J, H.G., *Interfaces*. Eur J Ophthalmol 2000;10:1.

15. Fukai, N., et al., *Lack of collagen XVIII/endostatin results in eye abnormalities*. The EMBO journal, 2002. **21**(7): p. 1535-1544.
16. Ramesh, S., R. Bonshek, and P. Bishop, *Immunolocalisation of opticin in the human eye*. The British Journal of Ophthalmology, 2004. **88**(5): p. 697.
17. 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.
18. Halfter, W., J. Sebag, and E.T. Cunningham, II. *E. Vitreoretinal interface and inner limiting membrane*. Vitreous: in health and disease, 2014: p. 165-191.
19. Green, W.R. and J. Sebag, *Vitreoretinal interface*, in *Retina*. 2006, Elsevier. p. 1921-1989.
20. Soucy, E., et al., *A novel signaling pathway from rod photoreceptors to ganglion cells in mammalian retina*. Neuron, 1998. **21**(3): p. 481-493.
21. Tekelioğlu, M., *Özel histoloji ince yapı ve gelişme*. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi ANTIP AŞ Yayınları, 2002.
22. Schubert, H.D., *Structure and function of the neural retina*. yanoff, 2004.
23. Guyton, A.C., *Textbook of Medical Physiology*. 2000. **10**.
24. Guyton, A. and J. Hall, *The eye: II. Receptor and neural function of the retina*. 2006, Netherlands: Elsevier.
25. Werblin, F., *Regenerative amacrine cell depolarization and formation of on-off ganglion cell response*. The Journal of Physiology, 1977. **264**(3): p. 767-785.
26. Kolb, H., et al., *Are there three types of horizontal cell in the human retina?* Journal of Comparative Neurology, 1994. **343**(3): p. 370-386.
27. 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.
28. Spalton, D., R. Hitchings, and P. Hunter, *Anatomy of the retina*. Atlas of Clinical Ophthalmology, 1994. **2**.
29. Machemer, R. and J.M. Williams Sr, *Pathogenesis and therapy of traction detachment in various retinal vascular diseases*. American journal of ophthalmology, 1988. **105**(2): p. 170-181.
30. Snell, R.S. and M.A. Lemp, *The orbital blood vessels*. Clinical Anatomy of the Eye, 1997: p. 277-293.

31. Weiter, J.J. and J.T. Ernest, *Anatomy of the choroidal vasculature*. American Journal of Ophthalmology, 1974. **78**(4): p. 583-590.
32. Duker J, W.J., *Duane's foundations of clinical ophthalmology*. In: Tasman W, Jaeger EA, editors. *Ocular circulation*. New York: JB Lippincott, 1991: 1-34.
33. Green, W., *Retinal ischemia: Vascular and circulatory conditions and diseases*. Ophthalmic Pathology. Philadelphia: WB Saunders Company, 1985: p. 655-710.
34. Guyer, D.R., Yanuzzi, L.A., Chang, S., Shields J.A., Green, W.R., (eds). , *Retina-Vitreous-Macula*. W.B.Saunders Co. ch: 1-9. 1999.
35. Duker, J.S., *Retina and Vitreous*. Yanoff, M., Duker, J.S., 8 (eds): *Ophthalmology*. Mosby, 2004. 2004.
36. Williamson, T., *Vitreoretinal Surgery* Springer Verlag. ch1. 200.
37. Ryan, S.J., *Retina*. 4th ed. Vol:1 Philadelphia, PA:Elsevier Mosby; 2006.
38. Riva, C.E., Alm, A., Pournaras, C., *Ocular Circulation*. In: Levin, L.A., Nilsson, S.F.E., Ver, H.J., Wu, S.M., Kaufman, P.L., Alm, A., eds. *Adler's Physiology of the Eye*. 11th ed. Edinburg:Saunders/Elsevier. 2011. p. 243-273.
39. Cao, J., et al., *Choriocapillaris degeneration and related pathologic changes in human diabetic eyes*. Archives of Ophthalmology, 1998. **116**(5): p. 589-597.
40. Mitka, M., *Report quantifies diabetes complications*. Jama, 2007. **297**(21): p. 2337-2338.
41. Klein, R., et al., *The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years*. Archives of ophthalmology, 1984. **102**(4): p. 520-526.
42. King, H., R.E. Aubert, and W.H. Herman, *Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections*. Diabetes care, 1998. **21**(9): p. 1414-1431.
43. Schneider, H., J. Shaw, and P. Zimmet, *Guidelines for the detection of diabetes mellitus-diagnostic criteria and rationale for screening*. The Clinical Biochemist Reviews, 2003. **24**(3): p. 77.
44. Satman, I., et al., *Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults*. European journal of epidemiology, 2013. **28**: p. 169-180.
45. Yau, J.W., et al., *Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy*. Diabetes care, 2012. **35**(3): p. 556-564.
46. Williams, R., et al., *Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review*. Eye, 2004. **18**(10): p. 963-983.

