

# Retinanın Vasküler Gelişimi, Anatomi ve Fizyolojisi

Dr. Akın Çakır, Dr. Tahsin Uzundede

## ÖZET

- Retinanın yüksek oksijen ihtiyacı ve bu ihtiyacın görme aksını kapatmadan sağlanması gerekliliği, retinal beslenmenin iki farklı damar sistemiyle sağlanmasıyla mümkün olmuştur.
- Buna göre dış 1/3 retina koryokapillaristen beslenirken, iç 2/3 retina retinal arterden beslenir.
- Görsel iletinin elektrokimyasal iletiye dönüştürüldüğü yer olan retina, nörosensöryal retina ve retina pigment epiteli olarak adlandırılan iki tabakadan oluşmaktadır.
- Nörosensöryal retinanın en dışında bulunan fotoreseptör hücreler ile retina pigment epiteli hücreleri birbirine hücreler arası bağlantılar ile bağlanmazlar. Bu iki tabakanın birbirine yaklaşmasında van der Waals kuvvetleri, hücreler arası matriksteki onkotik basınç ve elektrostatik kuvvetlerin rol oynadığı düşünülmektedir.
- Retina pigment epiteli; fotoreseptörlerde fototransdüksiyonda kullanılmış materyallerin geri dönüştürülmesinde ya da uzaklaştırılmasında, A vitamini metabolizmasında ve dış kan retina bariyeri oluşturulmasında önemli görevlere sahiptir.
- Işığın istirahat halinde depolarize durumda olan fotoreseptör hücreleri uyarması ile, fotoreseptör dış segmentlerinde ışık enerjisinin elektrokimyasal iletiye dönüşmesindeki ilk basamak olan ve fototransdüksiyon adı verilen kaskad başlar.

## Retinanın Vasküler Gelişimi

Retinal kapiller pleksus 15. gestasyon haftasında gelişmeye başlar. Optik sinir başındaki kapiller halka dışa doğru genişleyerek büyür ve iç retinal yüzü sarar. Bu büyüyen damarlar DLL4/Notch sinyal yolağı ile, büyük retinal arter ve venlere farklılaşır. Retinal damarların gelişiminde artan metabolik ihtiyaç sonrasında öncelikle astrosit, Müller hücreleri, hipoksiye maruz kalmış retinal nöronlar ve hatta perisitlerden salınan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) yüzeyel ve derin vasküler tabakalarının oluşmasında önemli rol oynar. Retinal astrositler optik sinir başından periferde doğru iç limitan membran (İLM) ve sinir lifi tabakasının arasından gelişir. İlk beliren yüzeyel kapiller pleksus, astrositleri bu yolda takip ederek ilerlemektedir. Retinal damarların bu gelişimi esnasında büyüyen damarlar astrositlere yettiği

zamanlarda VEGF uyarısı azalır ve böylelikle kontrolsüz damar gelişiminin önüne geçilmiş olur. Bu hassas VEGF dengesi; astrositler, damarlar ve retinal nöronlar arasındaki bu iletişim sayesinde düzenli bir damar yerleşimi elde edilmiş olur. 25. Gestasyon haftasında VEGF planlı salınımı ile derin kapiller pleksus oluşmaya başlar. Yüzeyel pleksusun aksine derin kapiller pleksusu oluşturan damarsal tomucuklanma arterlerden değil; ven, venül ve yüzeyel kapillerlerden temel alır. Yüzeyel kapiller pleksustan Transform edici büyüme faktörü (TGF-B) uyarısı sayesinde derine penetre olan damar tomurcukları iç nükleer tabaka (İNT) seviyesinde orta ve derin kapiller pleksusu oluşturur. Bu pleksusların oluşmasında gerekli olan VEGF'i ise fizyolojik hipoksi ile uyarılan amakrin hücreler salgılamaktadır. Bu pleksusların gelişiminin RPE ve fotoreseptör hücreleri seviyesine inmesini engelleyen ise yine bu hücrelerden salgıla-

nan vasküler endotelial growth faktör reseptör inhibitörüdür (VEGFRi). Pleksusların gelişimi doğru katmanlardaki yerlerini aldıktan sonra periferde, ora serrataya doğru devam etmektedir. Bu gelişimin tamamlanması nazal bölgede 36. gestasyon haftasında olurken temporal bölgede 40. gestasyon haftasını bulur. Sonuç olarak retinal astrositler ve damarlar radyal olarak uzayıp foveayı çevreleyecek şekilde gelişirler. Bu oluşumun temelinde ise Müller hücreleri ve foveal gangliyon hücrelerinden salınan anti-angiogenik özellikli b-tipi natriüretik faktör (BNP) ve anti-astrositik faktörün yattığı düşünülmektedir. Primatlarda bulunan bu foveal avasküler bölge sayesinde ise bu canlıların daha yüksek görme keskinliği elde ettiği düşünülmektedir.<sup>1,2,3,4</sup>

Histolojik olarak santral retinal arterde 5-7 sıra düz kas hücre tabakası ve devamlı bir iç elastik lamina bulunurken, bu tabakadaki hücrelerin yoğunluğu damar periferde doğru ilerledikçe azalmaktadır. Retinal arteriyollerde düz kas tabakasının devam ettiği ve iç elastik laminanın ise kesintili bir şekilde sürdüğü görülmektedir. Bu ilerlemenin devamında retinal prekapiller arteriyoller ve kapillerlerde internal elastik lamina ve kesintisiz bir şekilde seyreden düz kas hücreleri bulunmaz. Bu yapı nedeniyle insan retina-sında diğer vasküler ağlardan farklı olarak prekapiller sfinkter bulunmaz ve retinal kapillerlerde sürekli bir perfüzyon mevcuttur. Buna ek olarak intraoküler basınç, kan basıncı ve retina üzerine düşen ışığın şiddetindeki değişimlerin gerektirdiği modifikasyonlar retinal arterlerin otoregülasyonu sayesinde karşılanabilir. Retinal kapiller pleksusların her biri bu bağımsız otoregülasyona sahiptir. Bu sayede her koşulda yeterli oksijen konsantrasyonunun ve kan akımının, değişen stres faktörlerine rağmen ihtiyaç duyan hücrelere ulaşmasını sağlarlar.<sup>1,2,3,5,6</sup>

Bütün arteriyoller ve venüller birbirine kapiller bir pleksus vasıtası ile bağlı olmasına karşın yüzeyel, orta ve derin kapiller pleksusların arteriyel ve venöz akımlar arasındaki bağlantısı tam olarak aydınlatılmamıştır. Ancak bazı çalışmalarda arteriyel kan akışının yüzeyel pleksusta daha yoğun olduğu, venöz akışın ise derin kapiller pleksusta bulunduğu gösterilmiştir. Yine bazı yayınlarda ven dal tikanıklığı bulunan hayvanlarda derin kapiller pleksustaki kan akışının daha yavaş olduğu tespit edilmiştir.<sup>4</sup>

Retinal venüller, kapillerler ile aynı boyutta ya da biraz daha büyük olabilirler ve kapillerlerle aynı histolojik katmanlara sahiptirler. Daha büyük venüllere geçildikçe venin şekil alması için düz kas hücreleri-

nin sayısı artmaktadır ancak yine de bu sayı arterlerle kıyasla oldukça azdır. Venlerin retina üzerindeki dağılımı retinal arterlere benzer şekildedir ve komşu olduğu retinal arterler ile aynı kılıfı paylaşırlar. Retinal kapillerlerde bulunan düşük oksijen ve besin içeriğine sahip kan santral retinal venin dalları sayesinde optik disk içerisinde kavernoöz sinüse drene olarak uzaklaştırılır.<sup>1,2,6</sup>

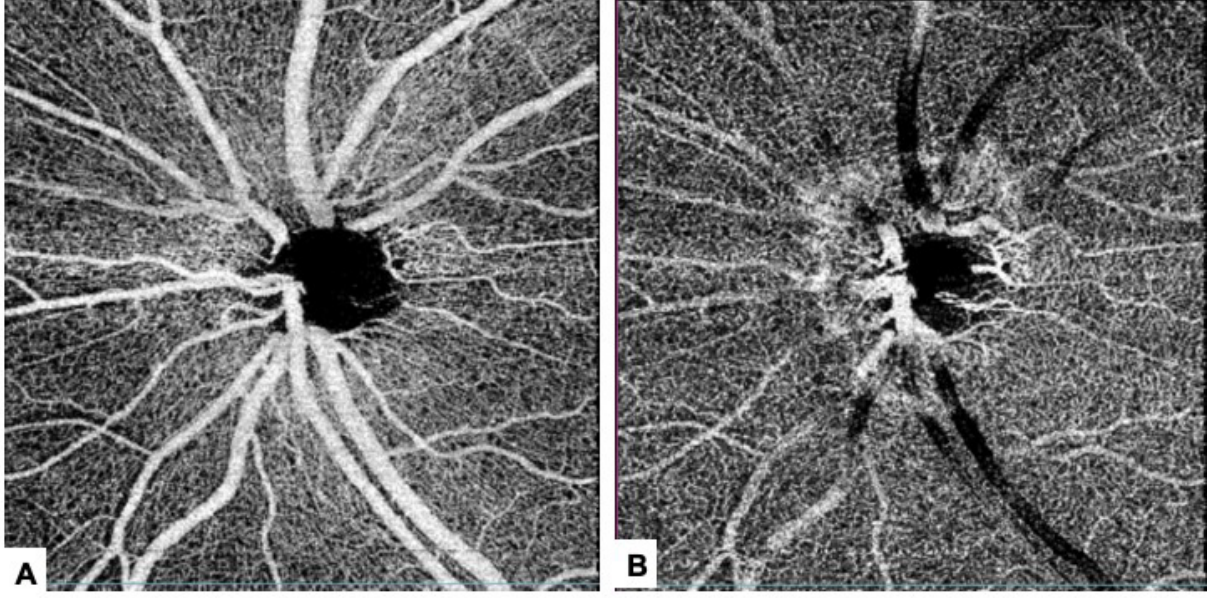
## Retinanın Beslenmesi ve Retinal Damarlar

Retinanın yeterli beslenmesini sağlayacak kan miktarının fazla olması ve ışık ile fotoreseptörler arasında minimal engel oluşturacak şekilde bu ihtiyacın karşılanması gerekliliği, beslenmeyi sağlayan iki farklı vasküler yapının varlığıyla mümkün kılınmıştır. Buna göre retinanın beslenmesinden iki farklı damar ağı sorumludur; iç 2/3 retinayı retinal damarlar besler iken dış 1/3 retinanın beslenmesi koroidal damarlar tarafından sağlamaktadır. Dış retina katmanları, dış pleksiform tabakadan başlayarak, oksijen ihtiyacını koroidal dolaşımdan karşılamaktadır. Retinal dolaşım ile koroidal dolaşım arasındaki beslenecek bölge paylaşımının kesin sınırları; topografik lokasyona, retinal kalınlığa ve retinanın maruz kaldığı anlık ışık şiddetine göre değişmektedir. Yoğunlukla dış pleksiform tabaka beslenmedeki bu iki farklı damar arkadı arasında kalan bu "Watershed zon"u oluşturmaktadır.<sup>1,2,3</sup>

