

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

DİABETİK MAKULER ÖDEM TEDAVİSİNDE MİKROPULS LASERİN ETKİNLİĞİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Faruk BIÇAK

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Rasim Özcan KAYIKÇIOĞLU

Manisa, 2019

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

DİABETİK MAKULER ÖDEM TEDAVİSİNDE MİKROPULS LASERİN ETKİNLİĞİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Faruk BIÇAK

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Rasim Özcan KAYIKÇIOĞLU

Manisa, 2019

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın başlangıcından son aşamasına kadar ilgi ve desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, sadece bilimsel yönüyle değil insani yönüyle de örnek aldığım tez danışmanım sayın Prof. Dr. Rasim Özcan Kayıkçıoğlu'na;

Uzmanlık eğitimimde bana her konuda destek olan, tüm bilgi, birikim ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. Süleyman Sami İlker'e, Prof. Dr. Emin Kurt'a, Dr. Öğretim Üyesi Hüseyin Mayalı'ya, Dr.Öğretim Görevlisi Muhammed Altınışik'a;

Asistanlık sürecimin başında üzerimde büyük emekleri olan Prof. Dr. Fatma Esin Başer'e ve Doç. Dr. Recep Göktuğ Seymenoğlu'na,

Uzmanlık eğitimim boyunca birçok güzel anı paylaştığım, birlikte çalışmaktan ve vakit geçirmekten mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma;

Uzmanlık eğitimim boyunca hiç bir desteklerini esirgemeyen, çalışkan, yardımsever ve güler yüzlü tüm Göz Hastalıkları servis hemşireleri, sekreterleri ve personeline;

Hayatta ve mesleğimde ulaştığım bu noktaya gelmemi sağlayan, zorlu geçen eğitim sürecinde bana olan desteklerini hiçbir zaman eksik etmeyen, her türlü fedakârlık ve özveriyi gösteren, hayatımın her anında desteklerini hissettiğim canım aileme;

Teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER.....	II
1. GİRİŞ VE AMAÇ:	1
2. GENEL BİLGİLER:.....	3
2.1 Retina Anatomisi.....	3
2.1.1 Santral Retina	4
2.1.1.1 Fovea	4
2.1.1.2 Foveola	4
2.1.1.3 Parafovea	4
2.1.1.4 Perifovea.....	4
2.1.2 Periferik Retina	5
2.1.3 Vitreus	5
2.1.4 Retinanın Vasküler Anatomisi	5
2.2 Diabetik Retinopati ve Diabetik Makula Ödemi.....	6
2.2.1 Epidemiyoloji	6
2.2.2 Risk Faktörleri	7
2.2.2.1 Tanı konulan diabet tipi ve tanı sonrası geçen zaman	7
2.2.2.2 Kişinin cinsiyeti.....	8
2.2.2.3 Genetik.....	8
2.2.2.4 Hamilelik	8
2.2.2.5 Kan glikoz seviyesinin yüksek olması	8
2.2.2.6 Hipertansiyon	9
2.2.2.7 Böbrek yetmezliği	9
2.2.2.8 Hiperkolesterolemi.....	9
2.2.2.9 Vücut Kitle İndeksi'nin yüksek olması	9
2.2.2.10 Tütün ürünlerinin kullanımı.....	9
2.2.3 Patogenez	10
2.2.4 Klinik Tanı	14
2.2.4.1 Klinik Bulgular	14
2.2.4.2 Fundus Fotoğraflama.....	15
2.2.4.3 Fundus Floresein Anjiyografi	16

2.2.4.4	Optik Koherans Tomografi	18
2.2.4.5	Optik Koherans Tomografi Anjiyografi	20
2.2.5	Sınıflandırma	21
2.2.6	Tedavi.....	23
2.2.6.1	Sistemik Faktörlerin Kontrolü.....	23
2.2.6.2	Bevacizumab.....	23
2.2.6.3	Ranibizumab	24
2.2.6.4	Aflibercept.....	24
2.2.6.5	Steroidler.....	25
2.2.6.6	Laser Fotokoagülasyon Tedavisi	26
3.	GEREÇ ve YÖNTEM.....	31
3.1	Araştırma Yeri Ve Zamanı	31
3.2	Araştırma Evreni Ve Örneklemi	31
3.3	Araştırma Tipi ve Değişkenleri.....	31
3.4	Araştırmaya Dâhil Etme Ve Dışlama Kriterleri	32
3.5	Verilerin Toplanması Ve Veri Toplama Aracı	33
3.6	Verilerin Analizi	34
4.	BULGULAR.....	35
5.	TARTIŞMA	46
6.	SONUÇLAR VE ÖNERİLER	55
7.	ÖZET	57
8.	ABSTRACT	58
9.	TABLolar.....	59
10.	ŞEKİLLER.....	60
11.	KISALTMALAR	61
12.	EKLER.....	62
13.	KAYNAKLAR.....	63

1. GİRİŞ VE AMAÇ:

Diabet dünya üzerinde 400 milyon üzerinde insanı, sadece hastalık boyutuyla değil çeşitli komplikasyonları, tedavi maliyeti ve iş gücü kaybına neden olmasıyla da etkileyen ve sıklığı her geçen gün artmaya devam eden, sistemik etkili bir hastalıktır (1). Diabet böbrek, sinir hücreleri ve hemen bütün dokulara olumsuz etkilerinin yanında gözde de çeşitli patolojilerden sorumlu tutulmaktadır. Özellikle inflamasyonu tetikleme özelliğiyle diabetik retinopatiye (DR) ve kan-retina bariyerinde harabiyet nedeniyle vasküler permeabilitenin artışı gibi önemli etkileriyle diabetik maküler ödeme (DMÖ) neden olduğu gösterilmiştir (2,3). Diabetin bu etkilerinde etkisi olduğu düşünülen; diabet tipi, tanı yaşı, cinsiyet, genetik faktörler, ırk, gebelik gibi değiştirilemeyen risk faktörlerinin yanında, kan glikoz seviyesinin kontrol altında tutulamaması, hipertansiyon, böbrek yetmezliği, hiperkolesterolemi gibi eşlik eden hastalıkların varlığıdır, Vücut Kitle İndeksi'nin (VKI) yüksek olması, sigara başta olmak üzere çeşitli tütün ve tütün ürünlerinin kullanılması gibi değiştirilebilir risk faktörlerinin diabetin bu etkilerini şiddetlendirdiği kanıtlanmıştır (4–12).

Diabetin göz üzerinde etkilerinin tanısında öncelikle, semptomu olsun ya da olmasın, diabeti olan hastalarda düzenli göz muayenesi yapılması önerilmektedir. Klinik pratikte saptanan bulguları olan hastalara yapılan fundus fotoğraflaması, fundus floressein anjiyografi, optik koherans tomografi (OKT), optik koherans tomografi anjiyografi (OKT-A) gibi çeşitli (13,14). değerlendirmelerle DR ve DMÖ tanısı konulmaktadır. Bu etkilerin önüne geçebilmek için değiştirilebilir risk faktörlerine müdahale edilmesi gibi sistemik faktörlerin kontrolünün hastalara sunulması önceliklidir (15). Fakat ilerleyen olgularda medikal, laser ve cerrahi seçenekleri de göz önünde bulundurulmalıdır. Medikal tedavide Vasküler endotelial faktöre (VEGF) karşı geliştirilmiş çeşitli ajanlar (bevacizumab, ranibizumab, aflibercept gibi) ve steroid preparatları (triamsinolon asetonid, deksametazon gibi) tercih edilmektedir (16–20). Santral makulanın DMÖ nedeniyle tehlikede olduğu vakalarda ise laser tedavisi, tedavilere yanıt vermeyen olgularda ise cerrahi

tedavi seçenekleri düşünülebilir (21–29). Laser uygulamalarında etraf dokuların daha az zarar görmesi amacıyla, eşik altı uygulanan, laser atımı sırasında doku soğumasına izin veren sarı dalga boylu lasere (577 nm) mikropuls laser adı verilmektedir.

Diabet ve gözde oluşturduğu etkiler ile ilgili birçok çalışma yapılmış ve yapılmaya devam etmektedir. Literatüre en önemli katkıları olduğu bilinen çalışmalar arasında “Erken Tedavi Diabetik Retinopati Çalışma Grubu”nun çalışmaları ve “Diabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması” bulunmaktadır (10,12). Günümüzde çalışmalar genellikle olayın patogenezinin çok uygulanan tedavi modalitelerinin etkinlik ve güvenliğini araştırmaya yönelik yapılmaktadır. Hemen her yöntemin görme keskinliği, maküler hacim ve santral retina kalınlığı düzenli aralıklarla ölçülebilir değerlere, olumlu ya da olumsuz etkisi değerlendirilmiş ve birbirlerine olan üstünlükleri raporlanmıştır (30–34). Tedavilerin sadece etkili ve güvenli olması değil, hem daha rahat uygulanabilmesi hem de fiyatı hastalar ve klinisyenler için son derece önemlidir. Bu bakımdan ranibizumab, aflibercept enjeksiyonu ile deksametazon implantasyonu tedavilerinin maliyeti oldukça yüksek olmaktadır. Tedavi rejimleri arasında maliyeti düşük olan ve tercih edilen önemli iki tanesi bevacizumab enjeksiyonu ve mikropuls laser tekniğidir.

Eşik altı uygulanan mikropuls laser uygulaması oldukça yeni bir uygulama olduğu için etkinliği ve güvenilirliği güncel çalışmalarda da halen araştırılmaya devam etmektedir. Klinik pratikte sık kullanılan tedavi modalitelerinin sonuçlarının karşılaştırılması, olumlu ve olumsuz taraflarının detaylı bir şekilde ortaya konması tedavi başarısını arttıracaktır. Bu nedenle bu çalışmada DMÖ tanısı almış hastalara kliniğimizde bir arada uygulanan ranibizumab enjeksiyonu ve mikropuls laser uygulamalarının; hastaların tedavi öncesi ve takiplerinde kaydedilen görme keskinliği, maküler hacim ve santral maküler kalınlık gibi ölçümleri ile enjeksiyon ihtiyaçlarının değerlendirilmesi ve birbiriyle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

