



Diyabetik Maküla Ödeminde Maküler Kist Yapısı ve İskemi İlişkisi

The Relationship Between Macular Cyst Formation and Ischemia in Diabetic Macular Edema

© Nuriye Gökçen Yalçın, © Şengül Özdek

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Diyabetik maküla ödeminde (DMÖ) kistik yapıya ait özelliklerle maküla ve periferik iskemi arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır. **Gereç ve Yöntem:** Retrospektif çalışmamıza, optik koherens tomografide kistik değişik izlenen DMÖ'lü 186 hastanın 250 gözü dahil edildi. Santral fovea kalınlığı (SFK), fovea merkezinin 1000 µm çevresinde yer alan en büyük kistin horizontal ve vertikal çapı, kist alanı ve kist harici kalan retinanın kalınlığı kantitatif analiz için ölçüldü. Kist ilişkili kalitatif bulgular olarak; kist duvarında yer alan hiperreflektif noktalar ve sayısı ile kist içi reflektivite ve dış retinal hasar değerlendirildi. Fundus floresein anjiyografiden maküler iskemi, periferik iskemi varlığı not edildi ve hafif-şiddetli olarak derecelendirmesi yapıldı.

Bulgular: Ortalama SFK maküler iskemi olan gözlerde ($510,4 \pm 144,7$ µm), iskemi olmayan gözlere göre ($452,1 \pm 114,6$ µm) istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,001$). Ortalama SFK periferik iskemi varlığı ve derecesi açısından gruplar arasında anlamlı değişiklik göstermemektedir ($p=0,36$). En büyük kistin horizontal ve vertikal çapları, maküler iskemi varlığı ve daha ciddi iskemi durumunda daha yüksek olarak izlendi (sırasıyla; $p=0,045$ and $p=0,016$). Kist harici kalan retinal kalınlık değeri periferik iskemi varlığı ve daha ciddi iskemi durumunda daha yüksek bulundu ($p=0,009$). Kist duvarındaki hiperreflektif nokta sayısı ile kistin iç reflektivitesi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,007$). Daha yüksek SFK değeri bulunan hastalarda maküler iskemi gelişme riski 1,04 kat, dış retinal hasar bulunan gözlerdeyse risk 0,25 kat artmış olarak bulundu.

Sonuç: Maküler iskemi gelişimi için SFK ve dış retinal hasar durumu belirleyici rol oynamaktadır. Periferik iskemide kist harici retinal alanda artış önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik maküla iskemisi, diyabetik maküla ödemi, kistik değişiklik, optik koherens tomografi, periferik iskemi

Abstract

Objectives: To evaluate the relationship between cyst characteristics and macular and peripheral ischemia in diabetic macular edema (DME).

Materials and Methods: We retrospectively reviewed eyes with DME and included those with clinically significant macular edema as defined by ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) and cystoid spaces in optical coherence tomography scans in this study. Central subfield thickness (CSFT), horizontal and vertical diameters of the largest cyst, cyst area, and the remaining retinal thickness outside the cyst were determined. The presence and number of hyperreflective foci in the cyst wall and the internal reflectivity of the cyst were analyzed. Outer retinal damage was graded. Fluorescein angiography was used to determine the areas of macular and peripheral ischemia, which were graded as mild or severe. Correlations between macular and peripheral ischemia and cyst-related measurements and structural changes in the retina were evaluated.

Results: This retrospective study included 250 eyes of 186 patients with DME. Mean CSFT was significantly greater in eyes with macular ischemia (510.4 ± 144.7 µm) compared to eyes without macular ischemia (452.1 ± 114.6 µm) ($p=0.001$). Horizontal and vertical diameter of the largest cyst increased with the presence and severity of macular ischemia ($p=0.045$ and $p=0.016$, respectively). Remaining retinal thickness increased with the presence and severity of peripheral ischemia ($p=0.009$). There was a statistically significant relationship

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Nuriye Gökçen Yalçın, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 533 415 90 09 E-posta: gokcen_dnz@hotmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-2429-2365

Geliş Tarihi/Received: 02.09.2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 10.12.2018

©Telif Hakkı 2019 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

between the number of the hyperreflective foci in the cyst wall and internal reflectivity of the cyst ($p=0.007$). Patients with greater CSFT had a 1.04-times higher odds of having macular ischemia and 0.25-times higher odds of having outer retinal damage.

Conclusion: The likelihood of macular ischemia increases with larger cyst diameter, CSFT, and extent of outer retinal damage. Thickness of the noncystic area is increased in the presence of peripheral ischemia.

