



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

**DİYABETİK RETİNOPATİLİ HASTALARDA MAKÜLA
ÖDEMİNE EŞLİK EDEN SERÖZ RETİNA DEKOLMANI
SIKLIĞI VE İNTRAVİTREAL BEVACİZUMAB
TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Remziye BEYAZIT

DİYARBAKIR-2014



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

**DİYABETİK RETİNOPATİLİ HASTALARDA MAKÜLA
ÖDEMİNE EŞLİK EDEN SERÖZ RETİNA DEKOLMANI
SIKLIĞI VE İNTRAVİTREAL BEVACİZUMAB
TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Remziye BEYAZIT

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Alparslan ŞAHİN

DİYARBAKIR-2014

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle yetişmemde emeği geçen ve desteğini esirgemeyen Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda görevli tüm değerli hocalarıma, tezimin oluşumu ve yönlendirilmesinde büyük emeği olan ve her konuda desteğini gördüğüm tez hocam Sayın Doç. Dr. Alparslan Şahin'e, birlikte geçirdiğimiz zaman boyunca destek ve yardımlarını benden esirgemedikleri için asistan arkadaşlarıma, bugüne kadar yetişmemde maddi ve manevi büyük emeği olan anne, babama, zorlu asistanlık sürecim nedeniyle ihmal ettiğim eşim ve oğullarıma tüm kalbimle teşekkür ederim.

ÖZET

Amaç: Bu tez çalışmasında diyabetik hastalarda maküla ödeme (DMÖ) eşlik eden seröz maküler dekolman sıklığını ve bu hastalarda intravitreal bevacizumab (İVB) enjeksiyonunun görme keskinliği (GK), göz içi basıncı (GİB) ve santral maküler kalınlık (SMK) üzerine olan etkinliğini araştırmak amaçlanmıştır.

Materyal Metod: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı Retina Biriminde Eylül 2011 ile Ocak 2013 tarihleri arasında takip edilen diyabetik maküla ödemi tedavisi için en az 3 İVB enjeksiyonu yapılmış, yaşları 44-78 arasında değişmekte olan 32 (% 40,5) erkek ve 47 (% 59,5) kadın olmak üzere toplam 79 hastanın 79 gözü çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalardaki seröz maküler dekolman (SMD) sıklığı belirlenerek SMD olanlar (grup 1) ve olmayanlar (grup 2) şeklinde iki grup oluşturuldu. Takip kriterleri olarak en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), GİB ve optik koherens tomografi (OKT) ile ölçülen santral maküler kalınlık (SMK) belirlendi ve iki grup birbiriyle kıyaslandı.

Bulgular: Tüm hastalardaki SMD sıklığı % 41,8 idi. SMD olanlar grup 1 (33 göz) , olmayanlar ise grup 2 (46 göz) olarak isimlendirildi. Enjeksiyon öncesi grup 1 deki EİDGK $0,85 \pm 0,39$ logMAR iken grup 2 deki EİDGK $0,86 \pm 0,44$ logMAR idi. Gruplar arasında İVB enjeksiyonu öncesi EİDGK açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,89$). İVB enjeksiyonu sonrası 1. , 3. ve 6. aylardaki EİDGK açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (1. ay $p=0,78$, 3. ay $p=0,61$, 6. ay $p=0,92$). Gruplar arasında İVB enjeksiyonu öncesi EİDGK ve İVB enjeksiyonu sonrası son EİDGK farkı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,79$). İVB enjeksiyonu öncesi ortalama SMK grup 1 de $570,21 \pm 129$ μ m , grup 2 de $519,78 \pm 117,25$ μ m idi. İVB enjeksiyonu öncesi SMK'lar bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,75$). İVB enjeksiyonu sonrası 1. , 3. ve 6. aylarda yapılan muayenelerde de iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (1. ay $p=0,83$, 3. ay $p=0,39$, 6. ay $p=0,93$). İVB enjeksiyonu öncesi ortalama GİB grup 1 de $17,30 \pm 2,72$ mmHg, grup 2 de $17,52 \pm 2,61$ mmHg idi. Gruplar arasında İVB enjeksiyonu öncesi GİB açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,71$). İVB enjeksiyonu sonrası 1. , 3. ve 6. aylarda ölçülen GİB açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu (1. ay $p=0,87$, 3.

ay $p=0,56$, 6. ay $p=0,55$). Tüm hastalardaki İVB enjeksiyonu öncesi ortalama EİDGK $0,85 \pm 0,42$ logMAR, 6. aydaki EİDGK $0,85 \pm 0,95$ logMAR idi. İki değer birbirinden istatistiksel olarak farklı değildir ($p=0,86$). Çalışmamızda başlangıçta $540,85 \pm 124,27$ μm olan SMK, 6. ayda $400,13 \pm 94,79$ μm 'ye gerilemiştir. SMK değeri Grup 1'de Grup 2'ye göre daaha fazla düşüş göstermiştir ($p=0,01$). Başlangıçta $17,43 \pm 2,04$ mmHg olan GİB, 6 ay sonunda $19,33 \pm 3,03$ mmHg değerine yükselmiştir. Hem SMK hem de GİB arasındaki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

Sonuç: Çalışmamızda DMÖ tedavisinde intravitreal uygulanan 1,25 mg / 0,05 ml bevacizumab GK üzerine etkili değilken, SMK değerini düşürmektedir. DMÖ'ye SMD'nın eşlik etmesinin tedavi ihtiyacını değiştirmemekle birlikte tedaviye yanıtı arttırdığı görülmüştür. İVBE tedavisi ile GİB değerinde klinik olarak anlamlı olmayan artış dikkati çekmektedir.

Anahtar kelimeler: EİDGK, bevacizumab, SMD, SMK

ABSTRACT

Purpose: The frequency of serous macular detachment (SMD) accompanying diabetic macular edema (DME) and the efficacy of intravitreal bevacizumab (IVB) injection on best corrected visual acuity (BCVA) , intraocular pressure (IOP) and central macular thickness (CMT) in the treatment of DME were investigated in this study.

Material and method: A total of 79 eyes of 79 patients who underwent ophthalmic examination and treated with IVB injection at least for 3 times for DME in our retina clinic in the Department of Ophthalmology, Dicle, University medical faculty between september 2011 and january 2013 were included to the study. The frequency of SMD has been found in all patients. All patients divided into two groups as group 1 (eyes which had SMD) and group 2 (eyes which didn't have SMD). The BCVA, IOP, CMT (measured by OCT) were determined as follow up criteria and two groups compared with each other.

Findings: The frequency of SMD was % 41,8. Group 1 included 33 patients (25 female, 8 male), group 2 included 46 patients (23 female, 23 male). The mean age of group 1 and group 2, $60,61 \pm 7,74$ years, $61,54 \pm 8,10$ years, respectively. There was no statistically significant difference in terms of mean age between two groups. Before the injection the BCVA of group 1 and group 2 ; $0,85 \pm 0,39$ logMAR and $0,86 \pm 0,44$ logMAR, respectively. No statistically significant difference was observed between two groups in terms of BCVA before injection ($p=0,89$). There were no statistically significant differences 1. , 3. and 6. months measurements between two groups in terms of BCVA (1. Month $p=0,78$, 3. month $p=0,61$, 6. month $p=0,92$) . The mean CMT in group 1 and group 2 ; $570,21 \pm 129$ μ m and $519,78 \pm 117,25$ μ m, respectively, before injection. There was no statistically significant difference between two groups in terms of CMT before injection ($p=0,75$). The mean CMT measured in two groups at 1. , 3. and 6. months were not statistically different from each other (1. month $p=0,83$, 3. month $p=0,39$, 6. month $p=0,93$). Before injection the mean IOP

of group 1 and group 2 were $17,30 \pm 2,72$ mmHg and $17,52 \pm 2,61$ mmHg, respectively. No statistically significant difference was observed between two groups in terms of IOP ($p=0,71$). There was no statistically significant difference in terms of IOP measured 1. , 3. and 6. months in two groups (1. month $p=0,87$, 3. month $p=0,56$, 6. month $p=0,55$). The mean BCVA of all patients was $0,85 \pm 0,42$ logMAR before injection and the mean BCVA measured at 6. month was $0,85 \pm 0,92$ logMAR. There was no statistically significant difference between these two measurement ($p=0,86$). The mean CMT of all patients was $540,85 \pm 124,27$ μ m before IVB injection and decreased to $400,13 \pm 94,79$ μ m at 6. month after IVB injection. This was statistically significant. This decrease of CMT was much more in group 1 from group 2 ($p=0,01$). The mean IOP was before IVB injection $17,43 \pm 2,04$ mmHg and increased to $19,33 \pm 3,03$ mmHg at 6. month after IVB injection.. There was statistically significant difference between pre injection IOP and 6. month IOP. The mean IOP increased with IVB injections ($p<0,001$).

Conclusion: In our study, we found that 1,25 mg/0,05 ml IVB injections for DME therapy in diabetic patients with diabetic retinopathy (DRP), was not efficient on visual acuity, IVB injections was efficient on CMT, CMT was decreased with IVB injections. We found, SMD, that accompanying DME in diabetic patients with DRP, didn't change need for DME therapy but increased answer to therapy with IVB injections for DME. We considered to a clinical unimportant increase on IOP with IVB injections.

Key words: BCVA, bevacizumab, SMD, CMK.

KISALTMALAR

ATP	: Adenozin Trifosfat
AT-II	: Anjiotensin II
AVD	: Arka Vitreus Dekolmanı
DDMÖ	: Diffüz Diyabetik Makula Ödemi
DM	: Diabetes Mellitus
DMÖ	: Diyabetik Makula Ödemi
DR	: Diyabetik Retinopati
DRS	: Diabetic Retinopathy Study
EİDGK	: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
ETDRS	: Erken Diyabetik Retinopati Tedavi Çalışması (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)
FAZ	: Foveal Avasküler Zon
FFA	: Fundus Flöresein Anjiyografi
GİB	: Göz İçi Basıncı
GLF	: Grid Laser Fotokoagulasyon
ICAM	: Intercellular Adhesion Molecule
İFM	: İnter Fotoresptör Matriks
İGF	: İnsulin-like Growth Factor

İGSÜ	: İleri Glikolizasyon Son Ürünleri
IL	: İnterlökin
İLM	: İç Limitan Membran
İRMA	: İntraretinal Mikrovasküler Anomaliler
İVB	: İntravitreal Bevacizumab
İVTA	: İntravitreal Triamsinolon Asetonid
KAMÖ	: Klinik Anlamı olan Maküla Ödemi
KMÖ	: Kistoid Maküla Ödemi
KRB	: Kan-Retina Bariyeri
logMAR	: Logarithm of Minimal Angle of Resolution
MCP	: Monocyte Chemoattractant Protein
MMP	: Matriks Metalloproteinazlar
NPDR	: Nonproliferatif Diyabetik Retinopati
NVD	: New Vessels of Disk
NVE	: New Vessels Elsewhere
OKT	: Optik Koherens Tomografi
PDGF	: Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü
PDR	: Proliferatif Diyabetik Retinopati
PECAM	
PKC	: Protein Kinaz C
PPV	: Pars Plana Vitrektomi
PRF	: Panretinal Fotokoagülasyon
PVR	: Proliferatif Vitreoretinopati
RPE	: Retina Pigment Epiteli
RESOLVE	: Safety and Efficacy of Ranibizumab in Diabetic Macular Edema
RVDT	: Retinal Ven Dal Tıkanıklığı
SMD	: Seröz Maküler Dekolman
SMK	: Santral Makula Kalınlığı
SRVT	: Santral Retinal Ven Tıkanıklığı
SSKR	: Santral Seröz Koryoretinopati
UKPDS	: Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması(United Kingdom Prospective Diabetes Study)
YBMD	: Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu
VCAM	: Vascular Cell Adhesion Molecule

VEGF : Vasküler Endotelyal Growth Factor

WESDR : The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy Study

ŞEKİL VE TABLOLAR

Şekil 1. Retina, RPE ve koryokapillarisin histolojik olarak yerleşimi

Şekil 2. Retinanın vasküler yapıları

Şekil 3. Maküla anatomisi

Tablo 1. Hastaların demografik özelliklerinin seröz maküla dekolmanı ile ilişkisi.

Tablo 2. Gruplara göre en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri

Tablo 3. Gruplara göre santral maküla kalınlık değişimleri

Tablo 4. Gruplara göre göz içi basıncı değerleri

Tablo 5. Tüm hastalardaki (n=79) tedavi öncesi ve 6. ay EİDGK, SMK, GİB değerlerinin karşılaştırılması.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
KISALTMALAR	vii
TABLO LİSTESİ	ix
İÇİNDEKİLER	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Retina Anatomisi	4
2.1.1. Bruch membranı (Bazal lamina)	5
2.1.2. Retina pigment epiteli	5
2.1.3. İnterfotoreseptör matriks (İFM)	6
2.1.4. Fotoreseptör hücreler:	7
2.1.5. Dış limitan membran	7
2.1.6. Dış nükleer tabaka	7
2.1.7. Dış pleksiform tabaka	8
2.1.8. İç nükleer tabaka	8
2.1.9. İç Pleksiform pabaka	8
2.1.10. Gangliyon hücre tabakası	9

2.1.11. Sinir lifi tabakası-----	9
2.1.12. İç limitan membran-----	9
2.2. Retinanın Vasküler Yapıları -----	10
2.3. Glial Hücreler -----	11
2.3.1. Müller hücreleri -----	11
2.3.2. Astrositler ve mikroglial hücreler-----	11
2.4. Maküla Anatomisi -----	12
2.4.1. Makula lutea -----	12
2.4.2. Fovea (Fovea santralis)-----	13
2.4.3. Foveola -----	13
2.4.4. Parafovea – Perifovea -----	13
2.4.5. Kan-retina bariyeri (KRB) -----	14
2.5. Vitreus -----	14
2.6. Diyabetes Mellitus-----	15
2.7. Diyabetik Retinopati -----	16
2.8. Diyabetik Maküla Ödemi-----	17
2.8.1. Epidemiyoloji ve risk faktörleri-----	17
2.8.2. Klinik tanımlama ve sınıflama -----	18
2.8.2.1. Morfolojik sınıflama -----	18
2.8.2.2. Ödemin kaynağına göre sınıflama -----	19
2.8.2.3. Optik koherens tomografi (OKT) temelli sınıflandırma -----	19
2.8.2.4. Klinik sınıflama -----	20
2.8.3. DMÖ fizyopatolojisi -----	21
2.8.3.1. Retinada mikrovasküler değişiklikler -----	22
2.8.3.2. Moleküler değişiklikler: -----	23
2.8.3.3. Vitreoretinal arayüz -----	27
2.8.3.4. Nöral mekanizmalar -----	27
2.8.4. Tanı yöntemleri -----	27
2.8.4.1. Oftalmoskopi -----	27
2.8.4.2. Fundus flöresein anjiyografi (FFA) -----	28
2.8.4.3. Optik koherens tomografi (OKT) -----	28
2.8.4.4. Diğer yöntemler -----	29
2.8.5. Tedavi -----	29
2.8.5.1. Sistemik faktörlerin kontrolü -----	29

2.8.5.2. Laser fotokoagulasyon-----	30
2.8.5.3. Kortikosteroidler -----	33
2.8.5.4. Anti-VEGF tedavisi-----	34
2.8.5.5. Cerrahi tedavi -----	36
2.8.5.6. DMÖ tedavisinde gelecekteki tedavi seçenekleri-----	37
3. MATERYAL-METOD -----	38
4. BULGULAR-----	41
5. TARTIŞMA -----	45
6. SONUÇ -----	50
7. KAYNAKLAR -----	51

1. GİRİŞ

Tıp alanındaki gelişmeler sayesinde kronik hastalıklara bağlı mortalite azalmakta, uzun dönemde ortaya çıkan komplikasyonlar ile daha sık karşılaşılmaktadır. Tüm dünyadaki en sık endokrin bozukluk olan diyabetes mellitus (DM) görülme sıklığı her geçen gün artış göstermekte olup 2011 yılı verilerine göre 366 milyonun üzerinde kişinin DM hastası olduğu bildirilmiştir (1). Türkiye'deki DM prevalansı 2010 yılı verilerine göre %14,3 olarak bildirilmiştir (2).

DM'nin göze etkisi ilk defa Jaeger tarafından 1855'te tanımlanmıştır (3). Diyabetik hastalarda daha sonra yapılan araştırmalarda gözyaşı yapımında azalma, kornea hassasiyetinde azalma, epitelyal keratopati, gecikmiş yara iyileşmesi, kornea epitelinde değişiklikler, katarakt, retinal kapiller iskemik değişiklikler, optik nöropati, vitreus hemorajisi, traksiyonel retina dekolmanı gibi birçok patolojiye rastlanmıştır (3).

Bütün sistemleri etkileyen DM'nin mikrovasküler komplikasyonlarından olan diyabetik retinopati (DR) gelişmiş ülkelerde 20-74 yaş arasında en sık körlük sebebidir (4-5). DR'nin prevalansı hasta yaşı ve hastalık süresi ile ilişkilidir. Yirmibeşinci yılda Tip 1 DM' de %83, Tip 2 DM' de %60 oranında değişik derecelerde retinopati saptanmaktadır. Bunlardan Tip 1 DM'li hastaların %3,6'sında, Tip 2 DM'li hastaların %1,6'sında yasal körlük gelişmektedir (6-7). Türkiye'de Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi Araştırma Grubu tarafından diyabetik hastalarda DR prevalansı % 30,5 oranında bildirilmiştir. Otuz yaş üstü, 0-4 yıl süreli tip 1 ve tip 2 DM hastalarında sırasıyla %18,7 ile %9,7 oranında DR saptanırken bu oranlar 15 yıldan uzun süredir hasta olanlarda yine sırasıyla % 77,6 ile %57,1 oranlarında saptanmıştır (8).

Diyabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışması (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS) ve Diyabetik Retinopati Çalışmalarında (Diabetic Retinopathy Study, DRS) elde edilen sonuçlara göre proliferatif DR'ye bağlı görme keskinliği kaybı insidansı azalmakla birlikte DMÖ halen diyabetik hastalardaki ana görme keskinliği kaybı nedeni olmayı sürdürmektedir (9,10). Maküla ödemi gelişen hastaların 2 yıllık takipleri sonucunda vakaların yarısından fazlasında iki veya daha fazla sıra görme kaybı tespit edilmiştir (11). DR'nin herhangi bir evresinde görülebilmekle beraber yeni tanı almış diyabetiklerde bile bulunabilir. DR sıklığı diyabetin süresi ile artmaktadır. Hiperglisemi, hipertansiyon, nefropati gibi diğer faktörler de retinopati riskini arttırmaktadır. DR'nin şiddeti arttıkça, DMÖ prevalansı da artmaktadır. DMÖ, diyabete bağlı oluşan retinopati

tablosunda sıklıkla ortaya çıkan makula kalınlaşmasıdır. DMÖ iç ve dış kan – retina bariyerinin (KRB) hasarlanması ve buna bağlı olarak retinal kapillerlerde permabilite artışı sonucunda oluşmaktadır (12). Hafif nonproliferatif diyabetik retinopatili (NPDR) hastaların %3'ünde makula ödemi izlenirken, orta ve ağır NPDR'de bu oran %38, proliferatif diyabetik retinopatide (PDR) %71'e ulaşmaktadır (13). Tip 1 veya Tip 2 DM'li hastalarda tanı konulduktan 20 yıl sonra DMÖ gelişme prevalansı % 28'dir.

DM'li hastalarda DMÖ'nün 10 yıllık insidansı ise %20 ile %40 arasındadır (14). Winsconsin Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi Çalışması (Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, WESDR), insülin kullanan tip1 ve tip 2 Diyabetli hastalarda 10 yıllık total DMÖ gelişme insidansını sırasıyla %20,1 ve %25,4 olarak bildirmiştir (15).

DMÖ klinik olarak fokal ve diffüz olmak üzere ikiye ayrılırken OKT'de süngerimsi retinal şişme, kistoid maküler ödem (KMÖ) ve SMD olarak üç farklı patern göstermektedir (16). Yeni bir çalışmada DMÖ'ye eşlik eden SMD varlığının maküler ödemin rezolüsyonunda negatif bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (17).

Günümüzde DMÖ tedavisi için etkinliği çok merkezli kontrollü çalışmalarla kanıtlanmış tedavi yöntemi laser fotokoagulasyondur (18-20). 1985 yılında ETDRS çalışmasında maküler grid lazer fotokoagulasyon (GLF) uygulamasının DMÖ tedavisinde etkili olduğunun bildirilmesi ile beraber GLF DMÖ tedavisinde standart tedavi olarak uygulanmaya başlanmıştır (21-23). Bununla birlikte ETDRS verilerine göre kontrol grubunda %11 olan görme keskinliği artış oranını GLF ancak %16'ya çıkarmaktadır (21). Bu nedenle daha fazla görme keskinliği artışı sağlamak amacı ile son yıllarda birçok yeni tedavi yöntemi denenmiş ve yapılan çalışmalarda triamsinolon asetonid gibi steroidlerin (24-27) ve bevacizumab (28,29), pegaptanib (30) ranibizumab (31) gibi antianjiogenik ajanların intravitreal uygulanmalarının da diffüz diyabetik maküler ödem (DDMÖ) tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir.

DMÖ ve buna bağlı görme kaybını daha da azaltmak, görmeyi arttırmak amacıyla intravitreal steroid ya da antianjiogenik ajanların intravitreal enjeksiyonu yaygın olarak kullanılmakta(28-33), özellikle dirençli olgularda cerrahi seçenekler de uygulanmaktadır (34-36). Bununla birlikte tüm tedavi yöntemlerinin etkinlik ve yan etkiler açısından birbirlerine karşı üstünlük ve dezavantajları mevcuttur. Yapılan birçok çalışmada bu üç tedavi yöntemi birçok açıdan karşılaştırılmış, ortaya çıkan sonuçlara göre DMÖ tedavisi zaman içinde yeniden şekillendirilmiş ve DMÖ tedavisinin daha az yan etki ile daha etkin uygulanabilmesi sağlanmıştır. GLF tedavisi sonrası görme artışı sağlanmakla

birlikte oluşan retinal hasarın görme alanında kalıcı kayıplar oluşturarak mak lar hassasiyeti azaltabileceği düşünülmektedir.

Bu tez kapsamında, retina polikliniğimizde takibi ve İVB enjeksiyonu ile tedavisi yapılan hastaların tedavi öncesi ve takipler sırasında rutin olarak yapılmış olan EİDGK, SMK  l  mlerinin, GİB  l  mlerinin ve SMD varlığının bunlar üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi ve sonuçların tedavi yönteminin etkinliği ve makular kalınlıklar açısından karşılaştırıp fark oluşturup oluşturmadığının tespiti amaçlanmıştır.

