

DERLEME REVIEW

Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Maküla Ödeminde Flöresein Anjiyografi ve Optik Koherens Tomografi Anjiyografi Bulguları

Fundus Fluorescein Angiography and Optical Coherence Tomography Angiography Findings in Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema

Yusuf Kemal DURLU *, Işıl KAVADARLI **

* Doçent Doktor, Serbest Hekim, İstanbul

** Operatör Doktor, Serbest Hekim, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 03.03.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 18.03.2018

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Yusuf Kemal DURLU / Fahrettin Kerim Gökay Caddesi Çamlıtepe Sokak Corner Palas Apt. No:2 Kat:1

Daire:5 Göztepe / Kadıköy Tel./Phone: +90 216 567 1616 Faks/Fax: +90 216 567 1028 E-posta/E-mail: yusuf@durlu.com

ORCID No: 0000-0002-3313-8554

ÖZ

Her geçen yıl artan sıklığı ile ciddi bir toplumsal sağlık sorunu haline gelen diyabete bağlı gelişen retinopati, erken tanı ve tedavisiyle önlenabilir görme kayıplarının önemli nedenlerinden birisidir. Diyabetik hastaların tümünde, hastalığın tipi, süresi ve seyrini göz önünde bulundurarak midriatikli fundus muayenesi yapılmalı ve dijital retina resimleri alınmalıdır. Geleneksel olarak kullanılan yardımcı bir tanı yöntemi olan flöresein anjiyografi (FA), diyabetik retinopati tanı, izlem ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilir. FA'nın olası yan etkilerinin bulunması her diyabetik hastada yapılmasını sınırlamaktadır. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OKTA) yöntemi ise son yıllarda gelişmekte olan, çekimi sırasında ilaç verilmediği için hergün kullanıma uygun girişimsel olmayan yeni bir tanı yöntemidir. Retinal ve koroidal vasküler yapıları katmanlara ayırarak mikrovasküler patolojisini ve maküla iskemisinin genişliğini hassas ve kısa sürede ayrıntılı olarak gösterebilmesi hasta ve oftalmolog için bir avantajdır. Bu derlemenin amacı diyabetik retinopati ve diyabetik maküla ödeminde FA ve OKTA yardımcı görüntüleme yöntemlerinin bulgularını, avantaj ve dezavantajlarını irdelemektir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik retinopati, diyabetik maküla ödemi, floresein anjiyografi, optik koherens tomografi anjiyografi .

ABSTRACT

Diabetic retinopathy is an important public health issue as its prevalence has been increasing every year. It is one of the major causes of visual loss which can be preventable with early diagnosis and appropriate treatment. The fundus examination must be done in detail using midriatics, and digital images must be recorded in all diabetic patients with special emphasis on the disease type (type I and type II), duration, and prognosis. Fluorescein angiography (FA) is a gold standard invasive retinal imaging technique for the diagnosis, monitoring and evaluating the response of the treatment in diabetic patients, but FA has limitations due to possible side effects. Optical coherence tomography angiography (OCTA) is a recent, non-invasive, dye-free imaging technique that can be used in every visit. It has the capability to image all retinal and choroidal vascular layers (segmentation) and quantify macular ischemia in a short period of time which is beneficial for the patient, and the ophthalmologist. The aim of this review is to address the findings, advantages, and disadvantages of FA and OCTA in patients with diabetic retinopathy and diabetic macular edema.

Keywords: Diabetic retinopathy, diabetic macular edema, fluorescein angiography, optical coherence tomography angiography.

GİRİŞ

Çok ciddi bir toplum sağlığı sorunu olan diyabetin görülme sıklığı her geçen yıl artmaktadır. TURDEP-II verilerine göre Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığı % 13.7'ye ulaşmıştır. ^[1] TURDEP-I'e göre ise 12 yılda diyabet sıklığı % 90 oranında artmıştır. ^[1]

Diyabetik retinopati legal körlüğün en sık rastlanan nedenle-

ri arasında sayılmakta olup, 20-74 yaş arası bireylerde ise görme kaybının başlıca nedenidir. ^[2]

Bu nedenle, hastalara diyabet tanısı konulduktan hemen sonra bir kez ve daha sonraki dönemlerde periyodik olarak en geç iki yılda bir kez midriatik kullanılarak detaylı retina muayenesi yapılmalı ve görme kaybına neden olan patolojiler, erken tedavi için yardımcı tanı teknikleri de kullanılarak açığa çıkarılmalıdır.

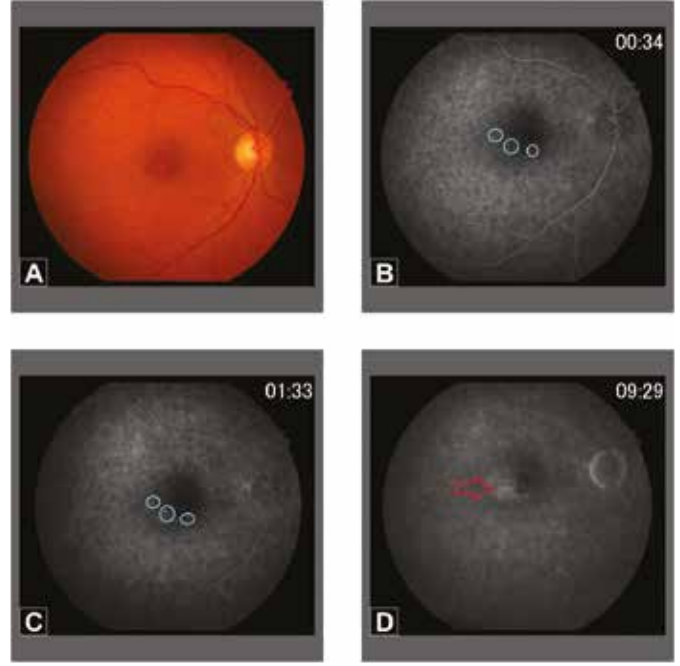
FLÖRESEİN ANJİYOGRAFİ (FA)

Flöresein anjiyografi (FA), 1961 yılından itibaren retinal, koroidal ve optik disk hastalıklarında kullanılan, ve özellikle diyabetik retinopati hastalığının başlangıcını gösteren mikroanevrizmaları, ayrıca maküla ödemi, maküler perfüzyonu, yeni damar oluşumları gibi retina damar patolojilerini ve sızıntıyı göstermesi açısından altın standart olarak kabul edilen görüntüleme yöntemidir.^[3] FA'da intravenöz verilen flöresein molekülünün en önemli özelliği lüminans göstermesidir.^[4] Lüminans, enerjinin elektromanyetik radyasyon şeklinde emilerek başka bir dalgaboyunda enerjiyi yeniden yaymasıyla oluşur. Lüminans her zaman, yüksek enerjiyi tanımlayan kısa dalga boyundan, düşük enerjiyi tanımlayan uzun dalga boyuna geçişe neden olur. Bir hidrokarbon olan flöresein molekülü 465-490nm dalgaboyundaki ışık enerjisine reaksiyon vererek 520-530 nm dalgaboyunda flöresans oluşturur. Fundus kamerasının mavi filtresi, 465-490nm dalgaboyundaki mavi ışığın geçişine izin vererek retinokoroidal damarların içindeki ve çeşitli patolojilerde retinokoroidal dokudaki flöresein uyarır. Mavi ışık, flöresein uyararak 520-530 nm dalgaboyundaki yeşil-sarı ışığı yaymasını sağlar. Flöresein özelliği gösteren damar/dokudan yansıyan ışık, fundus kamerasının sadece yeşil-sarı ışığı geçiren filtresiyle fotoğraf çekilerek kaydedilir. Gerçekte flöresan olmayan ve retinadaki sert eksüda gibi ışığı çok yansıtan yapıların, fundus kamerasının yeşil-sarı ışığı süzen filtresinden geçerek görüntü oluşturmalarına psödo flöresans denir. Psödo flöresans, sert eksüda haricinde skar dokusu, miyelinli sinir lifleri, yabancı cisim ve sklera gibi açık renkli ve beyaz reflektivite gösteren fundus yapılarına bağlı olarak görülür. Oto flöresans ise flöresein verilmeden optik sinir başı druzenini ve atositik hamartom gibi fundus oluşumlarından flöresan ışığı yaymasıdır. Hipoflöresans, FA çekiminde normal flöresansın azalması veya kaybolması olup FA fotoğraflarında koyu veya karanlık alan olarak gözükür. Hipoflöresans, engellenmiş (bloke, maskelenmiş) flöresans veya vasküler dolum defektine bağlı olabilir. Diyabetik hastalarda, engellenmiş flöresansın en sık nedenlerinden birisi retinal hemorajisiyken, vasküler dolum defekti ise genellikle iskemiye bağlıdır. FA'nın dinamik ve zamana bağlı çekim özelliği göstermesi nedeniyle, vasküler dolum defektinin arteriyel, venöz, kapiller yatağa ait olup olmadığını anlamak zor değildir. Hiperflöresans, FA çekimlerinde flöresansın artmasına bağlı açık beyaz görüntü verir ve dört nedene bağlı olarak ortaya çıkar;

