

BÖLÜM 3

DIYABETİK RETİNOPATİDE GÖRÜNTÜLEME VE BİYOBELİRTEÇLER

Yasemin Fatma ÇETİNKAYA¹

GİRİŞ

Diyabetes mellitus orta yaş popülasyonunda körlüğün önde gelen nedenlerinden biridir. Diyabetik retinopati(DR) diyabetin önemli mikrovasküler komplikasyonlarının başında gelir ve görme kaybının en sık nedenleri de diyabetik makula ödemi ve proliferatif diyabetik retinopatidir. İçinde bulunduğumuz çağda, görüntüleme modaliteleri, tedavi protokolüne karar vermede ve prognozu tahmin etmede önemli bir rol oynamaktadır. Spektral alan ve taramalı optik koherens tomografi (OCT), fundus otofloresan (FAF), OCT anjiyografi ve FFA gibi retinal görüntüleme araçları ile klinisyenlerin hastalığı erken evrede tanımlaması kolaylaşmıştır. Optik koherens tomografi (OCT) ile subretinal sıvı varlığı retina tabakalarının bütünlüğü dahil olmak üzere foveal, intraretinal kistler ve ödem gibi değişiklikler değerlendirilebilirken, Fundus floresein anjiyografi (FFA); ince neovaskülarizasyonu tespit etmek, kapiller perfüzyon olmayan alanları aramak, makula iskemisini teşhis etmek ve makula ödemi vakalarında fokal ve yaygın kapiller yatak sızıntısını ayırt etmek için boya bazlı kullanılan invaziv bir görüntüleme yöntemidir. Hastalığın ciddiyetini ve tedaviye yanıtı belirlemeye yardımcı olan laboratuvar biyobelirteçleri, serum, vitreus, aköz ve gözyaşı sıvısındaki sitokin ve inflamatuvar belirteç düzeylerini içerir. 3Bununla birlikte, bu testlerin çoğu invazivdir ve klinik uygulanabilirlikleri halen araştırılmaktadır. Görüntüleme biyobelirteçleri, ise retina ve koroidin sağlığının invaziv olmayan bir şekilde in vivo değerlendirmesini sağlar. Bu araçlar, retinal kapiller yoğunluklar, non-perfüzyon, vasküler yeniden şekillenme ve foveal avasküler bölge (FAZ) alanı dahil olmak üzere çeşitli değişikliklerin neredeyse histolojik bir değerlendirmesini sağlar(1). Ayrıca bu biyobelirteçlerin erken evrede diabetes mellituslu hastaların taranmasında da önemli yararları vardır.

Bu makale, diyabetik retinopatiyi karakterize etmede farklı görüntüleme biyobelirteçlerinin rolünü ve bunların yönetimindeki potansiyel katkılarını özetleye-

¹ Op. Dr. Yasemin Fatma Çetinkaya, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği, dryasminc@gmail.com

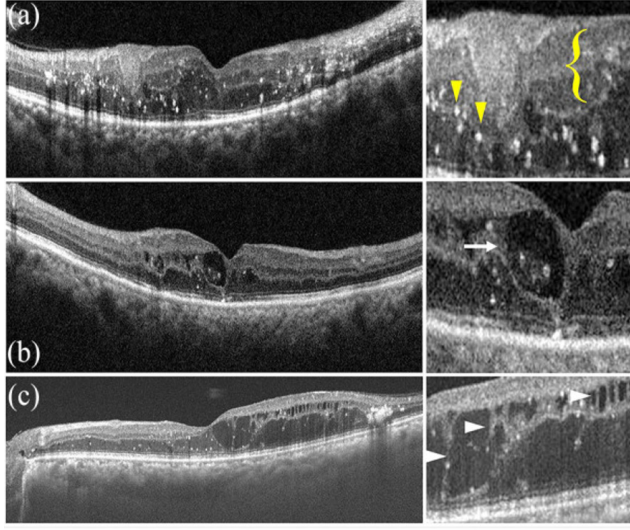
cektir. Bu amaçla, DR 'li hastalarda OCT ve OCT anjiyografi (OCTA) gibi çeşitli görüntüleme teknikleri kullanılarak tespit edilen yeni biyobelirteçlerin kapsamlı bir özeti sunulmaktadır.

OCT(Optic Cohorens Tomography)

OCT, geri saçılan ışığı işleyerek nörosensör retina ve koroidin yüksek çözünürlüklü kesit görüntülerini sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. Teknolojideki ilerlemeyle birlikte, daha önce mevcut olan zaman alanlı OCT ile karşılaştırıldığında artık daha iyi OCT araçları mevcuttur. Halen, spektral alan (SD) ve süpürme kaynaklı (SS) OCT, fundusu görüntülemek için mevcut en gelişmiş teknolojilerdir. Diyabetik maküler ödemde (DMÖ) OCT'nin değeri ilk olarak, anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ajanları ile anlaşıldı. OCT non-invaziv olduğundan, klinisyenler tarafından ödemli hastaların değerlendirilmesi için hızla benimsendi. Şu anda OCT, diyabetli hastalarda tedaviye olan ihtiyacı belirlemek ve DMÖ'lü hastaları önceden tahmin etmek için paha biçilmez ve vazgeçilmez bir araçtır.

Retina iç katmanlarının düzensizliği(Disorganization of retinal inner layers, DRIL)

Retina iç katmanlarının düzensizliği (DRIL), ganglion hücre tabakası-iç pleksiform tabaka kompleksi, iç nükleer tabaka ve dış pleksiform tabaka arasında ayırım yapamama olarak tanımlanır İç retina katmanları, fotoreseptörlerden ganglion hücre katmanına görsel sinyallerin iletilmesi için önemli olan aksonlar, bipolar hücreler ve amacrin hücre çekirdeklerinden oluşur. DRIL, anormal görsel işleme yol açan bu yapılara verilen hasarı belirtir. DRIL'in, DMÖ'de görme keskinliğinin prognozu için güvenilir bir biyobelirteç olduğu bulunmuştur. Merkezi 1 mm retina bölgesine bakılarak OCT B taramalarında ölçülür. Bu alanın %50'den fazla veya >500 µm'den fazla düzensizliği önemli kabul edilir ve ödemli veya çözülmüş ödemli gözlerde daha kötü görsel prognoz ile ilişkilidir.