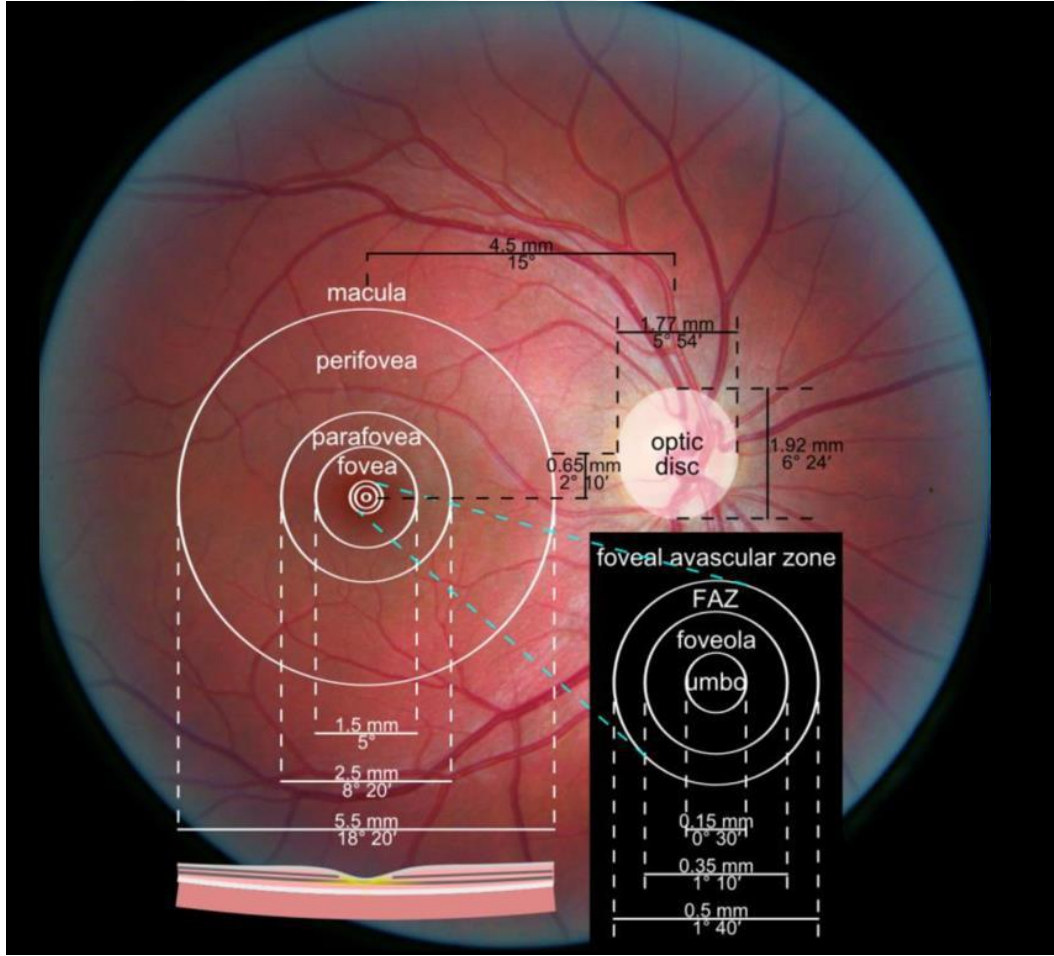
2. GENEL BİLGİLER:

2.1 Retina Anatomisi

Fovea santralinde 0,15-0,2 mm kalınlıkta olan retina, pars plananın epitelinin bir uzantısı olarak devamlılık gösterir. Saydam olan bu yapının kalınlığı çeşitli bölgelerde 0,1-0,56 milimetre arasında değişkenlik göstererek ora serrataya ulaşmaktadır. İnternal kısımda vitreusla temas etmektedir. Eksternal kısmı ise retinada bulunan pigmente epitele temas etmemektedir. Bu 2 yapı arasında boş bir alan bulunur. Retina nervus opticus ve ora serrata alanlarında pigment epiteli ile tamamen bütünleşiktir (35).

Topografik olarak 2'ye ayrılır.

- 1) Santral retina
- 2) Periferik retina



Şekil 1. Makulanın topografik anatomisi

2.1.1 Santral Retina

Orta kısmında foveanın yer aldığı bu yapı 2,5-3 mm yarıçaplı bir bölgedir. Discus opticus 2-3 mm uzaklıkta bulunan makula, merkezinde foveanın yer aldığı 1,5 mm'lik bir alandır. İçeriğinde bulunan ve ismini veren ksantofilin etkisiyle sarı nokta (macula lutea) olarak da bilinmektedir (35,36).

2.1.1.1 Fovea

Fovea makulanın merkezidir. Retinanın merkezinde ufak bir çukur şeklinde görülmektedir. Bu bölgenin genişliği yaklaşık 1,5 mm'dir. Merkezde bulunan çöküntünün ortasında tamamen koniler bulunmaktadır. Bu yapılar dizilimlerinin daha aralıksız olması sayesinde, daha keskin görmeyi desteklemektedirler (35,36).

2.1.1.2 Foveola

Oldukça ufak genişliğe ve kalınlığa sahip bu yapı, tamamen koni hücrelerinin bulunduğu foveadaki çukur bölgedir. Etrafı iç nükleer tabaka seviyesinde olan "avasküler foveola kapillerleri" ile çevrilidir. Avasküler bölgeyi oluşturmaktadırlar. Foveolanın santral bölgesi "umbo" olarak adlandırılmaktadır. Bu kısım en fazla oluşabilecek keskin görmeyi sorumludur. Yaklaşık 200 mikron çapındadır. Bu bölgede yer alan diğer bir yapı ise "Henle tabakası" dır (35,36).

2.1.1.3 Parafovea

Basil hücrelerinin arttığı bu bölge (koni/basil=1/1), foveanın etrafındaki yaklaşık yarım mm büyüklüğünde bir alandır. Bu kısmın iç retina tabakasının, iç nükleer ve ganglion hücre tabakası oldukça genişlemiştir. Göreceli olarak nazal bölgede sinir lifleri daha genişlemiş şekilde seyreder.

2.1.1.4 Perifovea

Basillerin sayısı foveanın etrafında önemli ölçüde artmaktadır. Basillerin arttığı en perifer bölge perifovea olarak tanımlanır. Yaklaşık 1,5 mm'dir. Oldukça fazla ganglion hücresi ve bipolar hücrelerden oluşmaktadır. Makula bölgesinin en dışında yer alan kısımdır (35,36).

2.1.2 Periferik Retina

Ora serrata yakınlarında kalınlığı azalarak, pars planada pigmente olmayan epitel ile devamlılık göstermektedir. Periferik retina ora serrataya yaklaştıkça inceliyor sonlanır ve pars plana non pigmente epiteli ile devam eder. Nazal kadranda daha ön kısımda yer almaktadır. Limbusta uzaklıkları bakımından nazal ora, temporal oraya göre daha yakındır. Ekvator ise ora serratanın posteriorundadır. Nervus opticus ile ora serrata arasındaki uzaklık 27-33 mm arasında değişmektedir (35,36).

2.1.3 Vitreus

Erişkinlik öncesinde 5'te 1'i sıvı geri kalan kısmı jel olan vitreusta bu oran, yaş ilerledikçe yarı yarıya olacak şekilde değişir. Refraktif indeksi ortalama 1,334 olarak bilinmektedir. Ön bölgesinde siller cismin nonpigmente hücrelerine, arka tarafta nervus opticusun etrafına güçlü şekilde yapışmaktadır. Ek olarak makulanın etrafına ve vasküler yapılara da oldukça güçlü yapışmaktadır. Bu yapışıklıklardan ora serrata ve periferik retina bölgesine "vitreus bazi" denilmektedir (35,36).

2.1.4 Retinanın Vasküler Anatomisi

Arteria oftalmica, arteria carotis interna'dan ayrılarak kendisi ve verdiği dallarla gözün kan dolaşımını sağlamaktadır. Bu arterin dalı olan "santral retinal arter" eksternal 3'te 2'lik bölgeyi kanlandırmaktadır. İnternal kısımda kalan 3'te 1'lik bölge difüzyonla koroidden dolaşımını sağlamaktadır. Arteria oftalmicanın diğer uzantıları olan arka siliyer arterler nervus opticus'un çevresinden global giriş yaparlar. Koriokapillarisin arka kısmı kısa, ön kısmı uzun arka siliyer arter ile kanlanmaktadır.

Santral retinal arterin karşılığı olarak, retinanın venöz dolaşımı santral retinal ven direne olmaktadır. Retinada yer alan venül ve venler toplanarak bu damarları oluşturur. Gözü nervus opticustan terk eder. Superior ve inferior vena oftalmica ile birleşerek sinüs cavernosus'a açılır (35,36).

2.2 Diabetik Retinopati ve Diabetik Makula Ödemi

2.2.1 Epidemiyoloji

Diabet günümüzde hemen bütün Dünya’da, ülkelerin gelişme kriterlerinden bağımsız olarak oldukça yaygın şekilde görülmektedir. Günümüzde yaklaşık 400.000.000 olan diabet hastası sayısının, mevcut veriler ışığında 2040 yılı öncesinde yaklaşık %60 artarak 600.000.000 civarında olabileceği öngörülmektedir (1).

Yapılan birçok çalışmada diabete bağlı oluşan retinopatinin sıklığının saptanması amaçlanmıştır. Bu çalışmalardan biri olan “Wisconsin Epidemiyolojik Diabetik Retinopati Çalışması (WESDR)” önemli bilgileri literatüre sunmaktadır. Bu çalışmada hastalar hastalığın başladığı yaş baz alınarak 30 yaş öncesi ve sonrası şeklinde gruplandırılmıştır. 30 yaş öncesi diabet tanısı alan kişilerde diabetik retinopati (DR) sıklığının %70, yaklaşık 20 yıl geçtiğinde proliferatif DR sıklığının %50 ve 15 yıl geçtiğinde diabetik maküler ödem (DMÖ) sıklığının %18 olduğu bildirilmiştir. Diabet süresinin <5 yıl olduğu kişilerde DMÖ ihtimalinin olmadığı belirtilirken, >20 yıl olan hastalarda ise bu sıklığın %30'lara kadar çıktığı saptanmıştır. Diabet tanısı 30 yaşından sonra olan insüline bağımlı hastalarda ise DR sıklığı %63, 20 yıl geçtiğinde proliferatif DR sıklığı %26 ve 15 yıl içerisinde DMÖ sıklığı %21 şeklinde belirlenmiştir. İnsüline bağımlı olmayan ve 30 yaşından sonra başlayan diabeti olan hastalarda DR sıklığı %37, 20 yıl geçtiğinde proliferatif DR sıklığı %6, 15 yıl içerisinde DMÖ sıklığının ise %13 olduğu belirtilmektedir (2,3,37). Oldukça önemli bir çalışma olan “Framingham Çalışması”nda ileri yaşlarda DR sıklığının %3 olduğu ve yaş arttıkça bu oranın daha fazla artarak yaşlı kişilerde %7'lere kadar çıktığını belirtmektedir (38). Diğer önemli çalışmalardan birinde yetişkin diabet hastalarının muayeneleri sonrasında DR sıklığının %37 ve proliferatif DR sıklığının %2, DMÖ'nün ise %3 sıklığında olduğu (39), yaklaşık 23.000 diabet tanılı hastanın değerlendirildiği diğer bir çalışmada ise kişilerin %7'sinde DMÖ geliştiği belirlenmiştir (4). Türkiye’de ise veriler sınırlı olmakla beraber OKT sonuçlarına göre yapılan bir araştırmada diabetik hastalarda yaklaşık %15’lik bir DMÖ sıklığı bildirilmiştir (40).

Sonuç olarak diyabetin tanı yaşına, kontrol altında olup olmamasına ve tanıdan sonra geçen süreye bağlı olarak, istenmeyen etkilerinden biri olan DR ve DMÖ sıklığı artmaktadır.

2.2.2 Risk Faktörleri

Diğer birçok hastalığın etyopatogenezinde olduğu gibi DR içinde değiştirilebilir ve değiştirilemeyen olmak üzere çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. Değiştirilemeyen faktörler şu şekilde sıralanabilir (10);

- Tanı konulan diyabet tipi ve tanı sonrası geçen zaman,
- Kişinin cinsiyeti
- Genetik,
- Etnik köken,
- Hamilelik

Değiştirilebilir faktörler ise şu şekilde özetlenebilir;

- Kan glikoz seviyesinin yüksek olması
- Hipertansiyon
- Böbrek yetmezliği
- Hiperkolesterolemi
- VKİ'nin yüksek olması
- Tütün ürünlerinin içilmesi

2.2.2.1 Tanı konulan diyabet tipi ve tanı sonrası geçen zaman

Yapılan birçok çalışmada belirtildiği üzere diyabet tanısı ne kadar eski ise istenmeyen etkilerinin görülme durumu ve ciddiyeti o kadar artmaktadır. Yukarıda bahsedilen çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda DR ve DMÖ sıklığı hem diyabetin tipinden hem de süresinden etkilenmektedir (3). Yapılan bir çalışmada çocuk yaş grubundaki tip 1 diyabet hastaları değerlendirilmiş ve 16 yıllık toplam DR sıklığı %95 olmuştur (41). Sonuç olarak ömür boyu diabete maruz kalan kişilerin hemen hemen hepsinde DR görüleceği öne sürülmektedir.