1-Intravenöz flöresein vermeden önce görülen hiperflöresans, oto flöresans veya psödo flöresansa bağlı olabilir.

2-Retina pigment epiteli (RPE) atrofilerinde görülen pencere defekti şeklindeki hiperflöresans, FA'nın erken fazında korio-kapillariadaki flöreseinin abartılmış (enhanced) görüntüsüdür. Pencere defektleri; koroidal dolumla eşzamanlı ortaya çıkar, zamanla koroidal flöresansın artmasıyla hiperflöresans daha belirgin hale gelir, fakat genişliği veya yapısı FA'nın ilerleyen fazında değişmez, en geç fazda ise flöreseinin koroidi terk etmesiyle söner veya kaybolur.

3-Retina, maküla, optik disk ve koroiddeki anormal damarlar, FA'nın erken fazında hiperflöresans gösterirler. Anormal damarlar; FA'da tortuozite, dilatasyon, telenjektazi, neovaskülarizasyon, anastamoz, anevrizma, arteriovenöz malformasyon ve tümör damarlanması şeklinde patolojik olabilir.



Resim 1: 66 yaşında erkek hasta. 23 yıllık regüle olmayan tip II diyabet hastasının sağ gözüünün Kowa VK2 (Kowa Company Ltd.) fundus kamerasıyla alınan, dijital fundus renkli fotoğrafı (Resim 1A), intravenöz flöresein verildikten 00:34 dak., 01:33 dak. ve 09:29 dak. sonra çekilen fotoğrafları (Resim 1B,C,D). Resim 1A'da makulada çok sayıda mikroanevrizmaların bulunması (mavi daire) ve makulanın özellikle temporal bölgesinde refle kaybı dikkat çekici olup görme keskinliği Snellen eşelinde sağ gözde 0.7 düzeyindeydi. Resim 1B-C ve D, flöresein anjiyografisinin sırasıyla erken, orta ve geç venöz fazlarını göstermektedir. Makulada geç venöz fazda makula temporalinde mikroanevrizmaların bulunduğu bölgede belirgin hiperflöresans maküla ödemiyle uyumluydu (kırmızı ok) (Resim 1D).

4-FA'nın geç fazında damar dışında (ekstravasküler) görülen hiperflöresans ise flöresein kaçığına veya sızıntısına bağlıdır.

FA'da retinal/koroidal damarların flöresansı, intravenöz flöresein verildikten 40-60 saniye sonra azalmaya başlar, 10-15 dakika sonra kaybolur. Fakat, iç ve dış kan-retina bariyerlerinde (KRB) patoloji varsa anormal geç hiperflöresans ortaya çıkar. Retina damarlarındaki bariyer (iç KRB) endotel seviyesinde olup bozulduğunda flöresein kaçığına yol açar. Koroidal dolaşımdaki bariyer (dış KRB) ise retina pigment epiteli (RPE) tarafından oluşturulur. Anormal geç hiperflöresans ise bu seviyede sadece RPE hasarına bağlı değildir, koroiditlerdeki hücrel infiltratlar, neovaskülarizasyonlar ve tümörlerde de gözükabilir.^[4]

FA yönteminin özellikle diyabetik hastalarda tercih edilmesi, retinopatinin başlangıcıyla bozulan KRB'deki patolojiyi göstermesiyle ilişkilidir.^[4,5] Diyabetik retinopatinin ilk klinik bulgusu olarak kabul edilen mikroanevrizmalar, retina ve makulada da 25-100 mikron çapında derin kırmızı noktalar olarak görünür.^[5] Fundus muayenesinde görülen mikroanevrizmaların sayısının artmasıyla diyabetik retinopatinin hızlandığı bilinmektedir. FA'nın erken fazında başlayan, geç fazında ise şiddeti giderek artan hiperflöresans, vasküler permeabilitenin artışı gösteren bir KRB bozukluğudur. FA'da sızdıran bazı mikroanevrizmalar (leaking microaneurysms), fokal retina kalınlaşmasından ve maküla ödeminde sorumlu olabilir (Resim 1). Bu nedenle, FA'da sızıntı veya kaçık yapan mikroanevrizmaların fokal lazer fotokoagülasyonu ile tedavi edilebileceği bildirilmiştir.^[6] Başka bir çalışmada, FA'da sızdıran perifoveal mikroanevrizmaların, intravitreal ranibizumab enjeksiyonu ile

beraber kısa atımlı (short-pulse) fokal grid lazerle kombine tedavisinin maküla ödemi tedavisinde kullanılabileceği ve kombine tedavide enjeksiyon sayısını azalttığı bildirilmiştir.^[7]

FA'nın geç venöz fazında ortaya çıkan flöresein kaçığının, taç yaprak veya çiçek yaprağı (flower-petal) görünümüne hiperflöresansa yol açması diyabetik kistoid maküla ödeminin tipik bir bulgusudur.^[4] Maküla bölgesindeki kalınlaşma diffüz ve kistoid görünümlü olabilir. Retinal kalınlaşma ve plasma lipoproteinlerinin yetersiz emiliminin sonucu ortaya çıkan sert eksüdaların bir kısmı bozulmuş KRB'ne bağlıdır. Non-proliferatif diyabetik retinopatinin ileri aşamasında görülen intraretinal mikrovasküler anomaliler (İRMA) FA'da sızıntı göstermez. Retinal neovaskülarizasyonlar vitreusa çıkıntı (protrusion) gösterirken İRMA'lar göstermezler. Proliferatif diyabetik retinopatideki retina veya optik diskten gelişen neovaskülarizasyonlar ise FA'nın başlangıç aşamasında ortaya çıkarak geç fazında şiddeti artan yoğun flöresein kaçığına neden olur.^[4] Bu nedenle FA, günümüzde, retina konusunda çalışan klinisyenler ve oftalmologlar tarafından diyabetik retinopatili olgunun sınıflandırılmasında, takip aralığının ve tedavi yönteminin belirlenmesinde, ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde çok yaygın olarak kullanılmaktadır.