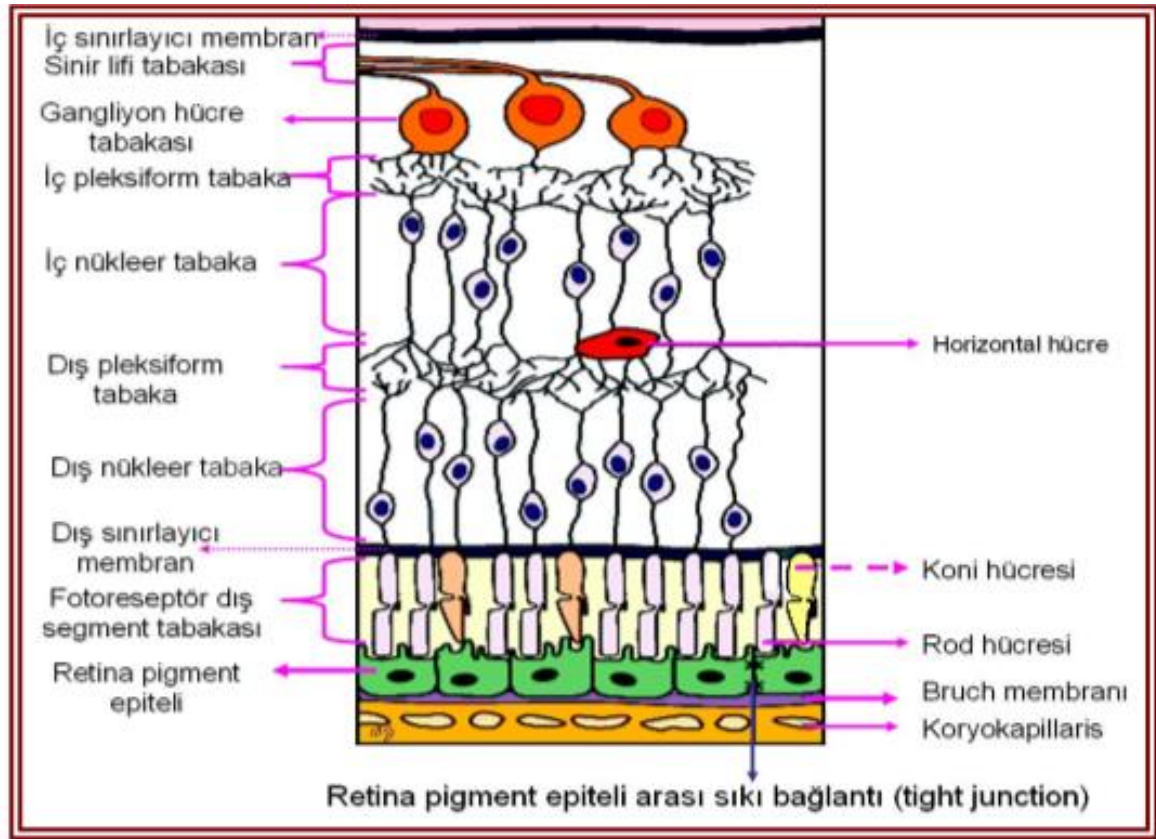
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Retinanın Anatomisi ve Histolojisi

Retina; koroid ve vitreus arasında yerleşmiş, gözün en içte yer alan nöral tabakasıdır. Işık enerjisinin nöral sinyallere dönüştüğü alandır. Optik sinirin kenarından başlayıp önde ora serrataya kadar uzanır. Retina, nöral ektodermden köken alır ve genel olarak iki tabakaya ayrılır. Birinci tabaka görme aksının üç önemli hücrelerini (fotoresptör hücreler, bipolar hücreler ve ganglion hücreleri) içeren nöro-sensöryel tabakadır. İkinci tabaka ise altındaki koroid tabakasına sıkıca yapışmış tek sıra hekzagonal hücrelerden oluşan retina pigment epiteli (RPE) tabakasıdır. İki tabaka arasında potansiyel bir boşluk olan subretinal aralık bulunmaktadır. Nöro-sensöryel tabaka önde aynı embriyolojik kökenden geldiği siliyer cisim pigmentsiz epitel hücrelerine, RPE tabakası ise yine aynı embriyolojik kökenden geldiği siliyer cisim pigmentli epitel hücrelerine dönüşerek sonlanır. Işık mikroskobu altında retinanın laminar yapıda olduğu izlenmektedir. Bu görünüm dolayısıyla histolojik olarak retina önden arkaya

10 tabakada incelenebilir (Şekil 2.1):

1. İç limitan membran (İLM)
2. Retina sinir lifi tabakası
3. Ganglion hücre tabakası
4. İç pleksiform tabaka
5. İç nükleer tabaka
6. Dış pleksiform tabaka
7. Dış nükleer tabaka
8. Dış limitan membran
9. Fotoresptör tabaka (rodlar ve konlar)
10. RPE



Şekil 1. Retina, retina pigment epiteli ve koryokapillarisin histolojik olarak yerleşimi

(Klinik Göz Hastalıkları, Dr. Hikmet Özçetin)

2.1.1. Bruch membranı (Bazal lamina)

Bu membran koroidin en öndeki tabakası olup RPE ile koryokapillaris arasında yer almaktadır. Retina ile birlikte optik sinirden ora serrataya kadar uzanır. Elektron mikroskopik olarak 5 tabakadan oluşmaktadır;

- RPE bazal laminası
- İç kollajen tabaka
- Kalın elastik lif bandı
- Dış kollajen tabaka
- Koryokapillarisin bazal laminası

2.1.2. RPE

Retinanın en dış tabakasını oluşturan tek katlı altıgen pigmente hücrelerden oluşmuştur. Ora serrataya doğru hücreler yassılaşıırken makula bölgesinde daha pigmentli, daha ince ve uzundurlar. Koroid tabakasına sıkıca yapışık olmasına rağmen embriyolojik köken nedeni ile retinanın bir parçası olarak kabul edilmiştir. RPE hücreleri bol miktarda

melanozom içerirler. Pigment yoğunluğunun retinanın bölgelerine göre farklılık göstermesi retinaya oftalmoskopik olarak tipik görünüm kazandırır. Özellikle makula ve ekvator bölgesindeki hücreler melanin açısından zengindir. RPE hücrelerindeki bir diğer pigment lipofuksindir. Lipofuksin fotoreseptör dış segmentlerinin tamamlanmamış fagositoz artığı olarak düşünülmektedir ve miktarı yaş ile artmaktadır.

Hücrelerin apikal yüzlerine yerleşmiş olan parmaklı çıkıntılar fotoreseptör dış segmentlerini adeta bir zarf gibi çevreler. Yine de iki hücreyi birbirine bağlayan hücreler arası bir bağ mevcut değildir. Aralarında potansiyel bir boşluk bulunmaktadır. Bu boşluk RPE hücrelerinin apikal yüzeylerinde bulunan aktif Na-K pompası ve bazal membranlarında bulunan bikarbonat-klorid pompası sayesinde oluşan negatif basınç ile korunmaktadır.

RPE hücreleri arasında zonula adherens ve zonula occludens tipinde sıkı bağlantılar bulunur ve bu bağlantılar dış kan-retina bariyerini oluşturur. Bu bariyer koryokapillaristeki hücre dışı sıvının retina altı alana geçişini engeller. Görevleri göz önüne alındığında RPE hücrelerinin yapısı basit gelebilir. Fakat bu hücreler fotoreseptör dış segmentindeki vitamin A metabolizması, dış kan-retina bariyerinin devamlılığı, fotoreseptör dış segmentlerinin fagositozu, içerdiği melanin granülleri sayesinde ışığı absorbe ederek ışık saçılmasını engellemesi, ısı transferi, interfotoreseptör matriks içeriğinin üretimi ve devamı, bir bazal membran gibi davranışları, konların dış segmentini saran kılıflarla metabolik alışveriş ve koryokapillaristen gelecek olan maddelerin retinaya aktif transport yoluyla seçici olarak iletilmesi gibi retina için çok önemli olan birçok işte görev almaktadırlar.

2.1.3. İnterfotoreseptör matriks (İFM)

Retina ve RPE hücreleri arasında bulunan potansiyel boşluğu dolduran kondroitin-6-sülfat, siyalik asit ve hyalüronik asitten oluşan ekstraselüler alandır. Eskiden amorf bir yapıda olduğu düşünülse de günümüzde çok daha organize bir yapı olduğu anlaşılmıştır. İç kısımda dış limitan membranla, dış kısımda ise dış retina-kan bariyerince sınırlandırılmaktadır. Yapılan laboratuvar çalışmalarında iki tabakanın (fotoreseptör – RPE) zorlu ayrılması işleminde sıklıkla RPE hücrelerinde rüptür gelişmiş olması bu ekstraselüler sahanın, retinanın yerinde tutulmasında ne kadar kıymetli bir rol üstlendiğini bize göstermektedir (13).

2.1.4. Fotoreseptör hücreler

Retinada rod ve kon olmak üzere iki tip fotoreseptör hücresi bulunmaktadır. Fotoreseptör hücreler RPE hücresi tarafından başlayarak sırası ile altı kısımdan oluşmaktadır; dış segment (görsel pigmentleri içeren kısım), silyum (bağlantı kısmı), iç segment (metabolik merkez), dış lif, hücre gövdesi, iç lif (sinaptik terminal). Dış segment RPE ile ilişkide olan ve görme pigmenti içeren diskleri taşıyan kısımdır. Her rod başına yaklaşık olarak 600-1000 kadar membranöz disk içerir. Görme pigmentleri membranöz disklerin içinde bulunur. Dış segmentin şekline uygun olarak rod ve kon isimlendirilmesi yapılmıştır. Dış segmenti iç segmente bağlayan tüp biçimindeki kısım silyum adını almaktadır. İç segment hücre içi organellerin yerleştiği kısım olup elipsoid ve miyoid bölümlerinden oluşmaktadır. Elipsoid bölüm dış segmente yakın olan kısımdır ve mitokondri içermektedir, miyoid bölüm ise hücre gövdesine yakın olan kısımdır ve ribozom, golgi kompleksi, çeşitli vezikül ve vakuol içermektedir. Protein sentezi miyoid bölümünde gerçekleşmektedir. İç segmenti gövdeye bağlayan kısım dış liftir. Hücre gövdesinin hemen tamamını nükleus kaplamaktadır. İç lif rodlarda sferül, konlarda pedikül denen özel sinaptik genişlemeler şeklinde sonlanan kısımdır. İnsanlarda rod hücrelerinin sayısı 110-130 milyon, kon hücreleri 6,3-6,8 milyon arası değişmektedir.

2.1.5. Dış limitan membran

Komşu fotoreseptör hücrelerin iç segmentleri ve Müller hücrelerinin apikal yüzeyleri arasındaki zonula adherens tipinde bağlantılarca oluşturulmaktadır. Diğer glial hücreler (fibröz ve protoplasmik astrositler ve mikrogliya) de bu yapıya katılmaktadır. Gerçek bir membran yapısı göstermemektedir. Perifer retinada RPE ile birleşip sona ermektedir.

2.1.6. Dış nükleer tabaka

Rod ve kon hücrelerinin gövde ile nükleuslarının oluşturduğu tabakadır. Retina genelinde beş katlı olup, en dıştaki tek kat konların nükleuslarından, içteki dört kat ise rod nükleuslarından oluşmaktadır. Parafoveal bölgede konların yoğunluk kazanması sebebiyle dış nükleer tabaka yaklaşık on katlı bir tabaka olmaktadır.

2.1.7. Dış pleksiform tabaka

Fotoreseptör sonlanmalarının horizontal ve bipolar hücrelerin dendritleriyle sinaps yaptığı tabakadır. Rod sonlanmalarının oval olması nedeniyle “sferül”, kon sonlanmalarının ise geniş ve ayaksız uzanımlar tarzında olması nedeniyle “pedikül” şeklinde isimlendirilmiştir. Fotoreseptörler her sinapta bir bipolar ve iki horizontal hücre ile bağlantı kurar, bu yapıya “triad” adı verilir. Rod hücreleri tek triada sahipken, konlar birden fazla triada sahip olabilmektedir. Dış pleksiform tabaka makula bölgesinde rod ve konların aksonlarının daha uzun ve oblik olması sebebi ile daha kalındır. Bu bölgede bulunan dış pleksiform tabakaya Henle tabakası adı verilmektedir.

2.1.8. İç nükleer tabaka

Dıştan içe doğru horizontal hücreler, bipolar hücreler, interpleksiform hücreler, Müller hücreleri ve en içte amakrin hücrelerinin gövde ve nükleuslarının katılımı ile bu tabaka oluşmaktadır. Horizontal hücreler fotoreseptör – bipolar hücre sinapslarında elektriksel uyarıyı düzenlemekle görevlidirler. Bipolar hücreler görme aksının ikinci sıra nöronu olup büyük bir çekirdeğe sahiptirler. Dıştaki dendritleri ile fotoreseptörler ve horizontal hücreler ile sinaps yaparken, aksonları ile de gangliyon hücreleri ve amakrin hücreler ile sinaps yaparlar. Nörotransmitter olarak glutamat kullanılmaktadırlar. Toplam onbir çeşit bipolar hücre tanımlanmış olsa da rodlar için özel ve tek tip bir bipolar hücre tipi bulunmaktadır. Foveanın bir milimetre uzaklığından başlayıp tüm perifere yayılan rod bipolar hücreleri santralde 10-15, perifer retinada ise 60-80 rod sferülü ile bağlantılıdır. Rod bipolar hücrelerinin tümü ‘on (açık)’ ileti hücreleridir. Kon bipolar hücreleri ise ‘on’ ve ‘off (kapalı)’ ileti tipiyle iki ana gruba ayrılmaktadır. Kon bipolar hücreleri yapısal olarak diffüz bipolar, midjet bipolar hücreler, mavi kon bipolar ve dev kon bipolar hücreler gibi değişik çeşitlere ayrılabilir. İnterpleksiform hücreler amakrin hücrelerle beraber yerleşimlidir. Retinanın iskelet desteğini oluşturan Müller hücrelerinin çekirdekleri de bu tabakadadır. En içte yerleşmiş olan amakrin hücrelerin uzantıları ganglion ve bipolar hücreler ile sinaps yapmakta ve uyarıyı engelleyici yönde düzenlemede görevlidir.

2.1.9. İç Pleksiform tabaka

Bipolar hücreler ile amakrin hücrelerin aksonları ile ganglion hücrelerinin dendritlerinin yaptıkları sinaptik bağlantılar bu tabakayı oluşturmaktadır.

2.1.10. Ganglion hücre tabakası

Bu tabakayı ganglion hücrelerinin gövdeleri oluşturmaktadır. Ganglion hücreleri görme aksının üçüncü sıra nöronlarıdır. Ganglion hücresi bipolar (bir akson – bir dendrit) olabileceği gibi multipolar da (bir akson – birden fazla dendrit) da olabilir. Değişik şekilde sınıflandırılmaktadırlar. Lateral genikülat cisimdeki sonlanış yerine göre P (parvoselüler) tip ve M (Magnoselüler) tip olarak ikiye ayırmak mümkündür. P tip hücreler keskin ve renkli görmeden sorumlu iken M tip hücreler kaba hareketlerin algılanmasında görevlidirler. Her ganglion hücresinin bir adet aksonu bulunmaktadır. Ganglion hücre aksonları retina iç yüzeyine paralel seyredip optik sinir başından gözü terk ederler. Bu aksonların %90'ı aldığı uyarıyı beyinde dorsolateral genikülat çekirdeğe iletirken diğer kısmı pupiller refleksi için subtalamik bölgede sonlanmaktadırlar. Makulada bir fotoreseptör hücresine bir ganglion hücresi düşerken, perifer retinada bu oran 130 fotoreseptör hücresine bir ganglion hücresi şeklinde olmaktadır.

2.1.11. Retina sinir lifi tabakası

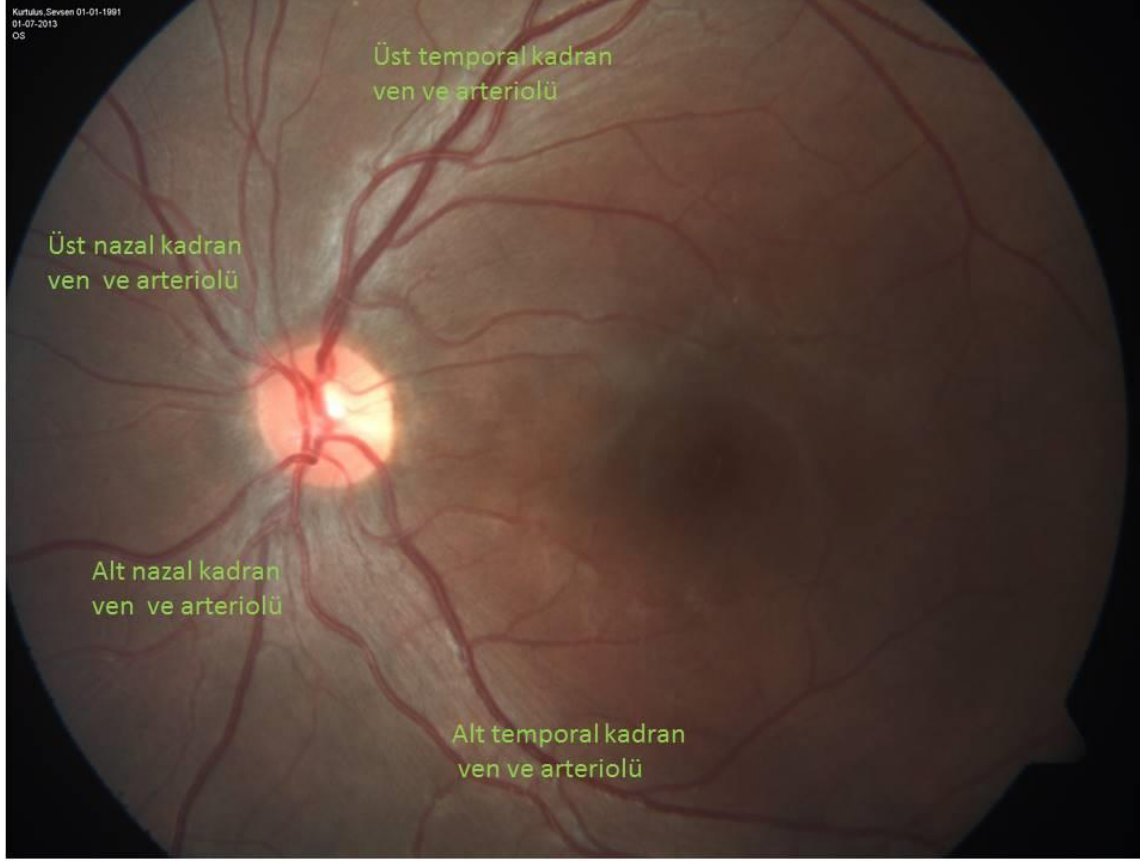
Bu tabaka ganglion hücre aksonlarının demetler halinde biraraya gelmesi ile oluşmuştur. Sinir lifi tabakası optik disk kenarında en kalın iken, perifere doğru incelerek devam eder. Ganglion hücrelerinin aksonları retina içinde miyelin kılıf taşımazlar, optik diskin lamina kribrozından sonra miyelinle sarılarak optik siniri oluştururlar ve bu sebeple optik sinirin kalınlığı iki katına çıkmaktadır.

2.1.12. İç limitan membran (İLM)

Retina iç yüzeyinde yerleşen gerçek membrandır. Üç katmandan oluşmuştur. İçten dışa lamina rara interna, lamina densa ve lamina rara eksterna (14). İLM'nin içeriğinde laminin, fibronektin, tip I ve IV kollajen bulunmaktadır. İLM'nin retinal kısmı Müller hücrelerinin ayaklı uzantıları ve bazal membranınca, iç kısmı mukopolisakkarit ve vitreus fibrillerince şekillendirilir. İLM iç kısımda vitreusun hyaloid membranı ile komşudur. Kalınlığı ve yerleşimi yaşla değişiklik göstermektedir. İLM'nin kalınlığı vitreus tabanında 50 nm civarındadır. Ekvatora doğru kalınlaşarak 306 nm'ye çıkar, en kalın olduğu yer 1887 nm değeri ile perifoveal alandır. Foveolar bölgede 10-20 nm'dir. İLM büyük retinal damarlar üzerinde incelmekte veya yer yer kaybolmaktadır (15).

2.2. Retinanın Vasküler Yapıları

Dış retinal tabakalar koryokapillaristen diffüzyon ve aktif transport ile beslenmektedir. Retinanın iç 2/3 kısmını ise internal karotis arterin bir dalı olan oftalmik arterden köken alan santral retinal arter beslemektedir. Santral retinal arter retinaya optik sinirden girmekte, önce üst ve alt dala sonra da her bir dal nazal ve temporal olmak üzere dört ana dal oluşturmakta, bu dallar da ikiye ayrılarak arteriollerini oluşturmaktadır. Nazal dallar ora serrataya doğru düz seyretme eğiliminde iken temporal dallar makulayı çevrelemektedir. Bu damarlar İLM'nin hemen altında sinir lifi tabakasında yer almaktadırlar. Retinada iki adet kapiller ağ mevcuttur. Yüzeyel kapiller ağ sinir lifi tabakasında, derin kapiller ağ ise iç nükleer tabaka içinde bulunmaktadır. Fovea merkezinde yaklaşık 500 µm çapında bir alanda vasküler yapılar bulunmaz. Bu bölge 'Foveal avasküler zon' (FAZ) olarak adlandırılır. Retinal damarların duvarında tek sıra halinde döşenmiş ve zonula okludens tipi sıkı bağlantılar içeren endotel hücreleri bulunmaktadır. Zonula okludens tipi bağlantılar sayesinde iç KRB oluşmuş olur. Bu yapının çevresinde kontraktıl perisit hücreleri yerleşmiştir. Perisit hücreleri kontraktıl özellikleri sayesinde retinal dolaşımın düzenlenmesinde görev alırlar. Toplumun %15-20 kadarında koroidal sistemden köken alan ve makulayı besleyen silioretinal arter de izlenmektedir. Retinaya arteriyel sistemle gelen kan tek bir santral retinal ven yoluyla uzaklaştırılmaktadır. (şekil 2). İnternal karotis arterin dalı olan oftalmik arterden ayrılan kısa posterior silier arterler de koroidi beslemektedir.



Şekil 2. Retinanın vasküler yapıları

Koroid sırası ile en dışta geniş çaplı koroidal damarları içeren Haller tabakası, ortada orta çaplı koroidal damarları içeren Sattler tabakası ve en içte fenestrasyonlu kapillerlerce oluşturulan koryokapillaris tabakalarından oluşmaktadır. Retinanın dış pleksiform tabaka, fotoreseptörler ve RPE'den oluşan kısmi koryokapillaristen diffüzyon ve aktif transportla beslenmektedir. Koryokapillarise ulaşan kan ardından toplayıcı venüllere geçmekte ve bunlar birleşerek dört kadrandaki dört adet ampullayı oluşturmakta, bunlarda vorteks venlerine dönüşerek superior oftalmik vene drene olmaktadır.

2.3. Glial Hücreler

2.3.1. Müller hücreleri

Hemen hemen tüm retina boyunca uzanım gösteren büyük nöroglial hücrelerdir. Hücre gövde ve çekirdekleri iç nükleer tabakada yer almaktadır. Retinal iskeletin oluşmasında yapısal olarak destek olurlar. Müller hücrelerinin apikal yüzeyi fotoreseptör hücreleri ile temas ederken basal kısmı iç limitan zar üzerine oturmuştur. Hücresel uzantıları hemen hemen tüm intraretinal alanı doldurarak bir ağ oluşturur. Özellikle sinaptik tabakalarda dendritlerin üzerini kaplayarak bir nevi yalıtım sağlarlar. Retinal

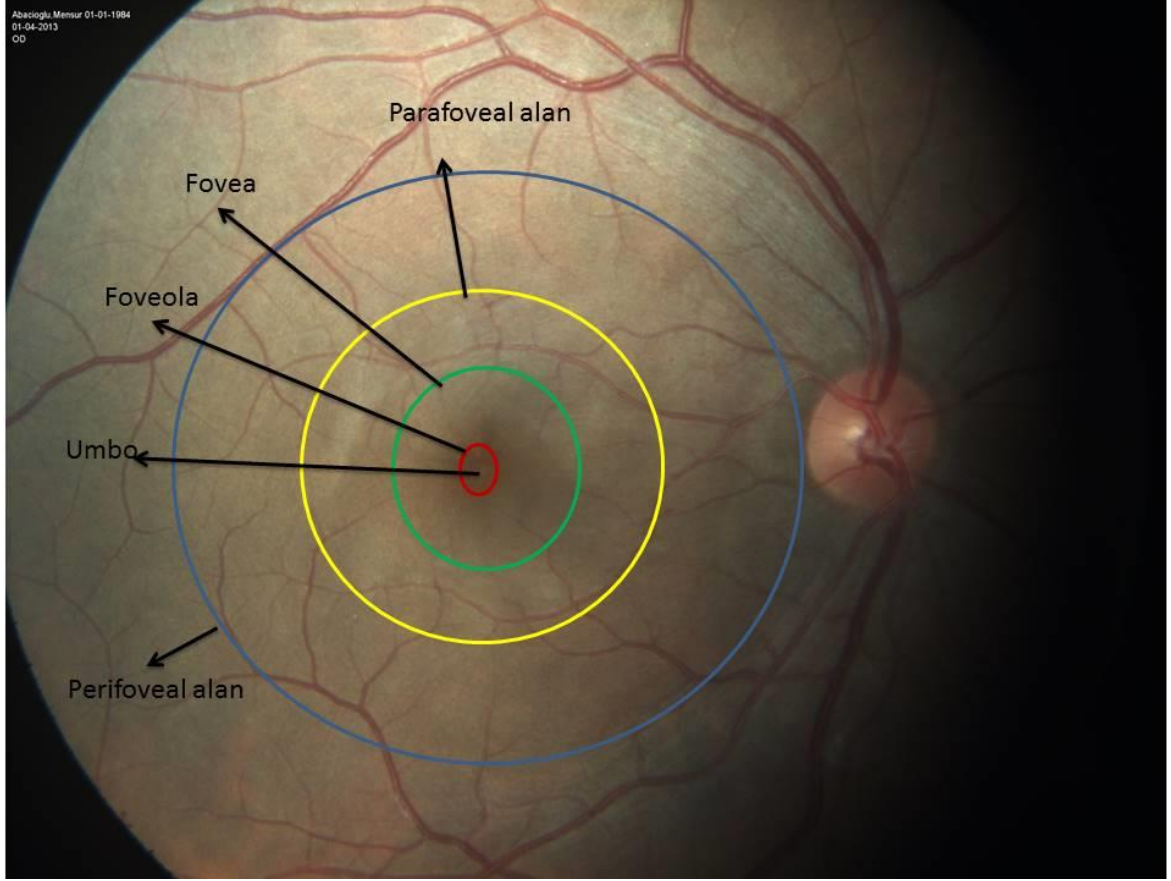
nöronlar sadece sinapslarında arada Müller hücrelerinin uzantıları olmadan, birbirleri ile temas halindedir. Sinir lifi tabakasında da gangliyon hücrelerin aksonları demetler şeklinde Müller hücre uzantılarınca sarılmaktadır. Ayrıca iç retinada bulunan vasküler yapıların bazal laminalarında bu hücrelerin uzantıları sonlanma göstermektedir. Müller hücreleri retinal nöronların yapısal ve metabolik olarak desteklenmesi, hücre dışı potasyum seviyesinin düzenlenmesi, nörotransmitterlerin ortamdan uzaklaştırılması, retinal CO₂ ve pH seviyelerinin düzenlenmesinde görev almaktadır.