2.2.2.2 Kişinin cinsiyeti

Erkek olmanın DR için olumsuz bir etken olduğunu bildiren çalışmalar oldukça fazladır. Dünya’da olduğu gibi ülkemizde de yapılan çeşitli çalışmalarda erkeklerde DR ve DMÖ görülme sıklığının daha yüksek oranlarda olduğu bildirilmektedir (3,40).

Diğer taraftan yaklaşık 1100 hastanın DMÖ açısından değerlendirildiği bir araştırmada DMÖ sıklığının cinsiyetten bağımsız olduğu sonucu bildirilmiştir. Aynı araştırmada farklı ırklarda, HbA1c’si yüksek ve tanı süresinin daha uzun olduğu hastalarda DMÖ görülme ihtimalinin önemli ölçüde arttığı rapor edilmiştir (5).

2.2.2.3 Genetik

Aldoz redüktaz (6), vasküler endotelial growth faktör (VEGF) (42), tümör büyüme faktörü beta-1 (TGF-B1) (7) gibi DR için predispozan olduğu düşünülen genlerdeki sorunların önemli birer risk faktörü olduğu bildirilmektedir.

2.2.2.4 Hamilelik

Yapılan bir çalışmada hamile kişilerde proliferatif DR görülmesinin yaklaşık 2,3 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (8). Diğer taraftan gebelik sürecinde oluşan bu durumun doğum sonrasında normale döndüğü bilinmektedir (9).

2.2.2.5 Kan glikoz seviyesinin yüksek olması

Kan glikoz seviyesinin arzu edilen seviyelerde tutulması ile diabete bağlı oluşabilecek istenmeyen etkilerin oluşmasının önüne geçildiği gösterilmiştir. “Diabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması”nda 7 yıl izlemleri yapılan diabet hastalarından yoğun olarak tedavi alan hastalarda DR sıklığının yaklaşık %80 daha az olduğu, proliferatif DR sıklığında yaklaşık %50’lik azalma olduğu belirtilmiştir. Diabetin kontrol altında tutulmasının bu olumlu etkilerinin oldukça uzun süre devam ettiği bildirilmektedir (10). Benzer şekilde yapılan diğer bir araştırmada da HbA1c’nin her %1’lik yükselişinin yaklaşık 1,5 kat DMÖ sıklığını arttırdığı bildirilmiştir (43).

2.2.2.6 Hipertansiyon

Yapılan birçok araştırmada tansiyonun kontrol altında tutulmasının DR'nin hem oluşma hem de ilerlemesinin önüne geçilmesi açısından önemli olduğu belirtilmektedir. Bu çalışmalardan birinde sistolik 10 mmHg, diyastolik 5 mmHg'lik kan basıncı düşüşünün laser ile müdahale gerektiren DR riskini %35 oranında azalttığı, tansiyonu daha düşük olan kişilerde mikroanevrizma, ve eksudasyon sıklığının daha düşük olduğu bildirilmiştir (11).

2.2.2.7 Böbrek yetmezliği

Tip 1 diabette DR gelişmesinin en önemli risk faktörlerinden birisinin nefropati olduğu belirtilmektedir. Bu araştırmalardan birinde mikro ve makroalbüminürinin, proliferatif ve şiddetli DR açısından önemli bir prediktör olduğu saptanmıştır (44).

2.2.2.8 Hiperkolesterolemi

Hiperkolesterolemi hastaları ile normal kolesterol değerleri olan kişilerin sonuçlarını değerlendiren çalışmalarda, kolesterol yüksekliğinin sert eksudasyon ile anlamlı ilişki içerisinde olduğu bildirilmektedir (45). Bu konuda yapılan bir meta-analizin sonuçlarına göre DMÖ görülen hastaların total kolesterol, LDL ve trigliserit seviyeleri, DMÖ görülmeyen hastalardan anlamlı şekilde daha yüksektir (46).

2.2.2.9 Vücut Kitle İndeksi'nin (VKİ) yüksek olması

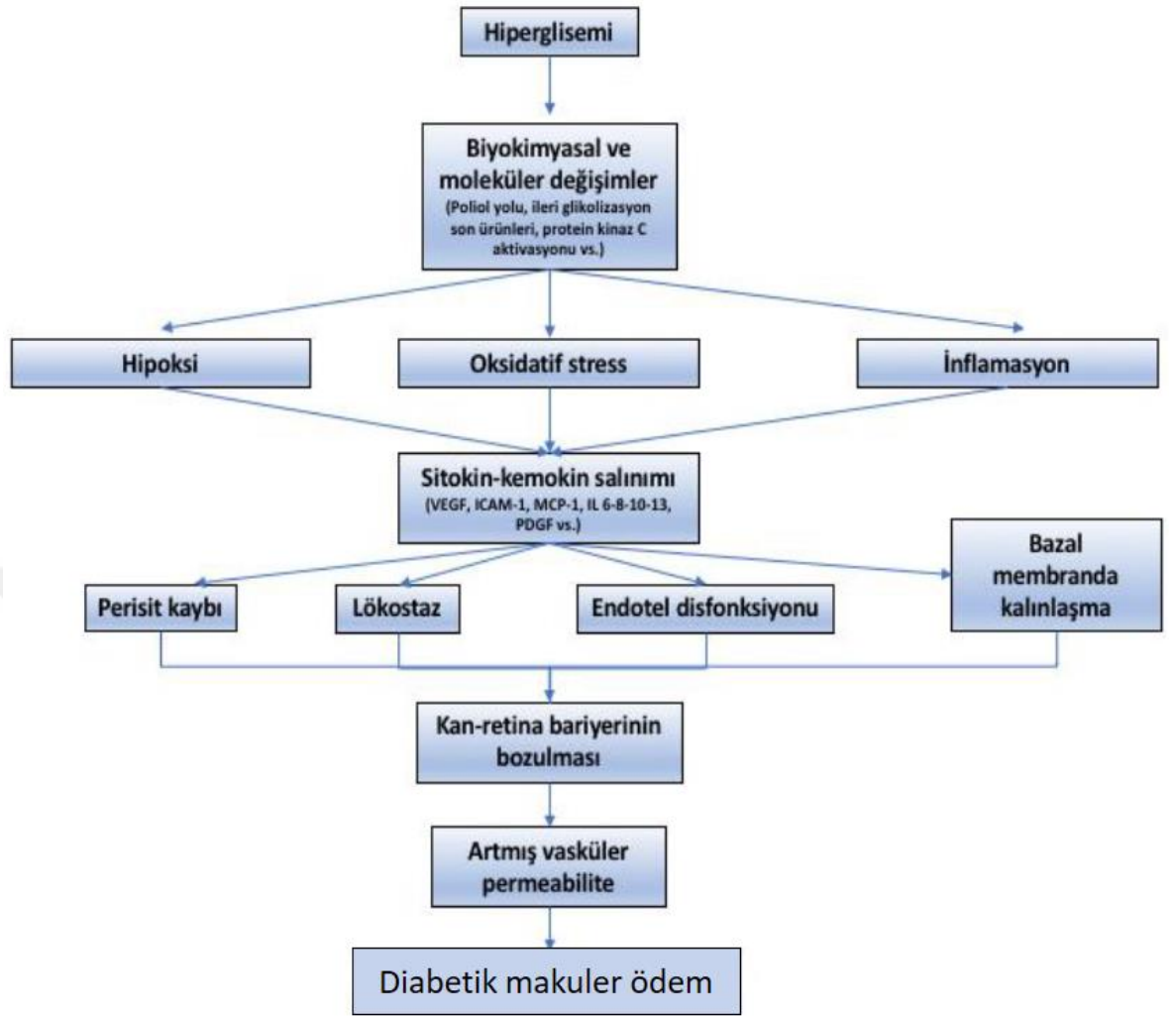
VKİ artışı ile DR ilişkisini bildiren çalışmalar olmakla beraber bu konu halen netliğe kavuşturulamamıştır. Yapılan bir meta-analizde çeşitli çalışmalarda VKİ'nin DR'ı arttırdığı, çeşitli çalışmalarda ise etkilemediği belirtilmiş ve analizler sonucunda VKİ'nin DR riskini etkilemediği sonucu rapor edilmiştir (47).

2.2.2.10 Tütün ürünlerinin kullanımı

VKİ'de olduğu gibi sigara başta olmak üzere tütün ürünlerinin kullanımının DR için bir risk faktörü oluşturduğu net değildir. Bu konuda birçok çalışmada farklı görüşler bildirilmektedir. Tip 1 DM'de ilerleyiş açısından önemli bir risk faktörü olduğunu bildiren araştırmalar olmakla beraber (48,49), tip 2 DM'de progresyon için riskli olduğu net değildir.

2.2.3 Patogenez

Mikrovasküler ve makrovasküler etkileri olan diyabetin en çok karşılaşılan mikrovasküler etkisi retinopatidir. Bu durumun etyopatogenezini araştıran çeşitli çalışmalarda, birçok markerın serum seviyeleri, bağışıklık sistemi elemanları gibi birçok molekülün etkisi incelenmiştir ve bazı olası hipotezler ortaya konmuştur (50). Özellikle, oluşan inflamasyonun DR'ı kolaylaştırıcı etkisi hipotezlerin temelini oluşturmaktadır (51). Dışarıdan ya da içerden gelebilecek herhangi zararlı duruma yönelik vücudun verdiği kendini savunma mekanizmasına inflamasyon denilmektedir. İnflamasyon ilk ortaya çıktığında vücudun savunmasına katkı sağlıyorken, süregelen bir hal aldığında hücrelerde harabiyete ve sonuç olarak organ hasarlarına neden olabilmektedir. Yaklaşık 60 yıldır inflamasyonun DR üzerine etkisi bilinmekte ve çeşitli yönleriyle araştırılmaya devam edilmektedir. Yapılan ilk çalışmalarda inflamasyonun çeşitli müdahalelerle azaltılmasının DR görülme sıklığının düşürülmesinde başarılı olduğu gözlenmiştir (52). Bu mekanizmadan yola çıkarak gerçekleştirilen detaylı araştırmalarda DR oluşmasında lökositlerin önemli görevlerinin olduğu belirtilmiştir. Diabetiklere antiinflamatuvar ajanlar verilmesi ile diabetik retinopati insidansında azalma gösterilmiştir (53,54). En sonunda DR'ın inflamasyon kaynaklı bir istenmeyen sonuç olduğu konusunda ortak görüş sağlanmıştır (55).