Fakat, FA'nın tüm diyabetik hastalarda kullanımını sınırlandıran bazı önemli yan etkileri vardır.^[4,8] İntravenöz flöresein enjeksiyonu gerektirmesi nedeniyle, FA sırasında görülebilen yan etkiler sırasıyla; ilacın damar dışına kaçmasına bağlı lokal doku nekrozu, bulantı, kusma, vazovagal reaksiyonlar (şok ve miyokard enfarktüsü), allerjik reaksiyonlar/anafilaksi (kaşıntı, ürtiker, deri döküntüleri, solunum sorunları, larinks ödemi ve bronkospazm), sinir felci, nörolojik problemler (tonik-klonik kasılmalar), tromboflebit, ateş ve ölümdür.^[4,8] Ek olarak FA'nın, ileri düzey karaciğer, böbrek hastalarında ve hamilelerde yapılması önerilmez.^[4] Yaklaşık 222 bin FA işlemini, yan etkileri yönünden inceleyen geniş anket bir çalışmasında^[9] FA komplikasyonları dörde ayrılmıştır;

1-Hafif derecede komplikasyon tedavi gerektirmez, geçicidir, çabuk ve tam iyileşir. Bulantı, kusma, flöreseinin damar dışına kaçması, arteriyel enjeksiyon, burun akıntısı ve kaşıntı FA işlemi yapılanların %5'inden azında görülmüştür.

2-Orta derecede komplikasyon tedavi gerektirir, geçicidir, iz bırakmaz fakat yavaş iyileşir. Ürtiker, diğer deri döküntüleri, senkop, tromboflebit, pireksi, lokal doku nekrozu ve sinir felci FA işlemi yapılanların %1.5'ten azında görülmüştür.

3-Ciddi derecede komplikasyon tedavi gerektirir, yoğun tedaviye rağmen iyileşmesi uzun sürer, hastanın yaşamını tehlikeye sokar. Larenks ödemi, bronkospazm, anafilaksi, şok, miyokard enfarktüsü, tonik-klonik kasılmalar ve arrest FA işlemi yapılanların yaklaşık iki bin işlemde bir oranında görülmüştür.

4-Ölüm. FA işlemi yapılanların ikiyüzirmiikibinde bir oranında görülmüştür.^[9]

OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİYOĞRAFİ (OKTA)

Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OKTA) 2014 yılından itibaren kullanımda olan, retino-koroidal ve optik disk üzerindeki damarlar içindeki hücresel elemanların hareketlerini ve akışkanlığını gösteren, invaziv olmayan, kısa süren ve gerekirse her ortamda hergün yapılabilen yeni bir görüntüleme

yöntemidir.^[10] OKTA'nın retinal damarlar içindeki kanın akışını saptayabilmesi temel olarak üç aşamada olur. İlk aşamada, optik koherens tomografi (OKT) kullanılarak hareket kontrastı kaydedilir. İkinci aşamada, OKT ile aynı retina bölgesinden ardışık ve tekrarlayıcı B-kesitlerin alınmasıyla bu kesitler arasındaki farklılık saptanır. Üçüncü ve son aşamada ise, bu farklılığın bilgisayar ortamında işlenmesiyle OKT'de kesit alınan bölgedeki retinal damar yapısı ortaya çıkartılır. Ticari olarak farklı firmalar OKT'de farklı dalgalı boyunda elde edilen verileri farklı teknolojilerle işlemektedirler. Bu derlemede gösterilen OKTA kesitleri SSADA (split-spectrum amplitude-decorrelation angiography) algoritmini kullanan Avanti RT-Vue XR AngioVue cihazıyla (Optovue, Inc., Freemont, CA) alınmıştır. AngioVue sistemi SD-OKT kullanır, dalgalı boyu 840 nm, aksiyel rezolüsyonu 5 mikron, transvers rezolüsyonu 15 mikron, tarama hızı ise (A scan/san) 70 kHz'dir. SSADA algoritmi, retinadaki kan damarı boşluğundaki hareketliliği saptar. SSADA, ardışık OKT kesitlerinin alınmasıyla yansıyan sinyal amplitüdüleri arasındaki farklılığın belirlenmesi prensibine dayanır. Swept-source OKTA (SSOKTA) sistemleri ise genellikle 1050-1060 nm arası dalgalı boyu kullanır, ve tarama hızı 100 kHz'dir. SSOKTA cihazları 1050-1060 nm dalgalı boyu kullandığı için kataraktlı gözlerde daha kolay penetrasyon sağlar. Ayrıca, SSOKTA prensibiyle çalışan cihazlarda koroidal damarların görüntüleme derinliği SD-OKT kullanan OKTA cihazlarına göre daha belirgindir.^[10]

OKTA cihazları farklı dalga boyunda ışık kullansalar da segmentasyon özelliği nedeniyle sırasıyla şu tabakaları inceleme olanağı sağlar.^[11]

1-Vitreus (iç limitan membran(ILM) üstü) normalde avaskülerdir.

2-Yüzeyel retina pleksusu (iç retinanın yüzeyel kısmı) normalde vaskülerdir.

3-Derin retina pleksusu (iç retinanın derin kısmı, iç pleksiform tabakanın dış sınırından dış pleksiform tabakanın dış sınırına kadar) normalde vaskülerdir.

4-İç retina (yüzeyel ve derin retina pleksuslarının birliğe, ILM ile dış pleksiform tabakanın dış sınırına kadar) normalde vaskülerdir.

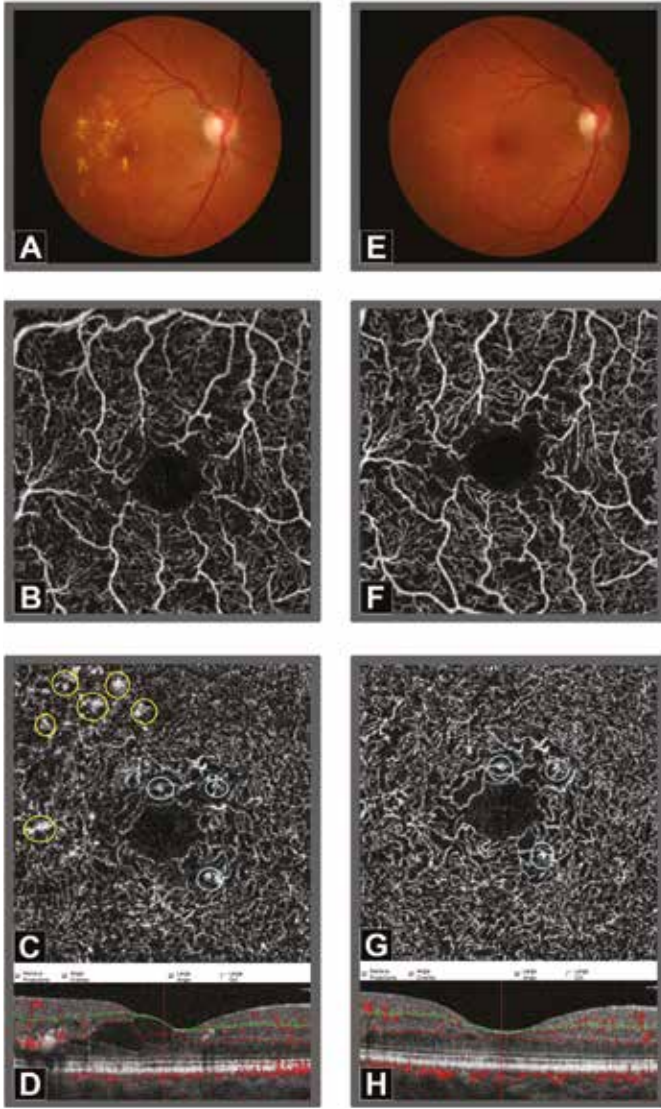
5-Dış retina (dış pleksiform tabakanın dış sınırından RPE'ye kadar) normalde avaskülerdir.