Şekil 1: OCT diyabetik maküler ödem (DMÖ) belirtileri. (a)'da çoklu hiperreflektif retinal odaklar (b)' de az sayıda kistik boşluklu (beyaz ok) dış nükleer tabakada az sayıda hiperreflektif odaklar,(c) 'de kistik boşluklar (beyaz ok uçları) arasında köprü oluşturan retinal süreçler

DRIL, son çalışmalarda DR'nin, özellikle proliferatif DR'nin (PDR) artan şiddeti ile ilişkilendirilmiştir. (2) Birlikte ele alındığında, DRIL görme keskinliği değerlendirmesi, kapiler perfüzyon ve DMÖ'deki diğer morfolojik değişiklikler için yararlı bir OCT biyobelirteç gibi görünmektedir.

Hiperreflektif retina odakları(Hyperreflective retinal foci, HRF)

HRF, iç kan-retina bariyerinin yıkılmasından sonra ekstravaze olan subklinik lipoproteinleri temsil eder. Subretinal HRF, subretinal seröz ayrılmanın çözülmesinden sonra subfoveal sert eksüdalarla ilişkilidir

Hiperreflektif retinal odaklar (HRF), DMÖ gibi retinal patolojileri olan kişilerde OCT'de intraretinal hiperreflektif noktalar olarak görünür(Şekil 1). HRF başlangıçta iç retina katmanlarında bulunur ve daha sonra dış retina katmanlarına göç eder. HRF'nin özellikleri arasında 30 µm'den küçük boyut, arka gölgeleme olmaması ve retina sinir lifi tabakasına benzer yansıtıcılık bulunur.

HRF, retina iltihabının önemli görüntüleme belirteçleridir. Anti-VEGF ve kortikosteroid implantlarla tedaviden sonra HRF'nin boyutu ve sayısı azalabilir. Yakın tarihli bir çalışmada, HRF varlığında DMÖ'li hastalarda kortikosteroid implantların anti-VEGF ajanlarına kıyasla daha iyi sonuçlara sahip olduğu gösterilmiştir.(3) Ancak HRF'yi görme keskinliği ile ilişkilendiren daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır. Sonuç olarak, OCT'de KİH sayısı artan hastalar gerekirse erken müdahale için sık sık takip edilmelidir.

Hiperreflektif koroid odakları(Hyperreflective choroidal foci,HCF)

Hiperreflektif koroid odakları (HCF), DMÖ'de koroid katmanlarında görülen ,yakın zamanda tanımlanmış bir belirteçdir(4). Koroiddeki bu tür HRF, Stargardt hastalığında lipofuscin birikimleri olarak tanımlanmıştır. HCF'nin, ELM ve EZ'nin bozulmasıyla retinadan koroid katmanlarına göç ettiğine inanılmaktadır. HCF varlığı görme keskinliği açısından kötü bir prognostik belirteçtir. HCF'nin PDR gözlerinde NPDR (proliferatif olmayan DR) gözlerden önemli ölçüde daha fazla mevcut olduğu bulundu.

İntraretinal kistoid boşluklar(Intraretinal cystoid spaces)

DR'deki yüksek VEGF seviyesi, iç kan-retina bariyerini etkiler ve vasküler geçirgenliğin artmasına neden olarak ozmotik gradyan, hücre dışı sıvı birikimi ve kist oluşumu ile sonuçlanırken, dış kan-retinal bariyer önemli ölçüde etkilenmez (Şekil1). DMÖ'deki kistoid boşluklar, kistoid makula ödemindeki (CMÖ) kistin aksine, fotoreseptör hasarına neden olabilir ve görsel sonuçları etkileyebilir. Dış nükleer tabakadaki büyük kistler (>200 µm) DMÖ'in geç evresinde görülür ve iç retina tabakalarında meydana gelen daha küçük kistlere veya kistoid oluşumuna göre maküler fonksiyon üzerinde olumsuz etkiye sahiptir. Kist içindeki hiperreflektif sinyaller, kan-retina bariyerinin ciddi şekilde bozulmasıyla ilişkilidir. Böylece görsel işlevlerde geri dönüşü olmayan hasara neden olur(5).

Anti-VEGF tedavisi ile tedavi, iç kan-retina bariyerinin geçirgenliğini azaltarak dış nükleer tabaka kistlerinin sayısında ve boyutunda azalmaya yol açar. Bu, en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde ve mikroperimetrik retinal duyarlılıkta iyileşme ile ilişkilendirilir(6).

İntraretinal kistoid boşluklar boyutlarına göre kategorize edilebilir. Kistler küçük (<100 µm), büyük (101–200 µm) veya dev (>200 µm) olarak sınıflandırılmıştır. Büyük kistler kötü görsel prognoz ile ilişkilidir. Kistin boyutu maküler iskeminin derecesi ile ilişkilidir. Makula iskemisinin şiddeti ile kistin hem yatay hem de dikey çapı artar(7).

Retina süreçleri arasında köprü oluşturma

Bu dokular, dış ve iç retinayı birbirine bağlayan ve böylece iç retina katmanlarından optik sinir aksonlarına görsel uyarıların iletilmesine yardımcı olan artık nöral elemanları temsil eder. Bu dokuların doğası tam olarak bilinmemekle birlikte, Muller hücrelerinin ve bipolar hücrelerin önemli bir bileşen olduğuna inanılmaktadır.

Yapılan bir araştırma(8) , kistik boşluklar arasında görülen bu dokuların tedaviden sonra görme keskinliğinde iyileşme ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bunun

aksine, iç ve dış retina arasında bu köprü oluşturan retina dokularının yokluğu, tedavi sonrası kötü prognoza sahiptir. Bu gözlerin kistlerin çözülmesine rağmen iyileşmesi olası değildir ve foveal atrofi ve incelme ile sonuçlanır(9).