## Retinal Damarlar

Oftalmik arterin bir dalı olan santral retinal arter optik sinir kılıfı içerisinde optik diskin *lamina cribrosa*'sından göze girdikten sonra dört uç dala ayrılır ve bu dalların her biri retinanın farklı kadrantlarının beslenmesinden sorumludur. Bu arterlerin her biri sonrasında uç dallarına ayrılmak üzere, iç retinada ilerlemektedir. Bu iki temel damar sistemi dışında insanların yaklaşık 1/3'ünde bulunan ve koroidal damarlardan köken alıp iç retina katmanlarını besleyen bir siliyoretinal arter de bulunmaktadır.<sup>1,3</sup>

Retinal damarlar, boyutları aslında santral retinal arter seviyesinde dahi arteriyol büyüklüğündedir, serebral damarların birer analogu gibidirler. Bu arteriyoller daha sonrasında bifurkasyonlar yardımı ile daha küçük arteriyoller ve en son olarak da periferde doğru giderken kapiller yatağı besleyen terminal arteriyollerini oluşturur. Retinal kapillerlerin duvarını; tek sıra fenestrasız endotel hücreleri, bu endotel hücrelerinin dışında bir bazal membran ve en dışta bu



**Resim-2:** Radyal peripapiller kapiller ağı'nın optik koherens tomografi anjiyografik görünümü, A: Yüzeysel, B: Derin

## Koroid

Koroidal damarlar retinal damarlardan daha önce gelişmeye başlamaktadır. Retinal damarların gelişimi 15. Gestasyon haftasından itibaren başlarken koryokapillarisin gelişimi dolaşımda bulunan kök hücrelerin gelişmesi ve bunu takip eden vaskülogenezis ile 8. Gestasyon haftasında başlamaktadır. Koroidal damarların gelişiminin retinal damarların aksine VEGF'ten bağımsız olduğunu gösteren çalışmalar mevcut olmasına karşın RPE kaynaklı VEGF'in oluşumunun engellendiği hayvan deneylerinde koryokapillarisin gelişmemesi ya da koroidin vasküler yoğunluğunun azalması gibi sonuçlar gözlenmiştir.<sup>4,5</sup>

Koroid, insan vücudunda gram başına en yüksek metabolik aktivite oranlarından birine sahip olan retinanın metabolik ihtiyacının büyük bir kısmını karşılar. Retinanın metabolik olarak en aktif kısmını beslemekte olup, tüm retinanın tüketmekte olduğu oksijenin yüzde 90'ı koroid tarafından sağlanmaktadır. Bu nedenle koroid insan vücudunda kütle oranla en yüksek oksijen barındıran dokudur. Öyle ki koroidal venöz sistemin oksijen yoğunluğu arteriyel sistemdekinden yalnızca %2-3 kadar düşüktür. Ayrıca koroidin, retina pigment epiteli ve fotoreseptörler üzerinde ışık maruziyeti nedeni oluşan ısının uzaklaştırılmasında da yardımcı olmaktadır.<sup>1,2,3</sup>

Koroidin kanlanması uzun, kısa posterior siliyer arterler ve anterior siliyer arterler sorumludur. Koroidin en kalın olduğu yer genellikle arka kutup olup santral makular bölgede ortalama 0.22mm kalınlığa sahip iken, ora serrataya doğru yaklaştıkça kalınlığı 0.1mm kadar azalmaktadır. Bu kalınlık yaş, hastalık durumu, günün hangi saati olduğuna göre değişkenlik gösterebilir. Koroid kalınlığının azaldığı durumlar leptokoroid şeklinde adlandırılır iken arttığı durumlar pakikoroid olarak isimlendirilir ve bu durumlar bazı oküler hastalıklar ile ilişkili bulunmuştur.<sup>3</sup>

Koroid histolojik olarak üç tabaka halinde incelenir;

- Dış kısım daha büyük lümenli damarlardan oluşur -Haller tabakası-
- Orta tabaka ise daha küçük çapta damarlar ve prekapiller arteriyollerden oluşur -Sattler tabakası-,
- En iç tabaka ise en küçük damar çapına sahip damarlardan oluşur-koryokapillaris tabakası-.

Koryokapillaris RPE tabakasının altında tek tabaka halinde uzanan geniş kapillerler (40-60 µm çapında) ve bunların yüksek sayıda anastomozu ile oluşan devamlı bir tabakadır. Bu damarların cidarları oldukça ince olup, özellikle retinaya komşu yüzünde daha fazla olmak üzere fenestralı bir yapıya sahiptir. Kapillerlerin dış duvarına komşu perisitler

# Epidemiyoloji

Dr. Sibel Doğuizi, Dr. Mehmet Fatih Kağan Değirmenci

## ÖZET

- Diyabetik retinopati (DR), global ölçekte görme kaybının önde gelen nedenlerinden biridir.
- Diyabetik popülasyonun beşte birinde DR, bu hastaların da yaklaşık yarısında görmeyi tehdit eden DR veya klinik anlamlı makula ödemi (KAMÖ) görülmektedir.
- DR prevalansı, majör risk faktörleri olan diyabet süresi, hiperglisemi ve hipertansiyon ile artmaktadır.
- Diyabetik makula ödemi (DMÖ), diyabet hastalarında santral görme kaybının en önemli nedenidir ve hastaların yaklaşık %5'inde görülmektedir.
- DR'nin risk faktörlerinin yanı sıra DMÖ gelişiminde dislipideminin de rolü vardır.
- DR ve DMÖ gelişimini önlemek ve geliştikten sonra görme kaybını mümkün olan en alt düzeye taşıyabilmek için risk faktörlerinin de kontrol altında tutulması çok önemlidir.
- DR ve/veya DMÖ'sü olan hastalarda katarakt cerrahisi gerekliliği ve zamanlamasına daha dikkatli yaklaşmak gerekmektedir.

## Giriş

Diyabetes mellitus (DM), tüm dünyadaki bireylerin ve toplumların yaşamları ve refahları üzerinde büyük etkisi olan ciddi ve kronik bir hastalıktır. 2019 yılında yayınlanan bir meta-analize göre, aynı yılda toplam 463 milyon kişinin DM ile yaşadığı tahmin edilmiş ve bu rakamın küresel yetişkin nüfusun (20-79 yaş) %9,3'ünü temsil ettiği bildirilmiştir.<sup>1</sup> Bu sayının 2030 yılında 578 milyona (%10,2), 2045 yılında ise 700 milyona (%10,9) yükseleceği tahmin edilmektedir. Prevalans, kentsel alanlarda (%10,8) kırsal alanlara göre (%7,2) ve yüksek gelirli ülkelerde (%10,4) düşük gelirli ülkelere göre (%4,0) daha yüksektir. Ayrıca hastalığın prevalansı yaşla birlikte artmakta, 65-79 yaş arası bireylerde %19,9'a yükselmektedir.

DM'nin en yaygın ve spesifik komplikasyonu olan diyabetik retinopati (DR) ve diyabetik makula ödemi (DMÖ), yetişkin çalışan nüfusta önlenebilir körlüğün önde gelen nedenlerinden biridir. 1990 – 2020 yılları arasında önlenebilir körlük ve görme kaybı nedenlerinin global ölçekte prevalansını ve göreceli katkısını inceleyen bir meta-analiz, 50 yaş ve üzeri yetişkinlerde DR'nin körlüğün ve orta ve şiddetli görme bozukluğunun önde gelen beşinci

nedeni olduğunu ortaya koymuştur.<sup>2</sup> 2021 yılında yayınlanan bir meta-analize göre global olarak diyabetik popülasyonun beşte birinde DR, bu hastaların da yaklaşık olarak yarısında görmeyi tehdit eden DR veya klinik anlamlı makula ödemi (KAMÖ) görülmektedir.<sup>3</sup> Güney ve Orta Amerika'da DR prevalansı daha düşükken Orta Doğu ve Afrika'da daha yüksektir. Görmeyi tehdit eden DR ve KAMÖ prevalansı da kıtalar arasında benzer şekilde farklılıklar gösterir. Gelişmiş ülkelerde prevalans daha düşük de olsa hızla yaşlanan nüfus, DM ile yaşayan insanların artan yaşam süresi ve DM riskinin artmasına yol açan yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte, global ölçekte daha yüksek bir DR yükü ve göz bakımı ve tedavisi talebi beklenmektedir.

DR gelişen hastaların yönetiminde iki önemli husus dikkat çekmelidir. Birincisi DR'ye bağlı görme kaybının önlenmesi ve hatta görme kaybını düzeltici tedavilerin mevcut olmasıdır. Önemli diğer nokta ise DR gelişen hastalarda DM'nin diğer sistemik komplikasyonlarının da sıklığının yüksek olmasıdır. DR'si olan kişilerde, inme, koroner kalp hastalığı, kalp yetmezliği ve nefropati gibi sistemik vasküler komplikasyonların gelişme riskinin daha fazla olduğu bilinmektedir.



Yukarıda ele alındığı gibi hasta yükünün her geçen gün artması ve hastalığın görme kaybı ve sistemik patolojilerle birlikteliği göz önüne alındığında, yeterli kaynak ayrılarak doğru sağlık politikalarının oluşturulması için DR'nin prevalans, insidans ve risk faktörlerinin güncel ve doğru bir şekilde ortaya konulması kritik öneme sahiptir.

## DR ve DMÖ Prevalansı

Hasta verilerinin bir kez toplanması nedeniyle prevalans çalışmalarının gerçekleştirilmesi insidans çalışmalarına göre daha kolaydır. Ancak verilerin birbirleriyle ilişkilerinin zamansal sırasının belirlenememesi gibi bir dezavantajı vardır. Bununla birlikte hastaların takipten çıkması gibi istatistiksel analizde yanlılığa neden olabilecek dezavantajlar prevalans çalışmalarında yoktur.