6-Koryokapillaris (Bruch membranından arkaya doğru 10-20 mikron) birbiriyle karışık görüntü verir.

7-Derin koroid (Bruch membranından 20 mikron daha aşağıda) geniş koroidal damarları gösterir ve normalde vaskülerdir.

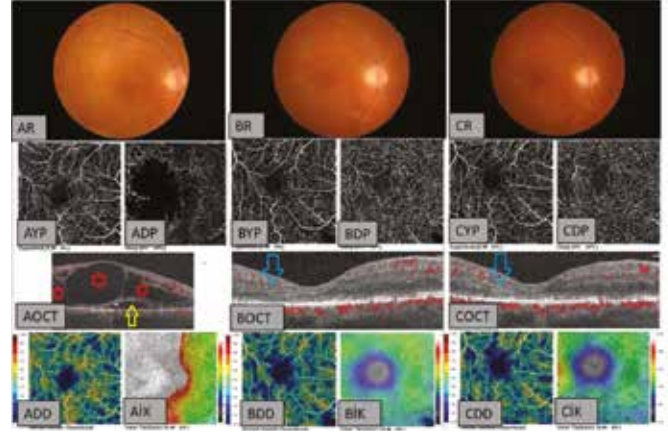
8-Koroid (koryokapillaris ve derin koroid tabakaları içerir) normalde vaskülerdir.

Bu tabakaların dışında, OKTA cihazını kullanan ve yorumlayan klinisyen, vasküler patolojinin olduğu bölgeyi seçerek kişiye özel (custom) kesitler alabilir. OKTA'nın, periferik retina hariç maküla ve yakın çevresindeki retina dokusunu katmanlara ayırabilmesi FA'ya göre önemli bir üstünlüktür. FA'nın segmentasyon özelliği olmadığından retinanın farklı vasküler pleksuslarını ayıramaz. OKTA cihazlarının retino-koroidal bölgedeki mikrovasküler ağlardan ve vasküler yapılardan ayrı-ayrı detaylı kesitler alabilme (segmentasyon) özelliğinden dolayı diyabetik retinopati ortaya çıkmadan önce retinal mikrodolaşım patolojisi anlaşılabilir.^[12,13] OKTA cihazlarının dezavantajı ise mikroanevrizmaların varlığını FA'ya göre daha düşük oranda



Resim 2: 72 yaşında kadın hasta. 32 yıllık regüle tip II diyabet hastasının sağ gözü için Kowa VK2 fundus kamerasıyla alınan dijital fundus renkli fotoğrafı (Resim 2A) Aralık 2015'te görme keskinliği Snellen eşelinde sağ gözde 0.5 düzeyindeydi. Makula temporal ve arka kutupta çok sayıda sert eksüda görüldü. Aralık 2015'te AngioVue cihazıyla (Optovue, Inc., Fremont, CA) yapılan 3x3mm optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) incelemesinde yüzeyel vasküler pleksus tabakasında (slab), makuladaki kapillerlerde tortuozite artışı, foveal avasküler zonun (FAZ) düzensiz olup genişlediği ve yer-yer iskemik alanların bulunduğu görüldü (Resim 2B). Aynı OKTA kaydının derin vasküler pleksus kesitinde ise diyabetik makulopatiye ait değişiklikler daha belirgin olup mikroanevrizmalar mavi daire ile, sert eksüdalara bağlı psödohipersignaller ise sarı daire ile gösterildi (Resim 2C). Aynı kaydın optik koherens tomografi (OKT) kesitinde foveada hiporeflektif boşluklar görüldü (Resim 2D). Aralık 2015'ten itibaren onbir kez 0.5mg intravitreal aflibercept uygulanan hastanın, Şubat 2018'de görme keskinliği Snellen eşelinde 0.8'e yükseldi. Dijital fundus renkli fotoğrafında ise makula temporal ve arka kutupta yerleşik sert eksüdaların tamamına yakınının kaybolduğu saptandı (Resim 2E). Şubat 2018'de aynı OKTA cihazıyla alınan 3x3mm yüzeyel vasküler pleksus kesitini yirmialtı ay önceki kesitle karşılaştırdığımızda makula kapillerlerindeki tortuozitenin, FAZ ve iskemik alanların biraz daha genişlediği saptandı (Resim 2F). Aynı OKTA kaydının derin vasküler pleksus kesitinde ise yirmialtı ay önceki kesite göre mikroanevrizmaların (mavi daire) sayısında belirgin bir değişikliği olmadığı, fakat sert eksüdalara bağlı psödohipersignallerin ise tamamen kaybolduğu saptandı (Resim 2G). Aynı kaydın OKT kesitinde foveada yirmialtı ay önce gözlenen hiporeflektif boşlukların tamamen kaybolduğu görüldü (Resim 2H).

saptayabilmesi ve damarlardaki akım eşik değerinin üstünde ya da altında kaldığı durumlarda ise lezyonu gösterememesidir. [14] OKTA yönteminin dinamik veya kinetik özelliği olmadığı için vasküler dolum defektinin kaynağını belirlemesi sınırlı-



Resim 3: 73 yaşında erkek hasta. 26 yıllık regüle tip II diyabet hastasının sağ gözü için Kowa VK2 fundus kamerasıyla alınan dijital fundus renkli fotoğrafı (Resim 3AR) 2.Mart.2017'de görme keskinliği Snellen eşelinde sağ gözde 0.3 düzeyindeydi. Makula ödemi çok belirgindi. Aynı gün AngioVue cihazıyla (Optovue, Inc., Fremont, CA) yapılan 3x3mm optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) incelemesinde yüzeyel vasküler pleksus tabakasında (slab), makuladaki kapillerlerde tortuozite artışı, foveal avasküler zonun (FAZ) düzensiz olup genişlediği ve yer-yer iskemik alanların bulunduğu görüldü (Resim 3AYP). Aynı OKTA kaydının derin vasküler pleksus kesitinde ise diyabetik makulopatiye ait değişiklikler çok daha belirgin olup foveada yerleşik kistlere bağlı düşük akım (hypoflow) görüldü (Resim 3ADP). Aynı kaydın optik koherens tomografi (OKT) kesitinde foveada çok geniş hiporeflektif boşluklar (kırmızı yıldızlar) ve hemen altında seröz makula dekolmanı (sarı ok) görüldü (Resim 3AOCT). Damar dansite analizinde FAZ alanının düzensiz ve geniş olduğu, parafoveolar alanda yer-yer retinal iskemiyile uyumlu alanlar görüldü (3ADD). Foveal iç kalınlık analizinde ileri makula ödemiyle uyumlu aşırı foveal kalınlık artışı görüldü.

02.Mart.2017'de ilk kez 0.5mg intravitreal aflibercept uygulanan hastanın, bir gün sonra 03.Mart.2017'de Snellen eşelinde görme keskinliği 0.4'e yükseldi. Dijital fundus renkli fotoğrafında ise makula ödeminin kaybolduğu görüldü (Resim 3BR). Aynı gün OKTA cihazıyla alınan 3x3mm yüzeyel vasküler pleksus tabakasını bir gün önceki analizle karşılaştırdığımızda makula kapillerlerinin daha belirgin olduğu fakat FAZ'ın genişlediği görüldü (Resim 3BYP). Aynı OKTA kaydının derin vasküler pleksus tabakasında ise bir gün önceki analize göre kapillerlerin, kistik ödemin tamamen kaybolmasına bağlı belirgin olarak görüldüğü, fakat FAZ'ın geniş olduğu saptandı (Resim 3BDP). Aynı kaydın OKT kesitinde foveada bir gün önce bulunan hiporeflektif boşlukların ve seröz makula dekolmanı görüntüsüyle uyumlu hiporeflektif boşlukların tamamen kaybolduğu görüldü (Resim 3BOCT). Makula ödeminin tamamen kaybolmasına rağmen özellikle fovea temporalindeki DRIL (iç retina tabakasının düzensizliği-disorganisation of retinal inner layer) görüntüsü (mavi ok) dikkat çekiciydi. FAZ ve parafoveal iskemik alanların genişlediği görüldü (Resim 3BDD). Foveal iç kalınlık analizinde makula ödeminin tamamen kaybolduğu saptandı (Resim 3BIK).