Şekil 2. DMÖ oluşum mekanizması

Araştırmalar DR tanılı kişilerin vitreusunda, çeşitli akut faz reaktanlarının ve sitokinlerin yüksek değerlerde olduğunu, dolayısıyla ne kadar harabiyet var ise bu değerlerin o kadar yüksek olduğunu öne sürmüştür (56). Detaylı olarak sitokinlerin vitreus seviyelerini inceleyen bir araştırmada özellikle “interlökin 6” nın (İL-6) ölçülen değerlerinin yüksek olduğunu, bunu “monosit kemoatraktan protein 1” in (MCP-1) izlediği belirtilmiştir (57). Diğer bir araştırmada da önceki çalışma ile aynı sitokinlere ek olarak interlökin serisinden 8, 10, 13 ve “makrofaj inflamatuvar protein 1B” ile vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi çeşitli sitokinlerin artış gösterdiği rapor edilmiştir (58).

Vasküler endotelyal büyüme faktörü embriyolojik damar oluşumunu düzenleyen etkilerinin yanında istenmeyen yan etkileri olan bir etkidir. Kaydedilen seviyeleri ile DR arasında pozitif yönde ilişki olduğu bilinmektedir. Retinada özellikle Müller ve pigment hücrelerden salgınlmakta olan VEGF başka bölgelerden de salgınlabilmektedir. A, B, C, D, E olmak üzere 5 tane VEGF ve “plasental kaynaklı büyüme faktörü” (PFGF) , VEGF başlığı altında değeriendirilmektedir. Yapılan laboratuvar çalışmalarında toplam izoform sayısı dokuz olarak saptanan VEGF-A’nın DR başta olmak üzere gözde oluşturduğu etkilerinde 165 numaralı formunun etkili olduğu saptanmıştır. Bu faktör dokularda 1 ve 2 numaralı VEGF reseptörlerine bağlanarak dokuları uyarmaktadır (59).

Kan glikoz seviyesinde artışa bağlı olarak retinal damarlarda nötrofil ve monosit hücreleri artmaktadır. Bu hücreler özellikle inflamasyonun akut fazında serbest oksijen radikallerini ortama salmaktadır. Diabetik retinopatide de bu hücrelerin ortama saldığı bu ürünler endotelin yapısının bozulmasına ve vazokonstrüksiyona yol açar. Sonrasında bu bölgede inflamasyon yapıcı sitokinlerin artmasıyla endotelin hücreleri arasındaki sıkı bağlantıların gücü azalır ve sonuç olarak perisit kaybı görölür. Bu durum DR’ye özel olan ve ilk görölen hücresel bulgudur. Perisitler endoteli çevreleyen kasılabilme yeteneğine sahip ve kan dolaşımında çeşitli görevleri olan hücrelerdir. Hücresel yapıda ilk görölen bu bulgu sonrasında kan-retina bariyerinde harabiyet oluşmaya başlar. Endotel hücrelerinin çoğalmasını baskılayan perisitlerin kaybı sonrasında hipersellüler mikroanevrizmaya zemin hazırlayan endotel proliferasyon oluşumu hızlanır (59) Burada yer alan hücrelerin apoptoza uğraması ile ise asellüler mikroanevrizmalar oluşmaya başlar (60).

Bazal membranda meydana gelen kalınlık artışı DR’da diğer bir bulgudur. Kalınlıktaki bu artışın oluşmasında aldoz redüktaz ve sorbitol döngüsünün etkili olduğu öne sürölmektedir. Bu durum kan retina bariyerinin bozulmasına neden olmaktadır(49) . Bariyerin görevini yapabilmesi için önemli yapılar olan okludin, klaudin ve zonula okludens-1 gibi proteinlerin

oluşumunun bozulması nedeniyle epitelde yer alan sıkı bağlantıların da etkisi azalır. Sonuç olarak kan-retina bariyeri dejenere olur (61–63).

Glikoz yüksekliğinin DR'da DMÖ oluşumunda önemli olduğu ileri sürülmüş olsa da etki mekanizması konusunda görüş birliği sağlanamamıştır. Glikozun yükselmesinin DR ve DMÖ'ye neden olabileceği düşünülen etkileri olarak; glikasyon sonucu meydana gelen ürünlerin artması, poliolun artması, oksidatif strese bağlı oluşan harabiyet ve protein kinaz C yolunun aktive olması sorumlu tutulmaktadır (61–63).

Kan glikoz düzeyinin kontrol altında tutulamadığı durumlarda nonenzimatik kompleksler meydana getiren glikoz ve fruktoz, aminoasit ve yağ asitlerinin metabolizmasını bozmaktadır (Maillard reaksiyonu). Oluşturulan komplekslerin okside olmasıyla glikasyon son ürünleri meydana gelmektedir. Yine bu yapılar endotel hücrelerinde adezyon molekülü, sitokin ve VEGF reseptörlerini uyarır ve bu maddelerin salınımına neden olur. Sonuç olarak lökositoya yol açan sitokinlerin salınımı ve oksidatif stres ve hasar meydana gelir (63–65).

Glikozun artmasının diğer bir etkisi de hücrelerin içerisinde sorbitol miktarının artmasıdır. Bu durum aldoz redüktazın aktivasyonu ile gerçekleşmektedir. Artan sorbitol hücre içi değişikliklere neden olarak mitokondrilerde hasara neden olur. Bu enzim işlevi sırasında kullandığı NADH ve NADPH nedeniyle hücre içerisinde oksidatif dengeyi bozarak oksidatif stres oluşur. Fruktoz ise glikasyon son ürünlerinin oluşmasını arttırdığı için dolaylı olarak hasarı arttırmaktadır (6,66).

Glikozun artması ile glikoliz ve diaçilgliserolün de üretimi artmaktadır. Oluşan diaçilgliserol molekülleri protein kinaz C'yi aktive eder. Görevi özel olarak hormon, sinir, büyüme faktörü gibi uyarıları hücreye iletmek olan protein kinaz C, kan retina bariyerini bozacak bir takım değişiklikler oluşturur. Özellikle lökosit adezyonu, damar geçirgenliğinin artışı ve anjiyogenez bu mekanizmada önemlidir (67,68).

Sonuçta sayılan bütün mekanizmaların ortak çıktısı olarak inflamasyon artışı ve kan retina bariyerinde harabiyet meydana gelir (69,70). Vücutta bulunan diğer bariyerlerde olduğu gibi bu bölgede de normalde seçici

geçirgenlik söz konusuyken bu durum bozulur. Sıvı, çeşitli proteinler ve iri moleküller ekstrasvasküler bölgeye geçebilir. Nöral interstisyel bölgenin içerisinde protein miktarının artmasına bağlı olarak onkotik basınç yükselir. Bilindiği gibi onkotik basıncın yükselmesi dokularda ödem oluşmasına yol açmaktadır. Kan akımının ve kan basıncının arttığı durumlar ve diyabet kapiller hidrostatik basıncın artmasına yol açarak etki etmektedir (69,70).

Retinada parankime çıkan sıvı Müller hücrelerinde bulunan potasyum ve klor iyonları yoluyla tekrar retina dolaşımına gönderilir. Müller hücreleri diyabet hastalarında hücre içi ödem artışı ve fonksiyon kaybına uğramaktadır. Bu durumlara sekonder Müller hücrelerinde diyabete bağlı apoptoz görülebilir. Kan retina bariyerinin her yerinde hasar olsa da, DR olgularında ödem özellikle makulada birikir. Ödemin bu bölgede birikmesi; makulada yoğunluğun fazla olması, aşırı aktif metabolik faaliyetler, foveadan dışarıya doğru uzanan Henle lifleri, eksternal pleksiform tabakanın hücrelerinin daha gevşek bağlantılı olması ve merkezinde damarsız bir alana sahip olması nedeniyle beslenme konusunda hassas olması gibi nedenlerle ilişkilendirilmektedir (71).

2.2.4 Klinik Tanı

Diyabetin gözde oluşturduğu DR ve DMÖ için tanı yöntemi olarak altın standart metod pupiller dilatasyonlu fundus muayenesidir. Muayenede görülen bulguların fotoğraflamayla kaydedilmesi yararlıdır (72).

2.2.4.1 Klinik Bulgular

Diyabet tanılı hastaların klinik pratikte saptanan bulgularını veya renkli fundus fotoğraflarında görülen mikrovasküler lezyonları tanımlamak amacıyla DR terimi kullanılmaktadır. Pratikte fundus en iyi biyomikroskopik indirekt oftalmoskopi ile görülebilir. Muayenede lens ve biyomikroskop kullanılmaktadır. Yüksek oranda büyütülerek makula incelenir ve DMÖ tanısı koyulabilir. Noktasal mikroanevrizma DMÖ'nün ilk karşılaşılan bulgusudur. Diğer bulgularına göre daha hafif olan bu bulgu keskin kenarlı ufak kırmızı benekler şeklinde görünmektedir. Diğer önemli bir bulgu ise retinal hemorajilerdir. Bu bulgu fundusta yaygın şekilde izlenebilir ve bulunduğu bölgeye göre çeşitli isimler almaktadır. Nöral lif tabakasında mum alevi,

retinada orta katmanlarda dot-blot olarak isimlendirilmektedir. Perfüzyonun gerçekleşmediği retina alanlarına destek sağlamak amacıyla, intraretinal kapillerler anormal şekilde büyüyerek dallara ayılabilir. Bu durum “intraretinal mikrovasküler anormallikler” (IRMA) olarak isimlendirilmektedir.

Neovaskülarizasyona göre daha iri yapıda olan IRMA retina içi tabakalara katılmaktadır. Neovaskülarizasyon floresan anjiyografide gecikmiş sızıntı ile karakterize iken, IRMA sızdırmazlık göstermektedir. Venlerde genişleme ve boncuklanma bulguları da DR’ye spesifiktir. Ek olarak sert eksudalar görülmektedir. Bu yapılar retinadaki damarların süregelen sızıntılarından kaynaklanmaktadır. Çoğunluğunu lipidlerin oluşturduğu sert eksuda, kenarları sivri, açık renkli patolojilerdir. Genellikle mikroanevrizmalar ile birliktelik gösterirler. Fokal iskemi nedeniyle sinir liflerinde aksoplazmik akımın kesilmesi ise yumuşak eksudaları oluşturur (13,14).

Proliferatif DR ise retinada bulunan damarlardan fibroz yumrular oluşması ya da bu damarların intraretinal bölgeye ağa benzer yapıda dallanması şeklinde tarif edilebilir. Oksijen yetersizliği oluşan neovaskülarizasyonun temel sebebidir. Oluşan bu yeni damarın, matür olmamaları ve içerisinde bulundurdıkları perisit sayısının az olması nedeniyle, hassasiyetleri fazladır ve en ufak olumsuzlukta hasar görebilir. Optik disk ya da etrafında bulunan toplam 2 disklik bölgede oluşan yeni damarlanmalar “new vessels on disc” (NVD) olarak isimlendirilirken, optik disk daha uzak mesafede olan yeni damarlanmalara “new vessels elsewhere” (NVE) adı verilmektedir (13,14).