2.3.2. Astrositler ve mikrogial hücreler

Sıklıkla iç retinal katmanlar özellikle sinir lifi tabakası ve gangliyon hücre tabakasında yerleşmiş olan yıldız biçimli fibröz hücrelerdir. Bu perivasküler hücreler düzensiz bir ağ oluşturarak özellikle sinir lifleri ve retinal kapillerlerin duvarını sarmalamaktadır. Damarsal yapıların bulunmadığı dış pleksiform ve dış nükleer tabaka, ve uç periferik retinada görülmemektedirler. Sekonder yara iyileşmesinde görev alırlar. Hasarlanan bölgede hipertrofi ve hiperplaziye uğrayarak gliosis olarak adlandırılan retinal skar alanlarını oluştururlar. Mikrogial hücreler ise retinanın hemen hemen her yerinde bulunabilen fagositik hücrelerdir. Doku inflamasyonu ve travma sonrasında sayıları artarak oluşacak olan debrisin ortadan kaldırılmasından sorumludurlar. Aynı zamanda antijen sunumunda da görev alırlar.

2.4. Maküla Anatomisi

Makula, makula lutea, arka kutup, fovea ve foveola terimleri klinisyenler ve anatomistler tarafından değişik şekillerde tarif edilmekte ve kullanılmaktadır. Retina uzmanları makulayı temporal vasküler arkadlar arasında kalan alan olarak ifade ederken histolojik olarak iki veya daha fazla gangliyon hücre tabakasına sahip alan olarak isimlendirilmektedir.



Şekil 3. Makula Anatomisi

2.4.1. Makula lutea

Arka kutupta temporal vasküler arkadlar arasında yerleşmiş olan, içerdği ksantofil pigmentleri (zeaksantin ve ksantin) sebebi ile sarı renkte gözüken yaklaşık 5,5 mm çaplı, merkezi optik diskin 4 mm temporalinde ve 0,8 mm inferiorunda yerleşmiş alandır (18). Bu ksantofil pigmentleri tüm retinaya yerleşmiş olmasına karşın en çok makula bölgesinde iç pleksiform tabakada (Henle Tabakası) bulunmaktadır. Santral alanda lutein/ksantin oranı 1/2,4 periferde ise 2/1 oranındadır. Bu dağılım rod ve kon dağılımıyla uyumludur. Yenidoğan döneminde bu pigmentler çok az konsantrasyonda olup diyetle birlikte konsantrasyonları artmaktadır. Özellikle ultraviyole radyasyona karşı koruyucu oldukları ve antioksidan özellikleri bulunduğu düşünülmektedir. Makula bölgesindeki RPE hücreleri daha uzun ve daha çok melanozom içermektedir. Ayrıca yine koryokapillaris makula bölgesinde diğer bölgelere göre daha kalındır. Makula anatomik olarak umbo, foveola, fovea, parafovea ve perifovea'dan oluşmaktadır (şekil 3).

2.4.2. Fovea (Fovea santralis)

Makula merkezine yerleşmiş hafif bir çukurluk olarak izlenir. Bu çukurluğun sebebi bu bölgede retinal hücrelerin kaybolup sadece fotoreseptörlerin izlenmesidir. Horizontal yarıçapı yaklaşık 1500 μm 'dir. Eğimli olan yan duvarlarına klivus adı verilirken merkezine foveola adı verilir. Fovea; retinada konların en yoğun olarak bulunduğu alandır (yaklaşık olarak milimetreye 300.000 kon). Keskin ve renkli görmenin merkezi olan bu alanda her kon için bir adet gangliyon hücresi bulunmaktadır. Fovea içerisinde yaklaşık 500 μm çapında bir alanda kapiller yapılar bulunmaz ve bu bölge "Foveal Avasküler Zon" olarak adlandırılır. Bu sayede ışığın direkt fotoreseptör dış segmentlerine düştüğü varsayılır. Fovea merkezinde yaklaşık 500 μm çapındaki bu alanda sadece koni hücreleri bulunmaktadır. Sinir lifi, ganglion hücre ve iç pleksiform tabakaları bulunmamaktadır. Bu sebeple koni hücrelerinin aksonları çevrede bulunan bipolar ve ganglion hücrelerine ulaşmak için daha uzundur ve oblik olarak seyretme durumundadır. Bu hal Henle tabakasının oluşumunu açıklamaktadır. Biyomikroskopta foveanın kenarı, çapı 1,5 mm (1500 μm) ve kalınlığı 0,55 mm olan, iç limitan membranın halka benzeri bir yansıması olarak izlenir.

2.4.3. Foveola

Foveanın merkezine yerleşmiş 350 μm çapındaki alandır. Foveolada retina kalınlığı yaklaşık 130 μm civarındadır (18). Konilerin en yoğun olarak bulunduğu kısımdır. Foveola bölgesinde retinal komponentlerden RPE, koni hücresi, dış limitan membran, koni hücrelerinin aksonlarınca oluşan dış pleksiform tabaka (Henle tabakası) ve İLM bulunmaktadır. Bu bölgede koni hücreleri görme aksına uygun yerleşmişlerdir. Bu dizilimde oluşacak olan bir bozuklukta (makula ödemi, epiretinal membran vs) metamorfopsi şikayeti ortaya çıkmaktadır. Foveolanın tam merkezine umbo adı verilmektedir.

2.4.4. Parafovea – Perifovea

Foveayı çevreleyen anüler alan ikiye ayrılır. İç kısımda kalan alana parafoveal alan dış kısımdakine ise perifoveal alan denir. Parafoveal alan retinada bipolar ve gangliyon hücrelerinin en yoğun olarak bulunduğu alandır. Bipolar hücre tabakası 12 kat, gangliyon hücre sırası ise yaklaşık 7 kat halinde izlenir (19,20). Parafoveal retina, foveayı çevreleyen yaklaşık 0,5 mm genişliğinde ve 2,5 mm çapında foveayı halka şeklinde saran alandır. Perifoveal alan ise parafoveadan makulanın dış sınırına uzanan 1,5 mm genişliğindeki

alandır. Histolojik olarak bu bölgede gangliyon hücre sırası 4 hücre halinde başlar ve bitiş yerinde bir hücre sırasına döner.

2.4.5. Kan-retina bariyeri (KRB)

Dış KRB, komşu RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantı kompleksleri olan zonula okludens ve zonula adherens ile oluşmaktadır. İç KRB, retinadaki kapiller endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılardan oluşmaktadır.

2.5. Vitreus

Göz hacminin yaklaşık %80'ini oluşturan vitreus boşluğunu dolduran jel kıvamında şeffaf bir sıvıdır. Önde lens arka kapsülü ve arka kamaranın retrozonuler parçası ile sınırlı, arkaya doğru siliyer cismin pars planası, ora serrata, retina ve optik disk ile çevrilidir. Ön kısmında lensin oturduğu patellar fossa adı verilen bir çukurluk mevcuttur. Yaklaşık hacmi 4ml, ağırlığı 4 gramdır. İnsolubl kollajen (tip 2) ağı içerisinde çözülmüş tuz, protein ve hyaluronik asitten meydana gelir. İçeriğinin %98-99'u sudur. Viskozitesi suyun yaklaşık olarak iki katıdır. Bu viskozite içerdiği hyaluronik asite bağlı oluşmaktadır. Vitreus içindeki kollajen en yoğun vitreus tabanında bulunurken en az vitreus merkezinde bulunur. Hyalositler vitreus yüzeyini tek sıra şeklinde döşeyen hücrelerdir. Kortikal yüzeyde yerleşmişlerdir. Yapılan araştırmalarda bu hücrelerin hyaluronik asit sentezi yaptığı, kollajen sentezine yardım ettiği ve fagositik görevlerinin olduğunu göstermektedir. Vitreus içerisinde bulunan bir diğer hücre de fibroblastlardır. Fibroblastlar özellikle patolojik olaylara yanıt olarak aktif hale geçerler. Vitreus korteks ve kor kısmından oluşmaktadır. Korteks kısmı 100 µm genişliğinde olup yoğun kollajenden oluşmuştur. Vitreus içerisinde fizyolojik boşluklar mevcuttur. Prepapiller boşluk, premakuler boşluk bunların en iyi bilinenleridir.

Özellikle arka vitreus dekolmanı gelişmiş olgularda prepapiller delik Weiss halkası olarak izlenebilir. Kor kısmı kollagen fibriller ve hyaluronik asit içerir, hemen hemen hiç hücre barındırmaz. Vitreus jeli çevresindeki oküler yapılara sıkı yapışıklık göstermektedir. Bunlar vitreus tabanı, optik sinir başı, arka lens kapsülü çevresi, pars plana siliyer epiteli yüzeyi, retinal damarlar ile makuladır. Vitreus tabanı en kuvvetli adhezyon yeri olup ora serratanın yaklaşık 2 mm önüne ve 1-3 mm arkasına kadar uzanır. Bu alandaki kollajen fibrilleri İLM ve siliyer cisim pigmentsiz epitel hücrelerinin içine penetre olmaktadır. Vitreus ile arka lens kapsülü üzerindeki 1-2 mm genişlikte ve 8-9 mm çaplı halkasal yapışıklığa Weigert'in hyaloideokapsüler ligamenti adı verilmektedir. Bu

ligamentin arasına düşen lens arka yüzü ile vitreus ön yüzündeki potansiyel boşluk Berger boşluğu olarak bilinmektedir. Berger boşluğu Claquet kanalı ile bağlantılı olup, bu kanal arkaya doğru uzanım göstererek peripapiller boşlukta sonlanır. Vitreus hem retina hem de lens için bir metabolit deposu gibi görev yapar. Aynı zaman da travmaya karşı gözü koruyan bir şok emicisi görevi de mevcuttur. İçindeki kollajen fibrillerinin dizilimi gereği ışığı çok az saçar, yalnız bu dizilim bozulduğunda hastaların uçan cisimcikler diye adlandırdığı göz içi kollajen ve hyaluronik asit kompleksleri oluşur.

2.6. Diyabetes Mellitus

DM, milattan önce 16. yüzyıldan beri bilindiği düşünülen ve Mısır papirüslerinde bile tarif edilen bir hastalıktır. Endojen insülinin mutlak veya göreceli eksikliği ya da periferik etkisizliği sonucu ortaya çıkan kronik hiperglisemi, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluk, kapiller membran değişiklikleri ve hızlanmış ateroskleroz ile seyreden kronik, ilerleyici bir hastalıktır (39).

Diyabet hastalığının iki ana tipi mevcuttur: Tip 1 - İnsüline bağlı diyabet: En sık olarak 10-20'li yaşlarda ortaya çıkar. Tip 2 - İnsüline bağımlı olmayan diyabet: En sık 50-70'li yaşlarda ortaya çıkar.

İnsanların yaşam sürelerinin uzaması, fiziksel aktivitelerinin azalması ve obezitenin artması ile DM insidansı ve prevalansında ciddi anlamda artış olmuştur (40). Ülkemizde 20 yaş üzerinde diyabet prevalansı %14,3 olup, yaklaşık 9 milyon civarında DM hastası mevcuttur (2). 1921 yılında insülinin keşfedilmesi ve 1955 yılında ilk oral antidiyabetiklerden Tolbutamide ve Carbutamide'in bulunması ile DM'nin tedavisi mümkün olmuş ve hastaların yaşam beklentileri uzamaya başlamıştır. DM tedavisinde geliştirilen tedavi yöntemleri sayesinde diyabetik hastaların ömrü uzamakta ve hastalığın süresi ile ilişkili olan komplikasyonların görülme sıklığı artmaktadır. Seyri sırasında mikrovasküler, makrovasküler ve nöropatik komplikasyonlar gelişebilmektedir. Başlıca komplikasyonları damar endotelini direkt olarak etkilemesi ile böbrek, göz ve kalp üzerinedir. Diyabet komplikasyonları hastaların erken ölümlerinden ve morbiditeden sorumludur. Akut komplikasyonları diyabetik ketoasidoz, nonketotik hiperosmolar koma, hipoglisemik koma ve laktik asidozdur. Kronik komplikasyonları ise mikrovasküler ve makrovasküler olarak incelenebilir. DR, nefropati, periferik simetrik polinöropati, otonom nöropatiler, mononöropatiler gibi nöropatiler mikrovasküler komplikasyonlar iken, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı, diyabetik ayak ve enfeksiyonları makrovasküler komplikasyonlar olarak sıralanabilir.

2.7. Diyabetik Retinopati

DR, retinada kapillerlerin, venüllerin ve arteriyollerin tutulduğu özgün bir anjiyopati ve buna eşlik eden bir nöropatidir. DR'nin en önemli belirleyicisi hastalığın süresidir. Tip I diyabetli olguların %83'ünde, Tip II diyabetli olguların ise %60 kadarında tanı konduktan 20 yıl sonra herhangi bir evrede DR saptanmaktadır (6,7). DR için kesin risk faktörleri, diyabetin süresi (41), glikolize hemoglobin (HbA1c) değeri (41,42), hipertansiyon (41,43), hiperlipidemi (43), hamilelik (44) ve nefropatidir (45). Obezite (43), sigara- alkol bağımlılığı (46,47), fiziksel inaktivite (48) DR riskini kısmen artırdıkları rapor edilen risk faktörleridir. Erken epidemiyolojik çalışmalarda HbA1c seviyesi ile DR insidansı arasında pozitif ilişki saptanmış olup (42,49) sıkı glisemik kontrolün DR insidansını azaltacağı ve ilerlemesini engelleyeceği bildirilmiştir (18, 50, 51, 52).

Yapılan bir çalışmada hipertansiyonu olan diyabetli hastalara yapılan sıkı kan basıncı kontrolü sonrasında DR gelişiminin yavaşladığı, görme kaybının azaldığı ve fotokoagülasyon tedavisine olan ihtiyacın azaldığı ve hiperlipideminin diyabetli hastalarda özellikle DMÖ başta olmak üzere DR gelişim riskini artırdığı bildirilmiştir (43) . DR non-proliferatif ve proliferatif evre olmak üzere 2 evreye ayrılır. Non-proliferatif evrenin gözle görülebilen ilk bulguları mikroanevrizmalar, sert eksudalar ve retinal hemorajilerdir. İlerleyici kapiller perfüzyon yetmezliği sonucunda atılmış pamuk görünümünde ödem, venöz boncuklanma ve intraretinal mikrovasküler anormallikler (İRMA) gelişir. Proliferatif DR ilerleyici retinal iskemi sonucunda gelişir ve optik disk üzerinde ya da retinada yeni damar oluşumu ile karakterizedir. Bu anormal yeni damarlar kanayabilir, ikincil fibrozis gelişimine, traksiyonel retina dekolmanı gelişimine neden olabilir.

DR için ETDRS evrelemesi: (53)

A. Hafif NPDR: Mikroanevrizmalar, intraretinal hemorajiler (4 kadrandan az), sert eksuda, FAZ'da düzensizlik varlığı.

B. Orta NPDR: Hemoraji ve/veya mikroanevrizmalar, yumuşak eksuda, venöz boncuklanma varlığı.

C. Şiddetli NPDR: Sıralanan ölçütlerden birinin olması; 4 kadranda intraretinal hemoraji, en az 2 kadranda venöz boncuklanma, en az 1 kadranda İRMA

D. Çok şiddetli NPDR: şiddetli nonproliferatif DR ölçütlerinden en az 2 değişikliğin olması.

E. Erken PDR: NVD (New Vessels of Disk)ya da NVE (New Vessels Elsewhere) varlığı; NVD: Optik diskte ya da diske 1 optik disk çapı mesafe içinde yeni damar oluşumu NVE: NVD kabul edilen alan dışında yeni damar oluşumu.

F. Yüksek risk PDR: 1/3 ile 1/4 disk çapı arasında optik disk neovaskülarizasyonu, preretinal ya da vitreus hemorajisinin eşlik ettiği 1/3 disk çapından küçük optik disk neovaskülarizasyonu, preretinal ya da vitreus hemorajisinin eşlik ettiği disk dışı herhangi bir yerde neovaskülarizasyon bulgularından birinin bulunması

G. İleri PDR: Traksiyonel diyabetik retinopati (epiretinal membran ya da traksiyonel retina dekolmanı) , persistan vitre içi hemoraji, iriste neovaskularizasyon, glokom ya da diyabetik optik nöropati gelişmesi.

Dünya sağlık örgütü verilerine göre dünya genelinde DR yasal körlüklerin %4,8'inin sebebidir. Görme kaybı hastalığın nonproliferatif aşamadan proliferatif evreye ilerlemesi ya da DR'nin herhangi bir aşamasında da ortaya çıkabilen, makulada vasküler permeabilite artışı ve sert eksuda ile karakterize DMÖ nedeniyle olmaktadır. Diyabetik retinopatinin hemen her aşamasında karşılaşılabilen DMÖ, diyabetli hastalardaki görme kayıplarının ana sebebi olup non-proliferatif dönemdeki görme kayıplarının %80'inden sorumludur.

2.8. Diyabetik maküla ödemi

2.8.1. Epidemiyoloji ve risk faktörleri

DMÖ diyabetli hastalarda görme kaybının en sık nedeni olup diyabetin süresi ve şiddeti DMÖ riskini arttırmaktadır. WESDR çalışmasına göre 15 yıllık bilinen DM'yi takiben DMÖ prevalansı tip 1 DM'de yaklaşık %20, insülin kullanan tip 2 DM'li hastalarda %25, insülin kullanmayan tip 2 DM'li hastalarda ise %14 olarak bildirilmiştir (4). DR ve DMÖ hakkında yapılan tüm epidemiyolojik araştırmaların değerlendirildiği bir çalışmada ise 10 yıl üzerinde tip 1 DM hastası olanlarda %90 civarında herhangi bir evrede DR mevcutken yaklaşık %20 oranında DMÖ tespit edilmektedir. Bu oranlar 10 yıldan daha uzun tip 2 DM hastası olanlarda sırasıyla %60 ve %14'tür (54). Yine bu çalışma tüm diyabetli hastalarda klinik anlamı olan makula ödemi (KAMÖ) varlığını ortalama %6 oranında bildirmektedir.

Türkiye'de Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi Araştırma Grubu tarafından yapılan çalışmada diyabetik hastalarda DMÖ olan olguların oranı %14,2 olarak bildirilmiştir (8). Kan glukoz seviyelerinin yüksek seyretmesi, makula ödemi görülme riskini anlamlı olarak yükseltmektedir. WESDR çalışmasında 15 yıldan fazla hastalık

süresine sahip tip 2 diyabetli hastalarda düşük olarak değerlendirilen %6,8-9,7 arası HbA1c seviyelerinde %18,1 oranında, yüksek sayılan %13,2-19,2 arası HbA1c seviyelerinde ise %36,4 oranında makula ödemi geliştiği görülmüştür (4). Klein ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise HbA1c seviyelerinde her %1'lik artış, için makular ödem ortaya çıkışında 1,44 kat göreceli risk artışı olduğu bulunmuştur (55). Yaşlı diyabetik hastalarda genç hastalara kıyasla, tanı konduktan sonra daha kısa sürede ve daha şiddetli DMÖ gelişme riski vardır. Ayrıca özellikle diyastolik olmak üzere kan basıncı yüksekliği (56), anormal kan lipid seviyeleri (57-59), renal hastalık (60), hipertansiyon ve proteinüri varlığında hamilelik (61,62) DMÖ gelişimi açısından risk faktörü olarak gösterilmişlerdir.

2.8.2. Klinik tanımlama ve sınıflama

DMÖ makula bölgesinde retinanın ödeme bağlı kalınlaşmasıdır ve fundoskopik muayene ile tanımlanabilir. DMÖ morfolojik, kaynağına göre, OKT temelli ve klinik olarak sınıflandırılabilir (23,63). DMÖ diffüz ya da fokal olabileceği gibi iskemik tipte makülopati de gelişebilmektedir.

2.8.2.1. Morfolojik sınıflama

a. Fokal DMÖ: Makula merkezinden itibaren 1500 µm, yani yaklaşık bir disk çapı uzaklıktaki bir alanda yer alan, herhangi bir retina kalınlaşması ya da sert eksüda mevcudiyeti, fokal diyabetik makula ödemi olarak adlandırılır (15,21). Arka kutupta mikroanevrizmalardan sızıntı, lokalize retina kalınlaşması ve sert eksüdalarla karakterizedir. Etrafındaki ödemsiz retinadan sıklıkla kısmen sert eksüdalarla ayrılmış şekilde görülür. Sert eksudalar, daire şeklinde dizilirlerse sirsine retinopati oluşur. Sirsine retinopatinin merkezinde her zaman yoğun sızıntı veren mikroanevrizma kümesi bulunur.

b. Diffüz DMÖ: Makula merkezini, yani FAZ'ı da içine alan, iki ya da daha fazla disk çapı büyüklükteki retina kalınlaşmasıdır (64). Sert eksudaların az olması veya olmaması, kistoid özellikler gösterebilmesi, bilateral ve simetrik olabilmesi DMÖ'de görülebilen başlıca klinik özelliklerdir. DMÖ, her iki gözde aynı ciddiyette seyredebilir, kendiliğinden rezorbe olabilir ve her iki gözde birden nüksedebilir. Ayrıca kardiovasküler hastalıklar, nefropati, ciddi hipertansiyon veya preeklampsi gibi sistemik hastalıklardan da olumsuz etkilenmektedir.

c. Traksiyonel DMÖ: Epiretinal membran ya da kalınlaşmış arka hyaloidin retina yüzeyinde oluşturduğu çekintiye bağlı oluşur.

2.8.2.2. Ödemin kaynağına göre sınıflama

a. Fokal DMÖ: Mikroanevrizma, dilate retinal kapillerler veya daha az sıklıkla İRMA gibi fokal kaçaklardan gelişen lokalize ödemli alanlardır. İç KRB'nin yıkılması sonucu ortaya çıkar. Kalınlaşmış fokal retina alanları ve bu alanların yakınında sert eksüdalar görülür. Biyokimyasal olarak sert eksüdalar, plazma kaynaklı lipoproteinlerden oluşur ve dış retina katmanlarına yerleşir. Lipoprotein kristalleri, bazen fotoreseptör tabakasına doğru yayılır. En kötü prognoz lipoprotein kristallerinin uzun süreli olarak fotoreseptör tabakasında biriktiği ve fibrozise yol açtığı olgulardadır (65). Fundus Flöresein Anjiyografide (FFA) FAZ'ın etkilenmediği fokal flöresans artışı ile karakterizedir.

b. Diffüz DMÖ: Retina kapillerlerindeki iç KRB ve RPE hücreleri arasındaki zonula okludenslerin oluşturduğu dış KRB'nin bozulması sonucu oluşur. Perifoveal bölgedeki kapiller yatakta tıkanma geriye kalan vasküler yapılarda diffüz dilatasyon ile geçirgenlik artışına neden olur. Sonuç olarak iç KRB diffüz olarak yıkılır. Bu tıkanma alanları ve diffüz sızıntı FFA ile belirlenebilir (66). Dış KRB'yi oluşturan yapılardan da diffüz sızıntı meydana gelir. Yani diffüz makula ödeminde hem iç hem dış KRB'deki hasarla ortaya çıkan diffüz geçirgenlik bozukluğu vardır (65). Ayrıca kalınlaşmış arka hyaloidin sıvı akımı üzerindeki olumsuz etkisi ile hyaloid membranın makulaya uyguladığı gerek tanjansiyel gerek vertikal traksiyonun da DDMÖ üzerinde etkisi vardır (67). FFA'da FAZ'ın da etkilendiği diffüz flöresans artışı görülür.

c. Mekanik DMÖ: Kalınlaşmış arka hyaloid veya epiretinal membran retina damarlarından sızıntı oluşturarak fokal veya diffüz DMÖ'ye neden olabilir.