Intravitreal aflibercept sonrası 4.haftada (30.Mart.2017) Snellen eşelinde görme keskinliği 0.5'e yükseldi, fakat fundus renkli görüntüsü (Resim 3CR), yüzeyel kapiller tabakası ve derin kapiller tabakası OKTA görüntüleri (sırasıyla Resim 3CYP ve 3CDP), OKT görüntüsü (Resim 3COCT), ve foveal damar dansitesi analizi (Resim 3CDD) 03.Şubat.2017 görüntüleriyle benzerlik gösterdi. Foveal iç kalınlık analizinde ise bir önceki fovea temporalindeki kalınlık artışı dikkat çekiciydi (Resim 3CİK). DRIL görüntüsünün özellikle fovea temporalinde devam ettiği saptandı.

dır. Halbuki FA'nın dinamik özelliği nedeniyle vasküler dolum defektinin kaynağını anlamak mümkündür. FA ve OKTA'nın özellikleri karşılaştırmalı olarak Tablo 1'de gösterilmiştir.

Mikroanevrizmalar, retina muayenesinde makulada derin-kırmızı noktalar şeklinde görünürken (Resim 1A), FA'da ise erken dönemde hiperflöresans gösteren, ileri dönemde ise çoğunlukla soluklaşan, nadiren de hiperflöresansı artan yuvarlak noktalar olarak gözükür (Resim 1B ve C). Diyabetik makulopatiye ise FA'da venöz fazın ilerlemesiyle beraber geç fazda makulada hiperflöresans saptanır (Resim 1D).

Mikroanevrizmalar, OKTA yönteminde ise küçük ve yuvarlak, siyah odaklı yuvarlak ya da fusiform gibi değişik şekillerde gözükür (Resim 2). Diyabetik makulopati nedeniyle takip

Tablo 1. Flöresein anjiyografi ve optik koherens tomografi anjiyografi görüntüleme yöntemlerinin özelliklerinin karşılaştırılması

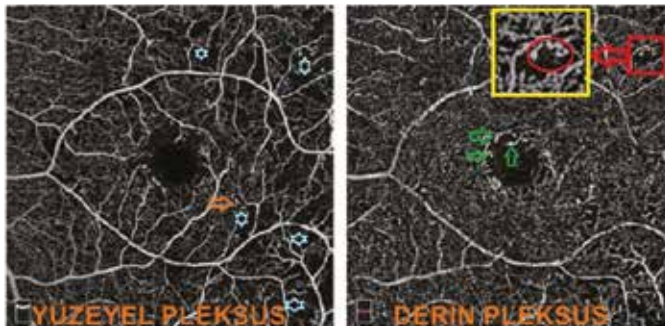
ÖZELLİK	FLÖRESEİN ANJİYOĞRAFI	OPTİK KOHERENS TOMOGRAFI ANJİYOĞRAFI
İnvaziv	+	-
Yan etki olasılığı	+	-
Çekim süresi	10 – 15 dakika	Birkaç dakika
Dinamik özelliği	Kinetik	Statik
Tekrarlanabilir özelliği	Sınırlı*	Sınırsız
Algoritma tanımlaması	Tamamlanmış	Süreç devam ediyor
Artefakta yatkınlığı	- (psödofloresans dışında)	+
Segmentasyon (görüntüyü vasküler katmanlara ayırabilmesi)	-	+
Kan-retina bariyerindeki bozukluğu gösterebilmesi	+	-
Periferik retinayı gösterebilmesi	+ (özellikle ultra geniş-alanlı FA cihazları)	-
Retinal kapillerlerdeki değişimleri ayrıntılı gösterebilmesi	Sınırlı	+
Koroidal patolojileri ayrıntılı gösterebilmesi	Sınırlı	+
Üç boyutlu görüntü özelliği	-	+

*Flöresein ilacının vücuttan atılabilmesi yönünden, ardışık iki çekim arasında en az iki gün ara verilmesi uygundur.

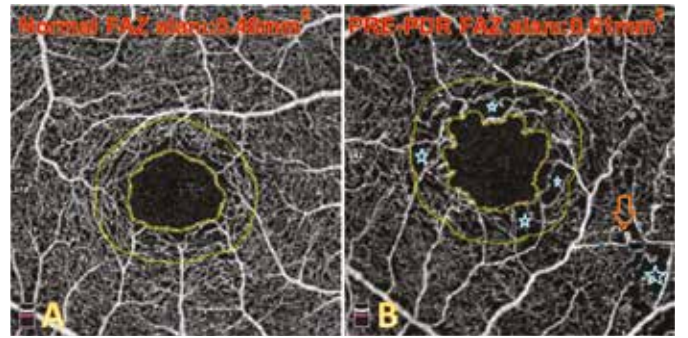
ve intravitreal aflibercept tedavisi yapılan bir olguda, tedavinin farklı aşamalarında çekilen dijital fundus renkli resmi, OKTA ve optik koherens tomografi (OKT) bulguları Resim 2'de gösterilmiştir.

Diyabetik kistoid maküla ödeminde (KMÖ) seröz maküla dekolmanı görülebilir (Resim 3). OKTA yönteminin invaziv olmaması nedeniyle, intravitreal aflibercept enjeksiyonu yapılan diyabetik KMÖ olan bir hastada enjeksiyondan bir gün ve dört hafta sonra tedavi yanıtı değerlendirilmiştir (Resim 3). FA ile tedaviden bir gün sonra yanıtı değerlendirmek olası değildir.

İRMA'lar iç retina katlarında oluşan vitreusa çıkıntı göstermeyen retina kapillerlerinin endotel proliferasyonudur. Diyabetik retinopatinin ciddi sonuçlarından birisi fonksiyonel retinal kapillerlerinin kaybıdır.^[15] İskemik bir bulgu olan İRMA'lar, ilerleyici kapiller tıkanıklığın sonucunda gelişen retinal iskeminin yakınında ortaya çıkabilir. OKTA yöntemiyle İRMA'nın tanınması konulabilir (Resim 4).



Resim 4: 69 yaşında erkek hasta. 23 yıllık regüle olmayan tip II diyabet hastasının sol gözünün Eylül 2017'de AngioVue cihazıyla (Optovue, Inc., Freemont, CA) yapılan 6x6mm HD optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) incelemesinde makula üst temporalinde yüzeyel ve derin vasküler pleksuslarda komşuluğundaki retinal iskemiyle beraber İRMA (sarı karenin içindeki kırmızı daire) görüldü. Yüzeyel vasküler pleksus tabakasında, retinal iskemi alanları mavi yıldızlarla, vasküler halka (loop) ise turuncu okla gösterildi.



Resim 5: A) 65 yaşında normal kadın. Sol gözünün Ağustos 2017'de AngioVue cihazıyla (Optovue, Inc., Freemont, CA) yapılan 3x3mm optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) incelemesinde FAZ alanı 0.46mm² normal olarak bulundu. FAZ sınırları belirgin ve düzenliydi. Perifoveal kapillerler arasındaki alan normal olarak değerlendirildi (iki yeşil daire arasındaki kapillerler). Snellen eşelinde görme keskinliği tamdı (1.0).