Yakın zamanda yapılmış bir meta-analizde, Mart 2020'ye kadar olan 27 ülkeden 59 çalışma dahil edilerek yaşları 20-87 arasında olan 40857 DM hastasının verileri analiz edilmiştir.<sup>3</sup> Global ölçekte, DM hastaları içinde tahmini DR prevalansı %22,2, DR'li hasta sayısı 103,1 milyon olarak hesaplanmıştır. Aynı yayında görmeyi tehdit eden DR ve KAMÖ prevalansı sırasıyla %6,1 (28,5 milyon kişi) ve %4,0 (18,8 milyon kişi) olarak tahmin edilmektedir. Geniş kapsamlı sayılabilecek 2012 yılında yayınlanmış bir diğer meta-analizde, 35 çalışmada toplam 22896 DM hastasının verileri analiz edilmiştir.<sup>4</sup> Bu çalışmada DR prevalansı %34,6, görmeyi tehdit eden DR prevalansı %10,2 ve DMÖ prevalansı ise %6,8 olarak bildirilmiştir. Geniş örneklemlili bu iki meta-analiz arasındaki sonuçların farklılığını analiz edilen çalışmaların yapıldığı coğrafi bölgelerin farklılığı ve her geçen yıl DM yönetimindeki gelişmelere dayandırabiliriz.

DR ile ilgili epidemiyolojik sonuçlar genellikle DM'nin tipine göre sunulmaktadır. DR prevalansı popülasyona, DR taramasında kullanılan yöntemlere ve diyabet süresine bağlı olarak değişmektedir. Farklı sağlık sistemlerinde tip 1 DM yönetimindeki önemli farklılıklar göz önüne alındığında, tip 1 DM ile ilişkili DR prevalansının karşılaştırılması dikkatli analiz edilmelidir. 16 farklı Avrupa ülkesinde yürütülmüş 1994 yılında yayınlanmış bir çalışmaya göre tip 1 DM hastaları arasındaki DR prevalansı %25 (Avusturya) ile %60 (Portekiz) arasında değişmektedir.<sup>5</sup> Birleşik Devletler' de iki farklı geniş çalışmanın verileri birleştirilerek yapılan bir analizde, herhangi evre

DR prevalansı %82, görmeyi tehdit eden DR prevalansı ise %32 olarak bulunmuştur.<sup>6</sup> Asya ve Hindistan popülasyonunda ise tip 1 DM hastaları arasında DR prevalansı (%13,4) Avrupa ve Amerika halkına kıyasla daha düşüktür.<sup>7</sup> Bununla birlikte Doğu ülkelerinde tip 1 DM prevalansının Batı ülkelerine kıyasla daha düşük olması nedeniyle Doğu ve Batı arasında DR prevalans karşılaştırılması daha ziyade tip 2 DM olguları üzerinden yapılabilmektedir. Global ölçekte tip 2 DM'de DR prevalansı %25,2, görmeyi tehdit eden DR prevalansı ise %6,9'dur.<sup>4</sup> Bazı Avrupa ülkelerinde %30 ile %40 arasında değişmektedir.<sup>8,9</sup> Tip 2 DM hastaları arasındaki DR prevalansı, Birleşik Devletler'de %30 ile %50 arasında değişen sonuçlar bildirilirken,<sup>10,11</sup> Avustralya'dan yapılan çalışmada %22 ile %35 arasında olduğu gösterilmiştir.<sup>12,13</sup> Çin'de tip 2 DM'li olgular arasında DR prevalansı %20 ile %43 arasında değişmektedir.<sup>14,15</sup> Asya ülkelerinde yapılan diğer çalışmalarda DR prevalansı %12 ile %23 arasında, görmeyi tehdit eden DR prevalansı ise %4,3 ile %4,6 arasında bildirilmektedir.<sup>16,17</sup>

Önceki araştırmalarda genellikle tip 2 DM'de DR prevalansı Batı toplumlarında Asya toplumlarına göre daha yüksek görünmektedir. Singapur Hint Göz Çalışması'nda ise göçmen Hint asıllılarda DR prevalansının (%33) Hindistan'da yaşayan popülasyona göre daha yüksek olduğu ve Batı ülkelerine yakınlığı bildirilmiştir.<sup>18</sup> Bu durum göçmen Hint asıllıların beslenme değişiklikleri, psikolojik stres ve finansal problemlerle ilişkili olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Güney Kore (%15,8)<sup>16</sup> gibi gelişmiş Asya ülkelerinde ise DR prevalansı global ortalamaya göre daha düşük bildirilmiştir. Bu durum az gelişmiş ülkelerde DR'nin daha geç, görmeyi tehdit eden evreye ulaştıktan sonra tespit edilebildiğini düşündürmektedir.

Türkiyede DR epidemiyolojisi ile ilgili iki çalışma göze çarpmaktadır. 2003 yılında yayınlanan çok merkezli bir çalışmaya göre DR prevalansı %30,5'tir.<sup>19</sup> İdil ve ark.'nın 1998-2003 yılları arasında yaptığı saha araştırmasında 30 yaş üstü DM tanısı alan hastalar DM süresine göre gruplanmıştır. Diyabetik retinopatide prevalans, insidans, risk faktörleri ve körlüğün önlenmesi konusunda saha çalışması, (Ankara, 2003). Bu araştırma raporunda DR prevalansı, 5 yıl ve daha kısa süreli DM'lilerde %8,2, 6-14 yıl arası DM'lilerde %19,7 ve 15 yıl ve daha uzun süreli DM'lilerde %42'ye ulaştığı bildirilmiştir. Çalışmalar sınırlı olsa da ülkemizdeki DR prevalansı,

# Patogenez

Dr. Özgür Yalçınbayır, Dr. Sevde İşleker

## ÖZET

- Diyabete bağlı gelişen en sık mikrovasküler komplikasyon diyabetik retinopatidir.
- Diyabetik retinopati patogenezinde vasküler değişiklikler yanında biyokimyasal mekanizmalar ve oksidatif stres, enflamasyon, nörodejenerasyon gibi pek çok mekanizmanın yer aldığı düşünülmektedir.
- Diyabetik retinopati olgularında en erken patolojinin nörodejenerasyon olduğu, diyabetik retinopati kliniği ortaya çıkmadan önce başlayan nörodejenerasyonun vasküler değişikliklere yol açan ilk patoloji olduğu öngörülmektedir.
- Hiperglisemi proinflamatuvar bir süreçtir. Diyabetik retinopati kronik nöroinflamasyon özellikleri sergilemektedir.
- Kronik hipergliseminin retinal kan damarlarında dilatasyon, akım değişiklikleri ve otoregülasyon kaybına yol açtığı bilinmektedir.
- İlerleyen dönemde bunu perisit kaybı, endotel apoptozu ve bazal membran kalınlaşması izler.
- Diyabetik retinopati patogenezinde yer alan biyokimyasal mekanizmalar içerisinde polyol yolağı, ileri gli-kasyon son ürünlerinin oluşması, protein kinaz-c aktivasyonu, heksozamin yolağının aşırı aktivasyonu ve oksidatif hasar öne çıkmaktadır.
- Gelişen iskemi diyabetik retinopati kliniğini ortaya çıkaran lezyonların gelişimini tetikler.

Diyabetes Mellitus kronik bir metabolik hastalık olup, yaygınlığı ve yol açtığı morbidite ile bireyleri, sağlık sistemlerini ve ekonomileri etkileyen, önde giden bir halk sağlığı problemidir.<sup>[1]</sup> Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun 2021 yılı verilerine göre, dünya çapında 537 milyon yetişkin diyabet tanısı almış olup, bu sayının 2030 yılında 643 milyona ulaşması beklenmektedir. Günümüzde ortalama her 10 yetişkinden biri diyabet tanısı alırken, düşük ve orta gelirli ülkelerde bu oran her 4 yetişkinden üçü şeklinde gerçekleşmektedir.<sup>[2]</sup>

Kontrolsüz diyabette karşımıza çıkan hipergliseminin özellikle vasküler sistemde ve sinir sisteminde ciddi hasarlara yol açtığı bilinmektedir.<sup>[3]</sup> Diyabetin neden olduğu sorunlar genel olarak makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar olarak sınıflanabilir. Makrovasküler komplikasyonlar koroner arter, serebrovasküler arter ve periferik arterleri tutarken, mikrovasküler komplikasyonlar özellikle glikoz alımının insülininden bağımsız olduğu retina, vasküler

endotel, böbrek gibi dokularda ortaya çıkmaya meyillidir.<sup>[4,5]</sup> Mikrovasküler komplikasyonlar içerisinde en sık görüleni ise diyabetik retinopatidir (DR).

Kalıcı görme kaybına yol açabilmesi nedeniyle önem arz eden DR için en önemli risk faktörü diyabet süresidir. Öte yandan yaş, cinsiyet, obezite, hipertansiyon, dislipidemi, kötü diyabet kontrolü, ailede diyabet öyküsü, sigara kullanımı ve düşük sosyoekonomik düzey gibi kişisel faktörler de DR gelişimine katkıda bulunabilmektedir.<sup>[6-9]</sup> Diyabet süresi 20 yıla ulaştığında tip-1 diyabetli hastaların neredeyse tamamında, tip-2 diyabetli hastaların ise %60'ında DR gelişmektedir. İlerlemiş yaşla birlikte DR riski de artmaktadır. Yaşlı popülasyonda yasal körlüğün %33'ünün DR kaynaklı olduğu bilinmektedir.<sup>[9]</sup>

Diyabetik retinopati etiyolojisi ve patogenezini üzerinde pek çok araştırma yapılmış olmasına rağmen, bu konu henüz açıklığa kavuşturulamamıştır. Geçmişte DR gelişimi ile hiperglisemi arasında güçlü bir bağ bulunduğu gösterilmiş olsa da hiperglise-

minin mikrovasküler hasara yol açma mekanizması henüz belirsizliğini korumaktadır. Hipergliseminin tetiklediği bir dizi hücrel ve moleküler değişikliğin retinanın mikrovasküler hasarına yol açtığı düşünülmektedir. Oluşan vasküler değişikliklerin yanı sıra, enflamasyonun, oksidatif stresin ve nörodejenerasyonun da DR gelişimine katkıda bulunacağı öngörülmektedir.<sup>[10-13]</sup>

Bilindiği üzere klinik olarak DR iki evrede incelenmektedir; hastalığın erken evresi olan nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR) ve ileri evresi olan proliferatif diyabetik retinopati (PDR). Erken evre olarak nitelendirilen NPDR'de retina damarlarında görülen temel bulgu, vasküler geçirgenlikte artma ve kapiller oklüzyondur. Hastalığın bu aşamasında bireyler asemptomatik olabilmektedirler. Bu esnada retinada ise mikroanevrizmalar, intraretinal mikrovasküler anormallikler (IRMA), hemorajiler, sert eksudalar, kapiller nonperfüzyon alanları, atılmış pamuk manzarası (retina sinir lifi infarktüsü) ve ödem gibi vasküler anomaliler görülebilmektedir. Diyabetik retinopatinin daha ileri evresi olan PDR neovaskülarizasyon gelişimi ile karakterizedir. Bu aşamada, yeni gelişen anormal damarların vitreus içine kanama yapması ya da traksiyonel retina dekolmanı gelişmesi sonucunda ciddi görme kayıpları gelişebilmektedir. Genel anlamda DR evresinden bağımsız olmak üzere, diyabetik hastalarda görme kaybının en sık sebebi diyabetik makula ödemi (DMÖ). DMÖ kan-retina bariyerin bozulmasıyla tetiklenen subretinal ve intraretinal sıvı birikimi olup makulada kalınlık artışı ve ödem gelişimi ile karakterizedir.<sup>[10,14]</sup>