2.2.4.2 Fundus Fotoğraflama

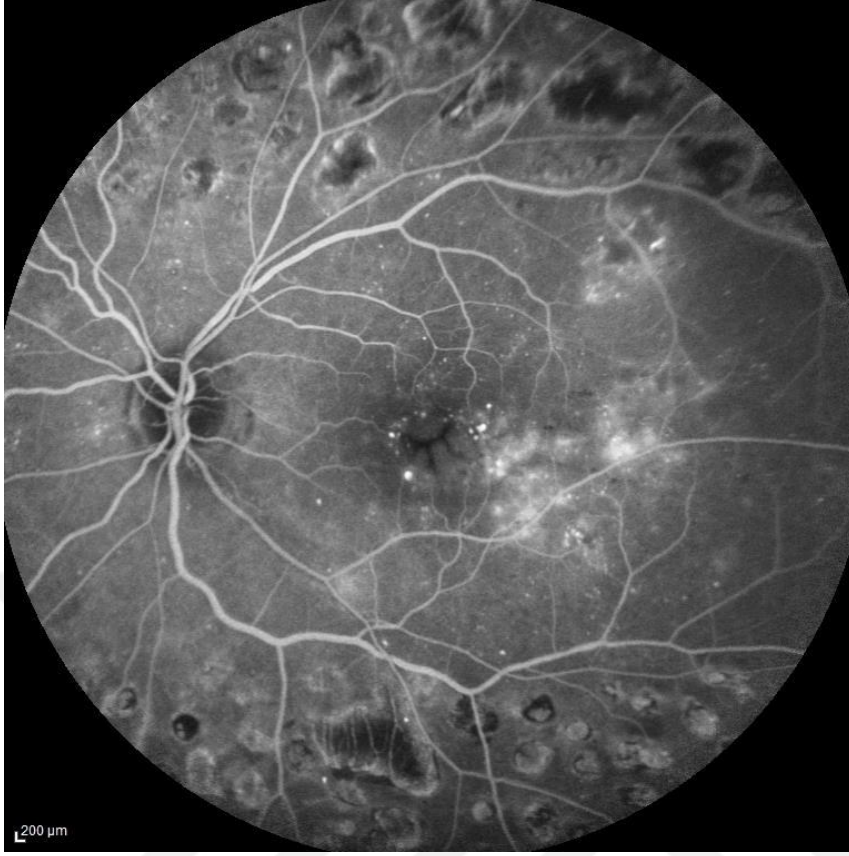
Early Treatment Diabetic Retinopathy çalışması altın standart olarak DR tanısında “stereoskopik olarak 7 kadranı içeren fundus fotoğrafı” nı önermektedir. Bu yöntem altın standart olarak önerilse de, pratikte çekiminin oldukça zor olması ve hastaların istememesi gibi durumlar nedeniyle çok fazla uygulanamamaktadır. Pratikte genel olarak, yapılan bazı araştırmaların sonuçlarından yola çıkarak 2 ya da 3 kadrana içeren fundus fotoğrafı tercih edilmektedir. Bu yöntemin duyarlılığı ve özgüllüğünün oldukça yüksek olduğu bildirilmektedir (13,14) (Şekil 3).



Şekil 3. DR olgusunda kompozit renkli fundus fotoğrafı.(Mikroanevrizmalar, dot-blot hemorajiler ve sert eksudalar)

2.2.4.3 Fundus Floresein Anjiyografi

Fundus floresein anjiyografi (FFA) DR tanısında çok uzun zamandır uygulanan bir yöntemdir. Direk ven içerisine uygulanan floresein, 465-490nm dalga boyundaki mavi ışık ile uyarılması ve lüminans vermesi sonucu 520-530nm dalga boyunda floresans yayar. Ortaya çıkan bu renkli ışık dijital kamera sensörleri ile anjiyografi görüntüsüne çevrilir. Floresansın daha az olduğu bölgeler daha koyu şekilde gözlenmektedir. Bu bölgeler damarların dolumunda sorun olduğunda veya maskelenme neticesinde meydana gelir. Floresansın fazla olduğu bölgeler ise, çekimdeki floresansın fazlalığı nedeniyle ortaya çıkar. Hiperfloresans, pencere defektinde, normal olmayan vaskülarizasyonda, sızıntı olduğunda ve bir yerde birikim olduğunda gözlenir (73) (Şekil 4).



Şekil 4. DR’de fundus floresein anjiyografisi. (Kistoid makula ödemi ve sızdıran mikroanevrizmalar, panretinal fotokoagülasyon skarları).

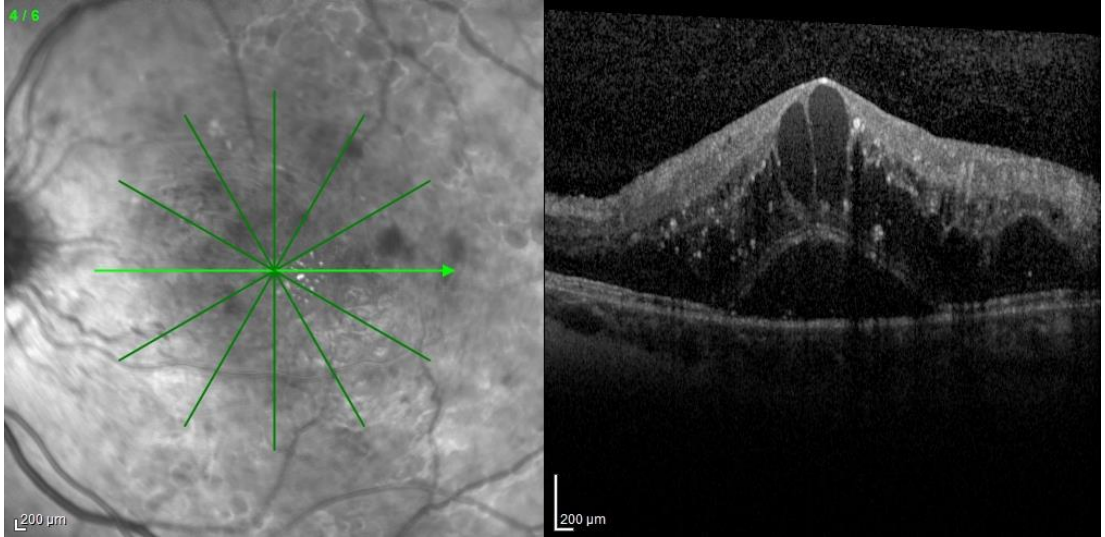
Geç fazda görülen floresein kaçağı, taç yaprak ya da çiçek yaprağı benzeri hiperfloresans bölgeleri FFA’da kistoid makula ödeminin tipik bir bulgusudur. Günümüzde optik koherans tomografi’nin (OKT) kullanılmasının oldukça yaygınlaşması nedeniyle FFA eskisi kadar tercih edilmemeye başlamıştır. Fakat periferik retina hakkında detaylı tarama yapılması gerektiğinde (iskemi gibi), vasküler sızıntıların daha iyi görülebilmesi gibi prognostik göstergelerin belirlenebilmesi için altın standart yöntem olmaya devam etmektedir (73).

Girişimsel bir prosedür olduğu için komplikasyon sıklığı daha fazladır. Özellikle hiperemezis (%1,2-2,9) ve enjeksiyon yapılan ven etrafında ağrı sıklıkla görülmekle beraber, daha nadir sıklıklarda allerjik reaksiyonlar(%0,3-0,5), çok nadir olarak anafilaktik şok, ani ölüm benzeri şiddetli komplikasyonlar meydana gelebilmektedir (74). Böbrek ya da karaciğer yetmezliği olan kişiler ve gebelerde tercih edilmemelidir (73).

Tanısı konulan DMÖ için tedaviye başlamadan önce FFA çekilmesi uygulanacak tedavi açısından önemlidir. Klinik pratikte FFA özellikle DR sınıflandırmasında, hastaların hangi sıklıkta takip edileceğinin ve seçilecek tedavinin saptanmasında, uygulanacak tedaviye cevabın öngörülmesinde ve eğer tedaviye cevap alınamıyorsa sebebinin araştırılmasında yaygın olarak kullanılmaya devam etmektedir (73).

2.2.4.4 Optik Koherans Tomografi

Bu yöntem çeşitli dokularda çözünürlüğünün yüksek olması, kesitlerinin gerçek zamanlı oluşu, girişimsel olmaması gibi çeşitli olumlu özelliklere sahiptir. Günümüzde retinayı ilgilendiren hemen her hastalığın tanısının konulması ve takiplerinin yapılmasında öncelikli olarak tercih edilen yöntem olmuştur. Çeşitli açılardan retinanın ölçülebilir hemen her özelliğini detaylı olarak ortaya koyan bu teknoloji ile sanki girişimsel bir prosedür izlemeden retinadan bir biyopsi alınarak incelenmiş gibi bilgiler elde edilebilmektedir (75) (Şekil 5).



Şekil 5. DMÖ'de OKT görüntüsü (retina içinde hiporeflektif kistoid kaviteler ve hiperreflektif noktalar görülmektedir, Fovea altında üçgen hiporeflektif alan, seröz makula dekolmanı olarak tanımlanır)

Optik koherans tomografi DR tanısını koyabilmek için tek başına yeterli değildir. Bunun yanında DMÖ tanısı ve takibi bakımından altın

standart bir yöntem olarak değerlendirilmektedir. Bu yöntemin çıktılarına bakarak DMÖ kistik, diffuz veya kombine ödem gibi çeşitli sınıflara ayrılabilir. Kistoid kavitelerin ebatları, seröz retina dekolmanı, vitreomaküler ara yüzey farklılaşmalarını da kapsayan çeşitli sınıflandırma metodları literatürde yer almaktadır (76–78).

Kistoid maküler ödem, foveada kalınlık artışı ve santral foveada düzleşmeye yol açan hiporeflektif kistoid kaviteler şeklinde görülür. Kistler daha çok dış retinada bazen de iç pleksiform tabaka seviyesinde yer alırlar. Diffuz retinal ödem, retina içi kistoid boşluklar olmadan retinal kalınlık artışı görülmesi olarak tanımlanır. Diffuz retinal kalınlaşmada, retina yüzeyinde fibrotik değişimler ve sekonder epiretinal membranlar daha sık izlenir. Kombine tip ödemde ise hem retina içi kistoid boşluklar hem de diffuz retina kalınlaşması beraber olarak görülür (76–78).

Kistoid makula dejenerasyonu, genellikle uzun süren ya da sık nüks eden kistoid makula ödemi sonucu ortaya çıkan bir kalınlaşma biçimidir. Kist sayısının ve kistoid kavitelerin daha az sayıda ve düzensiz olması, fovea bölgesinde kist dışında kalan sağlıklı retina bölgesinin çok az olması, büyük boyutlarda ve septa içermeyen dev kist olması ile kistoid maküler ödemden ayrılır. Görsel prognozunun daha kötü olduğu bildirilmektedir (79).

Seröz makula dekolmanı, fovea altında tepesi genelde fovea çukurluğuna denk gelen, üçgen veya oval şekilde, hiporeflektif boşluk olarak tanımlanır. Yapılan çalışmalarda sıklığı %11-30 arasında bulunmuştur. Seröz makula dekolmanı tanısı sadece OKT ile konulabilmekte olup sadece DMÖ'de değil birçok farklı makula ödemi yapan patolojilerde görülebilmektedir (80,81).

Sert eksudalar, OKT'de iyi sınırlı, yüksek hiperreflektivite gösteren alanlar olarak görülürler. OKT ile eksudanın retina içindeki yerleşim yerleri saptanabilir. Yüksek yansıtıcılık özellikleri olduğu için her zaman altlarında gölgelenme koridoru oluştururlar. Retina içi hiperreflektif noktalar, küçük boyutlu, punktat, dağınık yapılar olup renkli fundus fotoğrafları ve FFA'da görülmemektedirler. Retinanın derin katlarında yer alıp inflamatuvar hücre birikimi sonucunda oluştukları düşünülmektedir. Hastalığın inflamatuvar aktivitesi hakkında bilgi verici oldukları söylenmektedir (76–78).