B) 69 yaşında erkek hasta. 23 yıllık regüle olmayan tip II diyabet hastasının sol gözünün Eylül 2017'de AngioVue cihazıyla (Optovue, Inc., Freemont, CA) yapılan 3x3mm optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) incelemesinde FAZ alanı 0.61mm² olarak bulundu. FAZ sınırları düzensiz, FAZ'ı sınırlayan kapillerler dilate ve tortüözite gösterdi. Perifoveal kapillerler arasındaki alan yer-yer iskemikti (iki yeşil daire arasındaki kapillerler), ve mavi yıldızlarla gösterildi. Maküla alt temporalinde anormal damar vasküler halka (loop) (turuncu ok) görüldü. Snellen eşelinde görme keskinliği 0.7 düzeyindeydi.

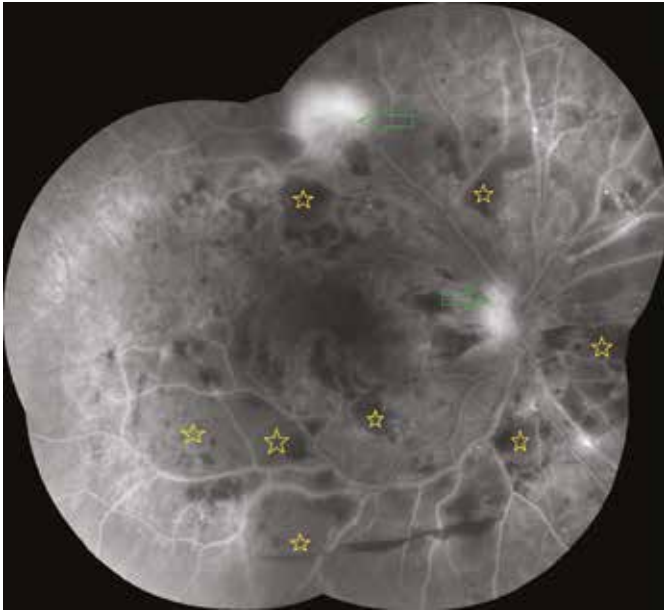
Diyabetik retinopatinin varlığına bağlı olmaksızın, diyabetik hastaların maküla bölgesindeki FAZ alanı, sağlıklı kişilerin makülasındaki FAZ alanına göre daha geniş olarak bulunmuştur.^[12] Diyabetik gözlerde FAZ alanındaki genişleme, derin kapiller pleksus tabakasında yüzeyel kapiller pleksus tabakasına göre daha fazladır. FAZ alanındaki değişkenliklerin izlenmesi diyabetik retinopatinin tarama (screening) ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesine yardımcı olmaktadır. Resim 5A'da normal bir kişinin, Resim 5B'de ise pre-proliferatif diyabetik retinopati bulguları olan tip II diyabet hastasının OKTA yöntemiyle FAZ ölçümleri gösterilmektedir. Pre-proliferatif diyabetik retino-

pati bulguları olan hastada çok belirgin olarak FAZ alanında artış, FAZ sınırlarında düzensizlik, perifoveal kapillerler arasında iskemi ve FAZ'ın yeniden şekillenmesi (remodelling) söz konusudur (Resim 5B).

Proliferatif diyabetik retinopatide retinanın herhangi bir yerinde veya optik disk üzerinde yerleşik neovaskülarizasyonlar (Resim 6) ise, FA'da hiperflöresansın erken dönemde başlayıp geç dönemde yoğun sızıntı gösteren anarşik damar yapısı olarak belirir (Resim 7).



Resim 6: 56 yaşında erkek hasta. 10 yıllık regüle olmayan tip II diyabet hastasının sağ gözünün Zeiss Visucam PRO NM fundus kamerasıyla alınan dijital fundus renkli fotoğrafı. Ağır proliferatif diyabetik retinopati bulguları dijital fundus renkli fotoğrafında belirgin olarak görülmektedir. Neovaskülarizasyonlar (NVD ve NVE) yeşil okla, prehyaloid hemoraji sarı okla ve çok sayıda yumuşak eksüda mavi yıldızla gösterildi. Retinal hemorajiler yaygın olarak görülmektedir.



Resim 7: Resim 3'teki hastanın intravenöz florescein verildikten 4 dak. sonra çekilen fotoğrafı. Ağır proliferatif diyabetik retinopati bulguları FA'da belirgin olarak görülmektedir. İntravenöz florescein verildikten sonra geç fazda, optik disk üzerinde (NVD) ve midperiferik superior retinada (NVE) neovaskülarizasyonla uyumlu belirgin hiperfloresans (yeşil ok) görüldü. FA'da yaygın korioretinal iskemi saptandı (sarı yıldız). Çok sayıda bloke hipofloresans retinal hemorajilere bağlıydı.

FA, diyabetik retinopati ve diyabetik makülopatinin tanı, izlem ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde günümüzde altın standart olarak kabul edilmektedir. Bunun nedeni önem sırasına göre; KRB patolojisini gösterebilmesi, işlem sırasında arka kutupla beraber periferik retinanın da görülebilmesi, yorum için algoritmalarının tamamlanmış olması, ve artefakta eğilimin çok az olmasıdır. FA'nın girişimsel bir yöntem olması nedeniyle, kullanılan florescein boyasının hafif yan etkilerinin yanı sıra, anafilaktik şok ve ölüme yol açabilen çok ciddi yan etkilerinin de olması, uygulamada bazı sınırlamalar getirmiştir. Daha önceden FA yapıp anafilaktik reaksiyon gibi ciddi yan etkiler gelişen bir hastada mükerrer FA yapılması önerilmez. Ayrıca başka ilaçlara allerjisi olan kişilerde FA yaparken çok dikkatli olunmalıdır. FA yapılamayacak veya FA yapılmasını istemeyen diyabetik hastalarda, özellikle maküla bölgesini değerlendirmek için OKTA yöntemi kullanılabilir. OKTA'nın girişimsel bir yöntem olmaması nedeniyle hiç bir yan etkisinin bulunmaması, tekrarlanabilir olması ve çok kısa zamanda çekimin tamamlanması, klinik pratikte kullanımını son yıllarda yaygınlaştırmaktadır. OKTA yönteminin diyabetik hastalarda kullanılmasının önemi, maküla bölgesindeki vasküler hasarı FA'ya göre daha erken saptayabilmesi, retinadaki yüzeyel ve derin vasküler pleksusları ayırabilmesi (segmentasyon özelliği) ve diyabetik koroidal patolojiyi daha detaylı gösterebilmesidir. Fakat, diyabetik hastalarda OKTA'nın FA'ya göre tercih edilen yöntem olmasını engelleyen iki dezavantajı vardır. Bunlardan ilki, OKTA'nın KRB'deki patolojiyi gösteremesidir. İkincisi ise, günümüzdeki OKTA teknolojisi periferik retina anjiyografisinde yetersizdir. Yazının hazırlandığı tarihte her ne kadar geniş alan OKTA teknolojisiyle ilgili gelişmelerin olduğu bilinse de henüz yaygın klinik uygulamaya geçmemiştir. Ayrıca, OKTA'da tarama alanının genişliği arttıkça görüntü kalitesinde azalma söz konusudur. Diyabetik hastalarda santral ve midperiferik retina ile beraber periferik retina florescein anjiyografisinin değerlendirilmesi retinopatinin sınıflandırması ve tedavinin belirlenmesi yönünden çok önemlidir. Özellikle diyabetik retinopatili hastalarda, FA çekimi sırasında periferik retina fotoğraflarının alınması gerekir.^[16] Bu nedenle, diyabetik retinopatideki periferik retina lezyonlarının değerlendirilmesinde ultra geniş-alan (ultra wide-field) görüntüleme yöntemi klinik kullanıma girmeye başlamıştır.^[17]