DR patogenezinde yer alan mekanizmalar aşağıda özetlenmiştir;

## 1. Hiperglisemi ve retinal mikrovaskülopati

Hiperglisemi retinal damarlarda vazodilatasyona yol açar, oluşan kan akımı değişiklikleri ise otoregülasyon kaybını tetikler. Vasküler reaktivite başta makula ve retina periferi olmak üzere bölgesel farklılık gösterebilmektedir.<sup>[15]</sup> Diyabetik retinopatinin patogenezinde perisit kaybı kritik bir aşamayı oluşturur ve hiperglisemi ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir.<sup>[16]</sup>

Perisitler kapiller damar duvarında bulunan mezankimal kaynaklı kontraktıl hücrelerdir. Kan damarlarının oluşumunda ve stabilizasyonunda rolü olup, kan-beyin bariyeri ve kan-retina bariyerinin oluşumunda görev almaktadır. İskemik ortamda

perisitler kapiller kontraksiyona katkıda bulunur. Perisit kaybı gelişen damarlarda hiperdilataşyon gelişmekte ve damarların hemorajik görünüm aldığı bilinmektedir.<sup>[17-19]</sup> DR'de perisit kaybının patogenezi halen belirsizliğini korumaktadır. Kültüre edilmiş sıgır retina perisitlerinde yapılan çalışmalarda yüksek glikoz seviyelerinin hücre canlılığındaki azalma ve hücre kaybı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. DR'de gelişen perisit kaybının apoptoz ile ayrıca ilişkisi olduğu düşünülmektedir.<sup>[16]</sup> Apoptozisin indüklenmesi ile ilgili pekçok etken suçlanmaktadır. Bunlar arasında hiperglisemiye sekonder ileri glikasyon son ürünlerinin fazla üretimi, oksidatif stres, protein kinaz-c'nin upregülasyonu, polyol yolağının aktivitesinde artış ve fokal lökostaz ön plana çıkmaktadır. Bir diğer suçlanan yolak ise nükleer faktör-kappaB'dir. Hipergliseminin perisitlerde bax, tnf- $\alpha$ , nükleer faktör-kappaB (nf-kappaB) üretiminde artışa yol açtığı gösterilmiştir. Hiperglisemiye yanıt olarak artan nf-kappaB'nin retinal perisitlerde seçici olarak proapoptotik süreçleri tetiklemesi ile DR'de perisit kaybının geliştiği savunulmaktadır.<sup>[16,20,21]</sup>

Kapiller damarlarda perisit kaybı fokal endotelial hücre proliferasyonuna neden olarak mikroanevrizma formasyonunun gelişmesine neden olmaktadır. Retinal damarlarda görülen mikroanevrizmalar, DR'nin erken bulgusunu teşkil etmektedir.<sup>[21]</sup> Perisit kaybına ek olarak, endotelial hücre apoptozunun ve bazal membran kalınlaşmasının DR patogenezinde katkıda bulunduğu bilinmektedir.<sup>[22]</sup> Bazal membran kalınlaşmasından aldoz redüktaz ve sorbitol yolağı sorumlu tutulmaktadır.<sup>[23]</sup> Bu patolojik olaylar sonucunda kan-retina bariyerinde bozulma meydana gelmektedir. Bozulan kan-retina bariyeri plazma sızıntısına yol açarsa tablo kendisini retinal ödem ve eksudalar olarak gösterir. DMÖ olarak anılan bu durum ciddi görme kaybına yol açabilmektedir.<sup>[14]</sup>

Hastalığın daha ileri aşamalarında, endotel proliferasyonunun kontrolünde rol alan perisitlerin ilerleyici kaybı ve bazal membran kalınlaşması endotel-perisit arası ilişkilerin bozulmasına ve yeni damarların gelişimine yol açar.<sup>[22]</sup> Perisit ve endotel hücre kaybı kapiller oklüzyon ve iskemiye zemin hazırlar.<sup>[24]</sup> Kapiller oklüzyon erken dönemde klinik bulgu vermese de ilerleyen dönemde retina iskemisi gelişmeye başlar. Sinir lifi tabakasında hipoksiye sekonder olarak aksoplazmik akışta staz gelişir ve atılmış pamuk görünümü yumuşak eksudalar izlenir. Artan hipoksi gözde telafi edici mekanizmaları tetikler. Venöz boncuklama, kıvrımlanma ve dila-

# Sınıflandırma

Dr. Sema Arvas

## ÖZET

- Yetişkin körlüğün en sık görülen sebebi diyabetik retinopatidir.
- Diyabetli hastada tanı ve tedavinin zamanında yapılması görme kaybını aza indirecektir.
- Hastalığın sınıflaması tedavi seçenekleri ve sonucu üzerinde etkili olmaktadır.
- 50 seneyi aşkın zamandır oftalmologlar diyabetik retinopati sınıflaması üzerine çalışmalar yapmışlardır.

## Giriş

Uluslararası Diyabet Federasyonunun son verileri 2021 yılında 500 milyon yetişkin diyabet hastası olduğunu ve 2045 yılında bunun 750 milyona çıkacağını göstermektedir. Diyabetik hastaların %30'unda Diyabetik retinopati (DR) tespit edildiği düşünülürse günümüzde yaklaşık 150 milyon çeşitli evrelerde DR'li hasta vardır.

Ortak bir dil oluşturması, bulguların mukayese edilebilmesi, takip aralıklarının ve sıklığının belirlenmesi, lazer veya cerrahi tedavi için gerekli eşiklerin tanımlanması, tedavi seçeneklerine yönelmede ve algoritimde yol gösterici ve kolaylaştırıcı olması için sınıflamaya ihtiyaç duyulmaktadır.

DR (kanama ve eksuda) ilk 1856 yılında Jaeger tarafından tanımlanmıştır. O zamandan beri birçok sınıflama yapılmıştır.

1968'de yapılan Airlie House Sınıflaması DR için önemli bir sınıflamadır ve daha sonraki sınıflamalar için bir dayanak olmuştur. Non proliferatif DR (NPDR) ve proliferatif DR (PDR) ayırımına dikkat çekmiştir. NPDR mikroanevrizmalar, eksudalar, venöz anomalileri ve IRMA'ları içerirken PDR de neovaskülarizasyonlar, fibröz proliferasyon, vitreus içi kanamaların varlığı söz konusudur.<sup>1</sup>

1981 ve 1991'de DRS (Diabetic Retinopathy Study) ve ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study) Airlie sınıflamasında ufak değişiklikler yaparak oluşturulan sınıflamada standart 7

alanlı 30 derece fundus fotoğraflarından yararlanılmıştır. Seviye 10 (DR yok) ile Seviye 85 (ileri PDR) arasında değişen 14 seviyeyi içermektedir. Bu sınıflamanın önemli bir artışı klinik olarak anlamlı makula ödemi (CSME) tanımlanmasıdır: a) Makula merkezinde veya 500 µm yakınında retina kalınlaşması veya, b) Makula merkezine 500 µm uzaklık içinde veya komşuluğunda retinal kalınlaşmanın olduğu sert eksudalar veya c) Bir kısmı makula merkezine 1 disk çapı uzaklıkta 1 disk alanı veya daha büyük retinal kalınlaşma.<sup>1,2</sup>

EDRS şiddet ölçeği DR ile alakalı sayısız klinik çalışmada kullanılmıştır. Fakat göz doktorları tarafından pratik olmadığı için günlük klinikte faydalı olmamıştır.

WESDR (The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy) ETDRS sınıflamasının karmaşıklığına çözüm olarak bir alternatif basit sınıflama önermişlerdir. Bu sistemde şiddet seviyesi 1-7 arasında numaralandırılmıştır. 7 alan bir bütün olarak incelenmiş ve göze, herhangi bir alanda mevcut olan en yüksek retinopati şiddeti seviyesi verilmiştir.

2002 yılında ETDRS ve WESDR veri ve sınıflandırma sistemlerinden geliştirilmiş The International Clinical Diabetic Retinopathy (ICDR) Severity Scala halen kolaylığı nedeniyle en yaygın kullanılan sınıflama sistemidir. Bu sistemde 5 seviyeli şiddet skolası mevcuttur. ICDR şiddet ölçeğine karşılık gelen ETDRS şiddet düzeyleri ile Tablo 1 de gösterilmiştir.<sup>1</sup>



**Tablo 1-** ICDR ve ETDRS şiddet seviyeleri

ICDR ŞİDDET SEVİYESİ	ETDRS ŞİDDET SEVİYESİ	
Belirgin retinopati yok	10	Retinopati yok
Hafif NPDR	20	Çok hafif NPDR
Orta NPDR	35	Hafif NPDR
	43	Orta NPDR
	47	Orta derecede şiddetli NPDR
Şiddetli NPDR	53	Şiddetli NPDR
PDR	60.61	Hafif PDR
	65	Orta PDR
	71.75	Yüksek riskli PDR
	81.85	İleri PDR

### ETDRS Sınıflaması

Hastalığın şiddeti standart fotoğraflar ile bulguların karşılaştırılması esasına dayanır. Hastalığın yayılımına ve ciddiyetine göre.<sup>2,3,4</sup>

### NONPROLİFERATİF DİYABETİK RETİNOPATİ (NPDR)

İlk bulgusu mikroanevrizmalardır. Yuvarlak şekilli hemorajiler, mum alevi şeklindeki hemorajiler, sert eksudalar mikroanevrizmalara eşlik eden diğer klinik bulgulardır. Mevcut lezyonların ağırlığına göre NPDR; hafif, orta, ağır ve çok ağır olmak üzere klinik olarak dört alt grupta değerlendirilir.

1. Hafif NPDR. Retinopatinin başlangıç dönemi- dir. Mikroanevrizmalar, ufak yuvarlak hemorajiler oftalmoskopik olarak görülen ilk bulgulardır. Yumuşak eksudalara ve venöz değişikliklere çok az sayıda

rastlanır. Floresein anjiografisinde (FA) mikroanevrizmalar parlak noktacıklar şeklinde görülür (Resim 1).