Keywords: Diabetic macular edema, diabetic macular ischemia, cystic changes, optical coherence tomography, peripheral ischemia

Giriş

Diyabetli kişilerde görme kaybının en yaygın nedeni diyabetik maküla ödemi (DMÖ).¹ Diyabetik retinopatide (DR) retina damarlarının iki farklı özelliği vardır: Hiperpermeabilite (sızıntı ve ödem) ve hipoperfüzyon (iskemi).² İskemi, hem makülada hem de periferik retinada ortaya çıkabilir. Fovea avasküler bölgesinin (FAB) genişlemesi diyabetik maküla iskemisi (DMİ) olarak tanımlanabilir.^{3,4} Bu tanım makülada retinal kılcal damarların tıkanıklığını ve prekapiller arteriyollerin obliterasyonunu kapsamaktadır.⁴ DMİ görmede kötü prognoz ile ilişkilidir.^{5,6}

Periferik perfüze olmayan alanların büyüklüğü ile DMÖ'nün derecesi arasında kuvvetli bir ilişki bulunmuştur.⁷ DR patogenezinde en önemli faktör olan vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) iskemik bölgelerden salınır.⁸ DMÖ'lü hastalarda görüldüğü üzere, neovaskülarizasyon ve vasküler yapıların geçirgenliğinin artması, VEGF aktivasyonu ile ortaya çıkar.^{8,9,10}

Kistoid maküla ödemi (KMÖ), DMÖ'nün optik koherens tomografide (OKT) görülen morfolojik paternlerinden bir tanesidir.¹¹ Kist oluşumu sürecinde, akut fazda interselüler alanda sıvı birikir. Daha sonra kronik aşamada intraselüler alanda sıvı oluşmaya başlar. Böylece, bu sıvı birikimi büyük kistoid kavitelerin oluşmasına yol açar.¹² Foveadaki kistoid alanların ve genişlemiş FAB'nin birbirleriyle ilişkili olduğu bulunmuştur.¹³ Kist ve iskeminin ortak patogenezinin yanı sıra, kist varlığı, azalmış retina duyarlılığı ile ilişkilendirilmiştir.¹⁴ Dejeneratif sürecin bir bileşeni olarak, bugüne kadarki literatürde, retinanın iskemik durumundan etkilenen, kist ile ilgili nicel ve nitel özellikler bildirilmemiştir.

Bu çalışmanın amacı, kist oluşumu ve ilişkili OKT özellikleri ile maküla ve periferik iskemik arasındaki ilişkiyi ve araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif kesitsel çalışmada, Kasım 2011 - Mart 2015 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda kistik DMÖ tanısı ile izlenen hastaların dosyaları incelendi ve kriterlere uygun olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışma, Gazi Üniversitesi Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Erken tedavi diyabetik retinopati çalışmasına (ETDRS) göre klinik anlamlı maküla ödemi ve OKT'de kistoid alanlar bulunan gözlemlere ait yüksek kaliteli floresein anjiyografi (FA) ve spektral domain görüntüleri çalışmaya dahil edildi. Üveit, retinal ven oklüzyonu; eşlik eden maküla dejenerasyonu; maküla deliği; görme açısından anlamlı katarakt veya ambliyopi, kornea opasitesi, yoğun vitreus kanaması ve optik atrofi gibi görme kaybına neden olan başka patolojilerin izlendiği gözler çalışmaya

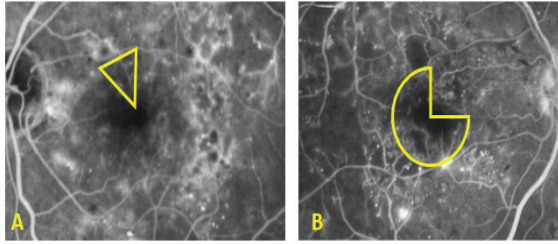
dahil edilmedi. Son 6 ay içinde katarakt ameliyatı geçirmiş gözler, Irvine-Gass sendromunu dışlamak için çalışmadan çıkarıldı.

Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, diyabet süresi) ve DR evresi ve süresi kaydedildi. Hasta dosyalarından düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (DEİGK), fundus muayenesinde izlenen DR bulguları, OKT ve FA sonuçları değerlendirildi. DEİGK, istatistiksel analiz için LogMAR'a dönüştürüldü. Tüm OKT görüntüleri ve FA değerlendirmesi Heidelberg Spectralis OCT (Spectralis; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) cihazı ile yapıldı. Tüm görüntüler aynı deneyimli teknisyen tarafından elde edildi. OKT'de, pupil dilatasyonundan sonra her gözün 25 kesit taraması elde edildi ve ETDRS alanının merkezi 1000 µm çaplı bölgesinden ölçülen ortalama kalınlık, santral fovea kalınlığı (SFK) olarak kabul edildi.

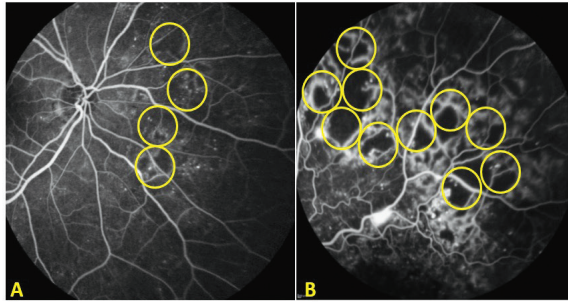
Kist alanı, hiperreflektif septa ile ayrılan yuvarlak veya oval şekilli reflektivitesi düşük intraretinal alanlar olarak tanımlandı.¹¹ OKT'deki kist analizlerinde dejeneratif durumun göstergesi olarak, fovea merkezinin 1000 µm çevresinde kalan en büyük kist alanı kullanıldı. En büyük kistin yatay ve dikey çapları, kist alanı (çapların çarpımı) ve kist harici kalan retinanın kalınlığı, çalışmanın kantitatif analizlerinde değerlendirildi. Kist dışında kalan retina kalınlığı, kistin dikey çapının SFK'den çıkarılmasıyla hesaplandı. Tüm ölçümler aynı araştırmacı (N.G.Y.) tarafından manuel kaliper kullanılarak yapıldı.