Retina kalınlığı

Diyabette kan-retina bariyerinin yıkılması ve intraretinal boşlukta lipidin ekstrasvazasyonu sonucu ödem oluşur. Artmış retina kalınlığının birincil nedeni bu intra ve subretinal ödemdir. Ödem merkezi kalınlığı OCT'de kolayca ölçülebilir ve bu ölçüm DMÖ derecesinin değerlendirilmesinde çok değerlidir. Retina kalınlığı, retinanın esneme kapasitesi sınırının ötesine geçtiğinde, bipolar aksonlarda hasara yol açarak görsel sinyal iletiminin azalmasına neden olabilir. Bu nedenle, DMÖ'in çözülmesine rağmen, görüşteki kazanç optimalin altında olabilir. Genellikle, DMÖ'in çözülmesine, fotoreseptörlerde kalıcı hasar nedeniyle maküler atrofi eşlik eder. Önemli bir husus, ödem merkezi kalınlığı güvenilir bir görme keskinliği göstergesi olmadığıdır. DMÖ paterni, retina tutulumunun kapsamı ve iç – dış retina dokusunun farklı tutulumu gibi diğer ilişkili biyobelirteçleri aramak her zaman önemlidir.

Subfoveal koroid kalınlığı

Çalışmalar, bazal subfoveal koroid kalınlığının, anti-VEGF tedavisine yanıtın bir göstergesi olduğunu göstermektedir(10). Daha büyük bir bazal koroid kalınlığı, bağımsız olarak, anti-VEGF tedavisine daha iyi anatomik ve fonksiyonel yanıt ile ilişkilendirilir. Daha büyük koroid kalınlığına sahip hastaların sağlam bir koryo-kapillaris ve dolayısıyla daha az iskemik dış retinaya sahip olduğu varsayılır. Bu, fotoreseptör fonksiyonunun bu gözlerde iyi korunduğu anlamına gelir ve böylece anti-VEGF tedavisinin ardından üstün görsel sonuçları açıklar.

Artan VEGF üretimi nedeniyle, artan DR şiddeti ile koroid kalınlığı artar. Artan VEGF seviyeleri, koroid damarlarının vazodilatasyonuna ve ardından koroid kalınlığının artmasına neden olabilir(11).

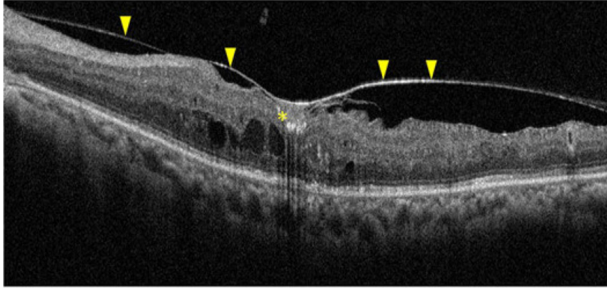
Fotoreseptör dış segmenti

Fotoreseptör dış segmenti (PROS), fotoreseptör iç ve dış segment bağlantısı ile RPE arasındaki uzunluk olarak tanımlanır. Çalışmalar, DMÖ'li hastalarda PROS uzunluğunun görme keskinliği ile foveadaki maküler kalınlıktan daha iyi korelasyon gösterdiğini göstermiştir. PROS, DMÖ'li gözlerde önemli bir prognostik biyobelirteç olarak kabul edilebilir.

Özkaya ve meslektaşları (12) , DR veya DMÖ'li gözlerde, retinopatisi olmayan sağlıklı denekler veya diyabetik hastalarla karşılaştırıldığında PROS uzunluğunun önemli ölçüde daha az olduğunu göstermiştir. Gelecekte bu endeksin gerçek tahmin gücünü değerlendirmek için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sert eksüdalar

Sert eksüdalar, iç kan-retina bariyerinin yıkılması nedeniyle biriken lipo-proteinli (albümin ve fibrin) birikintilerdir. DMÖ'li hastalarda sert eksüdaların kantitatif ölçümü, serum lipid seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir; yüksek trigliserit seviyeleri, subfoveal sert eksüdaların birikmesine neden olan merkezi maküler tutulum riskini artırabilir. Kantitatif bilgiler, diyabetik makülopatide sert eksüdaların ilerlemesini ve tedavi yanıtını izlemek için faydalı olabilir(13). İntravitreal steroidler (triamsinolon, deksametazon implantları), özellikle eksüdalar subfoveal olduğunda, anti-VEGF ajanlara kıyasla DMÖ'li hastalarda sert eksüdaları azaltmada daha etkili olabilir(14).



Şekil 2: DMÖ olan bir hastanın (OCT) taraması; kalın arka hyaloid membran (sarı ok uçları) ve iç retinada (sarı yıldız) sert eksüdalar vardır.

Subfoveal nörosensoryel dekolman

DMÖ'li hastalarda subfoveal seröz retina dekolmanı prevalansı %15-30'dur. Serum albüminin, Subfoveal nörosensoryel dekolman varlığı için hassas bir belirteç olduğu gösterilmiştir(14). Hipoalbüminemi intravasküler ozmotik basıncı düşürebilir. Bu, artan hidrostatik basınç ile birlikte subretinal boşlukta sıvı tutulmasına neden olabilir.

DMÖ'de SRF'nin varlığı önemli bir OCT biyobelirteçtir. SRF'nin nihai görsel ve anatomik sonuçlardaki rolü hala kafa karıştırıcıdır. SRF'nin varlığının iyi anatomik ve fonksiyonel kazanımlar ile ilişkili olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır. Bunun aksine, SRF varlığının zayıf görsel kazanımlarla ilişkili olduğunu gösteren başka çalışmalar da vardır. RESTORE çalışmasının (15) sonuçları ve RISE/RIDE çalışmasının post hoc analizi SRF'nin koruyucu rolünü kanıtladı. Bu çalışmalar, başlangıçtaki SRF varlığının 1 yılın sonunda daha iyi görsel kazanımlar ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalar ayrıca ranibizumab tedavisine yanıt olarak SRF'den olumlu bir etki göstermiştir. Ayrıca diffüz DME'de vitrekto-minin etkisini değerlendiren bir çalışmada SRF'li gözlerin daha iyi görme kazanımlarına sahip olduğu gösterilmiştir(16).

Moon ve meslektaşları(17) , SRF'li DMÖ'li gözlerin deksametazon implantları ile anlamlı yanıt verdiğini ve SRF'li DMÖ'li hastalarda deksametazon implantlarının kullanımını savunduğunu göstermiştir. SRF'li gözlerde interlökin (IL)-6 seviyelerinde artış görülmüştür, bu da bu gözlerde aktif inflamasyonu gösterir(18).

Sonuç olarak, SRF durumu ile görsel sonuçlar arasındaki ilişki hakkındaki anlayışımız hala gelişmektedir ve daha uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç duyacaktır.