2. Orta NPDR. Çok daha geniş retina yüzeyinde mikroanevrizmalar, kanamalar (yuvarlak ve mum şeklinde) venöz boncuklanmalar, yumuşak eksudalar vardır. 1-3 kadranda şiddetli retinal hemoraji izlenir; 1 kadrandan fazla olmayan IRMA, venöz boncuklanmalar görülür. Bu gözlerin %3'ünde 5 yıl içerisinde PDR gelişmektedir. (Resim 2)

3. Ağır NPDR. Tüm retina yüzeyinde ağır kanamalar, çok sayıda yumuşak eksudalar, çok belirgin venöz değişikliklerle karakterizedir. Bu gözlerin %60'ında 5 yıl içerisinde PDR gelişir. FAda retina kapillerlerinde tıkanmalar, non-perfüze sahalar (iskemik retina) tespit edilir. 4-2-1 kuralı uygulanabilir (herhangi birinin olması yeterlidir). (Resim 3)

- 4 kadranda da şiddetli hemorajiler
- 2 veya daha fazla kadranda görülen venöz boncuklanma
- 1 veya daha fazla kadranda IRMA

3 kriterden birinin varlığında ciddi NPDR, ikisinin varlığında çok ciddi NPDR olarak tanımlanmıştır, PDR ye ilerleme riski yüksektir.

4. Çok Ağır NPDR. Neovaskülarizasyon gelişmesinden bir önceki devredir. Klinik görünüm olarak ağır NPDR kriterlerinden iki veya daha fazlasını kapsamaktadır. Preproliferatif DR diye adlandırılır. Bu gözlerin %75'inde bir yıl içerisinde PDR gelişme riski vardır.



**Resim 1.** Hafif NPDR renkli resim ve flöresein anjiografi



**Resim 2.** Orta NPDR renkli resmi

### PROLİFERATİF DİYABETİK RETİNOPATİ (PDR)

Erken PDR- NVE veya 1/4-1/3 OD çapından küçük NVD

Yüksek Riskli PDR-

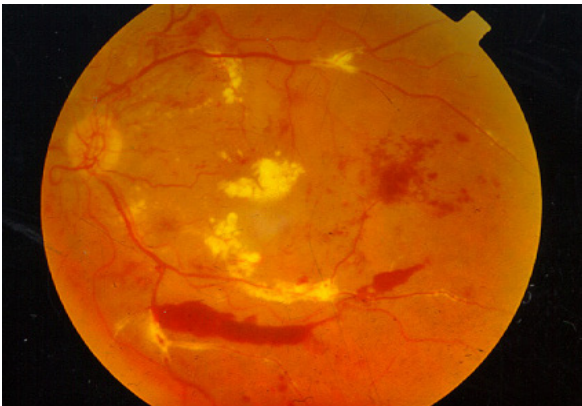
1/4-1/3 OD çapından büyük NVD

1/4-1/3 OD çapından küçük veya eşit NVD ve preretinal hemoraji veya vitreus içi hemoraji (VİH)

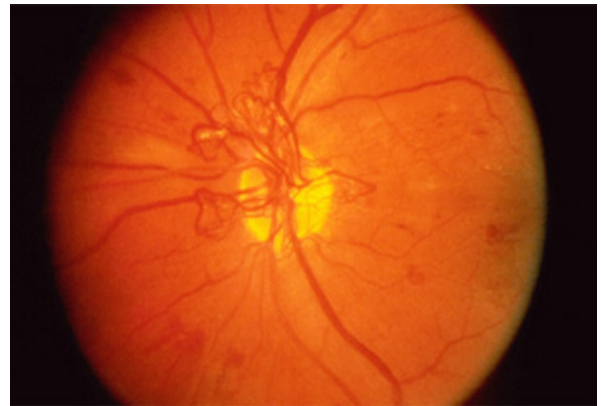
NVE ile birlikte preretinal hemoraji veya VİH (Resim 4 ve 5)



**Resim 3.** Ağır NPDR renkli resim ve floresein anjiografi



**Resim 4.** Yüksek riskli PDR



# Fundus Fotoğrafı - Floresein Anjiyografi

Dr. Nazmiye Erol

## ÖZET

- Fundus fotoğrafisi; diyabetik retinopatinin tanı, kayıt, tarama, tedaviye yanıt, progresyon takibi, teletıp gibi amaçlarla kullanılır.
- Mikroanevrizma, retina içi kanama, sert eksuda, yumuşak eksuda, intraretinal mikrovasküler anomali, venöz boncuklanma, venöz halka, perivanöz eksudasyon, retina neovaskülarizasyonu, optik disk neovaskülarizasyonu, fibröz proliferasyon, retina önü kanama, vitreus içi kanama fotoğrafla belgenenen lezyonlardır.
- Erken dönem neovaskülarizasyonlar ve intraretinal mikrovasküler anomaliler kırmızıdan yoksun ışıkla çekilen fotoğraflarda daha iyi görünürler.
- Fundus floresein anjiyografi; damar bütünlüğündeki bozulmayı, anormal damarsal lezyonları, iskemik alanları, kan retina bariyerindeki bozulma nedeniyle retina içi ödemi saptamada çok etkili bir yöntemdir.
- Fundus floresein anjiyografi ile mikroanevrizma, venöz boncuklanma, intraretinal mikrovasküler anomali, avasküler alanlar, retina ve optik disk neovaskülarizasyonu, vasküler sızıntılar, makula iskemisi, makula ödemi değerlendirilmektedir.
- Fundus floresein anjiyografi, retinanın yüzeyel ve derin kapiller yapılarını ayrı ayrı değerlendirmede ve subretinal sıvıyı da saptamada yetersiz kalır.
- Ultra geniş açılı anjiyografi ile periferik iskemi, vasküler sızıntılar ve neovaskülarizasyonlar daha iyi değerlendirilir.

Diyabetik retinopatinin değerlendirilmesinde; oftalmoskopik olarak retina muayenesinin yanında retinopatinin tanısı, taranması, retina bulgularının kayıt altına alınması, tedavinin değerlendirilmesi ve takibi için çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanılır. Fundus fotoğrafisi, fundus floresein anjiyografisi (FFA), B scan ultrasonografi, optik koherens tomografi (OKT), optik koherans tomografi anjiyografi (OKTA) bu yöntemlerdendir. Bu bölümde fundus fotoğrafisi ve FFA üzerinde durulacaktır.

## Fundus Fotoğrafisi

Renkli fundus fotoğrafları retinopatinin tanısı, kayıt altına alınması, tarama, tedaviye yanıtın ve progresyonun değerlendirilmesi amacıyla kullanılır. Fotoğraflar hem optik hem de tarayıcı lazer oftalmoskop sistemlerini kullanan cihazlarla elde edilir. Teknolojideki gelişmelerle fotoğrafların baskı halinden dijital hale geçişi ile verilerin saklanması, eskileri

ile karşılaştırılması, konsültasyon için nakledilmesi kolaylaşmış, teletıp ve son dönemlerde yapay zeka programları ile yeni uygulamalar gelişmiştir. Diyabetik retinopatiyi tarama programları, retinopatinin muayenesi ve fundus fotoğrafları yoluyla tarama üzerine kuruludur. Çok sayıda fotoğraf verisinin değerlendirilmesinin güçlükleri taramada yapay zekanın kullanıma girmesini sağlamıştır.

Fundus fotoğrafisi ile hem retina içi hem de retina önünde gelişen anormal lezyonları görüntülemek mümkündür.

Diyabetik retinopatinin erken tedavisi çalışması (ETDRS) ile diyabetik retinopati şiddet ölçeği (DRSS), diyabetik retinopati (DR) şiddetini derecelendirmek için belirlenmiş bir yöntem olmuştur.<sup>1,2</sup> ETDRS'de 30°'lik 7 standart fotoğrafın kullanılmasıyla yaklaşık 75°'lik mozaik bir görüntünün elde edilmesi ve çoğu retina vasküler hastalığında bu

standart görüntülerin değerlendirilmesi önerilmiştir.<sup>3</sup>

Teknolojideki gelişmelerle birlikte tek çekimle daha geniş alanları görüntülemek mümkün olmuştur ve yeni tanımlamalar gelişmiştir.<sup>4</sup> Bu tanımlamalara göre;

**Arka kutup:** Optik disk-vasküler ark arasındaki 50°'lik alandır.

**Midperifer:** Arka kutupla vorteks ve ampullarının posteriyoruna kadar olan 60-100°'lik bölümdür. Bu alan geniş açı olarak isimlendirilmektedir.

**Periferik retina:** Vorteks ven ampullaları ile pars plana arasındaki 110-220°'lik bölümdür. Bu alan ise ultra geniş açı olarak belirtilmektedir

Genellikle tek çekimle 100°'lik alan görüntüleyen sistemler geniş açı, 200°'ye kadar olanlar ultra geniş açıli sistemler (retinanın yaklaşık %82'si) olarak adlandırılır.<sup>5,6</sup>

### Fundus Floresein Anjiyografi

Diyabetik retinopatide damar bütünlüğündeki bozulmayı, anormal damarsal lezyonları, iskemik alanları, kan retina bariyerindeki bozulma nedeniyle retina içi ödemi saptamada çok etkili bir yöntemdir. Makula iskemisi nedeniyle genişlemiş foveal avasküler zon saptamak mümkündür. Geniş açı ve ultra geniş açıli FFA ile periferik retinayı daha iyi değerlendirmek mümkün olmaktadır.

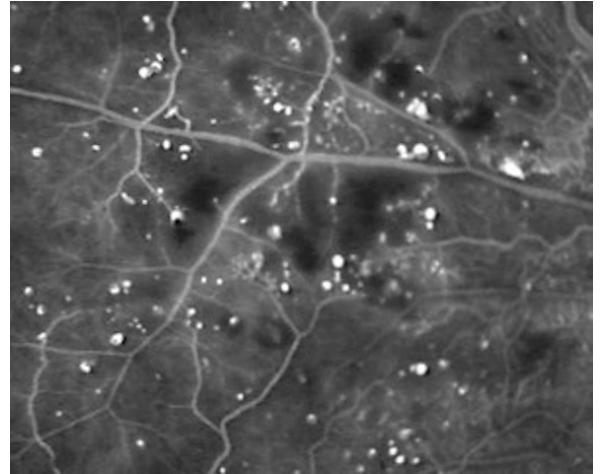
### DIYABETİK RETİNOPATİDE FOTOĞRAFI İLE BELGELENEN RETİNA İÇİNDE GÖRÜLEN LEZYONLAR

**Mikroanevrizma:** Düzgün kenarlı kırmızı noktalar şeklinde görülürler. (Resim 1) Çapları 15-60 mikrondur. FFA'da erken fazda dolarlar ve hiperfloresan noktalar olarak görülürler (Resim 2). Mikroanevrizmalar muayenede ya da fotoğraflarda küçük retina içi kanamalarla karıştırılabilirler (Resim 3). FFA'da kanamalar koroid floresansının blokajı nedeniyle hipofloresan olarak görülürken mikroanevrizmalar fotoğrafa göre sayıca daha çok hiperfloresan noktalar olarak görülürler.