Diabetik retinopati ve diabetik makula ödemi olan hastalarda vitreomaküler traksiyon, epiretinal membran, makula deliği ve lameller maküler defekt gibi vitreoretinal ara yüz problemleri sıklıkla görülmektedir. Vitreomaküler adezyonda periferik vitreus ayrılmış ancak maküler kısım intakt kalmıştır. Vitreomaküler traksiyonda ise anormal arka vitreus yapışıklıklarına bağlı olarak anatomik distorsiyona neden olan foveal traksiyon mevcuttur. Epiretinal membran, erken dönemde retina yüzeyinde hiperreflektif bir çizgi olarak görülür. Genellikle foveal çukurlukta düzleşme de eşlik eder (76–78).

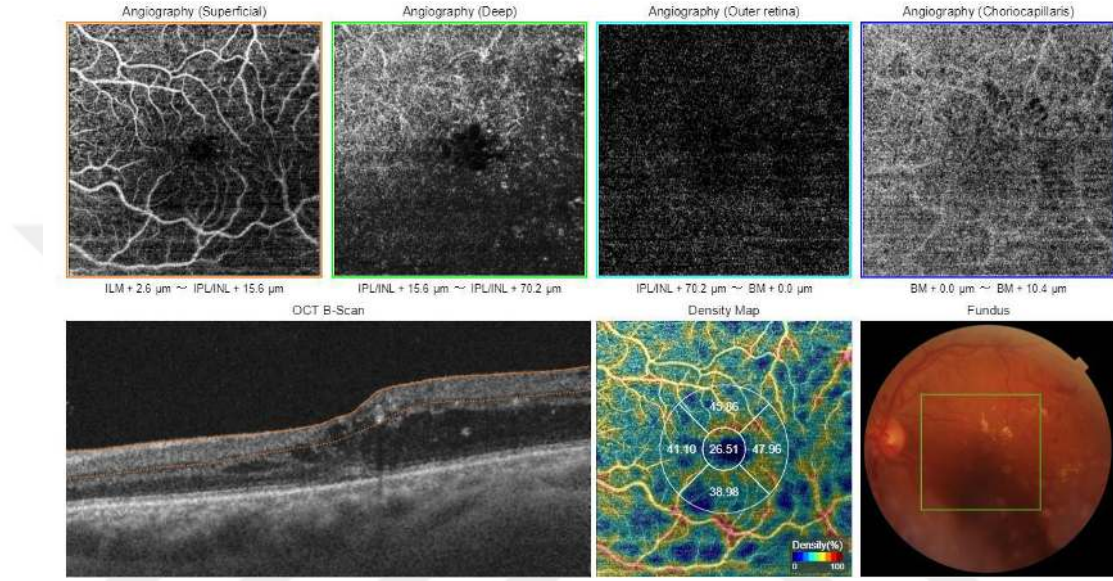
OKT ile retina dış katmanlarının detaylı olarak görüntülenmesi mümkün olmaktadır. Eksternal limitan membran ve elipsoid zondaki bozulmalar ve düzensizlikler, DR'nin şiddeti ile ilgili olup görsel prognoz ile ilgili bilgi verir. İç retina katlarındaki organizasyon bozukluğu (DRIL), son yıllarda tanımlanmış bir OKT bulgusu olup, retina içi tabakaların sınırlarının ayırt edilememesi ile karakterizedir. Kötü görme prognozu olacağını gösterir (76–78).

2.2.4.5 Optik Koherans Tomografi Anjiyografi

Bu yöntem yakın dönemlerde kullanılmaya başlamış, retina koroid ve optik disk üzerindeki vasküler yapıların içerisinde eritrosit hareketlerinin belirlenmesi yoluyla akımı saptayan, girişimsel olmayan, temelinde OKT'nin yer aldığı bir görüntüleme sistemidir. Damarsal yapıların detaylı olarak görülebilmesi amacıyla boya kullanılmaması, çekim süresinin kısa olması ve farklı retina katlarındaki damarlardaki akımı segment olarak gösterebilmesi FFA'ya göre üstün yanlarındandır. Fakat uygulama esnasında boya kullanılmaması nedeniyle sızıntı ve birikimleri gösterememektedir. Diabetik retinopatinin tanı ve tedavisinde herhangi bir semptom oluşmadan önce retinal mikro dolaşım, bu görüntüleme yöntemiyle değerlendirilerek damarsal patolojiler belirlenebilmektedir (82).

Mikroanevrizmalar, OKT-A'da ufak, dairesel ya da fusiform şekillerde olabilmektedir. OKT-A ile kapiller iskemi alanları belirlenebilir. Progresif kapiller oklüzyon sonucu gelişen IRMA'ların tanısı OKT-A yöntemi ile konulabilir (82) (Şekil 6).

Derin kapiller pleksusun detaylı olarak değerlendirilmesiyle, diabet hastalarında DR olup olmamasından bağımsız şekilde foveal avasküler zon (FAZ) bölgelerinde genişleme, OKT-A vasıtasıyla gösterilebilmiştir. Foveal avasküler zon bölgesindeki bu değişimlerin takip edilmesi, tanı ve tedavi için karar vermeye yardımcı olmaktadır. Bu yöntemin yardımı ile disk üzerindeki yeni damarlanma alanları görülebilmektedir (82,83).



Şekil 6. OCT-A DMÖ görüntüsü (derin kapiller pleksusta mikroanevrizmalar ve kapiller iskemi alanları)

Maküler vasküler hasarı erken dönemde saptayabilmesi, retinanın yüzeyel ve derin vasküler pleksuslarını ayırıştırabilmesi ve koroidal dolaşım hakkında bilgi vermesi nedeniyle OKT-A'nın diabetik retinopatide kullanımının yaygınlaşması beklenmektedir. Ancak kan retina bariyerindeki bozulmalar sonucu gelişen sızıntıyı gösterememesi ve periferik retinayı görüntüleyememesi halen FFA'nın yerini almasını engellemektedir (83).

2.2.5 Sınıflandırma

Diabetik retinopati sınıflamalar için güncel kabul gören sınıflama sistemlerinden en önemlisi modifiye Airlie House sınıflaması olarak bilinen Erken Tedavi Diabetik Retinopati Çalışma Grubu sınıflamasıdır. 7 farklı kadrandan çekilen stereo fundus fotoğraflarının değerlendirilmesi üzerine yapılan bir sınıflamadır. Ancak değerlendirme için 7 farklı fotoğraf çekilmesi

ve yorumlanması uzmanlık gerektirdiğinden kullanımı genellikle klinik çalışmalar ile sınırlı kalmıştır (10,12).

Günlük klinik hayatta Erken Tedavi Diabetik Retinopati Çalışma Grubu ve Uluslararası Diabetik Retinopati Hastalık Şiddeti Skalası'yla uyumlu şekilde diabetik retinopati, non-proliferatif DR (NPDRP) ve proliferatif DR (PDR) olmak üzere 2 ana grupta incelenmektedir (10,12). NPDR, 3 grupta sınıflandırılır. Hafif NPDR'de, sadece mikroanevrizmalar görülürken, orta NPDR'de mikroanevrizmalara ilaveten dot-blot hemorajiler, sert ve yumuşak eksudalar izlenmektedir. Ağır NPDR ise bir kadranda 20 veya daha fazla intraretinal hemoraji, 2 veya daha fazla venöz değişiklik ve 1 veya daha fazla IRMA bulgularından en az birinin orta NPDR'ye eşlik etmesi olarak tanımlanır. Çok ağır NPDR tanısı için ağır NPDR bulgularından en az ikisinin beraber olarak görülmesi gerektiği bildirilmiştir. PDR'nin ise yeni damarlanma, preretinal ve vitre içi hemorajiler ile karakterizedir (12).

Erken Tedavi Diabetik Retinopati Çalışma Grubu tarafından klinik anlamlı makula ödemi tanımı aşağıdaki şekilde yapılmıştır (12);

- Makulanın santral 500 mikronluk alanında retinal kalınlaşma
- Santral 500 mikronluk makulada sert eksuda varlığı ile birlikte komşu retinada kalınlaşma
- Santral bir disk çaplı alanda olacak şekilde en az bir disk çapı büyüklüğünde retinal kalınlaşma olarak tanımlanmıştır.

International Council of Ophthalmology (ICO) 2017 kılavuzunda günlük pratikte DMÖ teşhisinde en hassas yöntemi OKT olarak belirtilmiştir. Bu çalışmada makula ödemi santral 1 mm içi kalınlık artışı veya santral 1 mm dışı kalınlık artışı olarak sınıflanmıştır. Kistik değişiklikleri, subretinal sıvı varlığı, intreretinal kistler, iç-dış segment ve eksternal limitan membran bozukluğu, retina iç katlarında disorganizasyon (DRIL) ve vitreoretinal traksiyon gibi çeşitli prognostik markerlar sadece OKT ile saptanabilmektedir (84).

2.2.6 Tedavi

2.2.6.1 Sistemik Faktörlerin Kontrolü

Yapılan çalışmalar diabette DR oluşmaması için özellikle kan şekerinin kontrol altında tutulmasının önemini vurgulamaktadır. Ek olarak DMÖ'nün sınırlı olduğu olgularda diabet regülasyonu ile düzenli kontollerde mikrovasküler komplikasyonların azaldığı ve hastalığın gerilediği bildirilmektedir. Araştırmanın başında belirtildiği gibi DR sadece diabetin olmasıyla değil çeşitli kolaylaştırıcı hastalıkların etkisiyle de ilerleyebilmektedir. Bu hastalıklar arasında olan hipertansiyon başta olmak üzere, hiperkolesteroleminin de düzenli şekilde kontrolü DR ve DMÖ için kritik öneme sahiptir. Bu konuda yapılan çalışmalarda da antihipertansif ve lipid kontrolü için kullanılan ilaçların DR ve DMÖ riskini azalttığı belirlenmiştir (15).

2.2.6.2 Bevacizumab

Vasküler endotelyal growth faktöre karşı önemli bir antikor olan bavecizumab DR tedavisinde kullanılmaktadır. Aslen kalın barsak karsinomlarına karşı kullanılan Bevacizumab, DMÖ ve PDRP'de meydana gelen yeni damar oluşumunun azaltılmasında, ilerleyen yaş nedeniyle oluşan makula dejenerasyonu sonucu oluşan koroidal neovaskülarizasyonlarda, retinal ven tıkanıklarına bağlı maküler ödem tedavisinde, prematüre retinopatide, miyopiye nedeni veya idiyopatik koroidal neovaskülarizasyonun tedavi edilmesinde de tercih edilmektedir (30).

Literatürde yayınlanan ve DMÖ'de laser ile bevacizumab uygulamalarının sonuçlarını değerlendiren bir çalışmada, bevacizumab kullanımının 1.yılında görme keskinliği ve makula kalınlığında laser tedavisine göre anlamlı düzeyde olumlu değişim olduğu rapor edilmiştir (85). 2. yıl çıktılarında ise enjeksiyon miktarı kontrollü şekilde düzenlenerek yine makulanın kalınlığı ve görme keskinliğindeki olumlu değişim devam ettirilebilmiştir (30).

Vitreus içerisine bevacizumab enjeksiyonu oldukça uygun fiyatlı bir tedavi olmasına rağmen, ilacın endikasyonunun dışında kullanılıyor olması

ve çoğunlukla doktorlar tarafından bölünerek uygulanabilmesi gibi güvenilirliğinin sorgulanmasına yol açan özellikleri nedeniyle, kullanılması konusunda görüş birliği sağlanamamıştır. Diğer anti VEGF'lere göre sistemik dolaşıma geçişinin daha yüksek seviyede olmasının ne gibi semptomlara yol açtığı halen netlik kazanmamıştır.