Kistin nitel incelemesinde, kist duvarındaki hiperreflektif odakların varlığı ve sayısı ve kist içi reflektivite analiz edildi. Hiperreflektif noktalar, Bolz ve ark.¹⁵ tarafından, kalınlığı 30 µm'den az olan ve kümelenmiş sert eksüdalarla aynı reflektiviteye sahip hiperreflektif noktalar olarak tanımlanmıştır. Kist içi reflektivite, retina katmanlarına benzer olduğunda izoreflaktif, vitreusa benzer olduğunda hiporeflaktif veya heterojen (daha önceki bir çalışmada tarif edildiği gibi) olarak sınıflandırılmıştır.¹⁶ Elipsoid bölgede eşlik eden dış retina hasarı da değerlendirildi ve dış limitan membran (DLM) veya foveanın 0,1 mm'lik merkezindeki iç segment/dış segment (İS/DS) bandında süreklilik kaybı dış retinal hasar olarak kaydedildi.¹⁷

Maküler ve periferik iskemik FA görüntülerinden değerlendirildi. Maküla iskemisi, geniş bir FAB (≥ 1000 µm) veya fovea merkezi çevresinde bir disk çapı (DÇ) içerisinde kalan kapiller ile perfüze olmayan alan varlığı olarak tanımlandı.¹⁸ Maküla iskemisinin şiddeti, FAB dış hattındaki bozulmaya göre derecelendirildi. İskemik alan FAB'nin dış hattının yarısından azını etkileiyse, hafif olarak değerlendirildi; daha fazla bozulma şiddetli olarak derecelendirildi (Şekil 1).¹⁹ Periferik iskemik, en az bir 1-DÇ alanında retinada perfüze olmayan/kapiller kaybı veya intraretinal mikrovasküler anomaliye karşılık gelen hipofloresan alanlar olarak tanımlandı.⁷ Periferik iskemik, tüm



Şekil 1. Maküla iskemisi: A) Hafif iskemide, fovea avasküler bölgesi (FAB) hattının yarısından azında bozulma, B) Şiddetli iskemide, FAB hattının yarısından fazlasında bozulma



Şekil 2. Periferik iskemide: A) Hafif iskemide, 5 disk çapından az alanı kapsar, B) Şiddetli iskemide, 5 disk çapından geniş alanı kapsar

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Ortalama $\pm$ SD	Sayı	%
Yaş (yıl)	60,26 $\pm$ 8,3	-	-
Cinsiyet (K/E)	-	88/98	47,3/52,7
DM süresi (yıl)	14,85 $\pm$ 7,2*	-	-
DM tipi (Tip 1/Tip 2)	-	11/88*	11,1/88,9
DR tipi (NonPDR/PDR)	-	141/45	75,8/24,2

* Bazı dosyalarda bu bilgiler eksikti. Burada sadece mevcut veriler bulunmaktadır
SD: Standart sapma, K: Kadın, E: Erkek, DM: Diabetes mellitus, DR: Diyabetik retinopati, PDR: Proliferatif diyabetik retinopati

Tablo 2. Diyabetik retinopatinin evrelerine göre maküler ve periferik iskemide

İskemi türü	Evre (n,%)		p değeri*
	NonPDR	PDR	
Maküler			
Yok	109, %58	31, %50	0,46
Hafif	53, %28,2	19, %30,6	-
Şiddetli	26, %13,8	12, %19,4	-
Periferik			
Yok	56, %29,8	2, %3,2	0,001
Hafif	84, %44,7	12, %19,4	-
Şiddetli	48, %25,5	48, %77,4	-

*Pearson ki-kare testi
n: Sayı, NonPDR: Proliferatif olmayan diyabetik retinopati, PDR: Proliferatif diyabetik retinopati

bakış yönlerinde çekilen görüntülerde 5-DC'den daha az bir alanı kapsadığında hafif, 5-DC'den daha fazla bir alanı kapsadığında ise şiddetli olarak değerlendirildi (Şekil 2). Bu eşik değeri, neovaskularizasyon riskinin bu değerin üzerinde ortaya çıktığı gösterildiği için seçildi.²⁰

İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen veriler Windows için Excel 2010 (Microsoft, Redmond, WA) kullanılarak kaydedildi ve istatistiksel analizler, Windows için SPSS (sürüm 15,0, SPSS, Chicago, IL) kullanılarak yapıldı. P değerinin 0,05'ten düşük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Kolmogorov-Smirnov testi, histogramlar ve P-P grafikleri, sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunu test etmek için kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenler için üç veya daha fazla grubun karşılaştırılmasında tek yönlü ANOVA ve post-hoc analizler için LSD testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan değişkenler için üç veya daha fazla grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi yapıldı. Anlamlı fark saptanan durumlarda Mann-Whitney U testi ve post-hoc analiz olarak Bonferroni testi kullanıldı. Kategorik değişkenler için Pearson ki-kare veya Yates'in düzeltilmiş ki-kare testleri kullanıldı. İki sonuçlu lojistik regresyon analizleri yapıldı.