**Kanamalar:** Düzensiz kenarlı kırmızı renkli lezyonlardır. Nokta, leke (retinanın derin katlarında), mum alevi (sinir lifleri tabakasında) şeklinde olabilir. (Resim 4) Özellikle büyük leke şeklindeki kanamalar iskeminin arttığını gösterir. FFA'da koroid floresansının blokajı şeklinde hipofloresan olarak görülürler. (Resim 3, Resim 4)



**Resim 1:** Fovea temporalinde ve üstte küçük, düzgün kenarlı mikroanevrizmalar ve çevresinde sert eksudalar görülmüyor.



**Resim 2:** FFA'da parlak hiperfloresan lezyonlar olarak görülen mikroanevrizmalar

**Sert eksuda:** Sızdıran kapillerler ya da mikroanevrizmalardan gelişir. Dış pleksiform tabakada yerleşmiş, sarı- beyaz renkte lipoprotein birikimleridir. Kümeler, mikroanevrizmaların çevresinde halkalar ya da birleşip plaklar oluşturabilirler. (Resim 5) Uzun süre yoğun plak şeklinde olan sert eksudalar subretinal fibrozise neden olabilir. (Resim 6) FFA'da koroid floresansının blokajı nedeniyle hipofloresan olarak görünürler.

**Yumuşak eksuda:** Retina arteriollerinin tıkanması ile gelişen iskemi nedeni ile o bölgedeki aksoplazmik akımın durması ve aksonların şişmesi sonu-

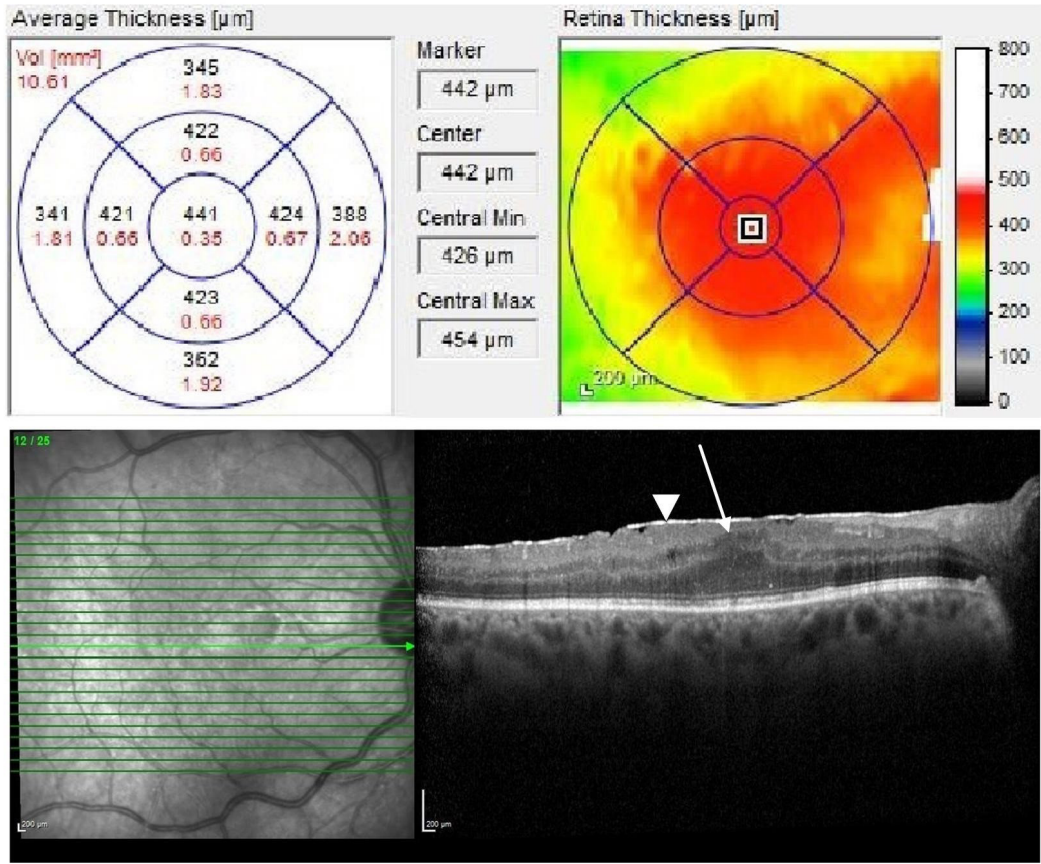


# Optik Koherens Tomografi

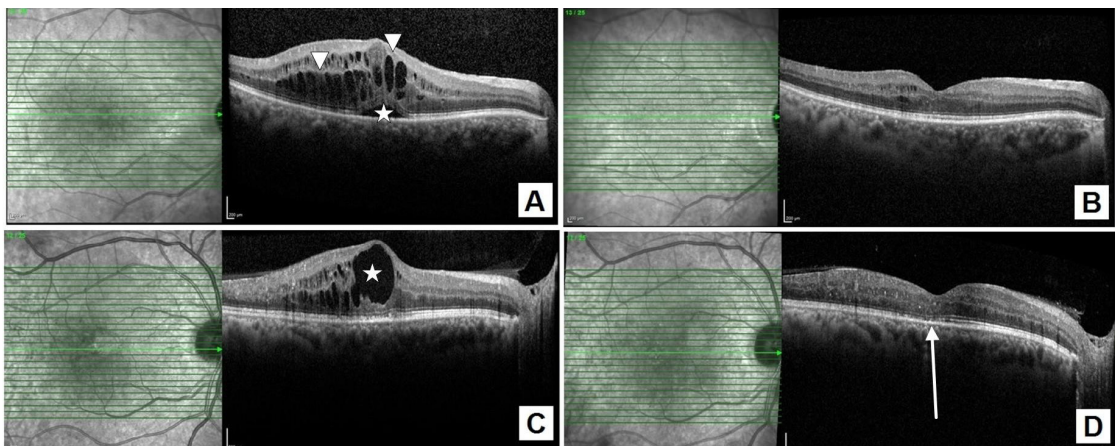
Dr.Sibel DEMİREL, Dr.Gökçen ÖZCAN

## ÖZET

- Optik koherens tomografi (OKT) cihazlarındaki teknoloji gelişmelerle; 3 boyutlu görüntüler oluşturularak diyabetik retinopatide (DR) retina katlarının kesitsel morfolojik değerlendirmeleri ve volümetrik analizleri yapılabilir hale gelmiştir. Uzun dalga boyu ve Enhanced Depth Imaging (EDI) teknolojisi ile DR patogenezinde koroid morfolojisini değerlendirilebilir hale gelmiştir.
- OKT, DR'de makula tutulumlarının değerlendirilmesinde tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde ve tedavi etkinliğinin takibinde en önemli görüntüleme yöntemidir.
- OKT'de gösterilebilen elipsoid zon (EZ) bozuklukları, kistoid maküler dejenerasyon (KMD) ve iç retina katlarının disorganizasyonu gibi kötü prognostik faktörler, tedavi sonrası fonksiyonel kazanımın tahmininde önemli rol oynar.
- OKT ile vitreomaküler arayüz problemlerinin tespiti tedavi seçimi için önemlidir.
- OKT ile eksudatif makülopatilerde seröz makula dekolmanı tanımlanmış ve göz içi artmış inflamatuvar sitokinlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir.
- OKT ile diyabetik makula ödemi (DMÖ) sınıflandırılmıştır bunlar; diffüz retinal kalınlaşma, kistoid makula ödemi (KMÖ) ve KMD'dir
- KMÖ ile KMD ayırımını sağlayan tek yöntem OKT'dir. KMD'de kist sayısı KMÖ'ye göre daha az ve kist boyutları ise daha geniştir, kist dışında kalan retina dokusu çok azdır ve sağlıklı retina dokusu seçilemez.
- Sert eksudalar 30 µm'den büyük, arka gölgelendirme oluşturan ve reflektivitesi retina pigment epiteli-Bru-ch kompleksi ile benzerlik gösteren OKT bulgusudur. Hiperreflektif retinal noktalar (HRN) ise 30 µm'den küçük, arka gölgeleme oluşturmayan ve reflektivitesi retina sinir lifi tabakasına benzerlik gösteren OKT bulgusudur. HRN'nin DR'de inflamasyon belirteci olduğu düşünülmekte ve steroid tedavisi ile sayılarının azaldığı gösterilmiştir.
- Hiperreflektif koroid noktalarının (HKN) eksternal limitan membran (ELM) ve EZ hasarı sonrası retinadan koroid katmanlarına geç ettiği düşünülmektedir. Hem HRN hem de HKN varlığı ELM ve EZ hasarı ile ve DMÖ'de azalmış görme keskinliği ile ilişkilidir.
- Başta DR olmak üzere kronik eksudatif makülopatilerde SSPIM (Suspended scattering particles in motion) ve inci kolye bulgusu tanımlanmıştır. Her ikisi de zamanla yerini sert eksudalara bırakabilir ve sert eksudaların öncü bulguları olarak kabul edilmektedir. Prognostik önemleri henüz net olarak bilinmemektedir.
- Son zamanlarda, derin öğrenme sisteminin DMÖ'de morfolojik grupların tanınması ve retina sıvısının saptanmasını yüksek bir doğrulukla başardığı gösterilmiş ve sonuçlar klinisyen kararlarından farksız bulunmuştur.



**Resim 1:** 51 yaşında tip-2 DM ile takip edilen DMÖ ve epiretinal membran olgusunun OKT kesiti ve kalınlık haritası. Kalınlık haritasında santral makula kalınlığı 441 micron olarak görülmekte. Farklı kesitlerde seyrek retina içi kistler olmasına rağmen, baskın ödem tipi, diffüz makula ödemi şeklinde izlenmektedir. Eşlik eden epiretinal membrana (ok başı) bağlı olarak foveada iç retina katlarında devamlılık mevcut (beyaz ok).



**Resim 2:** (A) Subretinal sıvının eşlik ettiği (yıldız), dış nükleer ve iç nükleer tabaka yerleşimli intraretinal kistlerden (ok başı) oluşan kistoid makula ödemi. (B) Anti-VEGF tedavisi sonrası subretinal sıvı ve intraretinal kistlerin totale yakın gerilediği ve foveal konturun olduğu izlenmektedir. Dış retinal katlarda devamlılığın olması nedeni ile görme keskinliği 0.8 düzeyine çıkmıştır. (C) Farklı bir olguda kronik KMÖ OKT görüntüsünde, iç ve dış nükleer tabakadaki kistlere ilave olarak fovea santralinde, septa kaybı sonrası kistoid boşlukların birleşerek oluşturduğu kistik kavite (yıldız) izlenmektedir. (D) Anti-VEGF tedavi sonrası ödem total olarak gerilemiş ve intakt ELM tabakasına rağmen, fovea temporalinde EZ'da kesinti ve dış nükleer tabakada incelleme (beyaz ok) gelişmiştir. Bu nedenle görme keskinliği 0.4 düzeyinde kalmıştır.