47. Ola, M.S., et al., *Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic retinopathy*. Journal of Diabetes and its Complications, 2012. **26**(1): p. 56-64.
48. Group, U.P.D.S., *Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)*. The Lancet, 1998. **352**(9131): p. 854-865.
49. 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.
50. Group, U.P.D.S., *Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38*. Bmj, 1998. **317**(7160): p. 703-713.
51. Ballone, E., et al., *Probabilistic approach to developing nephropathy in diabetic patients with retinopathy*. Statistics in medicine, 2003. **22**(24): p. 3889-3897.
52. Care, D., *Effect of Pregnancy on Microvascular Complications in the Diabetes Control and Complications Trial*. Diabetes Care, 2000. **23**(8): p. 1084-1091.
53. Esteves, J., et al., *Diabetic retinopathy risk factors*. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, 2008. **52**: p. 431-441.
54. J, W., *Timing is everything: age of onset influences long-term retinopathy risk in type 2 diabetes, independent of traditional risk factors*. 2008.
55. Cogan, D.G., D. Toussaint, and T. Kuwabara, *Retinal vascular patterns: IV. Diabetic retinopathy*. Archives of ophthalmology, 1961. **66**(3): p. 366-378.
56. 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.
57. Shepro, D. and N.M. Morel, *Pericyte physiology*. The FASEB Journal, 1993. **7**(11): p. 1031-1038.
58. Aiello, L.P., J. Cavallerano, and S.-E. Bursell, *Diabetic eye disease*. Endocrinology and Metabolism Clinics, 1996. **25**(2): p. 271-291.
59. Cameron, N.E., et al., *Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy*. Diabetologia, 2001. **44**: p. 1973-1988.
60. Akagi, Y., et al., *Aldose reductase localization in human retinal mural cells*. Investigative ophthalmology & visual science, 1983. **24**(11): p. 1516-1519.
61. Tilton, R.G., et al., *Pericyte degeneration and basement membrane thickening in skeletal muscle capillaries of human diabetics*. Diabetes, 1981. **30**(4): p. 326-334.

62. Brownlee, M., *Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications*. Nature, 2001. **414**(6865): p. 813-820.
63. Barrett, T.B., et al., *Expression of the sis gene by endothelial cells in culture and in vivo*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1984. **81**(21): p. 6772-6774.
64. Collins, T., et al., *Cultured human endothelial cells express platelet-derived growth factor B chain: cDNA cloning and structural analysis*. Nature, 1985. **316**(6030): p. 748-750.
65. Collins, T., et al., *Cultured human endothelial cells express platelet-derived growth factor A chain*. The American journal of pathology, 1987. **126**(1): p. 7.
66. DiCorleto, P.E. and D.F. Bowen-Pope, *Cultured endothelial cells produce a platelet-derived growth factor-like protein*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1983. **80**(7): p. 1919-1923.
67. Bernstein, L.R., H. Antoniades, and B.R. Zetter, *Migration of cultured vascular cells in response to plasma and platelet-derived factors*. Journal of cell science, 1982. **56**(1): p. 71-82.
68. D'amore, P.A. and S.R. Smith, *Growth factor effects on cells of the vascular wall: a survey*. Growth factors, 1993. **8**(1): p. 61-75.
69. Lindahl, P., et al., *Pericyte loss and microaneurysm formation in PDGF-B-deficient mice*. Science, 1997. **277**(5323): p. 242-245.
70. Hellström, M., et al., *Role of PDGF-B and PDGFR- β in recruitment of vascular smooth muscle cells and pericytes during embryonic blood vessel formation in the mouse*. Development, 1999. **126**(14): p. 3047-3055.
71. Robison Jr, W.G., P.F. Kador, and J.H. Kinoshita, *RCapillaries: Basement Membrane Thickening by Galactosemia Prevented with Aldose Reductase Inhibitor*. Science, 1983. **221**(4616): p. 1177-1179.
72. Robison Jr, W.G., et al., *Prevention of basement membrane thickening in retinal capillaries by a novel inhibitor of aldose reductase, tolrestat*. Diabetes, 1986. **35**(3): p. 295-299.
73. Frank, R.N., et al., *Galactose-induced retinal capillary basement membrane thickening: prevention by Sorbinil*. Investigative ophthalmology & visual science, 1983. **24**(11): p. 1519-1524.
74. Das, A., et al., *Increases in collagen type IV and laminin in galactose-induced retinal capillary basement membrane thickening—prevention by an aldose reductase inhibitor*. Experimental eye research, 1990. **50**(3): p. 269-280.
75. Das, A., R. Frank, and N. Zhang, *Sorbinil does not prevent galactose-induced glomerular capillary basement membrane thickening in the rat*. Diabetologia, 1990. **33**: p. 515-521.