Bulgular

Yüz seksen altı hastanın toplam 250 gözü çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşıladı. Altmış dört hasta (%34,4) bilateral ve 122 hastada (%65,6) tek taraflı DMÖ vardı. Yüz doksan dört göze (%77,6) daha önce intravitreal enjeksiyon ve/veya lazer tedavisi yapılmıştı. Olguların diğer demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmektedir. Hastaların ortalama DEİGK değeri 0,5 $\pm$ 0,38 (0-1,6) LogMAR idi.

Maküla iskemisi 110 gözde (%44) izlendi. Yetmiş iki gözde (%28,8) hafif ve 38 gözde (%15,2) şiddetli maküla iskemisi vardı. DR evresi ile iskemide arasındaki ilişki Tablo 2'de gösterilmektedir. Maküla perfüzyonu normal olan gözlerde ortalama DEİGK 0,36 $\pm$ 0,28 LogMAR, maküla iskemisi olan gözlerde ise 0,68 $\pm$ 0,42 LogMAR idi (p=0,001). Maküla iskemisi olan gözlerde ortalama SFK 510,35 $\pm$ 144,68 μ m idi; bu değeri maküla perfüzyonu normal olan gözlerden anlamlı derecede yüksekti (452,11 $\pm$ 114,61 μ m) (p=0,001). Maküla iskemisi olan gözlerde dış retina hasarı daha baskın olup, iskemide şiddeti ile prevalans artmıştır (Tablo 3). Maküla iskemisinin şiddeti ve buna bağlı OKT bulguları Tablo 3'te verilmiştir.

Yüz doksan iki gözde (%76,8) periferik iskemide mevcuttu. Bu gözlerin yarısında (96 göz, %38,4) hafif periferik iskemide, diğer yarısında (96 göz, %38,4) şiddetli periferik iskemide vardı. Periferik iskemide olmayan gözlerde ortalama DEİGK 0,43 $\pm$ 0,35 LogMAR, periferik iskemide olan gözlerde ise 0,52 $\pm$ 0,39 LogMAR (p=0,076) idi. Periferik iskemide olan gözlerde ortalama SFK 483,91 $\pm$ 138,7 μ m ve olmayan gözlerde ise 457,31 $\pm$ 103,5 μ m olarak ölçüldü (p=0,36). Periferik iskemide şiddeti ve buna bağlı OKT bulguları Tablo 4'te verilmiştir.

Yüz yetmiş gözde (%68) kist duvarında hiperreflektif odaklar olduğu saptandı. Bu hiperreflektif odakların çoğu (155

Tablo 3. Maküler iskemi varlığına göre düzeltilmiş en iyi görme keskinliği ve optik koherens tomografi bulguları

	Maküla iskemisi			p değeri
	Yok	Hafif	Şiddetli	
DEİGK (LogMAR) Ortalama ± SD	0,36±0,28	0,58±0,37	0,85±0,46	0,0001*
SFK (µm) Ortalama ± SD	452±114	503±122	523±181	0,004*
Yatay çap (µm) Medyan (min-maks)	403 (126-1606)	445 (184-1966)	452 (189-2213)	0,045**
Dikey çap (µm) Ortalama ± SD	284±132	319±113	353±204	0,016*
Kist alanı (mm ²) Medyan (min-maks)	0,1 (0,01-0,77)	0,14 (0,03-0,98)	0,14 (0,02-2,34)	0,018**
RRT (µm) Ortalama ± SD	168±83	184±91	170±98	0,461*
Dış retina hasarı (n,%)	24, %17,1	26, %36,1	27, %71,1	0,001***

*Tek Yönlü ANOVA testi, **Kruskal-Wallis testi, ***Ki-kare testi

DEİGK: Düzeltilmiş en iyi görme keskinliği, CST: Santral fovea kalınlığı, RRT: Kalan retina dokusu, SD: Standart deviasyon

Tablo 4. Periferik iskemi varlığına göre düzeltilmiş en iyi görme keskinliği ve optik koherens tomografi bulguları

	Periferik iskemi			p değeri
	Yok	Hafif	Şiddetli	
DEİGK (LogMAR) Ortalama ± SD	0,43±0,35	0,52±0,41	0,53±0,37	0,226*
SFK (µm) Ortalama ± SD	457±104	471±117	497±157	0,15*
Yatay çap (µm) Medyan (min-maks)	435 (137-1606)	452 (126-1966)	416 (175-2213)	0,855**
Dikey çap (µm) Ortalama ± SD	305±132	307±126	304±164	0,99*
Kist alanı (mm ²) Medyan (min-maks)	0,13 (0,01-0,72)	0,13 (0,01-0,98)	0,12 (0,02-2,34)	0,712**
RRT (µm) Ortalama ± SD	153±81	164±90	194±86	0,009*
Dış retina hasarı (n,%)	15, (%25,9)	33, (%34,4)	29, (%30,2)	0,534***