2.2.6.3 Ranibizumab

VEGF-A'nın monoklonal antikoru olan ranibizumab DMÖ'nün tedavisinde kullanılan ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanan tek ilaçtır. İlacın etki mekanizması ve tedavideki güvenilirliği konusunda çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Sham enjeksiyonu ile ranibizumabın görme keskinliği üzerine etkisinin değerlendirildiği çift kör ve çok merkezli bir çalışmada, ranibizumab grubuna 0,3-0,5 mg olmak üzere enjeksiyon uygulanmıştır. 12 ay sonrasında sham grubunda -1,4 harf görme, ranibizumab uygulananlarda ise +10,3 harf görme olduğu bildirilmiştir. Santral makula kalınlığı değerlendirmesinde de ranibizumab uygulanan hastalarda daha olumlu sonuçların olduğu rapor edilmiştir (86,87). Ranibizumab tedavisinin oldukça etkili olduğu belirlenen bu araştırma ile devam eden faz 3 çalışmasında yeşil dalga boylu laser ile ranibizumabın etkinlikleri karşılaştırılmıştır. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği 39 ile 78 aralığında değişen hastalar, aynı sayılarda olacak şekilde 3 gruba ayrılmıştır. İlk grup sham laser ve ranibizumab, ikinci grup laser ile ranibizumab, üçüncü grup ise sadece sham olacak şekilde dizayn edilmiştir. Hastalar randomize olarak seçilmiştir. Her 3 grupta görme keskinliğinin ilk yıl sonunda en fazla birinci grupta arttığı (6,1), ikinci ve üçüncü gruplarda daha düşük artış kaydedildiği belirtilmiştir (sırasıyla 5,9-0,8). Santral makula kalınlığında ise yine en fazla birinci grupta olan azalma (-119), ikinci ve üçüncü gruplarda ise daha düşük seviyelerde azalma olduğu saptanmıştır (sırasıyla -128, -61). Çalışmanın sonucunda sadece laser uygulanmasına göre ranibizumab ile kombine verilmesinin DMÖ tedavisinde daha fazla etkili olduğu belirlenmiştir (87).

2.2.6.4 Aflibercept

Vasküler endotelyal growth faktörün reseptör 1 ve 2'sinin hücre dışında kalan kısmı ile humanize IG G1'in Fc parçasının birleştirilmesi

sonucunda oluşturulmuştur. Reseptörün hücre dışında kalan kısmının kopyalanması ile VEGF-A-B ve PlGF'e seçici olarak bağlanmasını sağlamaktadır. Literatürde afliberceptin VEGF'i inhibe etme özelliğinin diğer ajanlara göre daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (31). Bir çok araştırma afliberceptin etkili ve güvenilir bir ajan olduğunu diğer tedavi yöntemlerinden üstün özellikleri olduğunu belirtmektedir (32–34,88,89).

2.2.6.5 Steroidler

Kan retina bariyerinin bozulmasında önemli etkileri olan vasküler permeabilite artışı, epitel hasarı, sıkı bağlantıların gevşemesi ve serbest radikal artışı gibi inflamasyon kaynaklı çeşitli nedenler bildirilmiştir. Salınan akut faz reaktanları, sitokinler de bu süreçte çeşitli roller üstlenmektedir. Steroid tedavisinin ise bütün sayılan bu etkileri azaltmasıyla olumlu etkilerinin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Diabetik maküler ödemde vitreus içerisine mineralokortikoid etkinliği olmayan triamsinolon asetonid'in (TA) uygulandığı çalışmalardan ilki 2000'li yıllarında başında yapılmıştır. Bu çalışmada bu yöntemin etkili olduğunun saptanması üzerine pratikte kullanılması da hızla yaygınlaşmıştır. Bu konuda yapılan bir çalışmada TA ve laser tedavilerinin DMÖ üzerine etkisi değerlendirilmiştir. TA akut etkilerinde daha olumlu iken 12.ayda laserle benzer sonuçlar, sonraki süreçte ise laser uygulamasının daha üstün olduğuna dair sonuçlar rapor edilmiştir. Ek olarak TA grubunda glokom ile kataraktın da daha yüksek sıklıkta olduğu, bu nedenle daha ılımlı düzeyde steroid seviyelerini oluşturacak preparatların uygulanması önerilmiştir (90).

Deksametazon TA'ya göre beş kat fazla etkili bir ilaçtır. Yavaş salınımı ve kendi eriyen preparatların uygulanabilme kolaylığı ile tercih edilmektedir. İstenilen bir seviyede salınımının sağlanabilmesi kullanılabilirliğini arttırmaktadır. Deksametazonun diğer tedavilere göre üstünlüğünü gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Steroid tedavisi sonrasında göz içi basıncın arttığı da bildirilmektedir (91). Ek olarak PPV uygulanan hastalarda, diğer ilaçların özelliğini gösteremeden etki süresinin bittiği, bu nedenle yavaş salımlı deksametazonun bu hastalarda tercih edildiği bildirilmektedir (92). Yine anti-

VEGF tedavisine cevap vermeyen hastalarda kullanılması önerilmektedir (19).

Etkinliği 36 aya kadar devam eden fluosinolon asetonidin implantının etkinliği ve güvenilirliği değerlendirilmiş, 24-36 ay çıktılarında sham grubuna göre hem tedavi sonuçları hem de istenmeyen etkilerinin (%50-%82) daha az olduğu bildirilmiştir (20,93)

2.2.6.6 Laser Fotokoagülasyon Tedavisi

Laser fotokoagülasyon tedavisi DMÖ'de santral makulanın tehlikede olduğu durumlarda ve diffüz vakalarda kullanılmaktadır. Fokal ve grid olarak 2 şekilde yapılabilir.

Diabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışması'na göre çeşitli kriterler belirlenmiştir. Bunlar;

- Ciddi olmadığı düşünülen DMÖ olguları tedavisiz takip edilebilir. Takiplerde ödem miktarında artış olursa ve merkeze doğru yayılma görülürse laser fotokoagülasyon uygulanır.
- Klinik olarak anlamlı maküler ödemde merkezi etkilenim olduğunda hemen laser fotokoagülasyon uygulanması düşünülmelidir. Bu uygulamanın yapılmadığı olgularda 36 ayda iki sıra görme kaybı %45'e kadar çıkmaktadır.
- Merkezi tutulumun olmadığı durumlarda tedavi lezyonun çeşitli özelliklerine göre şekillendirilir.
- Retina içi mikrovasküler anomalilerden diffüz sızıntı bölgeleri oluşmuşsa,
- Foveal avasküler zone dışında avasküler yeni bölgeler oluşursa laser fotokoagülasyon düşünülmelidir (94).

Fokal Laser Fotokoagülasyon Tedavisi

Bu yöntem sızıntının meydana geldiği mikroanevrizmaların ve endotelin onarılması amacıyla kullanılır (95). Santral makula ile 500-3000 µm olan uzaklık arasında olan mikroanevrizmaların üstüne 50-100 µm çapında spot büyüklüğü ve 0,1 saniye boyunca, lezyonda beyazlık sağlanıncaya

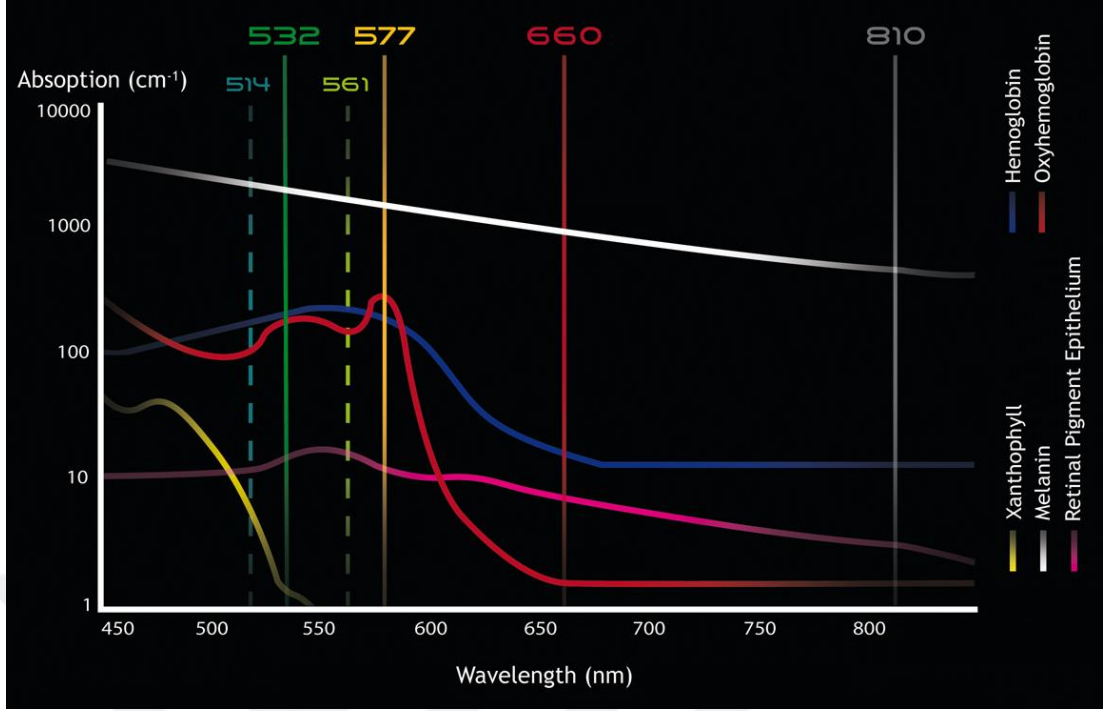
kadar bu uygulama gerçekleştirilir. Diabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışması'na göre bu yöntem, beş yılda görme kaybının orta şiddette olanlarını yarı yarıya azaltmaktadır (94).

Grid Laser Fotokoagülasyon Tedavisi

Grid laser fotoreseptörlerde ve RPE hücrelerinde tahribat oluşturarak dokuların oksijen gereksinimi azaltır. Oluşturulan hasar ile RPE nin emici pompa etkisi artırılmaya çalışılır. Daha önce koryokapillaristen difüzyon sayesinde Fokal sızıntı bölgelerine de uygulandığında modifiye grid tedavisi şeklinde tanımlanır. Maküler ödemin daha uzun sürmesi ve santral makulada eksuda plağının yoğunluğu, kistoid yapılı ödem, maküler iskeminin ağır olması gibi etkenler bu yöntemin sonucunu etkilemektedir. Etkisi üç ay sonrasında değerlendirilir.

Mikropulse laser (MPL):

Diğer laser uygulamaları sonrasında oluşan komplikasyon sıklığının göreceli olarak fazla olması nedeniyle yeni laser uygulamaları araştırılmaya devam etmektedir. Genel olarak laser uygulamaları vücut sıcaklığından daha yüksek bir sıcaklığa getirerek ısı artışı ile etkisini göstermektedir. Özellikle melanin pigmenti olmak üzere çeşitli yapılar sayesinde laser enerjisi absorbe edilebilir. Laser enerjisini absorbe edemeyen dokularda ise ışın ulaşır ulaşmaz beklenen dokuda sıcaklığın artması meydana gelir. Bu şekilde hedeflenen retina pigment epiteli ve koroidin kesişim alanı yerine nörosensöriyal retinal dokularda da etkilenim olabileceği için çeşitli komplikasyonlar gelişebilir. Sıcaklık artışının ideal olarak 10 ile 20 °C arasında olmasının sağlanması ile bu dokularda istenmeyen etkilerin oluşmasının önüne geçilebilir (96). Bu nedenlerle sıcaklığın belirli seviyelerde tutulabilmesine olanak sağlayan “eşik altı laser teknolojileri” geliştirilmiştir. Mikropuls laser bu yöntemlerden biridir.