2.8.2.3. Optik koherens tomografi (OKT) temelli sınıflandırma

a. Diffüz retinal kalınlaşma: Süngerimsi retinal şişme olarak da geçen bu ödem vitreoretinal ara yüzeyde patolojinin olmadığı ve OKT'de kistoid boşlukların görülmediği retina kalınlaşmasıdır.

b. Kistoid retinal kalınlaşma: Retinal kalınlaşmaya kistoid boşlukların eşlik etmesi durumudur. Retinadaki kistlerin çapına göre hafif, orta ve ağır derecede olabilir.

c. Seröz maküler dekolman (SMD): Fovea altında sensoryal retina ile RPE arasında sıvı birikmesidir. KMÖ ve diffüz retinal kalınlaşma tanısı FFA ile konulabilirken bu ise sadece OKT ile tanımlanabilir. Retinanın damarsal hastalıkları içinde ilk olarak SMD tanımlanan tablo DR'dir. Retinal veya koroidal dolaşımdan gelerek subretinal boşluğa kaçan sıvının drene edici vasküler sistemin kapasitesini aşması dışında RPE'nin kompensatuar mekanizmasının yetersiz kalmasına bağlı olarak ortaya çıkabilir. Genelde

koroid neovaskülarizasyonu ve santral seröz koryoretinopati (SSKR) gibi koroid ve RPE'yi etkileyen hastalıklarda görülmesine rağmen DMÖ, retinal ven dal tıkanıklığı (RVDT), santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT), hipoton makülopati, Coats hastalığı, retinal vaskülit ve retinal anjiom gibi retinal vasküler sızıntı ile ilişkili hastalıklarda da görülebilir (68-72). Diabetik hastalarda DMÖ ile SMD birlikteliği ilk kez 1999'da Otani ve arkadaşları tarafından tarif edilmiştir (72,73,74).

d. Vitreomaküler çekinti: Retina iç yüzeyine en az bir yapışma noktası gösteren ve yüksek yansıtıcılığı olan bir çizgi şeklinde görülür.

2.8.2.4.Klinik sınıflama

a. Klinik olarak anlamlı olmayan makula ödemi

b. KAMÖ, ETDRS fokal makula ödemi şiddetini belirtmek ve tedavi gerekliliği açısından rehber oluşturması amacıyla KAMÖ ölçütlerini ortaya koymuştur (15,21). Bu ölçütler:

1. Makula merkezine 500 µm mesafede retinal ödem

2. Makula merkezinin 500 µm içine uzanan sert eksüda ve bu sert eksüda komşuluğunda retinal kalınlaşma

3. Makula merkezinden 1 disk çapı alan içerisinde 1 disk çapı veya daha büyük retinal kalınlaşma olarak tarif edilmiştir.

Çalışma sonuçlarına göre klinik olarak anlamlı olmayan maküler ödemlerde tedavi için beklenebileceği ve yakın takibin yeterli olabileceği bildirilmiştir. KAMÖ'de ise hastaların erken tedaviden fayda gördüğü ve zaman kaybedilmeden bu hastalara maküler laser fotokoagülasyona başlanması gerektiği belirtilmiştir (21).

2.8.3. DMÖ fizyopatolojisi

Su, normal sağlıklı koşullarda Adenozin trifosfat (ATP) üretimi sırasında metabolik yan ürün olarak ortaya çıkmaktadır. Normal GİB sıvının sürekli olarak retina içine doğru itilmesini sağlamak ve bu retinanın mekanik olarak RPE'ye tutunması ile sonuçlanmaktadır (75). Sıvının bu hareketi elektrolit akımını da sağlamaktadır. Normalde Müller hücreleri gibi glial hücreler sayesinde iç retina katlarının, RPE pompa mekanizması sayesinde ise dış retina katlarının ve subretinal boşluğun sıvıdan arındırılmış olması sağlanabilmektedir. Sıvının retina ve RPE düzeyindeki hareketi buradaki hücrelerde bulunan ve membranların sıvıya olan geçirgenliğini artıran porlar sayesinde sağlanır (76).

Intraretinal sıvı birikimi KRB'nin yıkılması ile artan sıvı sızıntısı veya dokudan sistemik dolaşıma sıvının uzaklaştırılmasındaki mekanizmada bozulma sonucu ile olmaktadır. Ödem genelde sıvının ekstrasellüler alanda birikmesi ile oluşmakla beraber bu sıvının hücre içine itilmesi, hücre şişmesi ile sonuçlanarak hücre içi sıvı birikimine de neden olmaktadır. Retina interstisyumunda biriken sıvıya, sıkı yapıları nedeniyle iç ve dış pleksiform tabakalar daha fazla direnç göstermektedir. Böylece sıvı bu iki yapı arasında hapsolabilmektedir (77). Ödemin makula bölgesinde oluşmasının başlıca sebepleri; makuladaki fotoreseptör sayısının ve bunların ATP ihtiyacının fazla olması, Henle tabakasının merkezi foveadan laterale doğru uzanan özel anatomik yapısının ödem oluşumunu kolaylaştırıcı etkisi, makulanın zayıf damarlanması nedeniyle biriken sıvının emiliminin zorlaşmasıdır. Sebebi ne olursa olsun sonuçta makulaya yerleşik olarak oluşan retina ödeminde makula ödemi denir. İlk histopatolojik çalışmalarda, eozinofilik yapıda bir sıvının iç nükleer ve dış pleksiform katlarda toplandığı gösterilmiştir. Makula ödeminde içi sıvı dolu kistler ışık mikroskobu ile rahatlıkla görülebilmektedir.

Bunlar foveayı çevreleyen kistler ya da foveaya yerleşen tek kist şeklindedirler. Zamanla bu kistler daha iç katlara ilerleyerek lameller ya da tam kat makula deliğiyle sonuçlanabilirler. Bu kist oluşumların sebebi şişmiş ve ölmekte olan Müller hücreleridir ve ödemin intrasellüler olmasından dolayı flöresein sızıntısı görülmemektedir. İntrasellüler ödem diyabetiklerde hipoksi ile uyarılmış hücre zarındaki potasyum kanallarının etkilenmesi sonucunda hücre içinde potasyum birikimi, bunun sonucunda da hücre içi osmotik basıncın artışı ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bu gradiyent artışı sıvının vitreus ve kandan hücre içine hareketine sebep olur. Sonuç olarak tüm bu olaylar zinciri glial hücrelerin şişmesine, ödeme ve kist oluşumuna neden olmaktadır (78,79).

2.8.3.1. Retinada mikrovasküler değişiklikler

Retinada DM'ye bağlı oluşan değişiklikler tanımlanmış olmasına karşın bunların DMÖ gelişimini nasıl etkiledikleri tam olarak anlaşılamamıştır.

a. Kapiller bazal membran kalınlaşması: Hayvan DR modellerinde mikrovasküler yapıların bazal membranlarındaki kalınlaşma gösterilmiş olup DMÖ gelişimindeki etkisi bilinmemektedir (80).

b. Mikrovasküler perisit kaybı: Perisit hücreleri kapiller vasküler yapının iskeletini oluşturmaktadır. Retina ve santral sinir sistemi vasküler yapıları perisit yoğunluğunun en fazla olduğu bölgelerdir. Kapiller yataktaki kan akımını, endotelial hücreler ile birlikte çalışarak vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon aracılığı ile

ayarlayabilme özellikleri vardır. DR’de perisit kaybı ilk değişikliklerdendir. Uzun süren hiperglisemi sonucunda sorbitol yolağı ve platelet kaynaklı büyüme faktörü-B (PKBF-B) seviyelerindeki değişikliklerin buna sebep olduğu düşünülmektedir. Perisit kaybı damar duvarında zayıflamaya ve bu zayıflayan alanlardan retinaya sızıntının kaynağı olabilen mikroanevrizmaların oluşmasına neden olmaktadır. Bunun yanında endotel hücrelerin proliferasyonu üzerine inhibitör etkisi olan perisit hücrelerinin azalması sonucunda kontrolsüz endotel hücre proliferasyonu gerçekleşir. Oluşan yapı ve fonksiyonel olarak patolojik mikrovasküler yapılardan sızdırma ve hemoraji gelişebilir (81,82).

c. Mikroanevrizmalar: En erken klinik değişikliklerdendir. Retinada damar yapılarının olduğu her alanda gelişebilir ancak sıklıkla kaynaklandığı alan iç nükleer tabakadır. Perisit kaybı ile mekanik desteğin kaybolduğu alanlar mikroanevrizma gelişimi açısından risk altındadır. Mikroanevrizmalar sızdırmazlığa karşı fonksiyonun bozulmuş olduğu yapılar olduğu için fokal ödem gelişimine neden olan sıvı ve sert eksuda gelişimine neden olan lipoprotein kaçağının kaynaklarıdır. Dairesel sert eksudalar olan sirsine retinopatilerin merkezinde bir ya da daha fazla sayıda mikroanevrizma bulunmaktadır.

d. Kapiller asellülerite: Hayvan modelleri, yüksek glukoz seviyelerinde endotelyal hücrelerin ve perisitlerin ortadan kalkarak sadece bazal membranların kaldığı asellüler kapiller alanlar göstermiştir (83,84). Bu oluşumlar normal işlevlerini yerine getiremeyecek olan hayalet damar yapılarıdır.

e. Kan-retina bariyeri (KRB): KRB, nörosensöryel retina ile gözün vasküler yapıları arasında bariyer işlevi görerek iki yapının birbiri ile kontrolsüz ilişkisini önler. İç ve dış KRB olarak incelenebilir. İç KRB öncelikli olarak retinal vasküler endotel hücreleri, farklılaşmış glial hücreler olan astrositler ve Müller hücreleri arasındaki sıkı bağlantı yapıları sayesinde düşük geçirgen ortam sağlanmasıyla oluşturulur (85). Dış KRB ise komşu RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantı yapıları olan zonula okludens ve zonula adherensler aracılığı ile oluşturulmaktadır.

DMÖ patogenezindeki temel rol kan retina bariyerinin yıkılmasıdır (86). Streptozotosin ile deneysel olarak oluşturulan hayvan modelinde 8. günde iç ve dış KRB’nin birlikte hasar gördüğü gösterilmiştir (86). Çeşitli klinik çalışmalarda diyabetik hastalarda makular ödemin başlıca sorumlusu olarak iç KRB hasarı gösterilmiştir (87-89). Ancak deneysel çalışmalar dış KRB’nin de DMÖ patogenezinde önemli bir rol oynadığına işaret etmektedir (90-92). Tso ve arkadaşları ratlarda diyabet modelinde retinal kapillerde sızıntı henüz yok iken RPE tabakasından sızıntıyı göstermişlerdir (92). Wong ve arkadaşları ise RPE hücre kültürlerinin retinal kapillerdeki endotelyal hücre ve perisitler

üzerinde uyarıcı etkisini ortaya koymuşlardır (93). Bu veriler RPE hücrelerinin, endotel hücreleri üzerine olumlu etki yaptığı öngörülen parakrin vasküler sitokinlerin kaynağı olduğunu düşündürmektedir (94).

KRB’de sıvı geçişi pasif ve RPE pompa fonksiyonu ile retinadan koryokapillarisine aktif olmak üzere 2 mekanizma ile sağlanır. KRB hasarı ile anormal içe akımı karşılamakta yetersiz kalan dışa akım sonucu makula bölgesinde intraretinal tabakalarda sıvı toplanmış olur. KRB’nin yıkılması birçok faktörün rol aldığı karmaşık bir süreçtir. Sıkı bağlantılardaki değişiklikler, perisit ve endotel kaybı, diyabette ilk meydana gelen histolojik değişiklik olan retinal damarlarda lökosit adhezyonunun artışı, veziküler transportun artışı, retinal damar endoteli ve RPE’de yüzey membran geçirgenliğinin artışı İGSÜ reseptörlerinin aktivasyonu, retinal damar dilatasyonu ve vitreoretinal traksiyon KRB fonksiyonunun bozulmasından sorumlu tutulmaktadır (95,96).

2.8.3.2. Moleküler değişiklikler:

a. İnflamasyon ve DR: DR şimdilerde düşük düzeyde inflamasyon olarak tanımlanmaktadır. İnflamatuar aktivite ve endotelyal disfonksiyonun retinopati ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (97). DR’li hastalarda sistemik dolaşımda arttığı en çok bilinen moleküller C-reaktif protein ve hücresel adhezyon moleküllerinden Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) ve Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM -1)’dir (46-49). Birçok çalışmada gösterilmiştir ki serum IL-1 beta, IL-6, IL-8, TNF-alfa seviyeleri DR’li hastalarda normal popülasyona göre artmıştır (52). IL-6 seviyesi ile SMK arasındaki pozitif korelasyon bu sitokinin DMÖ gelişiminde önemli bir rolü olabileceğini düşündürmüştür. DR’de artmış lökosit aktivitesi ve lökosit-endotel hücre teması vardır (98). Artmış nötrofil sayısının DR varlığı ve ciddiyetinin artışı ile uyumlu olduğu gösterilmiştir (54). Bunun yanında birçok çalışmada ön kamara sıvısı ve vitredeki artmış IL-6, IL-8, Monocyte Chemoattractant Protein (MCP-1) seviyesinin vasküler permabilite artışı ve DR2nin ciddiyeti ile uyumlu olduğu gösterilmiştir. Kan glukoz seviyesinin yükselmesi ile lökositlerin yüzey adhezyon moleküllerinde artış olmakta ve sitokinlerin etkisiyle de lökositlerin adhezyon yeteneği artmaktadır. DR fizyopatolojisinde önemli bir yeri olduğu düşünülen ‘lökostasis’ ilk defa Schroder ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. ICAM-1, VCAM-1, Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule -1 (PECAM-1), P-Selectin gibi endotelyal adhezyon moleküllerinin sekresyonunun artması lökositlerin retinal kapiller endoteline yapışmasını arttırır. Endotele tutunan lökositlerin salgıladığı çeşitli sitokin, vasküler permabilite faktörleri, ve büyüme faktörleri endotel

hücreleri arasında sıkı bağlantıları sağlayan VE-Cadherin, ZO-1, Claudin vb. proteinlerin yapısını değiştirir. Endoteller arasındaki sıkı bağlantıların bozulmasına bağlı KRB bütünlüğü bozulur ve damar dışına sıvı kaçağı ve retinaya lökosit migrasyonu kolaylaşır. Bir çalışmada retinal vasküler yapılarda nötrofil ve monosit yoğunluğunun artmış olduğu, özellikle optik disk ve makula bölgesinde daha fazla artış olduğu görülmüştür. Diğer önemli bir değişiklik lökositlerin esnekliğindeki azalmadır. Bu azalma ile birlikte artmış adhezyon yeteneği damar lümeninin blokajına kadar gidebilmektedir (99). İçeriğindeki reaktif metabolitler aracılığı ile lümenindeki bu lökositler damar duvarına ciddi zararlar verebilmektedir.

b. Glukoz metabolizmasında polyol yolağı: Polyol yolağı, dolaşımda glukoz aşırı derecede yükseldiğinde devreye girmektedir. Artmış olan glukoz, aldoz redüktaz enzimi aracılığı ile osmotik olarak aktif bir metabolit olan sorbitole dönüştürülür. Ayrıca bu yolak sonucunda İGSÜ'ye çevrilme potansiyeli olan fruktoz da üretilmiş olur. Tüm bu enzimatik reaksiyonlar NADPH seviyesini azaltarak hücrelerin oksidatif strese duyarlılığını artırmış olmaktadır. Aldoz redüktaz enzimi, endotelial hücrelerde de olmasına karşın yüksek glukoz seviyelerinde asıl olarak duyarlı hale gelmiş perisitlerce üretilmektedir. Bu da son ürün olan sorbitolün osmotik olumsuz etkisine ilk olarak perisitlerin maruz kalmasına neden olmaktadır. Perisit kaybı, endotelial hücreler üzerinde antiproliferatif etkinliği olan TGF-Beta'nın üretiminde de azalmaya neden olmaktadır.

c. İleri glikolizasyon son ürünleri (İGSÜ): Proteinlerin ve indirgeyici şekerlerin enzimatik olmayan reaksiyonlarının son ürünleri İGSÜ'dür. Alzheimer hastalığı, DR ve diyabetik nefropati patogeneğinde rol almaktadırlar. Deneysel çalışmalarda DR'de gözlemlenen bazı yapısal değişikliklerde birikimleri gösterilmiştir (100,101). İGSÜ biyolojik etkilerini reseptörleri aracılığı ile yapar. Reseptörleri ile etkileşimleri oksidatif stresin artmasını ve proinflamatuvar sitokinlerin salınmalarını tetikler.

d. Vazoaktif moleküller: Hiperglisemi nedeniyle bazı biyokimyasal yolların ve vazoaktif faktörlerin harekete geçerek DR gelişiminde rol aldığı düşünülmektedir (102-104). Bütün bu yolak ve faktörler mikroçevreyle olduğu kadar birbirleriyle de ilişki içindedirler.

Vasküler endotelial büyüme faktörü-A : VEGF-A bugün için anjiyogenezi uyaran en güçlü faktör olarak kabul edilmektedir. VEGF-A'nın 121, 145, 165, 183, 189 ve 206 izoformları mevcut olup özellikle VEGF-165 izoformu DMÖ patofizyolojisinde en önemli faktör olarak ön plana çıkmıştır. Diyabete bağlı vazokonstriksiyon ve kapiller kayıp nedeniyle oluşan hipoksik ortam VEGF salınmasını uyarır ve sonuç olarak vasküler

geçirgenlik artmış olur. Çeşitli çalışmalar VEGF'in retinal geçirgenliği artıran asıl mediyatör olduğunu ortaya koymuştur (105-107). VEGF birçok hücre tarafından salınabilmekle birlikte, asıl kaynağı yüksek glikolizasyon oranı nedeniyle Müller hücreleridir (108-110). VEGF sıkı bağlantı proteinlerinin fosforilizasyonunu artırarak hem vasküler geçirgenliği artırır (111), hem de endotel hücre membranlarındaki fenestrasyonların artmasını sağlar (112). İnsülin benzeri büyüme Faktörü-1 (insülin like Growth Factor-1, IGF-1), IL-6 ve Protein Kinaz C-beta (PKC-beta) gibi diğer bazı sitokinler de VEGF miktarını artırarak KRB'nin bozulmasında yardımcı rol oynarlar. DR'de neovaskülarizasyon ile serum ya da vitreus IGF-1 seviyeleri arasında doğrusal bir ilişki mevcuttur (113). Cohen ve arkadaşları hipoksi ile üretimi uyarılan IL-6'nın VEGF seviyesini artırdığını göstermişlerdir. Ayrıca DMÖ şiddeti ile aközdeki VEGF ve IL-6 seviyeleri arasında belirgin ilişki mevcuttur (114). Pigment Epitel Kaynaklı Faktör (Pigment Epithelium Derived Factor, PEDF): PEDF antianjiyogenik aktivitesi olan glikoprotein serin proteazıdır. Hipoksinin PEDF üretimi üzerinde baskılayıcı etkisi vardır (115). DMÖ'de PEDF ile retinal kalınlık arasında ters ilişki vardır (116). Birlikte uygulanmaları ile VEGF bağımlı vasküler geçirgenliğin PEDF aracılığıyla baskılandığı gösterilmiştir (117).

Platelet kaynaklı büyüme faktörü (Platelet-derived Growth Factor, PDGF):

PDGF mikrovasküler KRB'nin korunmasında önemli bir rol oynamaktadır. Perisitlerin varlığını sürdürebilmelerinde rol aldıklarına dair kanıtlar mevcuttur. Rat prematür retinopati modelinde PDGF inhibisyonunun perisit dejenerasyonuna neden olduğu gösterilmiştir (59).

Bazik fibroblast büyüme faktörü (b-FGF): Özellikle diyabetik hastalarda aktif

hale geçtiği bilinen b-FGF yolağı anjiogeneze önemli bir role sahiptir. Yeni kapiller oluşumunda endotel hücrelerini uyarmaktadır (118). b-FGF, öncelikli olarak müller hücrelerince üretilmektedir (119). Diyabette b-FGF yolağının aktive olması, astrosit ve hiyalosit proliferasyonunu uyarak DMÖ'yü artıran sıkı ve gergin hyaloid varlığına katkıda bulunmaktadır (120).

Protein Kinaz C (PKC): PKC büyüme hormonları tarafından aktiflenen ve 12

izoformu belirlenen bir serin-treonin kinaz ailesidir. VEGF ile uyarılmış vasküler geçirgenlikte önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. PKC-beta'ya özel inhibitörlerin VEGF ile uyarılmış flöresein sızıntısını belirgin azalttığı gösterilmiştir (105). PKC diyabetik hastalarda VEGF aracılığıyla olduğu gibi direk olarak hiperglisemi ile de artmış etkinlik kazanmaktadır. Vasküler geçirgenliği daha çok beta-2 izoformu aracılığıyla

artırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle DMÖ için yapılan tedavi araştırmalarında beta-2 üzerine yoğunlaşmıştır (121,122). PKC retinal kan akımını da kötü yönde etkilemektedir (123). Ayrıca PKC özellikle önemli bir otokrin ve parakrin nöromodülatör olan endotelin-1 aktivasyonu ile vazokonstrüksiyona da yol açmaktadır (124).

Histamin: Retinal vasküler endotelial hücreleri histamine çok duyarlı olup diyabetik hayvan modellerinde ve insanlarda histamin sentezinin arttığı gösterilmiştir (125-128). Ayrıca H1 ve H2 reseptörleri aracılığıyla PKC üzerinde de uyarıcı etkisi olmaktadır.

Anjiyotensin II (AT-II): DMÖ şiddeti ile VEGF ve Anjiyotensin-II (AT-II) vitreustaki konsantrasyonları arasında anlamlı ilişki ortaya konmuştur (129). Renin-anjiyotensin sisteminin retinada varlığı ve renin anjiyotensin sistemi aktivitesi ile retinopati şiddeti arasında doğru orantı olduğu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (130,131). AT-II, VEGF sekresyonunu direk olarak artırabilmekte, ayrıca kronik hiperglisemi renin anjiyotensin sistemini aktif hale getirmektedir.

Matriks Metalloproteinazlar (MMP): Ekstrasellüler matriksin tekrar yapılanmasında rol oynayan enzim grubudurlar. Parsiyel arka vitre dekolmanı (AVD), Proliferatif DR ve proliferatif vitreoretinopati (PVR) patogenezinde aktivitesinin tam AVD olan diyabetikler ve diyabetik olmayan hastalardakine göre belirgin arttığı gösterilmiştir (132). TNF, IL-1, IGF, PDGF ve FGF gibi sitokinlerin MMP üzerinde düzenleyici etkileri vardır. MMP'lerin ekstrasellüler matriks yıkım ve tekrar düzenlenmesi aracılığıyla endotelial fonksiyonu ve sonuç olarak vasküler geçirgenliği artırmaktadır.

2.8.3.3. Vitreoretinal arayüz

Klinik ve anatomik bulgular vitreoretinal arayüzün DMÖ patogenezinde önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir (133-135). Tam olmayan AVD olan diyabetik hastalarda tam AVD olan olgulara göre DMÖ gelişme riski yaklaşık 3 kat fazladır (136). Yaşa bağlı kendiliğinden AVD oluşumu vitreomakular adhezyonun azalması, vitreus jelinin likefaksiyonu ve büzülmesine bağlıdır (137). Diyabetik hastaların vitreusunda ise İGSÜ'lerin birikimi arka vitreus korteksinin iç limitan membran ile olan bağlantısının kollajen fibrillerle güçlenmesine neden olmaktadır. Tüm bu gelişmeler vitreus likefaksiyonu ve büzülmesi olmasına rağmen tam olmayan AVD nedeniyle diyabetik hastalarda vitreomaküler traksiyonu artırmaktadır (132, 138, 139). VEGF, FGF-2 ve PKC yolağı diyabetik hastalarda hyaloidde astrosit ve hiyalosit proliferasyonunu uyarmaktadır (120). Sıkı ve gergin arka hyaloid fovea üzerinde vertikal ve horizontal traksiyon uygulayarak DMÖ gelişiminde rol alabilmektedir (140). Bu makular traksiyon proliferatif

DR'de vitreoretinal proliferasyon sonucu oluşan preretinal fibrotik membranlar aracılığı ile de oluşmakta, FFA ile gösterilen sızıntı oluşturabilmektedir.