*Tek Yönlü ANOVA testi, **Kruskal-Wallis testi, ***Ki-kare testi

DEİGK: Düzeltilmiş en iyi görme keskinliği, SFK: Santral fovea kalınlığı, RRT: Kalan retina dokusu SD: Standart sapma

Tablo 5. Kist içi reflektivite ile kist duvarındaki hiperreflektif odakların sayısı arasındaki ilişki

Kist içi reflektivite (n,%)	Kist duvarındaki hiperreflektif odakların sayısı (Ortalama ± SD)	p değeri
Izoreflektif (60, %24)	2,51±3,14	0,007 *
Heterojen (108, %43)	1,71±1,98	-
Hiporeflektif (82, %34)	1,15±1,46	-

*Kruskal-Wallis testi
SD: Standart deviasyon

göz, %91) dış retina katmanlarındaydı. Odakların medyan sayısı kist duvarında 1 (0-14), dış retina katmanlarında 1 (0-8) idi. Hiperreflektif odakların sayısı, maküla veya periferik iskemi şiddeti ile anlamlı şekilde değişmedi (p>0,05).

Kist içi reflektivite, iskemi olan ve olmayan gözler arasında anlamlı farklılık göstermedi (p>0,05). Seksen iki gözde (%33) hiporeflektif kistler ve 60 gözde (%24) izoreflektif kistler vardı. Yüz sekiz gözde (%43) kist için reflektivite heterojendi. Kist duvarındaki hiperreflektif odak sayısı, kist içi reflektivitenin izoreflektif olduğu grupta diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksekti (p=0,007) (Tablo 5).

İki sonuçlu lojistik regresyon analizinde, maküla iskemisi için sadece SFK ve dış retinal hasar durumu istatistiksel olarak anlamlıydı. İki sonuçlu lojistik regresyon analizlerinde periferik

Tablo 6. Diyabetik kistik değişiklikleri olan hastalarda maküler ve periferik iskemi olasılığı

	Maküla iskemisi		Periferik iskemi	
	OO (%95 GA)	p değeri	OO (%95 GA)	p değeri
SFK	1,04 (1,01-1,08)	0,024	1,01 (0,97-1,05)	0,616
Yatay çapı	1,01 (0,99-1,03)	0,424	1 (0,98-1,02)	0,994
Dikey çap	0,98 (0,94-1,02)	0,353	1 (0,98-1,02)	0,974
Kist alanı	1 (1-1)	0,726	1 (1-1)	0,98
RRT	1,01 (0,99-1,04)	0,334	1,04 (0,99-1,08)	0,14
Dış retina hasarı	0,25 (0,14-0,47)	0,001	0,72 (0,36-1,47)	0,369
Kist duvarındaki hiperreflektif odaklar	0,9 (0,47-1,74)	0,755	0,86 (0,39-1,86)	0,695

OO: Olasılık oranı, GA: Güven aralığı, SFK: Santral fovea kalınlığı, RRT: Kalan retina dokusu

iskemi ile ilişkili herhangi bir olasılık bulunamadı (Tablo 6).

Tartışma

Perisit kaybı ve otoregülasyon bozukluğu DR patofizyolojisinde önemli rol oynar. Bu nedenle, retina damarlarında zayıflık ve hasar meydana gelir.⁶ Aşırı geçirgenlik ve iskemi, DMÖ'nün diğer bileşenleridir ve aynı zamanda vasküler ağdaki bozulmanın ana sonuçlarıdır. Daha önce yapılan bir çalışmada, İS/DS hasarı ve retinal kalınlık artışından bağımsız olarak, kist varlığı ile retina duyarlılığının azalmasıyla arasında bir ilişkili olduğu bulunmuştur.¹⁴ Bu çalışmada, diyabetik kistik değişikliklerin iskemik süreç üzerindeki etkisine odaklanıldı.