76. Nishio, Y., et al., *Identification and characterization of a gene regulating enzymatic glycosylation which is induced by diabetes and hyperglycemia specifically in rat cardiac tissue*. The Journal of clinical investigation, 1995. **96**(4): p. 1759-1767.
77. Brownlee, M. and A. Cerami, *The biochemistry of the complications of diabetes mellitus*. Annual review of biochemistry, 1981. **50**(1): p. 385-432.
78. Kohner, E.M. and P. Henkind, *Correlation of fluorescein angiogram and retinal digest in diabetic retinopathy*. American journal of ophthalmology, 1970. **69**(3): p. 403-414.
79. Daneman, D., et al., *Progressive retinopathy with improved control in diabetic dwarfism (Mauriac's syndrome)*. Diabetes Care, 1981. **4**(3): p. 360-365.
80. Wallow, I. and R. Engerman, *Permeability and patency of retinal blood vessels in experimental diabetes*. Investigative ophthalmology & visual science, 1977. **16**(5): p. 447-461.
81. Keck, P.J., et al., *Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF*. Science, 1989. **246**(4935): p. 1309-1312.
82. Antonetti, D.A., et al., *Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occludin and zonula occluden 1: a potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors*. Journal of Biological Chemistry, 1999. **274**(33): p. 23463-23467.
83. Lakshminarayanan, S., et al., *Effect of VEGF on retinal microvascular endothelial hydraulic conductivity: the role of NO*. Investigative ophthalmology & visual science, 2000. **41**(13): p. 4256-4261.
84. Gao, B.-B., et al., *Characterization of the vitreous proteome in diabetes without diabetic retinopathy and diabetes with proliferative diabetic retinopathy*. Journal of proteome research, 2008. **7**(6): p. 2516-2525.
85. Gao, B.-B., et al., *Extracellular carbonic anhydrase mediates hemorrhagic retinal and cerebral vascular permeability through prekallikrein activation*. Nature medicine, 2007. **13**(2): p. 181-188.
86. Phipps, J.A., et al., *Plasma kallikrein mediates angiotensin II Type 1 receptor-stimulated retinal vascular permeability*. Hypertension, 2009. **53**(2): p. 175-181.
87. Abdouh, M., et al., *Retinal plasma extravasation in streptozotocin-diabetic rats mediated by kinin B1 and B2 receptors*. British journal of pharmacology, 2008. **154**(1): p. 136-143.
88. Jeppesen, P., C. Aalkjær, and T. Bek, *Bradykinin relaxation in small porcine retinal arterioles*. Investigative ophthalmology & visual science, 2002. **43**(6): p. 1891-1896.