OKTA artefakt oluşumuna FA'dan daha yatkındır ve hastanın fiks olamadığı durumlarda istemsiz göz hareketlerine bağlı olan artefaktlar elde edilen görüntüyü bozarak rezolüsyon kalitesinin düşmesine neden olur. Artefakt oluşum sıklığı, özellikle kooperasyon zorluğu olan yaşlı hastalarda tremor, sık ve zor nefes alma gibi durumlardan etkilenebilir. Farklı aksiyel uzunlukları olan normal kişilerde yapılan OKTA incelemesinde, retinanın yüzeyel vasküler pleksus ve foveal avasküler zon (FAZ) alan ölçümlerinin yanlış değerlendirmelere yol açabileceği, bu nedenle oküler biyometri yapılarak düzeltmenin sağlanması gerektiği bildirilmiştir.^[18] Vasküler olmayan akım sinyalleri çok yüksek geri yansıtıcı özelliği olan RPE, sert eksüdalar, pigment birikim olan bölgeler, tromboze anevrizmalar ve retinal hemorajiler gibi yapılardan kaynaklanabilir. Bu yapılar, OKTA'yı analiz ederken aldatıcı (pseudo) yüksek sinyal (hypersignal) görüntüsü verebilir (Resim 2C).

Yoğun kataraktlar ya da vitreus hemorajisi gibi vitreus opasitesine neden olan durumlar sinyal kaybına neden olarak retinal

damarlanmanın görüntülenmesini engeller. Yüksek miyop, atrofi, kanama ve retinal ödem OKTA'nın segmentasyon algoritmalarını olumsuz etkileyerek hatalı sonuçlar verebilir.

Diyabetik hastalarda maküler iskemi, görme kaybına yol açan önemli nedenler arasındadır. Diyabetik maküler iske-minin (DMİ) üçüncü basamak referans merkezine sevk edilen diyabetik retinopatili hastalarda %40 oranında görülebildiği bildirilmiştir.^[19] Diyabetik retinopatinin prognozunda önemli yeri olan maküler iskemi OKTA ile detaylı bir şekilde gösterilebilmekte, FA'da foveada hipoflörörens veren FAZ genişlemesi OKTA'da da kantitatif olarak değerlendirilebilmektedir. FAZ genişlemesi ve parafoveal alanlarda nonkapiller perfüzyon (drop-out) varlığı DMİ göstergesidir. DMİ'si olan hastalarda SSOKTA ve FA karşılaştırmasında, SSOKTA'nın faydalı, güvenilir ve kullanım kolaylığının yanısıra non-invaziv özelliği gibi avantajları olmasına rağmen, DMİ sınıflamasında FA'nın altın standart konumunu koruduğu, bu nedenle klinikte FAZ takibinde OKTA'nın hala FA'nın yerini alamadığı bildirilmiştir.^[20] Diyabetik hastalarda muayene esnasında saptanamayan foveal mikrovasküler değişimlerin bu yöntemle saptanabilmesi, diyabetik retinopati gelişmeden FAZ alan genişliğinin ortaya çıkarılması ve FAZ alanına ait detaylı kantitatif ölçüm yapılabilmesi, OKTA yönteminin DMİ düşünülen hastalarda tercih edilmesinin nedeni olabilir.^[12,13] FA yapılmasına gerek duyulmayan diyabetik hastaların periyodik takibinde altın standart olan renkli fundus fotoğraflarının SSOKTA yöntemiyle karşılaştırmalı çalışmasında, renkli fundus fotoğrafıyla görülemeyen İRMA'ların SSOKTA yöntemiyle % 50 oranında daha başarılı olarak saptanabildiği bildirilmiştir.^[21] OKTA yönteminde, genellikle azalmış kapiller perfüzyon görüntüsüne komşu bölgede ortaya çıkan İRMA'lar, halka veya kıvrımları (loop) olan anormal yapıda dallara ayrılan dilate retina damarları şeklinde gözükür.^[21]

OKTA, FA'da görülen boyanma, sızıntı ve göllenme paternlerini göstermez. Fakat diyabetik retinopatide OKTA'nın tanımlayabildiği çeşitli patolojiler vardır. Bunlar sırasıyla mikroanevrizmalar, kapiller non-perfüzyon alanları, retinal kapillerlerde kıvrım artışı ve dilatasyon, foveal avasküler zonun genişlemesi, perifoveal kapillerler arasındaki alanın artışı, optik disk ve retinanın diğer alanlarındaki neovaskülarizasyon (NVD ve NVE) ve koriokapillaristeki patolojiler olarak sıralanabilir.^[22] OKTA'nın avantajı retinal kapillerlerin çok detaylı görüntülenebilmesidir. Klinik muayenede diyabetik retinopati bulguları fark edilmese de telenjektazi, kapiller halka (ilmek, loop), foveal avasküler zonun geniş ve düzensiz olması gibi mikrovasküler değişimler OKTA'da görülebilir.^[22]

OKTA yönteminin, yüzeysel ve derin kapiller pleksusta saptanan mikroanevrizmaların kaynağını ve perfüze olmayan retinal alanları net olarak gösterdiği bildirilse de, bu yeni yöntem, FA'da saptanan mikroanevrizmaların ancak % 62'sini saptayabilmektedir.^[23] Bunun olası nedeni mikroanevrizmaların içindeki kan akımının düşük hızda olmasıdır. SSADA algoritminde saniyede 0.2-0.3 mm den daha düşük hızda akan retinal kan akımı saptanamamaktadır. Normal insan retinal kapillerlerindeki kan akım hızı 0.4-3.0mm/saniye arasında değişmektedir. SSADA algoritmi bu hızdaki retinal kapiller kan akımını saptayabilmek için geliştirilmiştir.^[24] OKTA eritrosit akımını ölçer bu nedenle de kapiller perfüzyonu bütün pleksuslarda ayrıntılı bir şekilde gösterir. Fakat akımın eşik altı ya da üstü olduğu

durumlarda retinal kapiller içindeki kan akımını ölçemediği için bu bölgelerin incelenmesi yeterli sonuç vermeyebilir. FA, günümüzde diyabetik retinopati tanı, takip ve tedavi yönteminin belirlenmesinde hala altın standart tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir. OKTA tanı yöntemi ise maküler perfüzyonu, erken neovaskülarizasyonu ve kapillerden yoksun (capillary drop-out) alanları çok detaylı göstermesi, non-invaziv özelliğinden dolayı yan etkilerinin olmaması ve kullanım kolaylığı nedeniyle diyabetik retinopatili hastalarda FA ile birlikte değerlendirildiğinde klinisyene önemli bulgular sağlamaktadır.^[25,26] OKTA, teknolojik ve algoritmik düzenlemeler sonucu artefaktların azaltılması ve hassasiyetinin artmasıyla birlikte önümüzdeki yıllarda daha yaygın olarak kullanılan bir yöntem haline gelmeye adaydır. OKTA yöntemi, FA'nın yapılamadığı durumlarda (anafilaksi riski, hamilelik, ileri derecede kalp/böbrek yetmezliği ve hastanın muvafakat vermemesi) merkezi arka kutupta bulunan maküla, optik disk ve koroidal yapıların mikrovasküler durumunun değerlendirilmesinde faydalı olabilir.