FAB ve perifoveal interkapiller alanın genişlemesi ve maküla dolaşımının bozulmasının, DR ve görme bozukluğunun ilerlemesi ile birliktelik gösterdiği bildirilmiştir.^{5,13,21,22,23} Bu çalışmada, proliferatif DR'li gözlerde şiddetli periferik retina iskemisi beklendiği gibi daha yaygındı. Bununla birlikte, DR veya periferik retinal iskemi şiddetine göre gruplar arasında maküla iskemisi prevalansı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Maküla iskemisinin, maküla kistleri ve SFK'nin daha büyük olduğu gözlerde daha yaygın olduğu gözlemlendi. Güncel retina görüntüleme yöntemlerinden biri olan ve mikrovasküler akım haritalarının oluşturulmasını sağlayan OKT anjiyografi (OKTA) kullanılarak yapılan bazı çalışmalarda, diyabetik hastalarda yüzeyel, derin ve toplam kapiller pleksusta FAB alanlarının daha büyük olduğu bildirilmiştir.^{24,25,26,27} Aynı zamanda, çalışmamıza benzer şekilde, OKTA görüntülerinde, DMÖ'nün daha şiddetli olduğu derin pleksusta retina kapiller damarlarındaki düzensizleşme ve kayıp daha net bir şekilde gözlemlenmiştir.²⁸ Kistin her iki düzlemde büyümesi maküla iskemisi ile ilişkili gibi görünse de, dikey genişleme ve retina kalınlığı iskemik süreç üzerinde daha büyük bir etkiye sahipti. Bununla birlikte, kistin yatay genişlemesinin Müller hücrelerinin dejenerasyonu ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Bu hipotezin aksine, diyabetik KMÖ'yü en büyük kistin dikey boyutunun maksimum maküla kalınlığına oranına bağlı olarak sınıflandıran bir çalışmada, kistik septanın bozulmasının en ileri aşamada meydana geldiği gösterilmiştir.²⁹ Daha önce yayımlanmış bir çalışmada, vasküler

hiperpermeabilite ve iskeminin, nöroglia hücrelerinde nekroz ve apoptoza neden olduğu ve böylece büyük kistoid kavitelere yol açtığı gösterilmiştir. Kistoid alanların genişlemesiyle, FAB'nin genişlemesine ve fovea iskemisinin artmasına neden olan bir kısır döngü oluşur.¹³ Aynı çalışmada, KMÖ olgularında süngerimsi retinal kalınlaşma ve büyük FAB'ler, seröz foveal dekolmanlı olgulardan daha yaygındı.

Dejenerasyonun bir parçası olan retina yapılarının bozulmasının ve iskemik sürecin, DMÖ'nün kronik evresinde birlikte gerçekleştiğini düşünüyoruz. Kist oluşumunun ganglion ve bipolar hücreler üzerindeki zarar verici etkisi daha önce yayımlanmış çalışmalarda öne sürülmüştür.^{12,30,31} Maküler kistoid alanların varlığının görmede bozulmayı öngördüğü, kistoid alanların boyutu büyüdükçe yıkıcılığın arttığı bildirilmiştir.³² Bu bilgiler ve bu çalışmadaki bulgular ışığında, büyük kistlerin iskemik durumu tetikleyen veya şiddetlendiren olumsuz bir etkiye sahip olduğu söylenebilir. Regresyon analizleri, SFK ile dış retina hasarı ve maküla iskemisi arasındaki ilişkiyi daha net göstermiştir. DMÖ'nün daha şiddetli olduğu hastalarda maküla iskemisi olasılığı 1,04 kat artmıştır ve dış retinal hasarı olanlarda ise maküla iskemisi olasılığı 0,25 kat yükselmiştir. Ayrıca, dış retina hasarı şiddetli maküla iskemisinde daha sık izlendi.

Dejeneratif sürecin bir sonucu olarak, iskemi şiddeti arttıkça DEİGK'nin azaldığını gösterdik. Benzer şekilde, Koleva-Georgieva ve Sivkova³³ DEİGK ve kistoid DMÖ grupları (kistoid alanların yatay çapına göre hafif <300 µm, orta 300-600 µm ve şiddetli >600 µm olarak sınıflandırılan) arasında negatif bir korelasyon olduğunu bildirmiştir. Hem maküla iskemisi hem de kist büyüklüğü görme keskinliğini etkiler.

Çalışmamızda, kist duvarındaki hiperreflektif odakların varlığı ve sayısı ile kist içi reflektivite gibi nitel parametreler maküla iskemisi veya periferik iskemi ile ilişkili bulunmadı.

Bolz ve ark.¹⁵ tarafından tanımlanan hiperreflektif odakların, lipoprotein ekstravazasyonunun subklinik belirtisi ve DMÖ'nin erken bir bulgusu olduğu öne sürülmüştür. Tüm retina katmanlarına dağılmış bulunan hiperreflektif odaklar kistoid alanda da tespit edildi. Bu odaklar, ılımlı floresein boyanma ve heterojen reflektivite ile korele idi.³⁴ Bu çalışmada, kist duvarında izlenen hiperreflektif odakları inceledik ve dejeneratif süreçler ve

iskeminin erken evreleriyle ilişkili olabilecekleri hipotezini öne sürdük. İskemi ile ilişkili olmamasına rağmen, kist duvarındaki hiperreflektif odakların sayısı ile kist içi reflektivite arasında anlamlı bir ilişki bulduk. Kist içi reflektivitenin dejenerasyon ile ilgili olduğu, erken dönemde, kistin genellikle izoreflektif olduğu, daha sonra dejenerasyondan kaynaklanan kalıntı birikimi nedeniyle heterojen hale geldiği ve son olarak, dejenerasyonun kronik evrede hiporeflektif hale geldiği hipotezinden yola çıkıldı. İzoreflektif kistlerde daha çok hiperreflektif odak olduğunu gösteren bulgularımız bu hipotezi destekledi.