Gergin arka hyaloid membran

DR'li hastalar, diyabetik vitreopati olarak adlandırılan vitreusta çeşitli anormallikler gösterir. Vitreustaki değişiklikler, güçlü fokal/yaygın retinal yapışıklıklar ve eksik ayrılma ile karakterize anormal arka vitreus dekolmanı (PVD) ile sonuçlanır. Çoğu zaman, arka hyaloid, arka kutup boyunca bir tabaka oluşturur ve bu da çekiş kuvveti ve mekanik retinal distorsiyona neden olur. Bu gergin arka hyaloid membran (**Şekil 2**)inatçı makula ödeminden sorumludur. TPHM'li hastalar pars plana vitrektomi ve gergin hyaloidin çıkarılmasından fayda sağlar (19).

Koroid damarlanma indeksi

Koroid vaskülarite indeksi (CVI) koroid lümen alanının toplam koroid alanına oranı olarak tanımlanır. CVI, koroid kalınlığından farklı olarak, oküler veya sistemik faktörlerle değişmez. CVI, yakın zamanda DR'nin ilerlemesini izlemek için yeni bir OCT parametresi olarak tanımlanmıştır.(20) Çalışmalar, DR hastalarında değişmemiş koroid kalınlığı ile CVI'da bir azalma olduğunu göstermiştir. CVI'nın ayrıca DR'nin ilerlemesi ile korele olduğu gösterilmiştir. PDR'li hastalar, hafif ila orta NPDR'li hastalardan önemli ölçüde daha düşük CVI'ya sahiptir. CVI, DR'nin başlangıcından önce bile değiştirilebilir, bu da koroid vasküler yapısının diyabetik göz hastalığında birincil hasar bölgesi olabileceğini düşündürür.

Fundus floresein anjiyografi (FFA)

Fundus floresein anjiyografisi (FFA), retina damarlarının incelenmesinde altın standart olarak kabul edilmiştir. Retinal kapiller non-perfüzyon, vasküler telenjektazi, kapiller düşmeler, FAZ'ın genişlemesi veya düzensizliği ve neovaskülarizasyonun varlığı gibi çeşitli değişikliklerin belirlenmesine yardımcı olur. FFA, boya sızıntısına ve havuzda birikmesine izin verdiğinden, rutin dilate fundus muayenesinde gözden kaçabilen gizli retinal neovaskülarizasyon gibi bazı retinal vasküler değişikliklerin hızlı değerlendirilmesine olanak tanır. FFA ayrıca; intra-retinal mikrovasküler anomaliler (IRMA'lar) ile başka yerde neovaskülarizasyon (NVE) arasında ayırım yapmak, DMÖ vakalarında fokal sızıntı ile yaygın kapiler yatak sızıntısı arasında ayırım yapmakta da oldukça başarılıdır.(21) OCTA uygulanmadan önce, makula sağlığını ve makula iskemisinin derecesini değerlendirmek için FFA kullanılırdı.

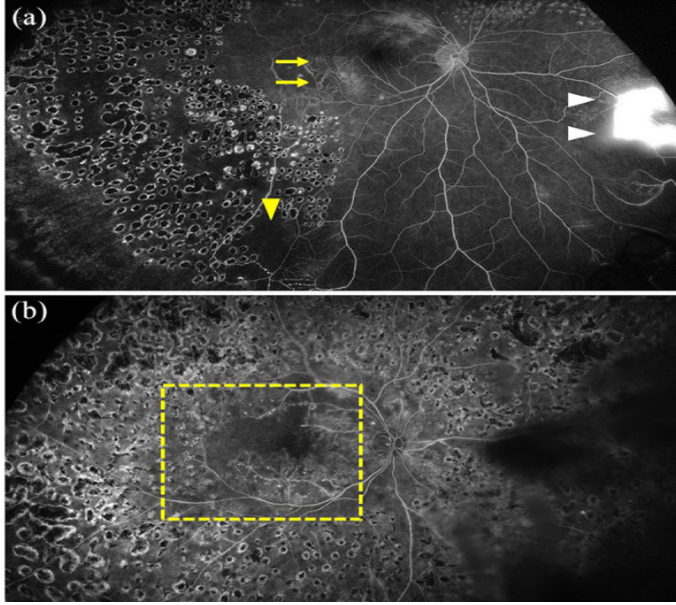
Ultra geniş alan görüntüleme ve anjiyografi

Konvansiyonel fundus görüntüleme ve anjiyografi, merkezi 30-50 derece retina ile sınırlı değerli bilgiler sağlayabilir. 50 dereceden fazla görüntüleme açıları geniş alan görüntüleme olarak adlandırılır ve 100 dereceden büyük görüntüleme açıları ultra geniş alan görüntüleme olarak adlandırılır(22). Periferik taramalarla, ek 20-30 derecelik makul kalitede fundus görüntüleri elde etmek mümkündür. DR'nin en erken belirtileri orta periferde görüldüğünden, DR'nin taranması, teşhisi ve tedavisinde genişletilmiş bir görüş alanı çok önemlidir ve arzu edilir. Şu anda, cSLO (konfokal tarama lazer oftalmoskop) tabanlı ultra geniş alan görüntüleme araçları, midriyazis veya kontakt lense ihtiyaç duymadan retinanın %82'sinin (200 derece) panoramik görüntüsünü tek bir karede sağlamaktadır.

Bir dizi çalışma, DR'de ultra geniş alan görüntülemenin faydasını göstermiştir. Bazı çalışmalar DMÖ'ü periferik retinal iskemi ile ilişkilendirmiş ve OCT'de periferik retinal iskemi ile DMÖ arasında doğrudan bir korelasyon olduğunu saptamıştır(23). Periferik retinal iskemisi olan hastalarda, periferik retinal iskemisi olmayan hastalara kıyasla DMÖ gelişme olasılığı 3.75 kat daha fazla bulunmuştur.. Bu retinal iskeminin artan VEGF üretiminden sorumlu olduğuna inanılmaktadır. Yaygın periferik iskemisi olan hastalar, retina iskemisi olmayanlara göre daha yakından izlenmelidir. Bu hastalar, anti-VEGF ve maküler lazer tedavisine ek olarak hedeflenen retinal fotokoagülasyon ile daha iyi yanıt verebilir. Çalışmalar, merkezi makula kalınlığındaki ortalama azalmanın, geniş alan görüntülemeye ölçülen iskemik indeks ile ters orantılı olduğunu göstermiştir.