Diyabetik hastalarda periferik retinanın vasküler yapısının durumunun ve eğer varsa KRB bozukluğunun ortaya çıkarılması prognoz ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesi yönünden çok önemlidir. FA (veya ultra geniş-alan FA) bu verileri sağlar, OKTA ise sağlayamaz. Bu nedenle, şu andaki teknolojiyle OKTA yöntemi, diyabetik retinopati ve diyabetik makülopati hastalarında FA'ya alternatif veya FA'nın yerini alan bir yöntem olmaktan uzaktır. Diyabetik bir hastada gerekirse ve olanaklar ölçüsünde multimodal görüntüleme yöntemlerinin (dijital fundus renkli ve otoflöresan görüntüleme yöntemlerinin (dijital fundus renkli ve otoflöresan görüntülemesi, FA veya ultra geniş-alan FA, OKT, OKTA) tümünün bir arada kullanılarak tanı, sınıflama/evreleme, ideal muayene aralığının, tedavi yönteminin ve sonuçlarının değerlendirilmesiyle, günümüzde sıklığı giderek artan diyabetik retinopatinin körlüğe yol açma riskini azaltacağı düşünülmektedir.

Teşekkür

Sayın Doç. Dr. Mehmet Çıtırık'a Resim 6 ve 7'yi paylaştığı için teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincçag N ve ark. TUR-DEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol.* 2013; 28(2):169-80.
2. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* 2010;376(9735): 124-136.
3. Novotny HR, Alvis DL. A method of photographing fluorescence in circulating blood in the human retina. *Circulation.* 1961;24:82-86.
4. Johnson RN, Fu AD, McDonald HR, Jumper JM, Ai E, Cunningham ET et al. Fluorescein Angiography: Basic Principles and Interpretation. Sadda SR (ed) *Retinal Imaging and Diagnostics.* Ryan S (ed-in-chief), Retina, 5th Edition, Saunders, New York, Elsevier Inc, 2013; Vol 1, Part 1; 5.
5. Bandello F, Corbelli E, Carnevali E, Pierro L, Querques G. Optical Coherence Tomography Angiography of Diabetic Retinopathy. Bandello F, Souied EH, Querques G (eds), *OCT Angiography in Retinal and Macular Diseases*, 1st Edition, Basel, Karger, 2016;107-112.
6. Lee SN, Chhablani J, Chan CK, Wang H, Bartselli G, El-Emam S, et al. Characterization of microaneurysm closure after focal laser photocoagulation in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2013 May;155(5):905-12
7. Hirano T, Toriyama Y, Iesato Y, Imai A, Hirabayashi K, Nagaoka T, et al. Effect of leaking perifoveal microaneurysms on resolution of diabetic macular edema treated by combination therapy using anti-vascular endothelial growth

factor and short pulse focal/grid laser photocoagulation. *Jpn J Ophthalmol.* 2017 Jan;61(1):51-60.

8. Bloome MA. Fluorescein angiography: risks. *Vis Res.* 1980;20: 1083-1097.

9. Yannuzzi LA, Rohrer KT, Tindell LJ, Sobel RS, Costanza MA, Shields W et al. Fluorescein angiography complication survey. *Ophthalmology.* 1986 May;93(5):611-7.

10. Huang D, Lumbroso B, Jia Y, Waheed NK (eds), *Optical Coherence Tomography Angiography of the Eye*, 1st Edition, New Jersey, Slack Incorporated, 2018.

11. Huang D, Jia Y, Gao SS. Interpretation of Optical Coherence Tomography Angiography. *Clinical OCT Angiography Atlas*, 1st Edition, New Delhi, Jaypee Brothers Medical Publishers, 2015; 8-14.

12. 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.

13. de Carlo TE, Chin AT, Bonini Filho MA, Adhi M, Branchini L, Salz DA, et al. Detection of microvascular changes in eyes of patients with diabetes but not clinical diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Retina.* 2015;35(11):2364-70.

14. Couturier A, Mane V, Bonnin S, Erginay A, Massin P, Gaudric A, et al. Capillary plexus anomalies in diabetic retinopathy on optical coherence tomography angiography. *Retina.* 2015;35:2384-2391.

15. Wiley H, Ferris F. Nonproliferative diabetic retinopathy and diabetic macular edema. (*Retinal Vascular Diseases*). Ryan S (ed-in-chief), *Retina*, 5th Edition, Saunders, New York, Elsevier Inc, 2013; Vol 2; 940-942.

16. Gelişken Ö. Diyabetik retinopatide tanı. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol Special Topics.* 2014; 7(2): 71-76.

17. Ghasemi FK, Tsui I, Sadda SR. Ultra-wide-field imaging in diabetic retinopathy. *Vision Res.* 2017 Oct;139:187-190.

18. Sampson DM, Gong P, An D, Menghini M, Hansen A, Mackey DA, et al.

Axial length variation impacts on superficial retinal vessel density and foveal avascular zone area measurements using optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017 Jun 1;58(7):3065-3072.

19. Sim DA, Keane PA, Zarranz-Ventura J, Bunce CV, Fruttiger M, Patel PJ et al. Predictive factors for the progression of diabetic macular ischemia. *Am J Ophthalmol.* 2013 Oct;156(4):684-92.

20. La Mantia A, Kurt RA, Mejor S, Egan CA, Tufail A, Keane PA, et al. Comparing fundus fluorescein angiography and swept-source optical coherence tomography angiography in the evaluation of diabetic macular perfusion. *Retina.* 2018; 0:1-12.

21. Schaal KB, Munk MR, Wyssmueller I, Berger LE, Zinkernagel MS, Wolf S. Vascular abnormalities in diabetic retinopathy assessed with swept-source optical coherence tomography angiography widefield imaging. *Retina.* 2017 Nov 10. doi:10.1097/IAE.0000000000001938. [Epub ahead of print]

22. de Carlo TE, Moulton EM, Choi W, Filho MB, Fujimoto JG, Duker JS, et al. Diabetic retinopathy. Lumbroso B, Huang D, Chen CJ, Jia Y, Rispoli M, Romano A, Waheed NK (eds), *Clinical OCT Angiography Atlas*, 1st Edition, New Delhi, Jaypee Brothers Medical Publishers, 2015; 120-131.

23. Salz DA, de Carlo TE, Adhi M, Moulton E, Choi W, Bauman CR, et al. Select features of diabetic retinopathy on swept-source optical coherence tomographic angiography compared with fluorescein angiography and normal eyes. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134:644-650.

24. Tokayer J, Jia Y, Dhalla A, Huang D. Blood flow velocity quantification using split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Biomed Opt Express.* 2013 Oct 1; 4(10): 1909-1924.

25. Ishibazawa A, Nagaoka T, Takahashi A, Omae T, Tani T, Sogawa K, et al. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: A prospective pilot study. *Am J Ophthalmol.* 2015;160(1):35-44.

26. Hwang TS, Jia Y, Gao SS, Bailey ST, Lauer AK, Flaxel CJ, et al. Optical coherence tomography angiography features of diabetic retinopathy. *Retina.* 2015;35(11):2371-6.



Doç. Dr. Yusuf Kemal DURLU

1976'da TED Ankara Koleji, 1982'de ise Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. Göz Hastalıkları asistanlığına, 1984'te SSK Ankara Dışkapı Hastanesinde başladı. Japonya Hükümeti Bilim ve Eğitim Bakanlığı (Monbusho) araştırma bursunu kazanarak Tohoku Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 1987-89 yılları arasında diyabetik retinopati tedavisi konusunda çalıştı. 1990'da SSK Okmeydanı Hastanesinden göz hastalıkları uzmanlığını aldıktan sonra ABD Case Western Reserve Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde RPE reseptörleri üzerinde araştırma yaptı (1990-91). Tohoku Üniversitesinde 1993-96 yılları arasında dondurulmuş RPE hücre transplantasyonu uygulamasında ve MITF geninin bulunmasında önemli rolü oldu. 1996 yılında Doçent ünvanı aldı. CORD20 hastalığını tanımlayan ekibe liderlik yaptı. Halen, İstanbul Göztepe'de muayenehanesinde çalışmaktadır.