# Optik Koherens Tomografi Anjiyografi

Dr. Banu Turgut Öztürk, Dr. Şule Acar Duyan

## ÖZET

- Yakın zamanda kullanıma giren ve hızla yaygınlaşan optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) retina ve koroid mikrovasküler sisteminin ayrı tabakalar halinde üç boyutlu görüntülerini sağlayan, hızlı, invaziv olmayan, tekrarlanabilirliği yüksek bir görüntüleme yöntemidir.
- Sadece arka kutupta sınırlı bir bölgeyi görüntülemesi, görüntü artefaktının fazla olması ve sızıntıyı göstermemesi DR tanı ve takibinde dezavantaj oluşturmakla birlikte, DR bulgularını daha erken ve daha hassas olarak saptayabilmesi nedeniyle oldukça değerli bilgiler sağlamaktadır.
- Görüntülenebilmesi için lezyon içinde kan akımı olması gereksinimi mikroanevrizma görüntülemesinde bir kısıtlılık getirirken, intraretinal mikrovasküler anomali ve neovaskülarizasyonlarda ek yapısal bilgiler sağlaması OKTA'nın bu lezyonların yeni sınıflamalarına temel oluşturacağını düşündürmektedir.
- OKTA görüntülerinin kantitatif analizi ile elde edilen retina mikrovasküler sisteminin objektif değerlendirilmesini sağlayan damar dansitesi, foveal avasküler zon alanı, sirkülarite indeksi, damar tortiositesi ve fraktal boyut gibi OKTA biyobelirteçleri DR tanı ve takibinde diyabetik maküler iskemi (DMİ) olarak adlandırılan yeni bir terminolojiyi kullanıma sokmuştur.
- DMÖ olgularında sıvı nedeniyle segmentasyon ve ölçümlerde teknik kısıtlamalar görülse de DR'li olgularda vasküler dansitenin azaldığı gösterilmiş ve OKTA analizinin DMÖ gelişme riskini tanımlayabileceği düşünülmektedir.
- Daha önceleri görüntülenmesi güç olan koroid de OKTA sayesinde DR olgularında değerlendirilebilmiş ve perfüzyonunda azalma olduğu gösterilmiş ve bu DMİ'nin önemini güçlendirmiştir.
- DR'nin öncüsü ve önemli bir komponenti olduğu kanısı gün geçtikçe güçlenen DMİ'nin değerlendirilmesi için kantitatif parametrelerin normatif veritabanlarına ihtiyaç vardır.
- Ancak OKTA cihazlarının ölçüm ve hesaplama farklılıkları bu aşamadaki en önemli kısıtlama olarak karşımıza çıkmaktadır. Buna rağmen OKTA DR'nin erken tanısı, tedavi sonucu ve takibi için standartlaştırılmış ve otomatik bir sistem sağlama konusunda ümit vadetmektedir.

## GİRİŞ

Retinanın en sık vasküler hastalığı olan diyabetik retinopati (DR) halen fundus bulgularına dayanarak evrelendirilen bir hastalık olmasına rağmen anjiyografi bulguları tanı ve tedavi kararında oldukça önemlidir. Ancak fundus florescein anjiyografi (FFA) invaziv bir tetkik olması nedeniyle DR hastalarının takibinde sınırlı bir şekilde, daha uzun aralıklarla yapılabilmektedir. Son yıllarda kullanıma giren optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) ardışık optik koherens tomografi (OKT) taramaları ve damar içindeki eritrositlerin hareketine dayanan bir

görüntüleme yöntemi ile tüm retina katmanlarındaki vasküler yapıları görselleştirerek üç boyutlu görüntülenme sağlamaktadır. İnvaziv bir girişim olmadığından istenilen sıklıkta tekrarlanabilmesi ve kısa sürede çekilmesi DR tanı ve takibinde büyük avantaj oluşturmaktadır. Günümüzde rutin kullanılmakta olan OKTA cihazları standart FFA'ya göre daha sınırlı bir retina alanını inceleyebilmekte ve sızıntıyı göstermemektedir. Çekim sırasında hastanın gözünün, başının veya vücudunun hareketinden kaynaklı görüntü artefaktlarının sık görülmesi kullanımı sınırlandırmakla birlikte retinanın vasküler tabakalarının



ayrı ayrı incelenmesi imkanı DR tanı ve takibinde yeni gelişme ve yaklaşımlara öncülük etmektedir.<sup>2-4</sup>

Mevcut OKTA cihazlarının görüntüleme alanları 3x3 mm ve 6x6 mm ile sınırlı iken, periferik lezyonları daha iyi değerlendirmek için swept-source (SS) OKTA kullanılarak 100 dereceye kadar çıkan görüş alanıyla 12x12 mm'ye kadar geniş görüntüleme alanı elde edilebildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur.<sup>5,6</sup>

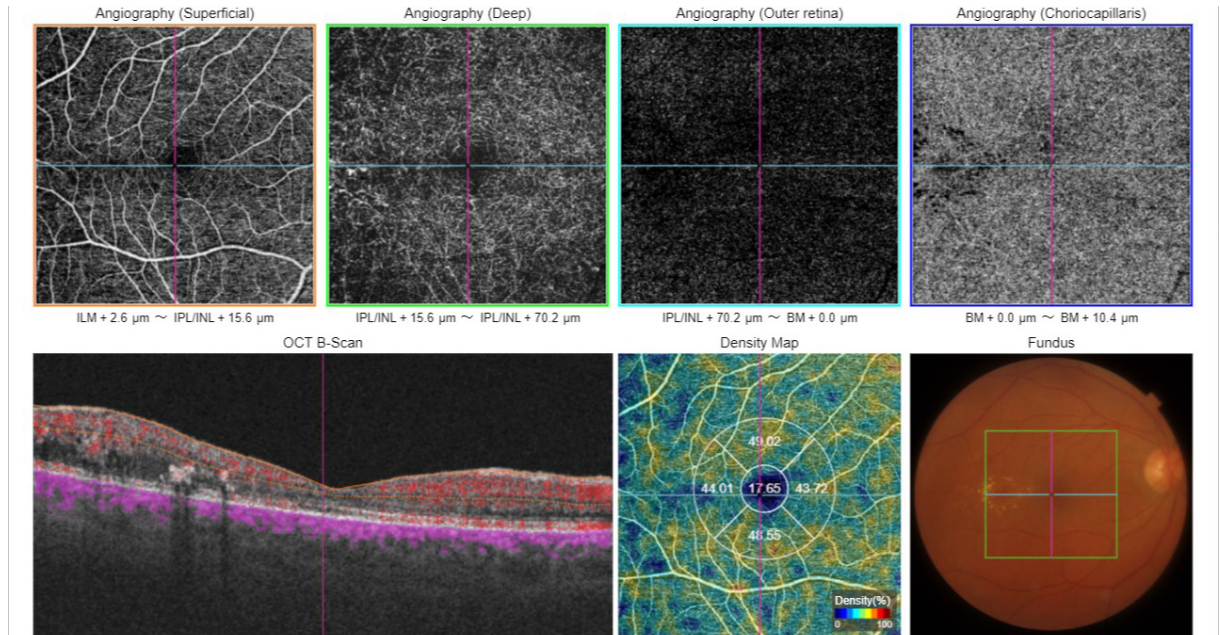
Günümüze değin yapılan çalışmalar göz önüne alındığında DR olgularında OKTA kullanım amacı, DR bulgularının ve yaygın komplikasyonlarının daha erken ve daha yüksek hassasiyetle saptanması veya retina mikrovasküler sisteminin kantitatif değerlendirilmesini yapmak olarak iki ana başlıkta toplanabilir.<sup>7-9</sup> Klinik muayene veya fundus görüntülemeye daha hassas bilgi sağlaması hatta bulgular ortaya çıkmadan daha önce kapiller kaybı tespit ettiğinin gösterilmesi, OKTA'nın sadece DR değil diyabetik makuler iskemiyi (DMİ) değerlendirmek için de kullanılabileceğini ortaya koymuş ve "DMİ" objektif elde edilmiş, kantitatif ölçümlere dayanan bir parametre olarak DR tanı ve takibinde vazgeçilmez bir yer edinmeye başlamıştır.<sup>10</sup> Çalışmalarda geliştirilen kantitatif biyobelirteçler bunun önemli bir göstergesidir. Bu bilgiler ışığında DR'de günümüze değin OKTA ile yapılan çalışmalar, elde edilen bilgiler DR bulguları ve DMİ parametreleri olarak iki ayrı grupta incelenmiştir. Diyabetik makuler ödem

olgularında OKTA bulguları, standart FFA'da inceleme imkanı olmayan koroid vasküler sisteminde DR olgularında OKTA ile saptanan bulgular, OKTA sisteminin kısıtlılıkları ve gelecekte beklenen gelişmeler ise takip eden bölümlerde ele alınmıştır.

## 1. Diyabetik Retinopati Bulguları ve OKTA

### 1.1 Mikroanevrizmalar

DR'nin ilk görünür bulgusu olan ve çapı 12 ile 100µm arasında değişen mikroanevrizmalar OKTA'nın derinlik çözünürlüğü (depth-resolved) özelliği sayesinde daha hassas bir şekilde lokalize edilebilmektedir.<sup>11</sup> Dilate fundus muayenesinde görülemeyenlerin hatta FFA'da dahi tespit edilemeyen mikroanevrizmaların OKTA ile gösterildiği bildirilmiştir.<sup>11-13</sup> Ishibazawa ve ark.<sup>12</sup> da mikroanevrizmaların esas olarak OKTA tarafından tanımlanan derin pleksusta bulunduğunu göstermişlerdir (Resim 1). Ancak OKTA mikroanevrizmaların içindeki kan akışı türbülansından etkilendiği için FFA'da tespit edilen tüm mikroanevrizmaların OKTA ile görüntülenemeyeceğini bildiren çalışmalar da mevcuttur.<sup>14-18</sup> Sonuç olarak OKTA'nın mikroanevrizma saptama hassasiyeti yüksek olmakla birlikte FFA ile karşılaştırıldığında güvenilirliği halen daha düşük görünmektedir.



**Resim 1.** Diyabetik retinopatili bir olguda OKTA ile saptanan derin kapiller pleksusta yer alan mikroanevrizmaların görüntüleri.