89. Kojima, N., et al., *Role of cyclooxygenase in vasodilation of retinal blood vessels induced by bradykinin in Brown Norway rats*. Vascular pharmacology, 2009. **51**(2-3): p. 119-124.
90. Parpura, V., et al., *Glutamate-mediated astrocyte–neuron signalling*. Nature, 1994. **369**(6483): p. 744-747.
91. Kasza, M., et al., *Plasma E-selectin levels can play a role in the development of diabetic retinopathy*. Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 2017. **255**: p. 25-30.
92. Chibber, R., et al., *Activity of the glycosylating enzyme, core 2 GlcNAc (beta1, 6) transferase, is higher in polymorphonuclear leukocytes from diabetic patients compared with age-matched control subjects: relevance to capillary occlusion in diabetic retinopathy*. Diabetes, 2000. **49**(10): p. 1724-1730.
93. Sorrentino, F.S., et al., *The importance of glial cells in the homeostasis of the retinal microenvironment and their pivotal role in the course of diabetic retinopathy*. Life sciences, 2016. **162**: p. 54-59.
94. Abcouwer, S.F., *Müller cell–microglia cross talk drives neuroinflammation in diabetic Retinopathy*. Diabetes, 2017. **66**(2): p. 261.
95. Klein, R., et al., *The relationship of retinal microaneurysm counts to the 4-year progression of diabetic retinopathy*. Archives of Ophthalmology, 1989. **107**(12): p. 1780-1785.
96. Klein, R., et al., *Retinal microaneurysm counts and 10-year progression of diabetic retinopathy*. Archives of Ophthalmology, 1995. **113**(11): p. 1386-1391.
97. Kohner, E.M., et al., *Does microaneurysm count reflect severity of early diabetic retinopathy?* Ophthalmology, 1986. **93**(5): p. 586-589.
98. *Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group*. Ophthalmology, 1991. **98**(5 Suppl): p. 786-806.
99. Wong, T.Y., et al., *Guidelines on Diabetic Eye Care: The International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings*. Ophthalmology, 2018. **125**(10): p. 1608-1622.
100. Group, E.T.D.R.S.R., *Early photocoagulation for diabetic retinopathy: ETDRS report number 9*. Ophthalmology, 1991. **98**(5): p. 766-785.
101. Suh, D.-C., et al., *Impact of comorbid conditions and race/ethnicity on glycemic control among the US population with type 2 diabetes, 1988–1994 to 1999–2004*. Journal of Diabetes and its Complications, 2010. **24**(6): p. 382-391.

102. Cunha-Vaz, J., *Studies on the permeability of the blood-retinal barrier. II. Breakdown of the blood-retinal barrier by injury.* The British Journal of Ophthalmology, 1966. **50**(8): p. 454.
103. Klein, R., et al., *The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years.* Archives of ophthalmology, 1984. **102**(4): p. 527-532.
104. Klein, R., et al., *The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: IV. Diabetic macular edema.* Ophthalmology, 1984. **91**(12): p. 1464-1474.
105. Ophthalmology, A.A.o., : *Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale.* 2002;**110**(9):1677-82.
106. Group, E.T.D.R.S.R., *Photocoagulation for diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report no. 4.* International Ophthalmology Clinics, 1987. **27**(4): p. 265-272.
107. Lira, R.P.C., et al., *Adverse reactions of fluorescein angiography: a prospective study.* Arquivos brasileiros de oftalmologia, 2007. **70**: p. 615-618.
108. Hee, M.R., et al., *Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography.* Ophthalmology, 1998. **105**(2): p. 360-370.
109. Murakami, T., et al., *Optical coherence tomographic reflectivity of photoreceptors beneath cystoid spaces in diabetic macular edema.* Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2012. **53**(3): p. 1506-1511.
110. Rahimy, E., et al., *Paracentral acute middle maculopathy in nonischemic central retinal vein occlusion.* American Journal of Ophthalmology, 2014. **158**(2): p. 372-380. e1.
111. Spaide, R.F., J.M. Klancnik, and M.J. Cooney, *Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography.* JAMA ophthalmology, 2015. **133**(1): p. 45-50.
112. Tao, Y.K., K.M. Kennedy, and J.A. Izatt, *Velocity-resolved 3D retinal microvessel imaging using single-pass flow imaging spectral domain optical coherence tomography.* Optics express, 2009. **17**(5): p. 4177-4188.
113. Jonathan, E., J. Enfield, and M.J. Leahy, *Correlation mapping method for generating microcirculation morphology from optical coherence tomography (OCT) intensity images.* Journal of biophotonics, 2011. **4**(9): p. 583-587.
114. Turgut, B., *Optical coherence tomography angiography—a general view.* Journal-Optical Coherence Tomography Angiography—A General View, 2016.
115. Mastropasqua, R., et al., *Reproducibility and repeatability of foveal avascular zone area measurements using swept-source optical coherence tomography angiography in healthy subjects.* European Journal of Ophthalmology, 2017. **27**(3): p. 336-341.