2.8.4.4. Nöral mekanizmalar

DR, uzun süredir damar hastalığı olarak nitelenmiş ve görmeyi etkileyen nedenlerin damarsal lezyonlara bağlı olduğu düşünülmüştür. Ancak son zamanlardaki çalışmalar retinanın nöral hücrelerinin de diyabetten etkilendiğini göstermişlerdir. Özellikle retinal gangliyon hücrelerinde apoptozisin arttığı, sinir lifi tabakasının incelmesi ve atrofiye uğradığı çeşitli hayvan ve postmortem insan çalışmalarında gösterilmiştir (141).

2.8.4. Tanı yöntemleri

2.8.4.1. Oftalmoskopi

Klinik olarak ayrı bir önemi olan DMÖ tanısında oftalmoskopi esas muayene yöntemidir. Biyomikroskopide kontakt veya nonkontakt lensler ile retina kalınlaşması, sert eksüdalar ve iskemik alanlar saptanabilirler. Ancak ufak değişikliklerin fark edilmesi konusunda yardımcı yöntemlere ihtiyaç duyulabilmektedir.

2.8.4.2. Fundus flöresein anjiyografi (FFA)

DMÖ olan hastalarda sızıntının tespit edilmesinde ve sınıflamada duyarlı bir yöntem olarak kullanılmaktadır (142). KAMÖ tanısı konmuş olan hastaya tedavi edilebilir sızıntı alanlarını belirlemek ve iskemik alan varlığını araştırmak için FFA yapılmaktadır. Ancak FFA ile tespit edilen sızıntı miktarı klinik olarak retina kalınlaşması ya da ödemi ile paralellik göstermeyebilmektedir. İskemik makülopati tanısı FFA ile kapiller nonperfüzyon alanlarının gösterilmesi ile konabilir. DMÖ'de FFA ile saptanabilen sızıntı tipleri 3 ana tipte sınıflandırılabilir (142):

- 1 - Mikroanevrizma ya da dilate kapillerlerden kaynaklanan fokal sızıntı,
- 2- İRMA ve retinal kapiller yataktan kaynaklanan yaygın sızıntının olduğu diffüz sızıntı,
- 3- FFA'nın geç fazlarında saptanan, yaygın sızıntının makuladaki kistik boşluklarda birikmesi ile meydana gelen diffüz kistoid sızıntı,

Aslında KAMÖ tanısı tamamen oftalmoskopi ile konan bir tanıdır ve FFA tanıda şart değildir. FFA, KAMÖ tanısı konulduktan sonra geniş santral iskeminin varlığını dışlamak ve özellikle laser fotokoagülasyon tedavisini yönlendirmek için kullanılır.

KAMÖ tanısında görme keskinliğinin de ölçüt olmadığına dikkat çekmek gerekir. Görme keskinliği tam bile olsa KAMÖ tanısı konabilir (23).

2.8.4.3. Optik koherens tomografi (OKT)

OKT, insan retinasının in vivo olarak yüksek çözünürlüklü kesitler ile niceliksel olarak görüntülenmesini sağlayan, invaziv olmayan bir görüntüleme tekniğidir (143). Görüntülemenin fiziksel temeli, dokuların mikro yapılarının optik yansıma farklarına dayanmaktadır. Hasta açısından da kolay uyum sağlanabilen bir yöntem olup sonuçları tekrar edilebilir ve niceliklidir. Niceliksel bilgilerin ulaşılabilirliği sayesinde de hastalığın seyrini izlemek OKT ile çok daha kolay olabilmektedir. Dezavantajı ise ortam opasitelerinden ve çekimi yapan kişinin hatalarından etkilenebilmesidir. OKT, DMÖ değerlendirilmesi ve takibinde vitreoretinal ilişkiler ve retinanın içyapısı hakkında verdiği bilgiler ile günümüzde önemli bir yardımcı tanı yöntemidir. Biyomikroskopi ve lensler yardımıyla yapılan fundus değerlendirmesine oranla daha duyarlı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (144,145). DM'de OKT'de saptanan nörosensöryal retina değişiklikleri 3 sınıf altında incelenebilir:

- Diffüz retina kalınlaşması (en sık) (18)
- Kistoid makula ödemi
- Subretinal sıvı (seröz dekolman)

OKT, DMÖ'lü olgularda vitreus traksiyonu varlığının ayırt edilmesine de yardımcı olur. Vitreoretinal traksiyonlar biyomikroskop yardımıyla yapılan indirekt fundus muayenesine oranla OKT ile daha yüksek bir kesinlikte saptanabilir (146). Santral makula kalınlığı, FFA ile izlenen floresan kaçağı seviyesine oranla görme keskinliği ile daha iyi bir korelasyon gösterir (144). Son zamanlarda FFA'daki kapiller nonperfüzyon ve ciddi iskeminin, spektral OKT ile saptanabilen iç retina tabakalarının kaybı ile paralellik gösterdiği ortaya konmuştur (147).

2.8.4.4. Diğer yöntemler

Fundus fotoğraflama, oküler ultrasonografi ve Retina kalınlık analizatörü DMÖ tanısında faydalanılabilecek diğer yöntemlerdir.

2.8.5. Tedavi

Günümüzde DMÖ'nün tedavisi laser tedavisi, farmakolojik tedavi ve cerrahi tedavi olmak üzere 3 gruba ayrılmaktadır. Hastalara tedavi uygulamadan önce kan şekeri kontrolünün yanı sıra hipertansiyon, hiperkolesterolemi, mikroalbiminüri, proteinüri ve hamilelik gibi diğer etkili risk faktörlerinin kontrolü yaptırılarak DMÖ ve diğer mikrovasküler komplikasyonların önlenmesi mümkündür.

2.8.5.1. Sistemik faktörlerin kontrolü

Metabolik durumun kontrolü, diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının önlenmesinde en önemli hedeftir. Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Grubunun çalışma sonuçlarına göre yoğun tedavi ile glisemi kontrolü, retinopati sıklığını ve şiddetini olumlu yönde etkilemektedir (18). Yoğun tedavi uygulanan grupta DMÖ gelişme riski bu çalışma sonuçlarına göre %29 oranında, KAMÖ gelişme riski de %23 oranında azalmaktadır (18). Glisemik kontrolün en önemli göstergelerinden birisi HbA1c'dir. Birleşik Krallık prospektif diyabet çalışma (UKDRS) grubunun çalışmasında tip 1 diyabetli hastalarda her %1'lik HbA1c düşüşü ile mikrovasküler komplikasyonların %25 oranında azaldığı gösterilmiştir (19). Hipertansiyonun diyabetik retinopatinin ilerlemesinde ve DMÖ insidansında artış ile ilişkili olduğu bilinmektedir Birleşik Krallık prospektif diyabet çalışma (UKDRS) grubunun çalışmasında sistemik kan basıncındaki her 10 mmHg'lık düşüşün mikrovasküler komplikasyon gelişme riskini glisemik kontrolden bağımsız olarak %13 düşürdüğü bildirilmiştir (43).

Sistolik hipertansiyon tip 1 ve tip 2 diyabetlilerde makula ödemi riskini 3-5 kat artırırken, diyastolik hipertansiyon varlığında yalnızca tip I diyabetlilerde 3 kat risk artışı bildirilmiştir (4, 60, 136). Tip 1 diyabetlilerde Lisinopril kullanımı ile retinopati ilerlemesi arasındaki ilişki araştırılmış ve 24 aylık takip sonunda progresyonda %73 oranında risk azalması olduğu saptanmıştır (148). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin sadece hipertansiyonu kontrol altına alarak mı retinopati üzerinde olumlu etki ettiği, yoksa direkt mi etki ettiği halen belirsizdir. Özellikle, glisemik kontrolü kötü olan hastalarda total kolesterol, LDL ve trigliserid seviyeleri genellikle artmış, HDL seviyeleri ise azalmıştır. ETDRS çalışmalarında, total kolesterol seviyesi 240 mg/dl üzerinde olan hastalarda sert eksüda görülme olasılığı, 200 mg/dl'nin altında olan hastalara göre 2 kat daha fazladır (59). Simvastatin gibi lipid düşürücü ilaçların retinopati üzerine etkili olabileceği düşünülmektedir.

2.8.5.2. Laser fotokoagulasyon

Günümüzde DMÖ'nün etkinliği kanıtlanmış tek tedavisi olarak kabul edilen argon laser fotokoagulasyonunun faydası birçok araştırmacı tarafından ortaya konmuştur. Bu konuda temel alınan en önemli çalışma olan ETDRS'de hafif ve orta şiddetli nonproliferatif evre DR'li DMÖ olgularına laser fotokoagulasyon tedavisi uygulanmıştır. 2 yıllık takipte görme keskinliğinin %77 değişmediği, %16 arttığı ve %7 kötüye gittiği gözlenirken, tedavi edilmeyen grupta %73 değişmediği, % 11 arttığı ve %16 kötüye gittiği saptanmıştır. 3 yıllık takibin sonunda ise tedavi edilmeyenlerde %24 oranına ulaşmıştır. Makula merkezini tehdit eden ödem varlığında tedavi edilenlerde görme keskinliğindeki düşüş %12 oranında, görme keskinliğindeki etkilenme daha büyük iken tedaviden elde edilen kazancın da bu oranda büyük olduğu gösterilmişti. Bu hasta grubundaki görme kaybı riski 3 yıllık takipte tedavi edilmeyen grupta %32 iken tedavi grubunda bu oran %15'te kalmaktaydı (11).

KAMÖ olan 350 hastanın 1 yıllık takibinde, acil fotokoagulasyon uygulananlarda %35 oranında makula merkezinde kalınlaşma tespit edilmiştir. Daha geç laser fotokoagulasyon uygulanan hastalarda bu oran %63 olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak da laser fotokoagulasyonun etkisi ortaya konmuştur (21).

DMÖ'de laser fotokoagulasyon tedavisi başlıca fokal ve grid olarak uygulanır. ETDRS hafif ve orta derecede nonproliferatif diyabetik retinopatide sızdıran mikroanevrizmaların direkt tedavisini, diffüz makula ödemi ve nonperfüze kalın retinada GLF tedavisini, şiddetli NPDR ve PDR'de ise kombine scatter ve fokal laser tedavisini önermektedir. KAMÖ olan şiddetli NPDR'li ve PDR'li hastalarda daima önce makula ödeme yönelik tedavi uygulanmalı takiben 3-4 hafta sonra pan retinal fotokoagülasyon (PRF) yapılmalıdır. Aksi taktirde öncelikle yapılacak PRF inflamasyona bağlı olarak KAMÖ'nün şiddetini arttırabilir. ETDRS'ye göre makula ödemi bulunan gözlerde orta derecede görme kaybını önlemede en uygun strateji, hafif retinopati mevcudiyetinde acil fokal fotokoagulasyon ve daha ağır retinopati geliştiğinde ise geç "scatter" fotokoagulasyon uygulamaktır. Grid patternde spotlar makulanın üst, alt ve temporaline uygulanır; makula merkezine ve optik diske 500 µm mesafe içine grid laser fotokoagulasyon tedavisi uygulanmaz.

Fokal laser fotokoagulasyon tedavisinde makula merkezinden 500-3000 µm mesafe içerisinde sızıntı gösteren ve retina kalınlaşmasına neden olan mikroanevrizmalar ile retinal kabarıklık alanlarına 50-100 µm çapında spot büyüklüğü ve 0,1 sn süreyle laser uygulanır. Doğrudan mikroanevrizmalara uygulandığında lezyon hafifçe beyazlaşıncaya,

retina kalınlaşma alanlarına ise birer spot ara ile hafif beyazlaşacak şekilde uygulanır. Eğer makula merkezinden 300-50 µm mesafede ödeme yol açan mikroanevrizmalar varsa, etraftaki kapiller ağa zarar verilmeksizin bu mikroanevrizmalar çok düşük seviyede enerji kullanılarak tek tek yakılabilir. Tedavinin etkisi en erken 6 hafta, en geç 6 ay içerisinde ortaya çıkar (21). 3-6 ayda FFA'da ve klinik muayenede ödemin devam etmesi halinde tedavi tekrar yapılır. Bunu periferik laser ablasyon izler. FAZ'ın içinde, RPE ince ve depigmente ise subfoveal skar geliştirme olasılığı yüksektir. Bu gözlerde yüksek güçlerde laser yapılmaz. GLF tedavisi DDMÖ'de uygulanır. Makula merkezinden 500-3000 µm mesafede, 50 µm ile başlanarak, periferde doğru 200 µm'ye kadar artan laser spot büyüklüğü, 0,05-0,1 sn süre ve birer spot ara ile dairesel, ızgara veya at nalı gibi değişik şablonlarda atış yapılabilmektedir (21). Birlikte fokal sızıntılara da fokal tedavi yapılırsa, modifiye grid tedavi olarak adlandırılır. Tedavinin etkinliği ve ek tedavi gereksinimi en erken 3.ayda değerlendirilmelidir.

DDMÖ'nün tedavisi fokal ödeme göre daha zordur ve belirlenmiş, altın standartlar yoktur. Sistemik hemodinamik faktörlerin kontrolü ödemin seyrinde etkili olabilmektedir. Kistoid karakterde ve iskemik diffüz ödem tedaviye özellikle dirençlidirler (149). Laser fotokoagülasyonun kesin etki mekanizması bilinmemekle beraber çeşitli varsayımlar ortaya atılmıştır.

1. Laser fotokoagülasyon doku sıcaklığında 10° C artış yaparak ısının bunun komşuluğundaki RPE hücrelerine, fotoreseptör tabakasına ve koryokapiller tabakaya yayılmasına sebep olmaktadır. Bu gliosis ve RPE hiperplazisini de içeren hücre ölümleri ile skarlaşma ile sonuçlanmaktadır. Böylece koryokapiller tabakadan ancak dış retina katmanlarına ulaşabilen oksijen difüzyonu, skar vasıtasıyla iç katmanlara daha kolay ulaşarak iç retina hipoksisini azaltmaktadır (150,151).

2. Laser fotokoagülasyon sonrası oluşan RPE hasarının büyüklüğüne göre komşuluğundaki hücrelerin kayarak ya da çoğalarak kapatması ile yeni bariyer oluşturulması (50), bu sırada RPE tarafından üretilen TGF-beta gibi sitokinlerin VEGF'in geçirgenliği arttırıcı etkisinin azaltılması söz konusudur (152,153).

3. Vazokonstrüksiyonun uyarılması ile retinal oksinejinasyonun iyileşmesi varsayımlardan bir diğeridir (154).

GLF'nin diyabetik retinopati ve DDMÖ'nün tedavisindeki rolü büyük ve tartışılmazdır. Ancak bu faydalı etkilerinin yanında çeşitli komplikasyonlarla da karşılaşabilmekteyiz:

- Tam kat retinal hasar
- Koroidal neovaskülarizasyon
- Semptomatik skotom
- Skarın genişlemesi
- İstenmeyen foveola yanıkları
- Kollateral hasarı
- Makular ödemde geçici artış
- Renk görmede bozukluk

Argon yeşil (514nm), NdYAG (532nm), kripton kırmızısı (647nm), diyet laser (810nm) ve ayarlanabilir dye laser (560-640nm) çeşitlerinin hepsinin DR tedavisinde etkili oldukları, ancak görsel rehabilitasyon açısından laser seçiminin çok büyük etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca diyet ve argon laserin mikropulse subthreshold uygulamaları güncelliğini korumaktadır. Pattern Scan Laser (Pascal) laser ise tek bir atışla birçok laser yanığı oluşturmak üzere geliştirilmiş yeni bir cihazdır. Ancak bu maksatla önerilmesine rağmen sadece seçilmiş olgularda uygulanması doğru olacaktır(155).

2.8.5.3. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler fosfolipaz A2'yi inhibe ederek hücre membranında bulunan fosfolipidlerden araşidonik asit salınımını bloke ederler. Araşidonik asit sentezinin inhibisyonu prostoglandin ve lökotrienlerin üretimini engeller. Ayrıca lökosit migrasyonunu inhibe ederken özellikle VEGF, TNF- α ve IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar mediyatörlerin ortama salınımını da inhibe ederek antiinflamatuvar, immunsüpresif ve antimitojenik özellik gösterirler (25). Endotel sıkı bağlantılarını stabilize edip sayılarını artırırlar. Tüm bunlar patofizyolojisinde inflamasyonun ve özellikle VEGF gibi vasküler geçirgenliği artırıcı mediyatörlerin rol oynadığı DMÖ gelişimini baskılayıcı etkiler ortaya koymasını sağlamaktadır. Özellikle GLF tedavisine dirençli makular ödem olgularında makula ödeminin geriletilmesi ve görme artışının sağlanmasında etkin bulunmuştur (156,157).

DMÖ tedavisinde steroidleri vitreus içine ulaştırmanın 2 yolu vardır. Bunlar intravitreal enjeksiyon ya da yavaş salımlı implantların vitreus içine yerleştirilmesidir.

Subtenon, peribulber uygulamalar da bildirilmiş olmakla birlikte günümüzde önemini koruyan yöntem intravitreal uygulamalardır. Suda çözünen kortizonun 24 saat içinde göz içi dokulardan uzaklaştırıldığı görülmüştür. Bunun sonucunda göz içinde aylarca kalabilen kristalin kortizon kullanılması önerilmiştir (158).

Günümüzde intravitreal enjeksiyon için en sık kullanılan steroid çeşidi kristalin triamsinolon asetoniddir. Ödematöz ve neovasküler hastalıklarda kullanılabilecek seçenek olabileceği öne sürülen triamsinolonun intravitreal enjeksiyonu DMÖ yanı sıra, kalıcı psödofakik kistoid makula ödeminde, üveitik kistoid makula ödeminde, santral retinal ven oklüzyonu sonrası gelişen kistoid makula ödeminde, eksüdatif yaşa bağlı makula dejenerasyonunda da uygulanmıştır. İntravitreal triamsinolon asetonid (İVTA), DMÖ tedavisinde 1-8 mg dozlarında uygulanmaktadır. En yüksek uygulama dozu ise bazı çalışmalarda 25 mg olmuştur (159). En sık yan etkileri glokom ve katarakt olup endoftalmi, retina dekolmanı ve intravitreal hemoraji görülebilen önemli komplikasyonlardır. İVTA sonrası SMK'nın 100 µm azalarak EİDGK'nin 1 ETDRS sırası yükselmesi başarı sayılırken, OKT'de SMK 250 µm üzerine çıkması yanısıra EİDGK'nin 1 ETDRS sırası azalması varlığında eğer hastada ciddi yan etki gelişmemişse enjeksiyon tekrarı açısından değerlendirilmektedir (160). İVTA'nın doz ve süreye bağımlı olarak makula kalınlığını azalttığı ve görme keskinliğini kontrol gruplarına göre anlamlı derecede artırdığı gösterilmiştir. Ancak 3-6 ayda bir tekrar enjeksiyon gereksiniminin ortaya çıkması ve her enjeksiyonun komplikasyonlar açısından risk taşıması yeni arayışlara sebep olmuştur.

Arka segmente yaklaşık 100 günlük etkinlikle salınım yapabilen ve FDA tarafından nonenfeksiyöz üveitler için uygulanması onaylanmış ilk uzun salınımlı implant olan Retisert (flusinolon asetonid 0,59 mg) isimli intravitreal implant geliştirilmiştir. DMÖ için Retisert uygulanması açısından Faz III çalışmalar devam etmekte olup, 3 yıllık sonuçları verilmiştir. Bu çalışmaya göre 3. yılda EİDGK'de 3 sıra ve artış oranları implantasyon yapılanlarda %31,1, yapılmayanlarda %20 olarak bulunmuştu. Bununla birlikte implantasyon yapılanlarda GİB 30 mmHg'nin üstünde olanların oranı %61,4, implantasyon yapılmayanların oranı %5,8 saptanmıştır. İmplantasyon yapılmayanlarda %20 katarakt ameliyatı yapılmış iken yapılanlarda %91 hastanın katarakt ameliyatı olması gerekmiştir (161). Diğer yavaş salınımlı ilaç sistemleri, aktif ilacın flusinolon olduğu Medidur, aktif ilacın flusinolon (190µg) olduğu İluvien ile aktif ilacın deksametazonun (700µg) olduğu Ozurdex' tir. Bu konuda en çok kabul gören preparat Ozurdex olup özel bir aplikatör ile enjekte edilir, sütür gerektirmez. Etken maddenin implanttan difüzyon ile

salınımı bifaziktir. Göz içerisinde CO₂ ve suya metabolize olmaktadır. Altıncı haftaya kadar yüksek dozlarda, daha sonra 6. aya kadar daha düşük dozlarda salınımına devam etmektedir. Yerleştirilmesinden sonra 8-13. haftalarda etkisinin en üst düzeye çıktığı izlenmiştir. İzlenen en büyük yan etki 60. günde pik yapan ve 180. günde başlangıç değerlere dönen GİB artışıdır (162).

2.8.5.4. Anti-VEGF tedavisi

VEGF-A'nın retinal DMÖ fizyopatolojisinde vasküler geçirgenlikten sorumlu başlıca ödematöz faktör olduğu, vasküler endotel hücre büyümesi ve neovaskularizasyonda rol aldığı bilinmektedir (163,164). Bu nedenle patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülen hastalıkların tedavisi için intravitreal anti-VEGF tedavisi gündemdedir. İntravitreal olarak göz içine ulaştırılan antikorlar VEGF'e bağlanarak retinal vasküler geçirgenliği artıncı etkisini engellemektedirler. İlk olarak yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) için kullanılmış ve ciddi fayda sağlanmıştır. İnhibisyonu yüksek afiniteli aptamerler ya da VEGF antikorları aracılığıyla olmaktadır.

VEGF aptamerleri: VEGF-165 izoformuna seçici olarak bağlanan bir ribonükleik asit aptameri olan pegaptanip sodyum, esas olarak yaş tip YBMD tedavisinde kullanılmakta olup yapılan randomize, sham kontrollü bir çalışmada DMÖ olan hastalara birinci yıl 0,3mg pegaptanib veya sham enjeksiyon 6 haftada bir (toplam 9 enjeksiyon) yapılmış, 18. haftadan itibaren ilave laser tedavisi uygulanmıştır. İkinci yılda gerektikçe 6 haftada bir intravitreal enjeksiyon tekrarlanmıştır. Sonuçta görme keskinliği sham grubuna göre anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur. DMÖ'de Pegaptanib sodyumun kullanıldığı randomize, çift kör, çok merkezli bir çalışmada ise 36 aylık takip sonunda görmede 10 harf artış oranı %34 ve 15 harf artış oranı %18 olarak bulunmuştur (165)

VEGF antikorları: Ranibizumab ve bevacizumab VEGF-A'ya karşı geliştirilen ve YBMD'de sıkça kullanılan antikorlardır. Pegaptanip sodyum'un aksine VEGF-A'nın tüm izoformlarına bağlanırlar. Ranizumab insan VEGF bağlayıcı özel Fab bölgesi olan monoklonal antikordur. FDA tarafından yaşa bağlı makula dejenerasyonunda kullanımı 2006 yılında onaylanmıştır.

Ranibizumab; 48 kilodalton büyüklüğünde küçük bir molekül olup retinaya penetrasyonu hızlıdır. Tavşanlarda 5 mg dozunda intravitreal uygulama sonrası vitreusta yarılanma ömrü 2,88 gün olarak rapor edilmiştir. Ayrıca sistemik dolaşımda tespit edilememiştir (166). VEGF antikorlarının DMÖ için kullanımı gündemde olup devam eden çalışmalarla dikkati çekmektedir. DMÖ'lü hastalarda intravitreal ranibizumab

eneksiyonunun uzun dönem sonuçlarının araştırıldığı RESOLVE (safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema) çalışmasında ranibizumab, sahte eneksiyonlarla karşılaştırılmış ve ranibizumabın tekrarlayan eneksiyonlarla DMÖ tedavisinde hem EİDGK artışı hemde SMK'da azalma açısından etkili olduğu bildirilmiştir (167). Chun ve arkadaşlarının çalışması bu konu üzerine yapılan ilk çalışmalardan olup Ranibizumab'ın göz içine 0,3 ve 0,5 mg dozlarında 10 hastaya uygulanmış ve DMÖ'nün azalarak görme keskinliğinin arttığı gösterilmiştir (31). Diğer bir faz 1 çalışmada 10 hastada 0,5 mg ranibizumabın intravitreal uygulanmasıyla 7 aylık süreçte görme keskinliği ve makula kalınlığında olumlu değişiklikler bildirilmiştir (168).