FFA'daki Biyobelirteçler

DR'nin en erken belirtileri olan mikroanevrizmalar klinik muayenede belirgin olmayabilir. FFA'da noktasal hiperfloresan alanları olarak vurgulanırlar. (Nokta ve leke kanamaları floresan bloğuna neden olur. Belirgin anevrizma oluşumu, genellikle orta periferik retinada görülen ve perifere doğru giderek artan kapiller kapanma ile sonuçlanır. Kılcal damarların perfüze olmaması düzensiz hipofloresans alanlarına yol açar(Şekil 3).



Şekil 3: (PDR) li bir hastanın ultra geniş alan FFA'sı (a): nazal retinal neovaskularizasyon (beyaz ok başı). Periferde perfüzyon olmayan alanlar (sarı ok başı), arka kutupta, vasküler telenjiyektazi (sarı oklar) (b) :PDR'li başka bir hasta, arka kutupta (sarı kesikli kare) geniş bir kapiller non-perfüzyon alan

Maküler iskemi, FAZ'da bir artış ile karakterizedir. Periferik iskemik retinada dilate, kıvrımlı, şant damarlar görülüyor. %80 proteine bağlı floresan, yetersiz damarlardan sızır ve kan-retina bariyerinde bir gedik olduğunu düşündürür. Sızıntı (Şekil 3) perfüze ve perfüze olmayan retinanın birleştiği yerde görülen retina neovaskularizasyonunda görülür. Optik disk neovaskularizasyonu, retina neovaskularizasyonundan önce ortaya çıkar ve optik diske koroidal bir kan beslemesi olduğunu düşündürür. DMÖ, görme azalmasının çok yaygın bir nedenidir ve fokal, yaygın ve iskemik makülopati olarak gruplandırılmıştır. Fokal makülopatide, sızıntı çevresinde dairesel bir düzende düzenlenmiş sert eksudalı mikroanevrizmalardan fokal sızıntı meydana gelir. Diffüz makülopatide, arka kutbun tüm kapiller yatağından bol miktarda erken sızıntıya neden olan kan-retina bariyerinde genel bir bozulma vardır.

Buna OCT'de fark edilebilen makulada kistoid değişiklikler eşlik eder. İskemik makülopati, FAZ'da bir genişleme ile karakterizedir. CMÖ, boyanın parafoveal kist benzeri boşluklarda toplanmasıyla birlikte foveanın geç boyanması nedeniyle petaloid paternde görülür(24).FFA, makula ödemi vakalarında sızıntı noktasının bulunmasına yardımcı olur, bu nedenle tedavi için fokal veya grid lazere yardımcı olur.

Sızıntı Patterni

Floresan sızıntısı, kan-retina bariyerinde bir gedik olduğunu gösterir. Floresan boya olan floresein, sızıntının izlenmesine yardımcı olur. Ancak neovaskülarizasyon durumlarında sızıntı, yeni damar görüntüsünü bulanıklaştırır. Mikroanevrizmalar fokal sızıntıya neden olarak fokal makula ödemeine neden olurken, kan-retina bariyerinin bozulmasına bağlı yaygın kapiller yatak sızıntısı yaygın makula ödemeine neden olur.

FAZ(Foveal Avascüler Zon)

FAZ normal gözlerde poligonaldır ve mikrokapiller foveal dolaşımı yansıtır. Peri-foveal kapiller oklüzyon sonucu DR gözlerde FAZ artar. DR gözlerinde FAZ sınırlarının düzensiz olduğu görülmektedir. Bununla birlikte, FAZ boyutları floresan sızıntısı ile önemli ölçüde ilişkili değildir ve retinopatinin evrelemesi ile bağımsız olarak ilişkilendirilmemiştir.

OCTA(Optic Cohorens Tomography Angiography)

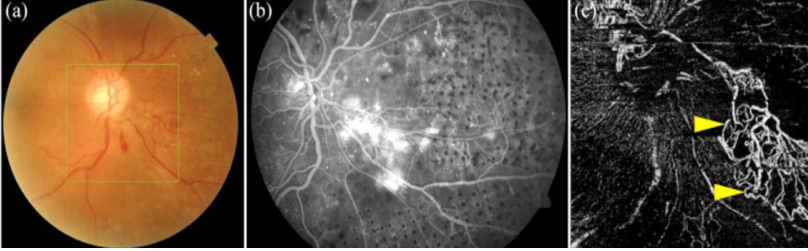
OCTA, retinokoroidal mikrovasküler yapı hakkında ayrıntılı bilgi sağlayan yeni ve heyecan verici bir araçtır. OCTA tarafından sağlanan bilgiler, kesin kapiller non-perfüzyon alanları, kollaterallerin varlığı veya retinal/optik sinir başı neovaskülarizasyonu ve FAZ anormallikleri dahil olmak üzere FFA kullanılarak elde edilen bilgileri tamamlar. OCTA, DR'deki patofizyolojik değişiklikleri anlamak için önemli olan üç retinal kapiller pleksi'nin her birini ayrı ayrı analiz edebildiği için avantajlı ve benzersizdir. OCTA, dinamik görüntüler üreten FFA ile karşılaştırıldığında retinal dolaşımdaki akışın statik görüntülerini üretir. OCTA görüntüleri üç boyutludur (3B) ve manuel olarak bölümlere ayrılabilir ve eşlik eden yapısal OCT görüntüleri ile birlikte kaydedilebilir. Geniş alan OCTA ve akış katmanının ortaya çıkmasıyla birlikte, her ikisi de DR'nin ileri bir aşamasını ifade eden NVE ve IRMA arasında ayırım yapılabilir.

OCTA, mikroanevrizmaları, IRMA'ları, kapiller perfüzyon olmayan alanları ve neovaskülarizasyonu, klinik olarak veya fundus fotoğrafçılığında fark edilmeden önce bile tanımlayabilir. FFA, mikroanevrizmaları tespit etmede OCTA'dan daha yüksek duyarlılığa sahip olmasına rağmen, çalışmalar, OCTA'nın FFA'da yakalanmayan mikroanevrizmaları bile tespit edebildiğini göstermiştir(25).

OCTA, renkli fundus fotoğrafçılığına kıyasla daha yüksek IRMA algılama oranlarına sahiptir. IRMA, OCTA üzerindeki yüzeysel kapiller levha içinde artan intraretinal kan akışının odak alanları olarak görünür.