116. Hashmani, N., et al., *Macular vascular density at the superficial capillary plexus using the optical coherence tomography angiography*. Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ), 2019. **13**: p. 295.
117. Lavia, C., et al., *Vessel density of superficial, intermediate, and deep capillary plexuses using optical coherence tomography angiography*. Retina (Philadelphia, Pa.), 2019. **39**(2): p. 247.
118. Tan, C.S., et al., *Optical coherence tomography angiography evaluation of the parafoveal vasculature and its relationship with ocular factors*. Investigative ophthalmology & visual science, 2016. **57**(9): p. OCT224-OCT234.
119. Waheed NK, d.C.T., Chin AT, Duker JS. , *OCT Angiography in Retinal Diagnosis and Treatment*. Retinal Physician. 2015;12 (May 2015): 42- 46.
120. Moss, S.E., R. Klein, and B.E. Klein, *The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population*. Ophthalmology, 1998. **105**(6): p. 998-1003.
121. Klein, R., *The epidemiology of diabetic retinopathy: findings from the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy*. International ophthalmology clinics, 1987. **27**(4): p. 230-238.
122. Amsler, M., *Earliest symptoms of diseases of the macula*. The British journal of ophthalmology, 1953. **37**(9): p. 521.
123. Matsumoto, C., et al., *Quantification of metamorphopsia in patients with epiretinal membranes*. Investigative ophthalmology & visual science, 2003. **44**(9): p. 4012-4016.
124. Nakano, E., et al., *Correlation between metamorphopsia and disorganization of the retinal inner layers in eyes with diabetic macular edema*. Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 2019. **257**: p. 1873-1878.
125. Patel, P.J., et al., *Patient-reported prevalence of metamorphopsia and predictors of vision-related quality of life in vitreomacular traction: a prospective, multi-centre study*. Eye, 2019. **33**(3): p. 435-444.
126. Von Helmholtz, H., *Helmholtz's treatise on physiological optics*. Vol. 3. 1925: Optical Society of America.
127. Simunovic, M.P., *Metamorphopsia and its quantification*. Retina, 2015. **35**(7): p. 1285-1291.
128. Wiecek, E., et al., *A statistical analysis of metamorphopsia in 7106 amsler grids*. Ophthalmology, 2015. **122**(2): p. 431-433.
129. Bahrami, B., et al., *Diabetic macular oedema: pathophysiology, management challenges and treatment resistance*. Diabetologia, 2016. **59**(8): p. 1594-1608.

130. Reznicek, L., et al., *Functional and morphological changes in diabetic macular edema over the course of anti-vascular endothelial growth factor treatment*. Acta ophthalmologica, 2013. **91**(7): p. e529-e536.
131. Achiron, A., et al., *Quantifying metamorphopsia in patients with diabetic macular oedema and other macular abnormalities*. Acta ophthalmologica, 2015. **93**(8): p. e649-e653.
132. Cilley, J.C., et al., *Bevacizumab in the treatment of colorectal cancer*. Expert opinion on biological therapy, 2007. **7**(5): p. 739-749.
133. Schmidt-Erfurth, U., et al., *Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA)*. Ophthalmologica, 2017. **237**(4): p. 185-222.
134. Haritoglou, C., et al., *Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema*. Retina, 2006. **26**(9): p. 999-1005.
135. Wells, J.A., et al., *Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema*. The New England journal of medicine, 2015. **372**(13): p. 1193-1203.
136. Arevalo, J.F., et al., *Primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6-month follow-up*. Ophthalmology, 2007. **114**(4): p. 743-750.
137. Yanyali, A., et al., *Bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema in previously vitrectomized eyes*. American journal of ophthalmology, 2007. **144**(1): p. 124-126.
138. Wu, L., et al., *Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin®): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES)*. Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology, 2008. **246**: p. 81-87.
139. Okamoto, Y., et al., *Vision-related quality of life and visual function following intravitreal bevacizumab injection for persistent diabetic macular edema after vitrectomy*. Japanese journal of ophthalmology, 2014. **58**: p. 369-374.
140. Murakami, T., et al., *Changes in metamorphopsia following intravitreal aflibercept injection for diabetic macular edema*. Scientific Reports, 2022. **12**(1): p. 17356.
141. Hanumunthadu, D., et al., *Clinical Update on Metamorphopsia: Epidemiology, Diagnosis and Imaging*. Current Eye Research, 2021. **46**(12): p. 1777-1791.
142. Manabe, K., et al., *Metamorphopsia Associated with Branch Retinal Vein Occlusion*. PLOS ONE, 2016. **11**(4): p. e0153817.

143. Nowomiejska, K., et al., *M-charts as a tool for quantifying metamorphopsia in age-related macular degeneration treated with the bevacizumab injections*. BMC Ophthalmology, 2013. **13**(1): p. 13.
144. Chen, T., et al., *The Associations among Metamorphopsia, Orientation Discrimination Threshold, and Retinal Layer Thickness in Patients with Idiopathic Epiretinal Membrane*. Current Eye Research, 2018. **43**(9): p. 1151-1159.