# Diyabetik Retinopatide Medikal Tedavi

Dr. Özcan R. Kayıkçıoğlu Dr. Can Kayıkçıoğlu

## ÖZET

- Proliferatif Diyabetik Retinopatide görme kaybının sebepleri arasında eşlik eden makula ödemi, intravitreal hemorajiler ve traksiyonel retina dekolmanı ön planda yer almaktadır. Ayrıca gelişebilecek makuler iskemi, dokulardaki atrofi ve fotoreseptör kaybı, eşlik eden neovasküler glokom ileri görme kayıpları yaratabilir.
- Tedavide güncel gelişmeler ile anti-VEGF tedavilerin diyabetin makula ödemi ve proliferatif evresinde devreye girmesi, gelişen lazer sistemlerinin retinal lazer tedavisini daha etkin ve hızlı hale getirmesi, vitreoretinal cerrahi tekniklerin gelişmesi ile daha başarılı cerrahi sonuçların alınması ve rehabilitasyonun hızlanması; güncel tedavi yöntemlerinin birlikte kullanılarak kombine tedavilerin uygulanması ile daha fazla hastanın görsel imkanları geliştirilebilse de, artan diyabet prevalansı dikkate alındığında daha erken ve etkili farklı yaklaşımların geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

## GİRİŞ

Proliferatif diyabetik retinopati (PDR) diyabetin prevalansının artması, hasta yaşam sürelerinin uzaması ile daha fazla ortaya çıkan, tedavisi güçlükler içeren önemli bir hastalık evresidir. <sup>(1)</sup> Diyabet, istatistiklere göre dünya çapında 2017 yılında 20 ile 79 yaşları arasında 425 milyon yetişkini etkilemiştir ve bu sayının 2045 yılına kadar 629 milyona çıkması beklenmektedir, bu hastaların yaklaşık %80'i düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşamaktadır. <sup>(2-5)</sup>

Ülkemizde diyabet sıklığı hızlı artış göstermekte, bu da daha etkin teşhis ve tedavi yöntemlerinin uygulanmasını gerektirmektedir. 2000 yılında tamamlanan TURDEP I çalışmasında 20 yaş üstü prevalans % 7,8 iken, 2009 ve 2010 yıllarında yapılan PURE, CREDIT ve TURDEP II sonuçlarında diyabetin prevalansı %14 – 16 oranlarında bulunmuştur. <sup>(6)</sup>

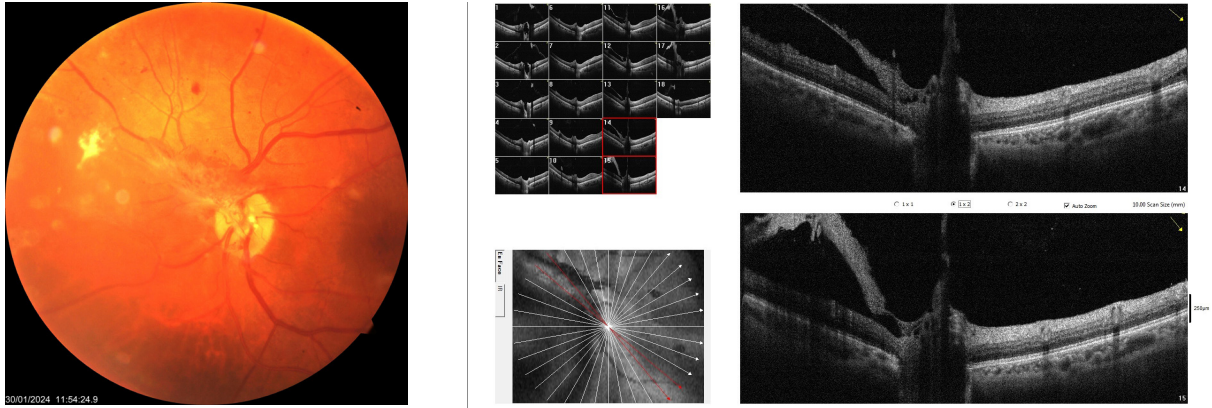
Tüm diyabetiklerin yaklaşık 15 yıl içinde 1/3 ünde retinopati izlenirken yaklaşık %7-10 unda proliferatif DR olduğu tahmin edilmektedir. <sup>(3)</sup> Diyabetik hastaların görme kaybının en önemli sebebi diyabete bağlı gelişen maküler ödem olup sıklığı oy yılda %25 düzeylerine kadar yükselebilir. <sup>(7)</sup> Öte yandan proliferatif diyabetik retinopati gelişme sıklığı makuler ödeme oranla daha az olmakla birlikte, ileri görme kaybı ve bilateral tutulumla hasta mağduriyeti ortaya çıkarabilmektedir. Genç-orta yaş üret-

ken dönemdeki hastalarda görme kaybının önemli nedenleri arasında DR yer almaktadır. Otuz yıllık süreçte insülin bağımlı tip 1 DM için %50, insülin bağımlı tip 2 DM için %25, insülin kullanmayan tip 2 DM için %5 civarında PDR saptanmıştır. <sup>(8)</sup>

Öncelikle DR ilerlemesinin yavaşlatılabilmesi ve kontrol altına alınabilmesi amacı ile sıkı metabolik kontrolün çok önemli olduğu ortaya konulmuştur. <sup>(9)</sup> Sıkı glisemi kontrolü DR progresyonu %37, görme kaybını %47 engelleyebilmektedir. <sup>(10)</sup> Ayrıca diyabete eşlik eden hipertansiyon, hiperlipidemi, anemi, böbrek yetmezliği gibi sistemik hastalıklar diyabetik retinopatinin hızla ilerlemesinde rol alabilir. FFA da artan difüz sızıntı, makuler iskemi, kapiller kayıp ve genişlemeleri DR progresyonu ile ilişkilidir.

## PATOGENEZ

İskemik retinal dokulardan salınan mediatörler, başta VEGF, PDGF, interlökinler olmak üzere, yeni damar oluşumunu indüklemesi ile birlikte endotelial proliferasyon ve yeni damar gelişimi ortaya çıkmaktadır. Buna da bağ dokusu eşlik etmektedir. Yani fibrovasküler bir doku ILM yi aşarak yada optik diskten vitreus boşluğuna doğru uzanarak çoğalma göstermektedir. Proliferatif doku en sık olarak optik sinir başından vitreus boşluğuna doğru uzanır ve diskte neovaskülarizasyon (NVD) olarak isimlendirilir (Resim 1).



**Resim 1:** PDR hastanın renkli Fundus ve OCT görüntülemesinde disk üzerinde fibrovasküler membran NVD

Yeni damar oluşumlarının retinal venöz sistemden kaynaklandığı yönündeki inanış, oksijen saturasyonları incelendiğinde yeni damarların arterlerle bağlantılı şant damarlar olabileceğini ve perfüze olduğunu düşündürmüştür, neovaskülarizasyonların kapiller tıkanıklık bölgelerini aşan şantlar gibi davranabileceği iddia edilmektedir. (11,12)

DR ve neovasküler proliferasyon daha ziyade metabolik olarak aktif olan arka kutup bölgesinde yoğunlaşmakla birlikte, konvansiyonel 7 saha FFA çekimleri ile izlenemeyen sorunlar geniş açılı görüntülemeler (UWF-FFA) ile saptanabilmektedir. Disk neovaskülarizasyonunda kapiller nonperfüzyonun daha fazla oranda olduğu, en sık NVE üst temporal kadranda izlenmekle birlikte periferik lokalizasyon gösterebileceği, ortalama bir gözde  $2,9 \pm 3,4$  NVE izlendiği saptanmıştır. (13)

Proliferatif diyabetik retinopati içinde diskten farklı bölgelerde gelişen yeni damarların- NVE tipleri topografik dağılım, vitreoretinal arayüzey özellikleri ve tedaviye cevap özellikleri nedeni ile farklılaşabildiği belirtilmiştir. (14) OCTA ve FFA ile farklı paternler ile karşılaşılabilmektedir (Resim 2). PDR ve NPDR 51 göz değerlendirilmiş, PDR olan gözlerde OCTA-non perfusion index değerleri daha yüksek bulunsa da, 4 gözde OCTA alanı dışında neovaskülarizasyon izlenmiş ve normal indeks değerleri ile karşılaşılmıştır (%17). Bu nedenle OCTA ile görüntülemenin PDR değerlendirmede tek başına yeterli hassasiyetinin henüz oluşmadığı sonucuna ulaşılmıştır. (15)

Zamanla arka hyaloid desteği ile fibrovasküler proliferasyon ilerler, sızıntı ve kanamalarla seyrederek vitreusta sınırlı ayrılmalar ve çekintiler ortaya çıkar. Çeperi zayıf ve üzerinde mekanik kuvvetler

bulunan damarlar kanama ve sızıntıya yol açarlar. Disk üzerindeki yeni damarlar bu bakımdan daha tehlikelidir. Diğer alanlardaki yeni damar oluşumları (NVE) ancak intravitreal kanamalar eşlik ederse yüksek riskli diyabetik retinopati olarak isimlendirilir (Resim 3).

Proliferatif evredeki diyabetik hastalarda ön segment muayenesinde iris yüzeyinde genelde pupilla kenarından başlayan yeni damar oluşumları izlenebilir (Resim 4). İris yüzeyindeki yeni damarlar ilerleyerek iris yüzeyini kaplar açığa uzanır. İrisin yeni damarlarla kaplanarak kırmızı renk alması 'rubeozis iridis' adını alır ve neovasküler glokom olarak sınıflanan tedavisi güç bir glokom şekli ile karşımıza gelir. İris yüzeyi her diyabetik hastada tercihen pupilla dilate edilmeden incelenmeli, yeni damarların izlenmesi acil bir durum olarak değerlendirilerek çok hızlı müdahale edilmeli, gerektiğinde PRP-antiVEGF tedavi acilen başlanmalıdır. Vitreus hemorajisi varsa vitrektomi-PRP planlanmalıdır.

Vasküler dokuya eşlik eden fibroblastik aktivite zamanla artarken bu membranlar traksiyonlar oluşturur. Optik sinir başı ve makulaya oluşan traksiyonlar görmede ileri derecede hasar oluşturabilmektedir (Resim 5). Bunların giderilmesi ancak PPV cerrahisi ile mümkün olabilmekte, lazer tedavisi ve anti-VEGF tedavi membranlarda kontraksiyon geliştirerek traksiyonel dekolmanı arttırabilmektedir.

Diyabetik retinopatiyi riskli evrelere yaklaşıırken, NPDR şiddetli evresinde durdurmak, daha sonra proliferatif evrede karşılaşılabilecek zorlukların engellenmesi için uygun olabilir. FFA çekimlerinde ileri derecede sızıntı ve nonperfüze alanların izlenmesi prognoz açısından olumsuzdur.