Standart OCT, IRMA'lar ve akış durumları hakkında bilgi sağlamaz. Oysa OCTA, IRMA'lar ve NV'ler arasında ayırım yapmak için etkili bir araç olarak or-

taya çıkmıştır. OCTA'da tedaviye yanıtı saptamamıza yardımcı olabilecek diskte (NVD) farklı morfolojik neovaskülarizasyon paternleri tanımlanmıştır(Şekil 4). OCTA'da tespit edilen NVD ve NVE'yi gösterir.

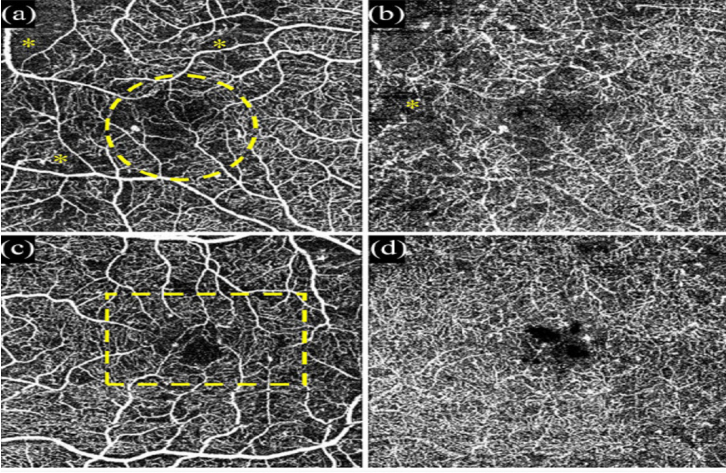


Şekil 4: a)-DR'li hastanın fundus fotoğrafında (50 derecelik görünüm) optik diskin nazal kısmında büyük bir neovasküler yaprak b)-FFA'da neovaskülarizasyondan sızıntı c)-OCTA 'da büyük neovaskülarizasyon (sarı ok başları)

Widefield (geniş alan) OCTA, hastalığın teşhisinde veya ilerlemesinin izlenmesinde FFA'yı kopyalama veya değiştirme potansiyeline sahip umut verici bir araç olarak ortaya çıkmıştır. Geniş alan OCTA, DR'li hastalarda ultra geniş alan FFA ile karşılaştırılmıştır. Son gözlemsel çalışmalar, geniş alan OCTA'nın NV'leri tespit etmede ultra geniş alan FFA ile karşılaştırılabilir olduğunu göstermiştir. Ayrıca tedaviden sonra NV'lerdeki ince değişiklikleri tespit etmeye ve böylece bu lezyonların gelecekteki seyrini tahmin etmeye izin verir. Couturier ve ark. geniş alan OCTA ile kılcak perfüzyon olmayan alanların tespit oranının ultra geniş alan FFA'dan daha yüksek olduğunu gösterdi(26). Bunun nedeni, FFA'nın aksine OCTA'nın sızıntıdan etkilenmemesi ve anormal vaskülatür ve kapiller perfüzyon olmayan alanları net bir şekilde tanımlayabilmesidir. Bu çalışmalar, geniş alan OCTA'nın gelecekte DR'deki değişiklikleri teşhis etme ve izlemede ultra geniş alan FFA'sının yerini alma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir.

Retina damar yoğunluğu

Damar yoğunluğu, kan damarı alanının toplam ölçülen alana oranı olarak tanımlanır. DR'li hastalarda hem yüzeysel kapiller pleksusta (SCP) hem de derin kapiller pleksusta (DCP) azalır(Şekil5).Damar yoğunluğunun DR'si olmayan diyabetik hastalarda da azaldığı gösterilmiştir. Bu, DCP'de parafoveal kapiller non-perfüzyonun DR'nin erken bir işareti olabileceği gerçeğine bağlanmaktadır.



Şekil 5: OCTA'da a) – artan interkapiller boşluk ve düzensiz foveal avasküler bölge (FAZ; sarı kesikli daire) ve yüzeysel retinal pleksusta kılcak düşme alanları (sarı yıldız işaretleri) b)-Derin retinal kapiller pleksusta düşme c) – yüzeysel kapiller pleksustaki merkezi makula (sarı kesikli kare) d)-derin kapiller pleksusta çoklu mikroanevrizmalar ve artmış interkapiller boşluk

İnterkapiller boşluk

Çalışmalar, kılcak damarlar arası aralığın erken kılcak düşmeleri veya perfüzyon olmayan alanları saptamak için damar yoğunluğu ve FAZ'dan daha hassas parametre olduğunu göstermiştir.

FAZ(Foveal Avasküler Zone)

OCTA üzerinde FAZ'ın nicel ölçümleri; eksen oranı, FAZ alanı, dairesellik indeksi, çevre ve alan gibi çeşitli indeksler kullanılarak yapılabilir. Diyabetli hastaların OCTA taramalarında derin pleksus levhasında daha büyük FAZ'lar görülmüştür (Şekil 5). Ayrıca, DR1'li gözlerde, DR1'siz gözlerle kıyasla önemli ölçüde daha büyük FAZ belgelenmiştir.

Fraktal boyut

Fraktal analiz, mikrovasküler değişiklikleri ve retina damar sisteminin geometrik değişikliklerini analiz eder. Hem SCP hem de DCP'deki fraktal boyut, normal kontrol deneklerine kıyasla diyabetik gözlerde önemli bir azalma göstermiştir. Bununla birlikte, metrik, farklı DR şiddet seviyeleri arasında farklılık göstermez.

OCTA kullanımıyla ilgili bazı sınırlamalar vardır. OCTA ile görüş alanı, mevcut FFA platformlarına kıyasla daha küçüktür. 12 mm × 12 mm taramaların geniş alan OCTA'sının kullanıma sunulmasına rağmen, bunlar hala ultra geniş alan FFA/indosiyenin yeşili anjiyografi (ICGA) ile karşılaştırılmaz. Bu sorun 12 mm

× 12 mm tarama kullanılarak OCTA montajı ile aşılmış olsa da, artan çekim süresi ve görüntülerin yanlış hizalanması gibi sorunlar hala bir sorundur. OCTA'da ki ikinci sınırlama ise, akış hızının dinamik özelliklerini değerlendirememesidir. Üçüncüsü, görüntüleri analiz ederken hareket ve projeksiyon artefaktları gibi sorunlarla sıklıkla karşılaşılmasıdır (27).