Bevacizumab; öncelikli olarak metastaz yapmış kolorektal kanser tedavisinde sistemik antianjiogenezis için FDA tarafından onaylanmıştır. Ranibizumab gibi VEGF'in bütün izoformlarına karşı etkili rekombinant insan monoklonal antikorudur. Yaşa bağlı makula dejenerasyonu ve diğer bazı retinal hastalıklarda endikasyon dışı olarak kullanılmaya devam etmektedir. Bevacizumab, 149 kilodalton ile Ranibizumab'a göre daha büyük molekül ağırlıklıdır. Bu sebeple retina katlarına penetrasyonu ranibizumaba göre daha yavaş olmaktadır. Ayrıca sistemik dolaşıma geçen ilaç daha yavaş metabolize edilebilmekte ve Ranibizumab'ın aksine az miktarda da olsa diğer gözde tespiti mümkün olmaktadır. Ancak özellikle maliyetinin az olması Bevacizumab'ın oküler neovasküler hastalıkların tedavisinde intravitreal uygulama olarak klinik yerini almasını sağlamıştır. DRCR.net çalışmasında DMÖ'ye yönelik intravitreal 1.25 mg ya da 2,5 mg Bevacizumab eneksiyonu yapılan hastalarda 3. ve 6. haftada başlangıca göre SMK'da %11 azalma sağladığı ve 24. ayda EİDGK, SMK ve DDMÖ olan hastalardaki FFA' daki iyileşme kıyaslandığında her iki grup arasında fark olmadığı bulunmuştur (169). Haritoglu ve arkadaşları 51 hastanın dahil olduğu ve önceki tedavilere cevap vermeyen kronik DMÖ serilerinde, 1,25 mg Bevacizumab eneksiyonu uygulamış ve 6. haftada %29, 12. haftada %26'lık EİDGK artışı ile makula ödeminde anlamlı azalma olduğunu bildirmişlerdir (28). Hastaların %70'inde ikinci eneksiyona ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir.

2.8.5.5. Cerrahi tedavi

Vitreoretinal arayüzdeki traksiyonel ve traksiyonel olmayan faktörlerin varlığının DMÖ patogenezinde rol oynadığı ve bu faktörlerin cerrahi olarak ortadan kaldırılmasının DMÖ iyileşmesini hızlandıracağı düşünülmektedir. Vitrektomi diyabetik hastalarda vitreus jeli içinde biriken vasküler geçirgenliği artıran VEGF gibi faktörlerin konsantrasyonlarını azaltır. Ayrıca iç retina katmanlarının oksijenizasyonu da daha iyi sağlanmış olur.

Vitrektomi sonrası vazokonstriksiyon ve makula ödeminde gerileme gözlemlenir (170). Arka hyaloid ve İLM'nin cerrahi olarak alınması da traksiyonel ve biyokimyasal yolların inhibisyonu aracılığıyla DMÖ iyileşmesinde yardımcıdır (171). Birçok çalışmada İLM'nin soyulmasının daha iyi bir anatomik ve fonksiyonel başarı sağladığı bildirilmiştir (172,173). Ayrıca makuladaki sert eksüdaların cerrahi eksizyonu denenmiş fakat etkili sonuçlar ortaya konamamıştır (174).

2.8.5.6. DMÖ tedavisinde gelecekteki tedavi seçenekleri

Hiperglisemi ile birlikte reaktif oksijen radikalleri ve İGSÜ artmakta, PKC ve VEGF aktivasyonu olmakta, glukozun aldoz redüktaz ile sorbitole dönüşümü artmaktadır. Farmakolojik tedavide de bu biyokimyasal değişiklikler hedeflenmektedir.

PKC inhibitörleri: Hiperglisemi endotel hücre geçirgenliğini arttıran PKC'nin fizyolojik aktivatörü olan diasilgliserolün'ün sentezini arttırarak makula ödemi gelişimine neden olur (175). Bununla birlikte Aiello ve arkadaşları VEGF'in vasküler geçirgenliği arttırdığını ve PKC izoformlarını aktive ettiğini, selektif PKC-beta inhibitörünün VEGF bağımlı yolları inhibe ettiğini ortaya koymuşlardır (105). Selektif PKC-beta inhibitörü ruboxistaurinin faz III çalışmalarda DMÖ tedavisindeki etkinliği gösterilmiş olup ileri araştırmalar devam etmektedir (121). PKC-DR çalışması 30 aylık takiplerde tedavinin DR 'deki ilerlemeyi durdurmadığını bildirmiştir (176).

Antioksidanlar: E vitamini kullanılarak diyabete bağlı vasküler fonksiyon bozukluğunun bir dereceye kadar önlenebileceği düşünülmektedir. Bu amaçla yapılan bir çalışmada retinopati bulguları olmayan veya başlangıç değişiklikler olan DM hastalarının 4 aylık yüksek doz E vitamini tedavisi ile retinal kan akım bozukluklarının geriye döndüğü gösterilmiştir (177).

Aldoz redüktaz ve ileri glikolizasyon son ürün inhibitörleri (İGSÜ): Glukozun sorbitole dönüşümünü sağlayan aldoz redüktaz enzim inhibisyonu üzerindeki çalışmalarda fayda saptanamamıştır (178). Ancak İGSÜ oluşumunu azaltan aminoguanidin'in deneysel çalışmalarda perisit kaybı ve mikroanevrizma oluşumunu azalttığı gösterilmiştir. Ancak retinopati ilerlemesini yavaşlatmasına rağmen anemiye neden olduğu da gösterilmiştir (179).

3. MATERYAL VE METOD

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina biriminde, Eylül 2011 ile Ocak 2013 tarihleri arasında DMÖ tanısı FFA ve OKT ile konulan ve DMÖ tedavisi için İVB enjeksiyonu uygulanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalardaki seröz maküla dekolman sıklığı belirlendi ve SMD bulunanlar (grup 1), SMD bulunmayanlar (grup 2) olarak hastalar iki gruba ayrıldı. Hastalara birer ay arayla 3 ardışık İVB enjeksiyonu uygulandı.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18 yaş üstü olması
- OKT ile ölçülen SMK'nın 250 µm üzerinde olması
- Son 4 ay içerisinde DR'ye yönelik herhangi bir tedavi almamış olması
- Daha önce vitrektomi cerrahisi geçirmemiş olması
- DR dışında başka bir oftalmolojik patolojinin olmaması
- OKT'de vitreoretinal traksiyon olmaması
- Glokom öyküsünün olmaması

Şeklinde belirlendi. Üveit, vitreomaküler traksiyon, RVDT, SRVT, epiretinal membran, YBMD gibi maküler ödem yapabilecek oküler patolojisi olan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya katılan tüm hastalara gözlerinin tedavi öncesi durumu, tedavi ile beklenen etki ve tedavinin uygulanış biçimi ile ilgili bilgi verildi. Tüm hastalardan yazılı onam belgeleri alındı. Hastalar en az 6 ay takip edildi

Bütün hastalara İVB enjeksiyonu öncesinde tam oftalmolojik muayene yapıldı. ETDRS eşelinde görme keskinlikleri belirlendi ve Goldmann aplanasyon tonometrisi ile GİB ölçümü yapıldı. Slit lamba biomikroskopik ön segment muayeneleri yapıldı. Arka segment, +90 Dioptri lens kullanılarak biomikroskopik indirek oftalmoskopi ile incelendi ve bulgular kaydedildi. Tüm hastaların İVB enjeksiyonu öncesi OKT (Heidelberg Spectralis OCT, USA) ile SMK değerleri ölçüldü. Takip muayenelerinde EİDGK, GİB, SMK ölçümleri yapıldı. Farmakolojik pupil dilatasyonu %0,5 tropikamid (%0,5 Tropamid, Bilim ilaç, Türkiye) damla ile yapıldı. Bütün hastalara antekubital venden 5 ml %10'luk sodyum flöreseinin bolus şeklinde intravenöz enjeksiyonu yapıldı. İnjektasyonu takiben gözlerden prearteryel, arteryel, arteryovenöz ve venöz aşamaları gösteren FFA (Zeiss FF450 fundus kamerayla bağlantılı dijital sistemle; Visupac 2 programıyla) görüntüleri alındı. Ayrıca 10. dakikaya uzanan geç dönem görüntüleri de alındı. Tüm gözlere ait

görüntülerde flöresein kaçağına neden olan odaklar ve kaçağın yaygınlığı erken ve geç evrelerde incelenerek, klinik olarak konulan diffüz ödem tanıları desteklendi. Özellikle sızdıran mikroanevrizmalar ve genişlemiş, kapillerlerin yerleri fokal tedavi için tespit edildi. Bunun yanı sıra makula iskemisi de değerlendirilerek, iskemik makülopatisi olan olgular çalışmadan çıkarıldı. FFA sonucuna göre neovaskülarizasyonları olanlar proliferatif olmayanlar nonproliferatif olarak değerlendirildi. Hastalardaki SMD sıklığı tespit edilerek DMÖ durumuna göre intravireal bevacizumab (Altuzan, Roche, Switzerland) enjeksiyonu uygulandı.

İntravitreal enjeksiyonları uygulama yöntemi: İntravitreal enjeksiyonlar ameliyathanede, tam steril şartlar altında yapıldı. Enjeksiyon öncesi anestezi olarak topikal % 0,5 proparakain hidroklorid (Alcain, Alcon, Switzerland) damlatıldı. Daha sonra %5'lik povidone iodine konjonktivaya damlatıldı ve en az 3 dk beklendi. Bu sırada cilt antisepsisi yapıldı ve uygulama bölgesi steril örtü ile örtüldü. Blefarostat takıldı. Enjeksiyonlar superotemporal kadrandan, psödo-fakik gözlerde limbustan 3,5 mm geriden, fakik gözlerde ise limbustan 4 mm geriden 27 gauge'luk insülin enjektörü ile 1,25 mg/0.05 ml bevacizumab (Altuzan, Roche, Switzerland) intravitreal olarak uygulandı. Enjeksiyon sonrası iğne geri çekildikten hemen sonra ilacın veya vitreusun geri sızmasını önlemek için enjeksiyon noktasına pamuk uçlu aplikatör ile hafifçe kısa süreli basınç uygulandı. Enjeksiyon sonrası 1 hafta boyunca günde 8 kez kullanmak üzere topikal antibiyotik damla önerildi ve göz antibiyotikli pomadla kapatıldı. Hastalar postoperatif 1. gün, 1. ay, 2. ay, 3. ay ve sonrasında aylık olarak kontrollere çağrıldı. Bu dönemlerde hastalar tam oftalmolojik muayeneden geçirildi. EİDGK, GİB değerleri, makula ödeminin düzeyi ölçülerek kaydedildi. SMK'nın tespiti için enjeksiyondan sonra 1. , 3. ve 6. aylarda hastalara OKT çekildi. GİB 21mmHg'nın üzerinde olanlara medikal tedavi uygulandı. Tedavide β -bloker + karbonik anhidraz inhibitörü verilerek hastaların GİB kontrol altına alındı. Ek cerrahi tedavi gerekmedi. Bu çalışmada SMD varlığının makulada ödemi olan hastalardaki prognostik etkisi değerlendirilmiştir.

İstatistiksel Analiz: Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ve frekans veriler ise sayı (%) ile ifade edildi. İstatistiksel analizlerde tüm ölçümsel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Veriler normal dağılıma uymadığı için grup içi çok sayıda tekrarlayan ölçümlerin karşılaştırılmasında "Friedman Testi" kullanıldı. Friedman testinde anlamlı çıkan değerlerin ikili karşılaştırılmasında ise Bonferonni düzeltmeli "Mann-Whitney U" testi

kullanıldı. Kategorilerin karşılaştırılması için ki-kare testi kullanıldı. p değerinin 0,05'ten küçük olduğu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya yaşları 44 ile 78 arasında değişmekte olan, 32 (%40,5) erkek ve 47 (%59,5) kadın olmak üzere toplam 79 hasta dahil edildi. Hastalardaki maküler ödeme eşlik eden SMD sıklığı belirlenip SMD bulunanlar grup 1, SMD bulunmayanlar grup 2 olarak 2 gruba ayrıldı. Grup 1'deki hasta sayısı 33, grup 2'deki hasta sayısı 46 idi. Kadın oranı grup 1 ve grup 2'de sırasıyla %80,2, %50, erkek oranı ise sırasıyla %20,64, %50 idi. İki grup arasında kadın cinsiyet bakımından fark yokken erkek sayısı bakımından iki grup arasında anlamlı farklılık vardı. Hastaların yaş ortalamaları, grup 1 ve grup 2'de sırasıyla $60,61 \pm 7,74$ yıl , $61,54 \pm 8,10$ yıl idi. Grup 1 ve 2 arasında hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,60$), (tablo 1).

Çalışmaya alınan gözlerin 30'unda NPDR, 49'unda ise PDR mevcuttu. PDR'li hasta sayısı grup 1'de 12, grup 2'de 18 iken, NPDR'li hasta sayısı grup 1'de 21, grup 2'de 28 idi. Gruplar arasında diyabet evresi bakımından anlamlı farklılık yoktu ($p=0,80$), tablo 1).

Grup 1'deki hastaların 17'sinde, grup 2'deki hastaların ise 22'sinde ek hastalık olarak hipertansiyon (HT) mevcuttu ($p=0,95$). Grup 1'de HT süresi $8,76 \pm 5,86$ yıl, grup 2'de ise $10,32 \pm 5,41$ yıl'dı İki grup arasında hipertansiyon süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,39$).

Tüm gözlere kontrol muayenesine göre 1 ay ara ile 1,25 mg/0,05 ml İVB enjeksiyonu uygulandı. Tüm hastaların ortalama enjeksiyon sayısı $4,25 \pm 0,967$ (3-7) idi. Grup 1'deki enjeksiyon sayısı $4,27 \pm 1,069$ iken grup 2'de $4,24 \pm 0,899$ idi. Gruplar arasında uygulanan enjeksiyon sayıları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,88$), (tablo 1)

Hastaların DM süreleri Grup 1'de $14,33 \pm 6,81$ yıl, Grup 2'de $13,74 \pm 4,84$ yıl idi. İki grup arasında DM süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,65$) (tablo 1).

Tablo 1. Hastaların demografik özelliklerinin seröz maküler dekolman ile ilişkisi.

Özellik	Grup 1 (n:33)	Grup 2 (n:46)	P
Cinsiyet (E/K)	8 / 25	23 /23	0,04
Yaş (Yıl)	60,61±7,74	61,54±8,10	0,60
DRP	Proliferatif	12	0,80
	Nonproliferatif	21	
Hipertansif hasta	17	22	0,95
Hipersiyon süresi (yıl)	8,76 ± 5.86	10,32 ± 5,41	0,39
Enjeksiyon	4,27±1,06	4,24±0,89	0,88
DM süresi (yıl)	14,33±6,81	13,74±4,84	0,65

Hastaların görme değerlendirmesinde; enjeksiyon öncesi ortalama EİDGK grup 1’ de $0,85 \pm 0,39$ logMAR olup enjeksiyonu takiben ortalama EİDGK 1. ayda $0,81 \pm 0,38$ logMAR, 3. ayda $0,88 \pm 0,34$ logMAR ve 6. ayda $0,84 \pm 0,34$ idi. Grup 2’de ise enjeksiyondan önce ortalama EİDGK $0,86 \pm 0,44$ logMAR olup enjeksiyonu takiben ortalama EİDGK 1. ayda $0,86 \pm 0,46$ logMAR, 3.ayda $0,90 \pm 0,39$ logMAR ve 6.ayda $0,86 \pm 0,37$ logMAR idi (tablo 2). İki grup arasında görme keskinlikleri bakımından hiçbir ölçümde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 2. Grup 1 ve Grup 2 en iyi düzeltilmiş görme keskinlikliği (EİDGK)

EİDGK (LogMAR)	Grup 1 (n:33)	Grup 2 (n:46)	p değeri
Tedavi Öncesi	$0,85 \pm 0,39$	$0,86 \pm 0,44$	0,89
1. ay	$0,81 \pm 0,38$	$0,86 \pm 0,46$	0,78
3. ay	$0,88 \pm 0,34$	$0,90 \pm 0,39$	0,61
6. ay	$0,84 \pm 0,34$	$0,86 \pm 0,37$	0,92
İlk ve son ölçüm farkı	$0,00 \pm 0,38$	$0,00 \pm 0,38$	0,79

Makula kalınlığının OKT ile değerlendirilmesinde; enjeksiyon öncesi ortalama makula kalınlığı grup 1’de $570,21 \pm 129,56$ µm olup enjeksiyonu takiben 1. ayda $444,33 \pm 99,24$ µm, 3. ayda $431,58 \pm 98,01$ µm ve 6. ayda $399,15 \pm 86,01$ µm idi. Grup 2’nin

makula kalınlığı ölçümleri, enjeksiyon öncesi ortalama $519,78 \pm 117,25$ μm olup enjeksiyonu takiben 1. ayda $449,33 \pm 107,67$ μm , 3. ayda $452,07 \pm 109,45$ μm ve 6. ayda $400,83 \pm 101,55$ μm idi (tablo 3). Grupların makula kalınlığı açısından ortalamaları karşılaştırıldığında SMD bulunan hastalarda SMK'daki azalma SMD bulunmayanlara göre daha anlamlıydı.

Tablo 3. Gruplardaki Santral maküler kalınlık (SMK) değişimleri

SMK (μm)	Grup 1 (n:33)	Grup 2 (n:46)	p değeri
Tedavi öncesi SMK	$570,21 \pm 129,56$	$519,78 \pm 117,25$	0,75
1. ay SMK	$444,33 \pm 99,24$	$449,33 \pm 107,67$	0,83
3. ay SMK	$431,58 \pm 98,01$	$452,07 \pm 109,45$	0,39
6. ay SMK	$399,15 \pm 86,01$	$400,83 \pm 101,55$	0,93
SMK son-ilk farkı	$138,63 \pm 123,83$	$67,71 \pm 134,03$	0,01

Hastaların tüm muayenelerinde ölçülen GİB değerleri grup 1'de; tedavi öncesi $17,30 \pm 2,72$ mmHg, 1. ay $18,42 \pm 3,28$ mmHg, 3. ay $18,82 \pm 3,17$ mmHg, 6. ay $19,09 \pm 3,17$ mmHg idi. Grup 2'de; tedavi öncesi $17,52 \pm 2,61$ mmHg, 1. ay $18,54 \pm 3,16$ mmHg, 3. ay $19,24 \pm 3,26$ mmHg, 6. ay $19,50 \pm 2,95$ mmHg idi. İki grup arasında hiçbir muayenede ölçülen GİB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tedavi öncesi $p=0,71$, 1. ay $p=0,87$, 3. ay $p=0,56$, 6. ay $p=0,55$), (tablo 4).

Tablo 4. Gruplardaki Göz içi basıncı (GİB) değerleri

GİB (mmHg)	Grup 1 (n:33)	Grup 2 (n:46)	p değeri
Tedavi öncesi	$17,30 \pm 2,72$	$17,52 \pm 2,61$	0,71
1. ay	$18,42 \pm 3,28$	$18,54 \pm 3,16$	0,87
3. ay	$18,82 \pm 3,17$	$19,24 \pm 3,26$	0,56
6. ay	$19,09 \pm 3,17$	$19,50 \pm 2,95$	0,55

Tüm hastalardaki tedavi öncesi EİDGK $0,85 \pm 0,42$ logMAR, son muayenedeki EİDGK $0,85 \pm 0,35$ logMAR olup iki değer arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,86$), (tablo 5).

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların tedavi öncesi ortalama SMK değeri $540,85 \pm 124,27 \mu\text{m}$, 6. ayda ölçülen SMK değeri $400,13 \pm 94,79 \mu\text{m}$ olup iki değer arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$), (tablo 5).

Tüm hastaların tedavi öncesi GİB değeri $17,43 \pm 2,64 \text{ mmHg}$, 6. ayda ölçülen GİB değeri $19,33 \pm 3,03 \text{ mmHg}$ idi. Bu iki değer arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$), (tablo 5).

Tablo 5. Tüm hastalardaki ($n=79$) tedavi öncesi ve 6. ay en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), santral maküler kalınlık (SMK), göz içi basıncı (GİB) değerlerinin karşılaştırılması.

	Tedavi öncesi	6. ay	p değeri
EİDGK	$0,85 \pm 0,42$	$0,85 \pm 0,35$	0, 86
SMK	$540,85 \pm 124,27$	$400,13 \pm 94,79$	$p < 0,001$
GİB	$17,43 \pm 2,64$	$19,33 \pm 3,03$	$p < 0,001$

5. TARTIŞMA

Diyabetik maküler ödem diyabetik hastalarda görme kaybının en sık nedenidir. Fokal makula ödemi mikroanevrizmalardan veya dilate kapillerlerden sızıntıyla beraber sıklıkla lipoprotein eksudalarla oluşur. Artan vasküler geçirgenlik nedeniyle, retinal kapillerlerden intraretinal ve subretinal mesafelere olan sızıntı sonucu DMÖ ortaya çıkmaktadır. Günümüzde diyabetik makülopati SMD nedenlerinin başında gelmektedir. DMÖ'nün OKT ile tespit edilebilen alt tiplerinden olan SMD damar sızıntısı sonucu oluşan makula altında seröz nitelikte olduğu düşünülen sıvı birikimidir. Literatürde ilk defa optik pit makülopatisi için kullanılmıştır (180). Daha önceleri atlanan bu küçük dekolmanlar OCT'nin kullanıma girmesi ile tanınır hale gelmiştir. Otani ve ark. tarafından 1999'da yayınlanan ve DMÖ'de OKT bulgularının incelendiği çalışmada olguların yaklaşık %15'inde SMD bulunduğu tesbit edilmiştir (181). 2005'te yayınlanan daha yüksek çözünürlüklü bir OCT cihazı kullanılarak yapılan çalışmada diyabetik KMÖ teşhisi konmuş olguların %46'sında SMD tespit edilmiştir (182). Bizim çalışmamızda ise SMD sıklığı bu çalışmaya benzer olarak %42 bulunmuştur. Olguların çok büyük bir kısmında seröz makula dekolmanına kistoid makula ödemi eşlik etmektedir. Bu nedenle iki patoloji arasında ilişki kurulmaya çalışılmış ve retina içinde biriken kistik sıvının retina altına sızarak dekolmana neden olduğu düşünülmüştür. Turgut ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise HbA1c seviyesi ile SMD varlığı arasında ilişki olduğu tespit edilmiş ve bu ilişkinin diyabetin kötü kontrolüne ve kronik seyrine bağlı olabileceği düşünülerek retina pigment epitelinin diyabete bağlı olarak bozulmasının retina altı sıvı birikimine neden olabileceği iddia edilmiştir (183). Bu sızıntı mikroanevrizmalardan kaynaklandığında sınırlı bölgeleri, kan-retina bariyerindeki yaygın bozulmadan kaynaklandığında ise daha geniş alanları etkileyebilmektedir (184,185).