Maküla ödemi ve periferik iskemi arasındaki ilişki net değildi. Periferik iskeminin varlığı ve şiddeti ile SFK arasında bir ilişki olduğu gösterilemedi. Benzer şekilde, DAVE çalışmasında, DMÖ'nün şiddetinin toplam perfüze olmayan alan ile ilişkili olmadığı bulunmuştur.³⁵ Bu bulguların aksine, Wessel ve ark.,⁷ iskemi varlığında DMÖ riskinin 3,75 kat arttığını ileri sürmüştür. Ancak, aynı çalışmada iskemi derecesi ile DMÖ arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bu çalışmaya benzer şekilde, ultra geniş alan anjiyografi (UWFA) kullanılan bir çalışmada, periferik iskeminin, DMÖ derecesinde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.³⁶ Çalışmamızda, kistoid olmayan retina dokusu ile periferik iskemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı. Periferik retinada iskemi varlığı ve şiddeti ile birlikte kistoid olmayan retina kalınlığı arttı. Bu, periferik iskemi varlığında artan VEGF yüküne bağlı olarak makülanın kist dışı bölümünde izlenen diffüz kalınlaşma ile açıklanabilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmanın ana kısıtlılığı retrospektif tasarımıdır. Diğer kısıtlılıklar, kliniğimizde OKTA ve UWFA gibi iskemilerde kullanılabilecek mevcut retinal görüntüleme yöntemlerinin mevcut olmaması ve perfüze olmayan bölgelerinin ölçümünü ve iskemik indeks hesaplanması sağlayacak görüntü analiz yazılımının bulunmamasıdır.

Sonuç

Sonuç olarak, kist çapı arttıkça maküla iskemisi olasılığı artmaktadır. İskemi olasılığını artıran ana faktörler, artan SFK ve dış retina hasarının varlığıdır. Kistoid DMÖ'de artmış SFK, büyük kist, yüksek dış retina hasarı ve FA'da daha yüksek maküla iskemisi bulguları ile ilişkilidir. Ayrıca, periferik iskemi varlığı, kistik olmayan retinada retina kalınlaşmasını artırıyor gibi görünmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma, Gazi Üniversitesi Lokal Etik Kurulu tarafından 26 Ocak 2015 tarihli ve 37 karar numarası ile onaylanmıştır.

Hasta Onayı: N/A.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Şengül Özdek, **Dizayn:** Şengül Özdek, **Veri Toplama veya İşleme:** Nuriye Gökçen Yalçın, **Analiz veya**

Yorumlama: Nuriye Gökçen Yalçın, Şengül Özdek, **Literatür Arama:** Nuriye Gökçen Yalçın, **Yazan:** Nuriye Gökçen Yalçın.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Gaudric A, Masson-Korobelink P. Diabetic maculopathy: classification, epidemiology, spontaneous outcome, treatment. *Diabetes Metab.* 1993;19:422-429.
2. Sim DA, Keane PA, Rajendram R, Karampelas M, Selvam S, Powner MB, Fruttiger M, Tufail A, Egan CA. Patterns of peripheral retinal and central macula ischemia in diabetic retinopathy as evaluated by ultra-widefield fluorescein angiography. *Am J Ophthalmol.* 2014;158:144-153.
3. Arend O, Wolf S, Jung F, Bertram B, Pötgens H, Toonen H, Reim M. Retinal microcirculation in patients with diabetes mellitus: dynamic and morphological analysis of perifoveal capillary network. *Br J Ophthalmol.* 1991;75:514-518.
4. Sim DA, Keane PA, Fung S, Karampelas M, Sadda SR, Fruttiger M, Patel PJ, Tufail A, Egan CA. Quantitative analysis of diabetic macular ischemia using optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55:417-423.
5. Arend O, Wolf S, Harris A, Reim M. The relationship of macular microcirculation to visual acuity in diabetic patients. *Arch Ophthalmol.* 1995;133:610-614.
6. Lee DH, Kim JT, Jung DW, Joe SG, Yoon YH. The relationship between foveal ischemia and spectral-domain optical coherence tomography findings in ischemic diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54:1080-1085.
7. Wessel MM, Nair N, Aaker GD, Ehrlich JR, D'Amico DJ, Kiss S. Peripheral retinal ischaemia, as evaluated by ultra-widefield fluorescein angiography, is associated with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol.* 2012;96:694-698.
8. Takamura Y, Tomomatsu T, Matsumura T, Arimura S, Gozawa M, Takihara Y, Inatani M. The effect of photocoagulation in ischemic areas to prevent recurrence of diabetic macular edema after intravitreal bevacizumab injection. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55:4741-4746.
9. Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, Mimura T, Eguchi S, Hori S. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2003;110:1690-1696.
10. Funatsu H, Yamashita H, Sakata K, Noma H, Mimura T, Suzuki M, Eguchi S, Hori S. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule 1 are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2005;112:806-816.
11. Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 1999;127:688-693.
12. Yanoff M, Fine BS, Brucker AJ, Eagle RC Jr. Pathology of human cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol.* 1984;28(Suppl):505-511.
13. Murakami T, Nishijima K, Sakamoto A, Ota M, Horii T, Yoshimura N. Foveal cystoid spaces are associated with enlarged foveal avascular zone and microaneurysms in diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2011;118:359-367.
14. Yohannan J, Bittencourt M, Sepah YJ, Hafez E, Sophie R, Moradi A, Liu H, Ibrahim M, Do DV, Coulantoni E, Nguyen QD. Association of retinal sensitivity to integrity of photoreceptor inner/outer segment junction in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2013;120:1254-1261.
15. Bolz M, Schmidt-Erfurth U, Deak G, Mylonas G, Kriechbaum K, Scholda C; Diabetic Retinopathy Research Group Vienna. Optical coherence tomographic hyperreflective foci: a morphologic sign of lipid extravasation in diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2009;116:914-920.