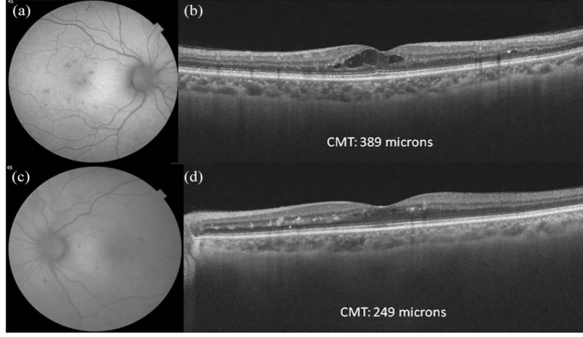
3D OCTA analizi

Borrelli ve meslektaşları yakın zamanda OCTA kullanarak mikroanevrizmaların in vivo rotasyonel 3D analizini tanımladılar(28). Hem OCT hem de OCTA, sırasıyla retinanın yapısal kesitsel ve en yüz görüntülemesini sağlar. Bu iki boyutlu (2D) görselleştirme, retina içindeki mikroanevrizmaların kökeni, yönü ve yeri hakkında bilgi sağlayamaz. Bu eksiklik, OCTA üzerinde mikroanevrizmaların 3D analizi kullanılarak aşılabılır. Üst üste binen anatomi ve damar kısılması, bu görüntülerin üç ekseninde döndürülmesiyle çözülebilir. Ayrıca, 3 boyutlu görselleştirme kullanılarak mikroanevrizmaların farklı morfolojik çeşitleri görülebilmektedir. Bu şekilde OCTA kullanarak yüksek kaliteli üç boyutlu(3D) damar gösterimi elde etmek için otomatik bir modelleme de tanımlandı. Bu tür analizler çok hassas ölçüm yetenekleri sağlar. Ayrıca, Borrelli ve meslektaşları, DR'li hastalarda 3D vasküler hacim ve perfüzyon yoğunluklarını kullanarak DMÖ'yi nicelelendirdiler. Yazarlar, 3D perfüzyon yoğunluğunu kullanarak alıcı işletim karakteristik eğrisi altında en yüksek alanı gözlemladiler ve böyle bir analizin güvenilir ve etkili olabileceği sonucuna vardılar (28).

Fundus otofloresan biyobelirteçleri

Fundus otofloresansı (FAF), DMÖ'in değerlendirilmesine yeni bakış açıları kazandırabilecek hızlı, invazif olmayan bir görüntüleme tekniğidir. Kısa dalga boylu FAF, sinyalinin esas olarak RPE'deki lipofuscin'den alır. Uzun dalga boylu FAF ise sinyalinin RPE ve koroidde bulunan melaninden alır. Melanin, RPE hücrelerinin apikal kısımlarında birikir ve RPE'yi koruduğu düşünülür.

DR'de lokal oküler inflamasyon ve oksidatif stres, makulada lipofuscin miktarının artmasına neden olur. Bu, DMÖ'li deneklerde artan FAF sinyalinden sorumludur. Ek olarak, diyabette mikroglia aktivasyonu, proteinlerin ve lipidlerin oksidasyonuna neden olabilir. Histolojik çalışmalar, lipofuscinin mikroglia da biriktiğini bulmuştur. Ayrıca, DMÖ'deki intraretinal kistler, fovea merkezdeki luteal pigmenti yer değiştirerek alttaki RPE'nin maskesini kaldırır. Bu, retinal intraretinal kistler seviyesinde foveal FAF sinyalinin normal blokajını önler (**Şekil 6**) (29). Retinopati olmayan diyabetik hastalarda da önemli FAF değişiklikleri tanımlanmıştır.



Şekil 6: DMÖ'li hastada (FAF) bulguları a) – yüksek otofloresan sinyali b)-DMÖ c,d)-DMÖ olmayan daha düşük otofloresan

FAF'nin görme keskinliği yerine OCT paternleri ve merkezi alan mikroperimetri ile daha iyi korelasyon gösterdiği bulundu. Artmış bir FAF sinyali (hiper-otofloresan), OCT'de görme keskinliğinde kötüleşme ve maküler kalınlıkta bir artış ile ilişkili olabilir. DMÖ'li hastalarda ve intravitreal anti-VEGF ile tedavi gören hastalarda maküla ortalama kalınlığını tahmin etmede, tedavi öncesi başlangıç foveal FAF sinyali derecesi yardımcı olabilir(30).