DMÖ tedavisi için çeşitli yöntemler araştırılsa da şu ana kadar DMÖ'ye bağlı görme kaybını azaltacağı kanıtlanan tedaviler, ETDRS (186) çalışmasında gösterildiği gibi lazer fotokoagülasyon, Diyabet kontrolü ve komplikasyonları çalışmasında gösterildiği gibi sıkı kan şekeri kontrolü ve UKPDS çalışmasında gösterildiği gibi kan basıncı kontrolüdür (187,188). Fokal ödemlerde lazer fotokoagülasyon tedavisinin etkinliği gösterilmişse de diffüz diyabetik maküler ödemde lazer fotokoagülasyon tedavisinin prognozunu iyi olmadığını belirten yayınlar vardır (189,190). DDMÖ'de önerilen grid lazer tedavisi olguların % 15'inde yetersiz kalmaktadır. Şiddetli kapiller kayıpla ilişkili

DMÖ'ye sahip gözlerde ise maküler fotokoagülasyonun daha az faydalı olacağı gösterilmiştir (191). Bu hastalarda DMÖ tedavisinde intravitreal anti-VEGF ajanlar uygun bir yaklaşım olarak görülmektedir. DMÖ'de IL-6 ve VEGF'in intravitreal konsantrasyonunun arttığı bulunmuştur. Kortikosteroidler KRB'deki stabilizasyon etkisinin yanında antienflamatuar etki ve VEGF düzeylerini azaltarak DMÖ'de etkili olurlar. Aynı zamanda insan kaynaklı monoklonal anti-VEGF antikoru olan bevacizumab'ın intravitreal enjeksiyonunun DMÖ'yü azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (191). VEGF endotel hücrelerine spesifik mitojen ve anjiogenik ajandır. VEGF vasküler permeabilite faktörü olarak bilinir ki, bu etkisini tight junction (sıkı bağlantı) proteinlerinin fosforilasyonunu arttırıp, retinal damarların permeabilitesini arttırarak gösterir (191). Fokal maküla ödemi vakaları laser fotokoagülasyonu ile büyük oranda kontrol altına alınabilmekte, fakat diffüz maküla ödemi bulunan gözler bu tedaviye çoğu kez direnç göstermektedir. Bu çalışmada DMÖ'lü hastalarda 3 doz ardarda ve sonrasında gerektiğinde yapılan tek dozluk İVB enjeksiyonlarının EİDGK, SMK ve GİB üzerine etkilerini ve SMD varlığının bu etki üzerindeki rolünü araştırmak amaçlanmıştır. SMD olsun olmasın İVB enjeksiyonu ile hastaların EİDGK'de hiç bir dönemde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Böylece çalışmamızda SMD olsun olmasın İVB enjeksiyonu ile maküler ödemde anlamlı düşüş gözlenmiştir. Ayrıca SMK değerindeki düşme SMD olan grupta daha fazla olup bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu veri SMD varlığında DMÖ'nün daha iyi prognoza sahip olduğunu göstermekle birlikte bu konuda katılımcı sayısı daha fazla ve daha uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu durum SMD olan gözlerde VEGF düzeyinin daha yüksek olduğunu düşündürebilir. Belki de SMD olan gözlerde İVB VEGF reseptörleri tarafından daha çok bağlanılabiliyordur. Bu durumu doğrulamak için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca çalışmamızda SMK değerinde anlamlı düşüş olmakla beraber EİDGK'de anlamlı değişiklik görülmemiştir. Bu durum çalışmadaki hastaların ilk SMK değerlerinin 500 µm üzerinde ve tedavi ile bile hala 400 µm civarında olması ilaveten hastaların sosyokültürel ve ekonomik düzeyleri de iyi olmadığından bu yüksek SMK değerleriyle uzun süre tedavisiz kalmış olmaları ile açıklanabilir. Arevalo ve arkadaşlarının DMÖ olan 82 gözü kapsayan çalışmalarında, 1,25-2,5mg intravitreal bevacizumab uygulanmış, hastaların enjeksiyon öncesi ve sonrası ETDRS kartlarıyla EİDGK, OCT ölçümleri, FFA, oftalmoskopik muayeneleri yapılarak sonuçlar not edilmiştir. Hastalar ortalama 12,7 hafta takip edilmiş, 7 göze ikinci enjeksiyon gerekmiş, EİDGK enjeksiyon öncesi ortalama 0,83 logMAR iken takip süresi sonunda ortalama 0,59 logMAR düzeyine çıkmış ve değişimi istatistiksel olarak anlamlı

saptamışlardır (152). Bizim çalışmamızda ise anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Çalışmamızdaki hastaların tedavi öncesi EİDGK bu çalışmaya göre çok düşüktür. Bu da SMK değerinin uzun süre yüksek olması ve hastanın görme düzeyi ancak bu derece düşük iken tedavi için başvurduğunu gösteriyor. Kimyon S ve arkadaşlarının 31 DMÖ hastasıyla yaptıkları çalışmada hastalar maküler ödem tipine göre diffüz maküler ödem + subretinal sıvı (SRS) ve KMÖ + subretinal sıvı (SRS) olan hastalar şeklinde iki gruba ayrılmış ve diffüz maküler ödem+SRS olan hastaların takip sonundaki görme keskinliği, KMÖ+SRS'sı olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla bulmuştur (192). Bizim çalışmamızda görme keskinliğinde değişiklik saptanmamıştır. Roh MI ve arkadaşlarının yaptığı 56 gözün dahil edildiği çalışmada DMÖ'nün OKT bulgularına göre İVB enjeksiyonu sonrasında görme keskinliği değerlendirilmiştir. Diffüz ve KMÖ olarak iki gruba ayrılan hastalardan KMÖ olan grupta İVB enjeksiyonu sonrasında görme keskinliği ve SMK'da diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha belirgin düzelme sağlandığı görülmüştür (167). L Paccola ve ark. yaptıkları bir çalışmada dirençli DMÖ tedavisinde İVB ve İVTA enjeksiyonunu karşılaştırmışlardır. 1. gruba 1,5 mg bevacizumab enjeksiyonu, 2. gruba 4 mg triamsinolon enjeksiyonu yapılmış olup 4 haftalık takiplerinde enjeksiyon öncesine göre 1. ayda iki grupta da görme keskinliğinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptamışlardır (193). Öncel, KAMÖ olan 23 hastalık çalışmasında, 13 hastaya 1,25 mg bevacizumab intravitreal uygulamış, 10 hastaya 2 haftada 2-3 infüzyon olmak üzere 5mg/kg intravenöz bevacizumab enjeksiyonu uygulamıştır. Hastalar ortalama 16 hafta takip edilmiş, tedavi öncesi ve sonrası ETDRS görme keskinlikleri, oftalmolojik muayeneleri, OCT ve FFA incelemeleri yapılmış ve tedaviden bir ay sonra SMK intravitreal enjeksiyon grubunda 165 µm, sistemik enjeksiyon grubunda 130 µm azaldığı bildirilmiştir (194). Sobacı ve arkadaşları tarafından yapılan, DMÖ tedavisinde GLF, İVTA ve İVB'nin etkinliğinin kıyaslandığı retrospektif çalışmada 126 hastanın 126 gözüne ait dosyalar taranmış ve bu hastalara ait 12 aylık sonuçlar yayınlanmıştır. Bu çalışmada DMÖ tedavisi için GLF tedavisi uygulanan grupta ilk 3 aylık süreçte görmede belirgin bir değişiklik olmamış 12 ayda ise minimal bir azalma gözlenmiştir. Üçüncü aydaki kontrollerde GK'de İVTA ve İVB grubunda ise minimal bir artış olmuş fakat 12 aylık sonuç görme değerlendirildiğinde ise GLF, İVTA ve İVB grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (195). Bizim çalışmamızda EİDGK'de tedavi öncesine göre hiç bir kontrolde anlamlı değişiklik olmazken SMK'da tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde düşüş bulunmuştur. Yaşlı diyabetik hastalarda genç hastalara kıyasla, tanı konulduktan sonra daha kısa sürede ve daha şiddetli DMÖ gelişme

riski olduğu bilinmektedir (56). Bu nedenle tedaviye verilen cevabında ileri yaş grubundaki hastalarda daha az olabileceği tahmin edilmektedir. Bununla birlikte bir teoriye göre ise DM'nin daha ağır seyrettiği olgularda komplikasyonlar daha erken yaşlarda ortaya çıkmakta ve bunlara bağlı mortalite riski artarak daha erken yaşlarda ölüm meydana gelmektedir. DM süresi DR gelişimi için bilinen kesin risk faktörlerinden bir tanesi olup DM süresi arttıkça diyabetik makulopati artmaktadır (41). Bizim çalışmamızda DM süresinin SMD üzerine etkisi yoktur. Bu hem DMÖ gelişim riskinde artış hemde tedaviye verilen cevabın yetersiz olmasına neden olabilecektir. Hafif NPDR'li hastaların %3'ünde makula ödemi izlenirken, orta ve ağır nonproliferatif evrede bu oran %38, PDR evresinde %71'e ulaşmaktadır (13). Haritoglu ve ark. daha önce uygulanan tedavilere cevap vermemiş olan 51 kronik DMÖ bulunan hastaya 1,25mg dozunda İVB enjeksiyonu uygulamışlar ve hastaları 6-12 hafta arasında takip etmişlerdir ve sırasıyla %29 ve %26 oranında 3 sıra ve üstü artış bildirmişlerdir. Tedavi öncesi 501 µm olan ortalama SMK değeri 6. haftada 416 µm, 12. haftada ise 377 µm değerine düşmüştür. Bu çalışma göstermiştir ki diğer yöntemlere dirençli olan DMÖ olgularında bevacizumab enjeksiyonu ile kısa dönemde yararlı sonuçlar elde edilmektedir. Yine bu çalışmada %70 hastada 2. enjeksiyona ihtiyaç duyulmuştur (28). Bizim çalışmamızda ise ardışık birer ay arayla 3 doz ve sonra gerektiğinde İVB enjeksiyonu yapılmıştır. Tüm hastalarda 3. enjeksiyondan sonraki aylarda da enjeksiyon gerekli görülmüştür. Pan-American Collaborative Retina Study (PACORES) çalışma grubunun son zamanlarda yayınladığı çalışmada İVB enjeksiyonundan bir ay sonra DMÖ'de dramatik bir azalma görülmüş ve bu değerlerin 6 aya kadar korunduğu bildirilmiştir (196). Bizim çalışmamızda tedavi sonrası 1. ayda SMK'da anlamlı düşüş izlenmezken tedavi öncesine göre son ölçümde anlamlı düşüş izlenmiştir. Paccola ve arkadaşları dirençli DMÖ olan 26 olguluk çalışmada 1,25 mg İVB ile 4 mg İVTA enjeksiyonlarının 24 haftalık takipleri karşılaştırılmıştır. İVTA enjeksiyonu yapılan grupta 4, 8, 12 ve 24.haftalarda SMK İVB grubuna göre belirgin düşmüştür. EIDGK ise 8 ve 12.haftalarda yine İVTA grubunda İVB grubuna göre anlamlı yükselmistir (193). Bu çalışmada İVTA enjeksiyonu ile sağlanan yapısal ve işlevsel kazancın İVB enjeksiyonuna göre daha iyi olduğu ortaya konmakla beraber İVTA kullanımını sınırlayan GİB artışı da ortaya konmuştur. Good TJ ve arkadaşlarının yaptığı, YBMD nedeniyle anti-VEGF tedavisi almış 215 gözün retrospektif olarak incelendiği çalışmada anti-VEGF enjeksiyonu ile GİB ilişkisi değerlendirilmiştir. Bevacizumab enjeksiyonu yapılan hastaların %9,9'unda uzun süreli GİB yükselmesi tespit edilirken, ranibizumab enjeksiyonu yapılan hastaların %3,1'inde uzun süreli GİB yükselmesi tespit edilmiş ve

intravitreal anti-VEGF tedavisi sonrası önemli oranda GİB yükselmesi görüldüğü belirtilmiştir (197). Bizim çalışmamızda her iki grupta da yani SMD olsun olmasın tedavi öncesine göre İVB enjeksiyonu ile GİB’de anlamlı artış görülmüştür. Ayrıca DMÖ de ortaya çıkan VEGF dışındaki inflamatuvar mediatörlerin İVB enjeksiyonu sonrası azalan VEGF düzeyleriyle artmasına bağlanabilir. Çalışmamızda bayan sayısı iki grupta da benzer iken erkek sayısının SMD bulunan grupta daha az olduğu görüldü. Erkek sayısı bakımından iki grup arasındaa istatistiksel olarak sınırda anlamlı fark SMD bulunmayan grup lehine vardı. Bevacizumab ile ilişkili sistemik yan etkiler gastrointestinal sistem kanaması ve perforasyonu, yara iyileşmesinde gecikme, arteriyel tromboemboli, hipertansiyon, proteinüri, halsizlik, lökosit sayısında azalma gibi etkiler bulunmaktadır. Bu çalışmada hastalarda böyle herhangi bir yan etki görülmemiştir. İntravenöz kullanımda bu yan etkilerden söz edilmesine rağmen vitreus içine 1 mg bevacizumab enjekte edildiğinde sistemik bevacizumab düzeylerinin herhangi bir ciddi istenmeyen olaya yol açmaya yetecek kadar olması olası görünmemektedir.

Bevacizumabın oküler komplikasyonlarından birisi iskemik koryokapiller ve retinal değişikliklere yol açabilmesidir. Soliman ve ark. DDMÖ olan 10 hastanın 10 gözünü incelemişler ve 2 gözde 3. İVB enjeksiyonunu takiben retinal damarlarda vazokonstriksiyon tespit etmişlerdir (198). Kim ve ark. ise intravitreal bevacizumab enjeksiyonundan 3 hafta sonra, perfüze santral ven oklüzyonunda iskemik santral ven oklüzyonuna dönüşüm bildirmişlerdir (199).

Yine Lee ve ark. proliferatif DR’si olan bir hastada Pars Plana Vitrektomi (PPV)’ye ek olarak intravitreal bevacizumab enjeksiyonundan bir hafta sonra oluşan yaygın retinal hemoraji bildirmişlerdir (200). Bunu İVB’nin retinada iskemik hasar ve kanamalara yol açmasına bağlamışlardır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda DMÖ'ye eşlik eden SMD sıklığı %42 olarak belirlendi. DMÖ tedavisinde SMD olsun olmasın 1,25 mg/ 0,05 ml İVB enjeksiyonu görme keskinliği üzerinde anlamlı değişiklik yapmamıştır. SMD mevcudiyeti tedavi gereksinimini arttırmamaktadır. İVB enjeksiyonu ile SMD'li hastalarda beklenildiği üzere daha fazla SMK azalması saptanmıştır.

İVB enjeksiyonu tedavisi ile tüm hastalarda GİB artışı başlangıca göre anlamlı olarak artmakla beraber bu artış klinik olarak fazla anlam taşımamaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011 ;94(3):311-21.
2. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tütüncü Y, Sargin M, Dinççag N, Karsidag K, Kalaça S, Ozcan C, King H. Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II) , 2010 ,47.Ulusal Diyabet Kongresi.
3. Garber AJ. Diabetes Mellitus “internal medicine” Editor: Stein JH MosbyYear. Book St. Louis, Missouri. 1994; 1391-92. Davidson J K. Clinical Diabetes Mellitus, Diabetic Eye Disease, Thime Medical Publishers. 1991; 427-444.
4. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984; 91(12):1464-1474.
5. Moss SE, Klein R, Klein BE. The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 1998; 105(6):998-1003.
6. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984; 102(4):520-526.
7. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol* 1984; 102(4):527-532.
8. Tağ A, Bayraktar MZ, Erdem U, Sobacı G, Uçar M. Diyabetik hastalarda retinopati sıklığı ve risk faktörleri. *Gülhane Tıp Dergisi* 2005; 47: 164-174
9. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991; 98(5 Suppl):766-785.
10. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1981; 88(7):583-600.

11. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Arch Ophthalmol 1985; 103: 1796-806.
12. Stephen J. Ryan. Nonproliferative diabetic retinopathy. In: Emily Y. Chew, Fredrick L. Ferris III, eds. Retina, 4th ed. New York: Mosby, Elsevier Inc. 2006; v. 2. chap. 67.
13. Bresnick GH. Diabetic macular edema. A review. Ophthalmology 1986; 93(7):989-997.
14. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2002 Sep;25(9):1551-6. Ophthalmology. 2009 Mar;116(3):497-503.
15. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV The long-term incidence of macular edema. Ophthalmology 1995; 102:7-16
16. Anteliff RJ, Marshall J. The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy. Semin Ophthalmol 1999, 14: 223-232.
17. Ohashi H, Oh H, Nishiwaki H, Nonaka A, Takagi H. Delayed absorption of macular edema accompanying serous retinal detachment after grid laser treatment in patients with branch retinal vein occlusion. Ophthalmol 2004; 111: 2050-2056.
18. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med 1993; 329(14):977-986.
19. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998; 352(9131):837-853.
20. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Arch Ophthalmol 1985; 103(12):1796-1806.
21. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Arch Ophthalmol 1985;103:1796-1806.

22. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1987; 4(7):761-774.
23. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report no. 19. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1144-55.
24. Jonas JB, Sofker A. Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2001;132:425-7.
25. Audren F, Lecleire-Collet A, Erginay A. Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema: phase 2 trial comparing 4 mg vs 2 mg. *Am J Ophthalmol* 2006;142:794-9.
26. Sutter FK, Simpson JM, Gillies MC. Intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema that persists after laser treatment: three-month efficacy and safety results of a prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled clinical trial. *Korean J Ophthalmol* Vol. 25, o.3, 2011
27. Karacorlu M, Ozdemir H, Karacorlu S. Intravitreal triamcinolone as a primary therapy in diabetic macular oedema. *Eye (Lond)* 2005;19: 382-6.
28. Haritoglou C, Kook D, Neubauer A. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2006;26: 999-1005.
29. Arevalo JF, Fromow-Guerra J, Quiroz-Mercado H, et al. Primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6-month follow-up. *Ophthalmology* 2007;114:743-750.
30. Cunningham ET Jr, Adamis AP, Altaweel M, et al. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005;112:1747-57.
31. Chun DW, Heier JS, Topping TM, et al. A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2006;113:1706-12.
32. Massin P, Audren F, Haouchine B, Erginay A, Bergmann JF, Benosman R, Caulin C, Gaudric A. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic diffuse macular edema:

- preliminary results of a prospective controlled trial. *Ophthalmology* 2004; 111(2):218-224; discussion 224-215.
33. Audren F, Erginay A, Haouchine B, Benosman R, Conrath J, Bergmann JF, Gaudric A, Massin P. Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular oedema: 6-month results of a prospective controlled trial. *Acta Ophthalmol Scand* 2006; 84(5):624-630.
 34. Patel JI, Hykin PG, Schadt M, Luong V, Fitzke F, Gregor ZJ. Pars plana vitrectomy with and without peeling of the inner limiting membrane for diabetic macular edema. *Retina* 2006; 26(1):5-13.
 35. Stolba U, Binder S, Gruber D, Krebs I, Aggermann T, Neumaier B. Vitrectomy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2005; 140(2):295-301.
 36. Higuchi A, Ogata N, Jo N, Wada M, Matsumura M. Pars plana vitrectomy with removal of posterior hyaloid face in treatment of refractory diabetic macular edema resistant to triamcinolone acetonide. *Jpn J Ophthalmol* 2006; 50(6):529-531.
 37. Jean B, Frohn A, Thiel HJ. Laser scanning in ophthalmology *Fortschr Ophthalmol*. 1990; 87(2): 158-67.
 38. Schneider U, Kuck H, Inhoffen W, Kreissig I. Fundus-controlled microperimetry with the scanning laser ophthalmoscope in macular diseases. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1993 ;203(3):212-8.
 39. Kahn SE, Prigeon RL, Schwartz RS, Fujimoto WY, Knopp RH, Brunzell JD, Porte D, Jr. Obesity, body fat distribution, insulin sensitivity and Islet beta-cell function as explanations for metabolic diversity. *J Nutr* 2001; 31(2):354S-360S.
 40. Songer TJ, Zimmet PZ. Epidemiology of type II diabetes: an international perspective. *Pharmacoeconomics* 1995; 8 Suppl 1:1-11.
 41. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology* 1998; 105:1801-1815.
 42. Olsen BS, Sjolie A, Hougaard P, Johannesen J, Borch-Johnsen K, Marinelli K, horsteinsson B, Pramming S, Mortensen HB. A 6-year nationwide cohort study of glycaemic control in young people with type 1 diabetes. Risk markers for the development of retinopathy, nephropathy and neuropathy. Danish Study Group of Diabetes in Childhood. *J Diabetes Complications* 2000; 14(6):295-300.

43. Van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD, Polak BC. Blood pressure, lipids, and obesity are associated with retinopathy: the hoorn study. *Diabetes Care* 2002; 25(8):1320-1325.
44. Klein BE, Moss SE, Klein R. Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1990; 13(1):34-40.
45. Cruickshanks KJ, Ritter LL, Klein R, Moss SE. The association of microalbuminuria with diabetic retinopathy. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1993; 100(6):862-867.
46. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE, Matthews DR. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia* 2001; 44(2):156-163.
47. Moss SE, Klein R, Klein BE. Association of cigarette smoking with diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1991; 14(2):119-126.
48. Kriska AM, LaPorte RE, Patrick SL, Kuller LH, Orchard TJ. The association of physical activity and diabetic complications in individuals with insulin-dependent diabetes mellitus: the Epidemiology of Diabetes Complications Study--VII. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(11):1207-1214.
49. Klein R, Palta M, Allen C, Shen G, Han DP, D'Alessio DJ. Incidence of retinopathy and associated risk factors from time of diagnosis of insulin-dependent diabetes, *Arch Ophthalmol.* 1997; 115(3):351-6.
50. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive insulin therapy, by The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *N. Engl. J. Med* 342:381-9, 2000.
51. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ophthalmology.* 1995; 102(4):647-61.
52. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes.* 1995; 44(8):968-83.
53. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991; 98(5 Suppl):823-833.

54. Williams R, Airey M, Baxter H, Forrester J, Kennedy-Martin T, Girach A. Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review. *Eye* 2004; 18(10):963-983.
55. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. Association of ocular disease and mortality in a diabetic population. *Arch Ophthalmol* 1999; 17(11):1487-1495.
56. Aroca PR, Salvat M, Fernandez J, Mendez I. Risk factors for diffuse and focal macular edema. *J Diabetes Complications* 2004; 18(4):211- 215.
57. Miljanovic B, Glynn RJ, Nathan DM, Manson JE, Schaumberg DA. A prospective study of serum lipids and risk of diabetic macular edema in type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 53(11):2883-2892.
58. Klein BE, Moss SE, Klein R, Surawicz TS. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard eksudate. *Ophthalmology* 1991; 98(8):1261-1265.
59. Chew EY, Klein ML, Ferris FL, 3rd, Remaley NA, Murphy RP, Chantry K, Hoogwerf BJ, Miller D. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard eksudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Arch Ophthalmol* 1996; 114(9):1079-1084.
60. Roy MS, Klein R. Macular edema and retinal hard eksudates in African Americans with type 1 diabetes: the New Jersey 725. *Arch Ophthalmol* 2001; 119(2):251-259.
61. Sinclair SH, Nesler C, Foxman B, Nichols CW, Gabbe S. Macular edema and pregnancy in insulin-dependent diabetes. *Am J Ophthalmol* 1984; 97(2):154-167.
62. Best RM, Chakravarthy U. Diabetic retinopathy in pregnancy. *Br J Ophthalmol* 1997; 81(3):249-251.
63. Gelişken Ö, Kaderli B. Diyabetik retinopati'de OKT. İn *Optikal Koherenz Tomografi*. Editör Özçetin H. Pozitif Matbacılık, Ankara, 2007; 79-91.
64. Vitale S, Maguire MG, Murphy RP, Hiner CJ, Rourke L, Sackett C, Patz A. Clinically significant macular edema in type I diabetes. Incidence and risk factors. *Ophthalmology* 1995; 102(8):1170-1176.
65. Sussman EJ, Tsiaras WG, Soper KA. Diagnosis of diabetic eye disease. *JAMA* 1982; 247(23):3231-3234.
66. Bresnick GH. Diabetic maculopathy. A critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology* 1983; 90(11):1301-1317.