16. Liang MC, Vora RA, Duker JS, Reichel E. Solid-appearing retinal cysts in diabetic macular edema: a novel optical coherence tomography finding. *Retin Cases Brief Rep.* 2013;7:255-258.
17. Maheshwary AS, Oster SE, Yuson RM, Cheng L, Mojana F, Freeman WR. The association between percent disruption of the photoreceptor inner segment-outer segment junction and visual acuity in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2010;150:63-67.
18. Chung EJ, Roh MI, Kwon OW, Koh HJ. Effects of macular ischemia on the outcome of intravitreal bevacizumab therapy for diabetic macular edema. *Retina.* 2008;28:957-963.
19. Conrath J, Giorgi R, Raccah D, Ridings B. Foveal avascular zone in diabetic retinopathy: quantitative vs qualitative assessment. *Eye (Lond).* 2005;19:322-326.
20. Kanski J, Bowling B. Retinal vascular disease. In: Gabbedy R, Cook L, eds. *Clinical ophthalmology A systematic approach* (7th ed). Elsevier Saunders; 2011:551-558.
21. Bresnick GH, Condit R, Syrjala S, Palta M, Groo A, Korth K. Abnormalities of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 1984;102:1286-1293.
22. Arend O, Remky A, Evans D, Stüber R, Harris A. Contrast sensitivity loss is coupled with capillary dropout in patients with diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38:1819-1824.
23. Sakata K, Funatsu H, Harino S, Noma H, Hori S. Relationship between macular microcirculation and progression of diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2006;113:1385-1391.
24. Takase N, Nozaki M, Kato A, Ozeki H, Yoshida M, Ogura Y. Enlargement of foveal avascular zone in diabetic eyes evaluated by en face optical coherence tomography angiography. *Retina.* 2015;35:2377-2383.
25. Tan CS, Chew MC, Lim LW, Sadda SR. Advances in retinal imaging for diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Indian J Ophthalmol.* 2016;64:76-83.
26. Di G, Weihong Y, Xiao Z, Zhikun Y, Xuan Z, Yi Q, Fangtian D. A morphological study of the foveal avascular zone in patients with diabetes mellitus using optical coherence tomography angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016;254:873-879.
27. Freiberg FJ, Pfau M, Wons J, Wirth MA, Becker MD, Michels S. Optical coherence tomography angiography of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016;254:1051-1058.
28. Gill A, Cole ED, Novais EA, Louzada RN, de Carlo T, Duker JS, Waheed NK, Bauman CR, Witkin AJ. Visualization of changes in the foveal avascular zone in both observed and treated diabetic macular edema using optical coherence tomography angiography. *Int J Retina Vitreous.* 2017;3:19.
29. Helmy YM, Atta Allah HR. Optical coherence tomography classification of diabetic cystoid macular edema. *Clin Ophthalmol.* 2013;7:1731-1737.
30. Tso M. Pathology of cystoid macular edema. *Ophthalmology.* 1982;89:902-915.
31. Murakami T, Nishijima K, Sakamoto A, Ota M, Horii T, Yoshimura N. Association of pathomorphology, photoreceptor status, and retinal thickness with visual acuity in diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2011;151:310-317.
32. Sophie R, Lu N, Campochiaro PA. Predictors of Functional and Anatomic Outcomes in Patients with Diabetic Macular Edema Treated with Ranibizumab. *Ophthalmology.* 2015;122:1395-1401.
33. Koleva-Georgieva D, Sivkova N. Assessment of serous macular detachment in eyes with diabetic macular edema by use of spectral-domain optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009;247:1461-1469.
34. Horii T, Murakami T, Nishijima K, Akagi T, Uji A, Arakawa N, Muraoka Y, Yoshimura N. Relationship between fluorescein pooling and optical coherence tomographic reflectivity of cystoid spaces in diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2012;119:1047-1055.
35. Fan W, Wang K, Ghasemi Falavarjani K, Sagong M, Uji A, Ip M, Wyckoff CC, Brown DM, van Hemert J, Sadda SR. Distribution of Nonperfusion Area on Ultra-widefield Fluorescein Angiography in Eyes With Diabetic Macular Edema: DAVE Study. *Am J Ophthalmol.* 2017;180:110-116.
36. Xue K, Yang E, Chong NV. Classification of diabetic macular oedema using ultra-widefield angiography and implications for response to anti-VEGF therapy. *Br J Ophthalmol.* 2017;101:559-563.