SONUÇ

Görüntüleme tekniklerindeki son gelişmeler, çeşitli retina hastalıklarının tanı ve tedavisinde multimodal bir yaklaşıma izin vermiştir. SD ve SS OCT'nin ortaya çıkmasıyla, retina ve koroidin mikroyapısal detayları kolaylıkla değerlendirilebilir. CVI, OCT'de koroid vaskülaritesini incelemek için yakın zamanda tanıtılan bir görüntüleme biyobelirteçtir. Geniş alanlı FFA'nın tanıtılması, DR'deki periferik vasküler anormalliklerin incelenmesine izin verir. İnataçlı DMÖ vakalarında periferik kapiller perfüzyon olmayan alanlar seçici olarak hedeflenebilir. OCTA, non-invaziv, boyasız bir prosedür olduğundan, anormal retinal vaskülatür ve perfüzyon olmayan alanları açıkça tanımlar. Daha geniş taramaların tanıtılması, periferik retinayı içeren vasküler anormalliklerin tespit edilmesine yardımcı olur. Nihayet, FAF, son zamanlarda DMÖ'de incelenmiştir ve hastalığın ilerlemesini ve tedaviye yanıtı tahmin etmeye ve izlemeye yardımcı olabilir. Bu görüntüleme teknikleri, klinik olarak saptanabilir değişiklikler veya görsel semptomların gelişmesinden önce bile, subklinik hastalığın ve retinal vasküler değişikliklerin saptanmasına yardımcı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Jenkins AJ, Joglekar MV, Hardikar AA, et al. Biomarkers in diabetic retinopathy. *Rev Diabet Stud* 2015; 12: 159–195. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
2. Das R, Spence G, Hogg RE, et al. Disorganization of inner retina and outer retinal morphology in diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol* 2018; 136: 202–208. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
3. Kim KT, Kim DY, Chae JB. Association between hyperreflective foci on spectral-domain optical coherence tomography and early recurrence of diabetic macular edema after intravitreal dexamethasone implantation. *J Ophthalmology* 2019; 2019: 3459164, <https://www.hindawi.com/journals/joph/2019/3459164> [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
4. Roy R, Saurabh K, Shah D, et al. Choroidal hyperreflective foci: a novel spectral domain optical coherence tomography biomarker in eyes with diabetic macular edema. *Asia Pac J Ophthalmol* 2019; 8: 314–318. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
5. Deák GG, Bolz M, Ritter M, et al. A systematic correlation between morphology and functional alterations in diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 6710–6714. [PubMed] [Google Scholar]
6. Reznicek L, Cserhati S, Seidensticker F, et al. Functional and morphological changes in diabetic macular edema over the course of anti-vascular endothelial growth factor treatment. *Acta Ophthalmol* 2013; 91: e529–e536. [PubMed] [Google Scholar]
7. Yalçın NG, Özdek Ş. The relationship between macular cyst formation and ischemia in diabetic macular edema. *Turk J Ophthalmol* 2019; 49: 194–200. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
8. Al Faran A, Mousa A, Al Shamsi H, et al. Spectral domain optical coherence tomography predictors of visual outcome in diabetic cystoid macular edema after bevacizumab injection. *Retina* 2014; 34: 1208–1215. [PubMed] [Google Scholar]
9. Pelosini L, Hull CC, Boyce JF, et al. Optical coherence tomography may be used to predict visual acuity in patients with macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 2741–2748. [PubMed] [Google Scholar]
10. Rayess N, Rahimy E, Ying G-S, et al. Baseline choroidal thickness as a predictor for response to anti-vascular endothelial growth factor therapy in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2015; 159: 85–91. [PubMed] [Google Scholar]
11. Kim JT, Lee DH, Joe SG, et al. Changes in choroidal thickness in relation to the severity of retinopathy and macular edema in type 2 diabetic patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54: 3378–3384. [PubMed] [Google Scholar]
12. Ozkaya A, Alkin Z, Karakucuk Y, et al. Thickness of the retinal photoreceptor outer segment layer in healthy volunteers and in patients with diabetes mellitus without retinopathy, diabetic retinopathy, or diabetic macular edema. *Saudi J Ophthalmol* 2017; 31: 69–75. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
13. Zhou Y, Wang C, Shi K, et al. Relationship between dyslipidemia and diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2018; 97: e12283. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
14. Shin YU, Hong EH, Lim HW, et al. Quantitative evaluation of hard exudates in diabetic macular edema after short-term intravitreal triamcinolone, dexamethasone implant or bevacizumab injections. *BMC Ophthalmol* 2017; 17: 182. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
15. Gerendas B, Simader C, Deak GG, et al. Morphological parameters relevant for visual and anatomic outcomes during anti-VEGF therapy of diabetic macular edema in the RESTORE trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55: 1791–1791. [Google Scholar]
16. Ichiyama Y, Sawada O, Mori T, et al. The effectiveness of vitrectomy for diffuse diabetic macular edema may depend on its preoperative optical coherence tomography pattern. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016; 254: 1545–1551. [PubMed] [Google Scholar]
17. Moon BG, Lee JY, Yu HG, et al. Efficacy and safety of a dexamethasone implant in patients with

- diabetic macular edema at tertiary centers in Korea. *J Ophthalmol* 2016; 2016: 9810270. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
18. Antcliff RJ, Hussain AA, Marshall J. Hydraulic conductivity of fixed retinal tissue after sequential excimer laser ablation: barriers limiting fluid distribution and implications for cystoid macular edema. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 539–544. [PubMed] [Google Scholar]
 19. Ghassemi F, Bazvand F, Roohipoor R, et al. Outcomes of vitrectomy, membranectomy and internal limiting membrane peeling in patients with refractory diabetic macular edema and non-tractional epiretinal membrane. *J Curr Ophthalmol* 2016; 28: 199–205. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 20. Tan K-A, Laude A, Yip V, et al. Choroidal vascularity index—a novel optical coherence tomography parameter for disease monitoring in diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol* 2016; 94: e612–e616. [PubMed] [Google Scholar]
 21. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 1796–1806. [PubMed] [Google Scholar]
 22. Ghasemi Falavarjani K, Tsui I, Sadda SR. Ultra-wide-field imaging in diabetic retinopathy. *Vision Res* 2017; 139: 187–190. [PubMed] [Google Scholar]
 23. Wessel MM, Nair N, Aaker GD, et al. Peripheral retinal ischaemia, as evaluated by ultra-widefield fluorescein angiography, is associated with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2012; 96: 694–698. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 24. Duh E, ed. *Contemporary diabetes: diabetic retinopathy*. Totowa, NJ: Humana Press, 2008, <https://www.springer.com/gp/book/9781934115831> [Google Scholar]
 25. Thompson IA, Durrani AK, Patel S. Optical coherence tomography angiography characteristics in diabetic patients without clinical diabetic retinopathy. *Eye* 2019; 33: 648–652. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 26. Couturier A, Rey P-A, Erginay A, et al. Widefield OCT-angiography and fluorescein angiography assessments of nonperfusion in diabetic retinopathy and edema treated with anti-vascular endothelial growth factor. *Ophthalmology* 2019; 126: 1685–1694. [PubMed] [Google Scholar]
 27. Sambhav K, Grover S, Chalam KV. The application of optical coherence tomography angiography in retinal diseases. *Surv Ophthalmol* 2017; 62: 838–866. [PubMed] [Google Scholar]
 28. Borrelli E, Sacconi R, Querques L, et al. Quantification of diabetic macular ischemia using novel three-dimensional optical coherence tomography angiography metrics. *J Biophotonics* 2020; 11: e202000152. [PubMed] [Google Scholar]
 29. Madeira MH, Boia R, Santos PF, et al. Contribution of microglia-mediated neuroinflammation to retinal degenerative diseases. *Mediators Inflamm* 2015; 2015: 673090, <https://www.hindawi.com/journals/mi/2015/673090/> [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 30. Chung H, Park B, Shin HJ, et al. Correlation of fundus autofluorescence with spectral-domain optical coherence tomography and vision in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012; 119: 1056–1065. [PubMed] [Google Scholar]