67. Pendergast SD, Hassan TS, Williams GA, Cox MS, Margherio RR, Ferrone PJ, Garretson BR, Trese MT. Vitrectomy for diffuse diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaloid. *Am J Ophthalmol* 2000; 130(2):178-186.
68. Spaide RF, Goldbaum M, Wong DW, Tang KC, Iida T. Serous detachment of the retina. *Retina* 2003; 23: 820-846.
69. Ohashi H, Oh H, Nishiwaki H, Nonaka A, Takagi H. Delayed absorption of macular edema accompanying serous retinal detachment after grid laser treatment in patients with branch retinal vein occlusion. *Ophthalmol* 2004; 111: 2050-2056.
70. Wang M, Lund-Andersen H, Larsen M. Detection of shallow detachment in central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77:402-405.
71. Kokame GT, de Leon MD, Tanji T. Serous retinal detachment and cystoid macular edema in hypotony maculopathy. *Ophthalmol* 2001; 31:384-386.
72. Ozdemir H, Karacorlu M, Karacorlu S. Serous macular detachment in diabetic cystoid macular edema. *Acta Ophthalmol Scand* 2005; 83: 63-66.
73. Kang SW, Park CY, Ham DI. The correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 313-322.
74. Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 1999; 127: 688-693.
75. Fatt I, Shantinath K. Flow conductivity of retina and its role in retinal adhesion. *Exp Eye Res* 1971; 12(2):218-226.
76. Nagelhus EA, Veruki ML, Torp R, Haug FM, Laake JH, Nielsen S, Agre P, Ottersen OP. Aquaporin-4 water channel protein in the rat retina and optic nerve: polarized expression in Muller cells and fibrous astrocytes. *J Neurosci* 1998; 18(7):2506-2519.
77. Antcliff RJ, Hussain AA, Marshall J. Hydraulic conductivity of fixed retinal tissue after sequential excimer laser ablation: barriers limiting fluid distribution and implications for cystoid macular edema. *Arch Ophthalmol* 2001; 119(4):539-544.
78. Bringmann A, Reichenbach A, Wiedemann P. Pathomechanisms of cystoid macular edema. *Ophthalmic Res* 2004; 36(5):241-249.
79. Pannicke T, Iandiev I, Uckermann O, Biedermann B, Kutzera F, Wiedemann P, Wolburg H, Reichenbach A, Bringmann A. A potassium channel-linked mechanism of glial cell swelling in the postischemic retina. *Mol Cell Neurosci* 2004; 26(4):493-502.

80. Hainsworth DP, Katz ML, Sanders DA, Sanders DN, Wright EJ, Sturek M. Retinal capillary basement membrane thickening in a porcine model of diabetes mellitus. *Comp Med* 2002; 52(6):523-529.
81. Orlidge A, D'Amore PA. Inhibition of capillary endothelial cell growth by pericytes and smooth muscle cells. *J Cell Biol* 1987; 105(3):1455-1462. 59.
82. Lindahl P, Johansson BR, Leveen P, Betsholtz C. Pericyte loss and microaneurysm formation in PDGF-B-deficient mice. *Science* 1997; 277(5323):242-245.
83. Kador PF, Takahashi Y, Wyman M, Ferris F, 3rd. Diabeteslike proliferative retinal changes in galactose-fed dogs. *Arch Ophthalmol* 1995; 113(3):352-354.
84. Murata M, Ohta N, Fujisawa S, Tsai JY, Sato S, Akagi Y, Takahashi Y, Neuenschwander H, Kador PF. Selective pericyte degeneration in the retinal capillaries of galactose-fed dogs results from apoptosis linked to aldose reductase-catalyzed galactitol accumulation. *J Diabetes Complications* 2002; 16(5):363-370.
85. Nishikiori N, Osanai M, Chiba H, Kojima T, Mitamura Y, Ohguro H, Sawada N. Glial cell-derived cytokines attenuate the breakdown of vascular integrity in diabetic retinopathy. *Diabetes* 2007; 56(5):1333-134
86. Do carmo A, Ramos P, Reis A, Proenca R, Cunha-vaz JG. Breakdown of the inner and outer blood retinal barrier in streptozotocin-induced diabetes. *Exp Eye Res* 1998; 67(5):569-575.
87. Bursell SE, Delori FC, Yoshida A, Parker JS, Collas GD, McMeel JW. Vitreous fluorophotometric evaluation of diabetics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984; 25(6):703-710.
88. Krogsaa B, Lund-Andersen H, Mehlsen J, Sestoft L, Larsen J. The blood-retinal barrier permeability in diabetic patients. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1981; 59(5):689-694.
89. Sander B, Larsen M, Moldow B, Lund-Andersen H. Diabetic macular edema: passive and active transport of fluorescein through the bloodretina barrier. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42(2):433-438.
90. Blair NP, Tso MO, Dodge JT. Pathologic studies of the blood—retinal barrier in the spontaneously diabetic BB rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984; 25(3):302-311.
91. Caldwell RB, Slapnick SM, McLaughlin BJ. Lanthanum and freeze-fracture studies of retinal pigment epithelial cell junctions in the streptozotocin diabetic rat. *Curr Eye Res* 1985; 4(3):215-227.

92. Tso MO, Cunha-Vaz JG, Shih CY, Jones CW. Clinicopathologic study of blood-retinal barrier in experimental diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 1980; 98(11):2032-2040.
93. Wong HC, Boulton M, McLeod D, Bayly M, Clark P, Marshall J. Retinal pigment epithelial cells in culture produce retinal vascular mitogens. *Arch Ophthalmol* 1988; 106(10):1439-1443.
94. Witmer AN, Vrensen GF, Van Noorden CJ, Schlingemann RO. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Retin Eye Res* 2003; 22(1):1-29.
95. Joussen AM, Murata T, Tsujikawa A, Kirchhof B, Bursell SE, Adamis AP. Leukocyte-mediated endothelial cell injury and death in the diabetic retina. *Am J Pathol* 2001; 158(1):147-152.
96. Schroder S, Palinski W, Schmid-Schonbein GW. Activated monocytes and granulocytes, capillary nonperfusion, and neovascularization in diabetic retinopathy. *Am J Pathol* 1991; 139(1):81-100.
97. Van Hecke MV, Dekker JM, Nijpels G, Moll AC, Heine RJ, Bouter LM, Polak BC, Stehouwer CD. Inflammation and endothelial dysfunction are associated with retinopathy: the Hoorn Study. *Diabetologia* 2005; 48(7):1300-1306.
98. MacKinnon JR, Knott RM, Forrester JV. Altered L-selectin expression in lymphocytes and increased adhesion to endothelium in patients with diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2004; 88(9):1137-1141.
99. Linderkamp O, Ruef P, Zilow EP, Hoffmann GF. Impaired deformability of erythrocytes and neutrophils in children with newly diagnosed insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42(7):865-869.
100. Stitt AW, Li YM, Gardiner TA, Bucala R, Archer DB, Vlassara H. Advanced glycation end products (AGEs) co-localize with AGE receptors in the retinal vasculature of diabetic and of AGE-infused rats. *Am J Pathol* 1997; 150(2):523-531.
101. Barile GR, Pachydaki SI, Tari SR, Lee SE, Donmoyer CM, Ma W, Rong LL, Buciarelli LG, Wendt T, Horig H, Hudson BI, Qu W, Weinberg AD, Yan SF, Schmidt AM. The RAGE axis in early diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46(8):2916-2924.
102. Brownlee M. Lilly Lecture 1993. Glycation and diabetic complications. *Diabetes* 1994; 43(6):836-841.

103. Frank RN. On the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1984; 91(6):626-634.
104. Schmetterer L, Findl O, Fasching P, Ferber W, Strenn K, Breiteneder H, Adam H, Eichler HG, Wolzt M. Nitric oxide and ocular blood flow in patients with IDDM. *Diabetes* 1997; 46(4):653-658.
105. Aiello LP, Bursell SE, Clermont A, Duh E, Ishii H, Takagi C, Mori F, Ciulla TA, Ways K, Jirousek M, Smith LE, King GL. Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated by protein kinase C in vivo and suppressed by an orally effective betaisoform-selective inhibitor. *Diabetes* 1997; 46(9):1473-1480.
106. Collins PD, Connolly DT, Williams TJ. Characterization of the increase in vascular permeability induced by vascular permeability factor in vivo. *Br J Pharmacol* 1993; 109(1):195-199.
107. Murata T, Ishibashi T, Khalil A, Hata Y, Yoshikawa H, Inomata H. Vascular endothelial growth factor plays a role in hyperpermeability of diabetic retinal vessels. *Ophthalmic Res* 1995; 27(1):48-52.
108. Aiello LP, Northrup JM, Keyt BA, Takagi H, Iwamoto MA. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch Ophthalmol* 1995; 113(12):1538-1544.
109. Famiglietti EV, Stopa EG, McGookin ED, Song P, LeBlanc V, Streeten BW. Immunocytochemical localization of vascular endothelial growth factor in neurons and glial cells of human retina. *Brain Res* 2003; 969(1-2):195-204.
110. Shweiki D, Itin A, Soffer D, Keshet E. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature* 1992; 359(6398):843-845.
111. Antonetti DA, Barber AJ, Hollinger LA, Wolpert EB, Gardner TW. Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occludin and zonula occluden 1. A potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors. *J Biol Chem* 1999; 274(33):23463-23467.
112. Roberts WG, Palade GE. Increased microvascular permeability and endothelial fenestration induced by vascular endothelial growth factor. *J Cell Sci* 1995; 108 (Pt6):2369-2379.

113. Pfeiffer A, Spranger J, Meyer-Schwickerath R, Schatz H. Growth factor alterations in advanced diabetic retinopathy: a possible role of blood retina barrier breakdown. *Diabetes* 1997; 46 Suppl 2:S26-30.
114. Shimizu E, Funatsu H, Yamashita H, Yamashita T, Hori S. Plasma level of interleukin-6 is an indicator for predicting diabetic macular edema. *Jpn J Ophthalmol* 2002; 46(1):78-83.
115. Spranger J, Osterhoff M, Reimann M, Mohlig M, Ristow M, Francis MK, Cristofalo V, Hammes HP, Smith G, Boulton M, Pfeiffer AF. Loss of the antiangiogenic pigment epithelium-derived factor in patients with angiogenic eye disease. *Diabetes* 2001; 50(12):2641-2645.
116. Funatsu H, Yamashita H, Nakamura S, Mimura T, Eguchi S, Noma H, Hori S. Vitreous levels of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2006; 113(2):294-301.
117. Ogata N, Ando A, Uyama M, Matsumura M. Expression of cytokines and transcription factors in photocoagulated human retinal pigment epithelial cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001; 239(2):87-95.
118. Montesano R, Vassalli JD, Baird A, Guillemin R, Orci L. Basic fibroblast growth factor induces angiogenesis in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986; 83(19):7297-7301.
119. Harada T, Harada C, Kohsaka S, Wada E, Yoshida K, Ohno S, Mamada H, Tanaka K, Parada LF, Wada K. Microglia-Muller glia cell interactions control neurotrophic factor production during light-induced retinal degeneration. *J Neurosci* 2002; 22(21):9228-9236.
120. Sakamoto T. [Cell biology of hyalocytes]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2003; 107(12):866-882; discussion 883.
121. Aiello LP, Davis MD, Girach A, Kles KA, Milton RC, Sheetz MJ, Vignati L, Zhi XE. Effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006; 113(12):2221-2230.
122. Strom C, Sander B, Klemp K, Aiello LP, Lund-Andersen H, Larsen M. Effect of ruboxistaurin on blood-retinal barrier permeability in relation to severity of leakage in diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46(10):3855-3858.
123. Shiba T, Inoguchi T, Sportsman JR, Heath WF, Bursell S, King GL. Correlation of diacylglycerol level and protein kinase C activity in rat retina to retinal circulation. *Am J Physiol* 1993; 265(5 Pt 1):E783-793.

124. Rubanyi GM, Polokoff MA. Endothelins: molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology, and pathophysiology. *Pharmacol Rev* 1994; 46(3):325-415.
125. Gill DS, Barradas MA, Fonseca VA, Dandona P. Plasma histamine concentrations are elevated in patients with diabetes mellitus and peripheral vascular disease. *Metabolism* 1989; 38(3):243-247.
126. Gill DS, Thompson CS, Dandona P. Increased histamine in plasma and tissues in diabetic rats. *Diabetes Res* 1988; 7(1):31-34.
127. Hollis TM, Kern JA, Enea NA, Cosgarea AJ. Changes in plasma histamine concentration in the streptozotocin-diabetic rat. *Exp Mol Pathol* 1985; 43(1):90-96.
128. Hollis TM, Strickberger SA. Inhibition of aortic histamine synthesis by alpha-hydrazinohistidine inhibits increased aortic albumin accumulation in experimental diabetes in the rat. *Diabetologia* 1985; 28(5):282-285.
129. Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, Nakanishi Y, Kitano S, Hori S. Angiotensin II and vascular endothelial growth factor in the vitreous fluid of patients with diabetic macular edema and other retinal disorders. *Am J Ophthalmol* 2002; 133(4):537-543.
130. Danser AH, Derkx FH, Admiraal PJ, Deinum J, de Jong PT, Schalekamp MA. Angiotensin levels in the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35(3):1008-1018.
131. Danser AH, van den Dorpel MA, Deinum J, Derkx FH, Franken AA, Peperkamp E, de Jong PT, Schalekamp MA. Renin, prorenin, and immunoreactive renin in vitreous fluid from eyes with and without diabetic retinopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68(1):160-167.
132. Jin M, Kashiwagi K, Iizuka Y, Tanaka Y, Imai M, Tsukahara S. Matrix metalloproteinases in human diabetic and nondiabetic vitreous. *Retina* 2001; 21(1):2. 8-33
133. Harbour JW, Smiddy WE, Flynn HW, Jr., Rubsamen PE. Vitrectomy for diabetic macular edema associated with a thickened and taut posterior hyaloid membrane. *Am J Ophthalmol* 1996; 121(4):405-413.
134. Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo RV. Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology* 1992; 99(5):753-759.
135. Tachi N, Ogino N. Vitrectomy for diffuse macular edema in cases of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1996; 122(2):258-260.

136. Lopes de Faria JM, Jalkh AE, Trempe CL, McMeel JW. Diabetic macular edema: risk factors and concomitants. *Acta Ophthalmol Scand* 1999;77(2):170-175.
137. Kakehashi A, Schepens CL, Trempe CL. Vitreomacular observations. I. Vitreomacular adhesion and hole in the premacular hyaloid. *Ophthalmology* 1994; 101(9):1515-1521.
138. Nasrallah FP, Van de Velde F, Jalkh AE, Trempe CL, McMeel JW, Schepens CL. Importance of the vitreous in young diabetics with macular edema. *Ophthalmology* 1989; 96(10):1511-1516; discussion 1516-1517.
139. Sebag J. Anatomy and pathology of the vitreo-retinal interface. *Eye* 1992; 6 (Pt 6):541-552.
140. Massin P, Erginay A, Haouchine B, Mehidi AB, Paques M, Gaudric A. Retinal thickness in healthy and diabetic subjects measured using optical coherence tomography mapping software. *Eur J Ophthalmol* 2002; 12(2):102-108.
141. Kern TS, Barber AJ. Retinal ganglion cells in diabetes. *J Physiol* 2008; 586(Pt 18):4401-4408.
142. Kang SW, Park CY, Ham DI. The correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2004; 137(2):313-322.
143. Kim BY, Smith SD, Kaiser PK. Optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2006; 142(3):405-412.
144. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Duker JS, Reichel E, Rutledge B, Schuman JS, Swanson EA, Fujimoto JG. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1995; 113(8):1019-1029.
145. Yang CS, Cheng CY, Lee FL, Hsu WM, Liu JH. Quantitative assessment of retinal thickness in diabetic patients with and without clinically significant macular edema using optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol Scand* 2001; 79(3):266-270.
146. Gallemore RP, Jumper JM, McCuen BW, 2nd, Jaffe GJ, Postel EA, Toth CA. Diagnosis of vitreoretinal adhesions in macular disease with optical coherence tomography. *Retina* 2000; 20(2):115-120.
147. Yeung L, Lima VC, Garcia P, Landa G, Rosen RB. Correlation between spectral domain optical coherence tomography findings and fluorescein angiography patterns in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009; 116(6):1158-1167.
148. Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM, Abrahamian H, Keipes M, Castellarin A, Rogulja-Pepeonik Z, Fuller JH. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in

- normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Lancet* 1998; 351(9095):28-31.
149. Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Long-term visual results. *Ophthalmology* 1991; 98(10):1594-1602.
 150. Stefansson E. The therapeutic effects of retinal laser treatment and vitrectomy. A theory based on oxygen and vascular physiology. *Acta Ophthalmol Scand* 2001; 79(5):435-440.
 151. Wolbarsht ML, Landers MB, 3rd. The rationale of photocoagulation therapy for proliferative diabetic retinopathy: a review and a model. *Ophthalmic Surg* 1980; 11(4):235-245.
 152. Matsumoto M, Yoshimura N, Honda Y. Increased production of transforming growth factor-beta 2 from cultured human retinal pigment epithelial cells by photocoagulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35(13):4245-4252.
 153. Yoshimura N, Matsumoto M, Shimizu H, Mandai M, Hata Y, Ishibashi T. Photocoagulated human retinal pigment epithelial cells produce an inhibitor of vascular endothelial cell proliferation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36(8):1686-1691.
 154. Gottfredsdottir MS, Stefansson E, Jonasson F, Gislason I. Retinal vasoconstriction after laser treatment for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 1993; 115(1):64-67.
 155. Singh R, Ramasamy K, Abraham C, Gupta V, Gupta A. Diabetic retinopathy: an update. *Indian J Ophthalmol* 2008; 56(3):178-188.
 156. Jonas JB, Kreissig I, Sofker A, Degenring RF. Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2003; 121:57-61.
 157. Martidis A, Duker JS, Greenberg pB, Rogers AH, puliafito CA, Reichel E, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2002; 109:920-927.
 158. Schindler RH, Chandler DB, Thresher R. The clearance of intravitreal triamcinolone acetate. *Am J Ophthalmol* 1982;93:415-7.
 159. Nicolò M, Nasciuti F, Lai S, Ghiglione D, Borgia L, Calabria G. Intravitreal triamcinolone acetate as primary treatment for diffuse diabetic macular edema: A prospective noncomparative interventional case series. *European Journal of Ophthalmology* 2006; 16(1):129- 133.

160. Chan CK, Mohamed S, Shanmugam MP, Tsang CW, Lai TY, Lam DS. Decreasing efficacy of repeated intravitreal triamcinolone injections in diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2006; 90(9):1137-1141.
161. Pearson PA. The steroid device: The CDS study. AAO Subspecialty Day Anaheim, California, 2003; 14-15.
162. Juia HD. The steroid device: The Oculex study. AAO Subspecialty Day Anaheim, California, 2003; 14-15.
163. Hippenstiel S, Krull M, Ikemann A, Risau W, Clauss M, Suttorp N. VEBF induces hyperpermeability by a direct action on endothelial cells. *Am J Physiol* 1998; 274(5 Pt 1):L678-684.
164. Olsson AK, Dimberg A, Kreuger J, Claesson-Welsh L. VEBF receptor signalling - in control of vascular function. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006; 7(5):359-371.
165. Sultan MB, Zhou D, Loftus J, Dombi T, Ice KS .A phase 2/3, multicenter, randomized, double-masked, 2-year trial of pegaptanib sodium for the treatment of diabetic macular edema. Macugen 1013 Study Group. *Ophthalmology*. 2011 ;118(6):1107-18.
166. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, Pulido JS, Ezzat MK, Singh RJ. Pharmacokinetics of intravitreal ranibizumab (Lucentis). *Ophthalmology* 2007; 14(12):2179-2182.
167. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, Mitchell P, Sharp D, Wolf-Schnurrbusch UE, Gekkieva M, Weichselberger A, Wolf S. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 2-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010 ;33(11):2399-405.
168. Nguyen QD, Tatlipinar S, Shah SM, Haller JA, Quinlan E, Sung J, Zimmer-Galler I, Do DV, Campochiaro PA. Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2006; 142(6):961-969.
169. Scott IU, Edwards AR, Beck RW, Bressler NM, Chan CK, Elman MJ Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007; 114: 1860-1867.
170. Stefansson E, Landers MB, 3rd, Wolbarsht ML. Increased retinal oxygen supply following pan-retinal photocoagulation and vitrectomy and lensectomy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1981; 79:307-334.

171. Kaiser PK, Riemann CD, Sears JE, Lewis H. Macular traction detachment and diabetic macular edema associated with posterior hyaloidal traction. *Am J Ophthalmol* 2001; 131(1):44-49.
172. Gandorfer A, Messmer EM, Ulbig MW, Kampik A. Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. *Retina* 2000; 20: 126-133.
173. Bahadir M, Ertan A, Mertoglu O. Visual acuity comparison of vitrectomy with and without internal limiting membrane removal in the treatment of diabetic macular edema. *Int Ophthalmol* 2005; 26: 3-8.
174. Takagi H, Otani A, Kiryu J, Ogura Y. New surgical approach for removing massive foveal hard eksudates in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1999; 106(2):249-256; discussion 256-247.
175. Sheetz MJ, King GL. Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. *JAMA* 2002; 288: 2579-2588.
176. The PKC-DMES Study Group. Effect of ruboxistaurin in patients with diabetic macular edema: thirty-month results of the randomized PKC-DMES clinical trial. *Arch Ophthalmol* 2007; 125: 318-324.
177. Bursell SE, Clermont AC, Aiello LP, Aiello LM, Schlossman DK, Feener EP, Laffel L, King GL. High-dose vitamin E supplementation normalizes retinal blood flow and creatinine clearance in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22(8):1245-1251.
178. A randomized trial of sorbinil, an aldose reductase inhibitor, in diabetic retinopathy. Sorbinil Retinopathy Trial Research Group. *Arch Ophthalmol* 1990; 10: 1234-1244.
179. Hammes HP, Martin S, Federlin K, Geisen K, Brownlee M. Aminoguanidine treatment inhibits the development of experimental diabetic retinopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88(24):11555- 11558.
180. Regenbogen L, Stein R, Lazar M. Macular and juxtapapillar serous retinal detachment associated with pit of optic disc. *Ophthalmologica*. 1964;148:247-51.
181. Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 1999;27:688-93.
182. Ozdemir H, Karacorlu M, Karacorlu S. Serous macular detachment in diabetic cystoid macular edema. *Acta Ophthalmol Scand*. 2005;83:63-6.

183. Turgut B, Gul FC, Ilhan N, Demir T, Celiker U. Comparison of serum glycosylated hemoglobin levels in patients with diabetic cystoid macular edema with and without serous macular detachment . Indian J Ophthalmol. 2010;58:381-4.
184. Bresnick GH. Diabetic maculopathy: a critical review highlighting diffuse macular edema. Ophthalmol 1983;90:1301-1317.
185. Bresnick GH. Diabetic macular edema: a review. Ophthalmology 1986; 93: 989-97.
186. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Arch Ophthalmol 1985;103:1796-806.
187. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. Br Med J 1998;317:703-713.
188. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complication in insulindependent diabetes melitus. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med 1993;329:977-86.
189. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IV. Diabetic macular edema. Ophthalmology 1984;91:1464-74.
190. McDonald HR, Schatz H. Grid photocoagulation for diffuse macular edema. Retina 1985;5:65-72.
191. Shimura M, Nakazawa T, Yasuda K, Shiono T. Comparative Therapy Evaluation of Intravitreal B evacizumab and Triamcinolone Acetonide on Persistent Diffuse Diabetic Macular Edema. Am. J Ophthalmol. 2008;145:854-861. saptanmamıştır.
192. Kimyon S, Diyabetik Maküla Ödeminde İntravitreal Bevacizumab'ın Etkisi, Osmangazi Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Göz Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2010.
193. Paccola L, Costa RA, Folgosa MS, Barbosa JC, Scott IU, Jorge R. İntravitreal triamcinolone versus bevazumab for treatment of refractory diabetic macular oedema (IBEME study). Br. J Ophtalmol 2008;92:76-80.
194. Oncel M. İntravitreal injection versus systemic bevacizumab therapy for diabetic macular edema: symposium VIII diabetic retinopathy.
195. Soheilian M, Ramezani A, Obudi A, Bijanzadeh B, Salehipour M, Yaseri M, Ahmadi H, Dehghan MH, Azarmina M, Moradian S, Peyman GA. Randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus

- macular photocoagulation in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009; 116(6):1142-1150.
196. J.Fernando Arevalo, Juan G.Sanchez, et al.Comparison of two doses of primary Intravitreal Bevacizumab for diffuse diabetic macular edema :results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group(PACORES) at 12-month follow-up.*Ophthalmol* 2009; 247:735-743.
 197. Good TJ, Kimura AE et al. Sustained elevation of intraocular pressure after intravitreal injections of anti-VEGF agents. *Br. J Ophtalmol.* 2010; 25(6):8-11.
 198. Soliman W, Vinten M, Sander B, et al. Optical coherence tomography and vessel diameter changes after intravitreal bevacizumab in diabetic macular edema. *Acta Ophthalmol.* 2008; 86(4):365-71.
 199. Kim KS, Chang HR, Song S. Ischaemic change after intravitreal bevacizumab (Avastin) injection for macular edema secondary ton on-ischaemic central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol.* -927.
 200. Sung Jun Lee, Hyoung Jun Koh. Enlargement of the Foveal Avascular Zone in Diabetic Retinopathy After Adjunctive Intravitreal Bevacizumab (Avastin) With Pars Plana Vitrectomy. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics.* 2009, 25(2):173-174.