Şekil 7. Dalga boyu aralıklarının absorpsiyona göre dağılımı

Eşik altı mikropuls laser tedavisi, retinaya termal hasarın en düşük düzeyde tutularak laser enerjisinin retina pigment epiteline iletilmesidir. Bu yolla ‘biyostimulasyon’ oluşturulması hedeflenir. Laser enerjisi paketler halinde iletilir ve her biri arasında dokunun soğuması sağlanır. Konvansiyonel laserin aksine klinik muayene, OCT veya FFA’da görünür skar oluşmaz. Laser spotları görülmediği için, paternler uygulamayı kolaylaştırır (97).

Spot büyüklüğü: Termal hasar oluşmadığı için spotlar arasında boşluk bırakılmaz. Böylece daha geniş bir alanın tedavi edilmesi hedeflenir. ETDRS laser grid tedavisine göre (50-100µm) daha büyük spot büyüklüğü (160µm) kullanılır (98).

Duty cycle: Dokulara ulaşan enerji yüzdesinin ifadesidir. %5 duty cycle her bir mikropuls enerjinin 0.1ms AÇIK, 1.9ms KAPALI modda laser enerjisi içerdiğini gösterir. Yapılan çalışmalarda %5 duty cycle ile güvenli ve etkili tedavi sağlandığı gösterilmiştir (98).

Exposure time (Maruziyet süresi): Bu terim her bir mikropuls paketinin toplam etki süresini belirtir. Örneğin; %15 duty cycle kullanıldığında 200ms

exposure time içinde 100 adet 2ms'lik (0.3ms açık/1.7ms kapalı) mikropuls paketi mevcuttur (98).

Güç: Güç değeri seçimi her hastanın bireysel termal eşik değerine göre seçilir. Önerilen parametrelerle (160µm spot, %5 duty cycle), tekli spot ayarı ile düşük güçten başlanıp, kademeli arttırılarak belirlenir (tedavi planlanan alanın komşuluğunda belli belirsiz görünen laser yanığı = eşik değeri). Termal eşik değeri belirlendikten sonra, güç bu değerden %50 oranında azaltılır. Tedavi süresince gözle görünür reaksiyon oluşmaz. Laser anında gözle görünür spotlar oluştuğunda enerjinin %20 oranında azaltılması önerilmektedir. Retinanın farklı kalınlıktaki bölgelerinde gücün değiştirilmesine gerek yoktur (98).

Mikropuls laserde patern seçimi

Maküler grid: Laser etkisi görünür olmadığı için bu patern spotların yerleşimi ve uygulanmasında kolaylık sağlar. Hedef spotu kullanarak fovea referans alınır ve grid şeklinde laser uygulanır. Bir sektör tamamlandığında diğerine geçilir (99).

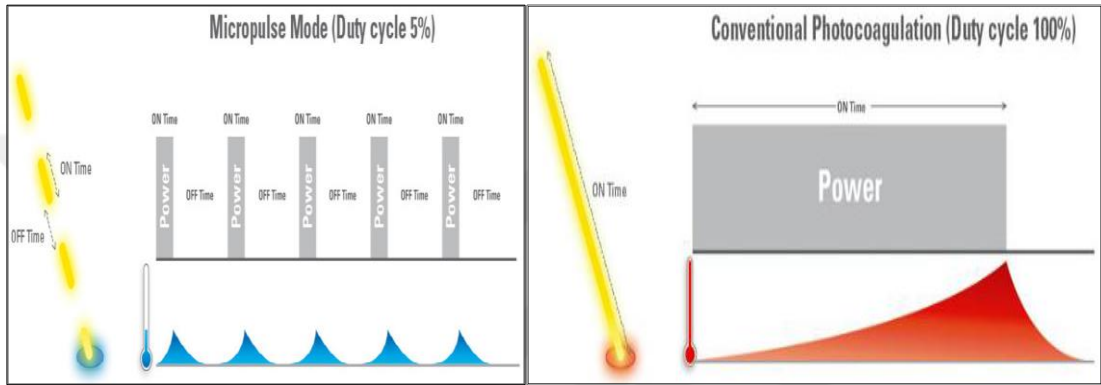
Kare: Fovea dışı ve daha geniş tedavi alanlarında tercih edilebilir. Tedavi sırasında bir laser spotu: 200ms, 5x5 kare için gereken süre: 6sn'dir ve hastanın hareket edebileceği unutulmamalıdır (99).

Bu yöntemin uygulanmasında 810 nm kullanılırsa konvansiyonel laser tedavisine benzer çeşitli komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Bu nedenle tercih edilen 577 nm mikropuls laser uygulamasında, lutein ve zeaksantin tarafından laser enerji emilimi en az seviyede olduğu ve dalga boyu nedeniyle nörosensöriyal retinayı etkilemediği için istenmeyen etkiler en az seviyede tutulabilmektedir. Ayrıca bu sayede foveaya çok yakın alanlara dahi güvenli bir şekilde laser yapılabilir (98,100).

Mikropuls laser uygulaması ısınmış ama ölmemiş doku stres cevabı oluşturmaktadır (RPE stimülasyonu). Faydalı intraselüler biyolojik faktörlerin salınması /dengelenmesine (PEDF, TSP1, SDF1, β -Actin, VEGF), sitokinlerin değişimi ve normalleşmesine yardımcı olur. Bu faktörlerin anti-anjiyogenik ve

tamir edici özellikleriyle RPE hücreleri, çevre alandan proliferer olur ve göçer. Birkaç gün içinde tedavi bölgesini örter (97,98).

Mikropuls tedavisi OCT görüntüsü eşliğinde yapılmalıdır. Spotlar arasında boşluk bırakılmamalıdır. Ortalama olarak 1 disk çapı genişliğindeki ödem alanı için yaklaşık 100 spot gereklidir. OCT de görünür patolojik etki oluşturmamak en büyük hedef olmalıdır. En sık tedaviye yanıtızsızlık sebebi tedavinin yetersiz olmasıdır (97,99).



Şekil 8. Micropulse Mode (Duty cycle %5), Konvaksiyonel Fotokoagülasyon (Duty Cycle %100)

Cerrahi Tedavi

Tanısı konulmuş DMÖ sonrasında çeşitli tedavi yöntemlerine cevap alınamayabilir. Tedaviye yanıt alınamayan olguların bir kısmı pars plana vitrektomiye (PPV) yanıt verebilmektedir (27,28). DMÖ olguları cerrahi tedavi için incelenirken vitreus ve vitreoretinal ara yüzey detaylı olarak kontrol edilmelidir. Bu basamakta OKT oldukça önemlidir. Cerrahi operasyon için endikasyonlar şunlardır (29);

1. DMÖ'ye eşlik eden normal olmayan vitreoretinal adezyon
 - a) Hyaloidin gergin olması
 - b) Vitreomaküler/vitreofoveal traksiyon
 - c) Epiretinal membran
2. Postvitrektomi gergin internal limitan membran sendromu
3. Diabetik maküler ödemin dirençli olması ile birlikte vitreomaküler adezyon varlığı

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Araştırma Yeri Ve Zamanı

Çalışma Mayıs 2018 ile Ocak 2019 tarihleri arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Göz Anabilim Dalı Retina Polikliniği'nde DMÖ tanısı almış ve çalışma kriterlerini karşılayan, takiplerini tamamlamış olan hastaların dosyaları ile gerçekleştirilmiştir.

3.2 Araştırma Evreni Ve Örneklemi

Çalışmada örneklem seçilmemiş olup, belirlenen tarihler arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi retina polikliniğinde DMÖ tedavisi amacıyla intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulanan 45 hasta, ranibizumab enjeksiyonu sonrası mikropuls laser tedavisi uygulanan 52 hasta, toplamda 97 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Her hastanın sadece bir gözü çalışmaya dâhil edilmiştir.

3.3 Araştırma Tipi ve Değişkenleri

Tanımlayıcı tipte olan bu çalışmada bağımsız değişkenler; hastaların sosyodemografik özellikleri (cinsiyeti, sigara içme durumu, sistemik hastalıkları), etkilenen göze ait özellikler (tarafı, geçirdiği oküler cerrahi, laser hikâyesi, intravitreal anti-VEGF enjeksiyon hikâyesi, psödoeksfolyasyon varlığı), uygulanan mikropuls laser yönteminin bazı özellikleri (atım sayısı, güç) olarak belirlenmiştir. Bağımlı değişken olarak ise çalışmada değerlendirilen her iki yöntem olan mikropuls laser ve ranibizumab enjeksiyonunun tedavi öncesi ve sonrasında sonuçlarını gösteren bazı özellikleri (santral maküler kalınlık, maküler hacim, görme keskinliği, intravitreal enjeksiyon ihtiyacı) belirlenmiştir.

3.4 Araştırmaya Dâhil Etme Ve Dışlama Kriterleri

Dâhil etme kriteri: DMÖ nedeni ile ranibizumab enjeksiyon ile mikropuls laser uygulanan ve sadece ranibizumab enjeksiyonu uygulanan, retina poliklinik kontrollerini tamamlayan hastalar çalışmaya dâhil edilmiştir.

Dışlama kriteri: Çalışmamıza yükleme enjeksiyonlarından önceki 3 ay içinde herhangi bir oküler cerrahi öyküsü olan, herhangi bir oküler ilaç kullanan, epiretinal membranı olan, proliferatif DR nedeniyle panretinal fotokoagülasyon ihtiyacı olan, daha önceden yeşil dalga boylu laser ile fokal laser tedavisi almış olan hastalar dâhil edilmemiştir.

Uygulanan prosedür

Çalışmaya dâhil edilen hastalardan detaylı anamnez alındı. Hastalarda bilinen sistemik hastalık öyküsü, DMÖ'ye bağlı daha önce herhangi bir tedavi alma öyküsü sorgulandı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, sigara kullanımı gibi demografik özellikleri ve katarakt operasyonu öyküleri kaydedildi. MPL öncesi ve sonrasında her vizitte Snellen eşeli kullanılarak en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ölçüldü (EİDGK) ve detaylı ön segment ve fundus muayenesi yapıldı, indirekt oftalmoskopi ile fundus ve retina periferi tarandı. Hastalara ilk değerlendirilmelerinde pupil dilatasyonunu takiben %10'luk fluorescein ile FFA görüntülemesi Visucam 524 (Carl Zeiss Meditec,Almanya) ile yapıldı. Hastalara ilk muayene ve diğer tüm kontrol vizitlerinde görme keskinliği bakılması sonrası Cirrus HD OKT (Carl Zeiss Meditec,Almanya) ile santral maküler kalınlık ve maküler hacim ölçümleri yapılarak DMÖ değerlendirildi. Hastalara DRP VE DMÖ hastalığının ve MPL tedavisinin olası seyri ile ilgili bilgi verildi. Hastalar MPL uygulanış biçimi, beklenen etkisi ve olası komplikasyonları hakkında bilgilendirildi. İşlemin gerçekleştirilmesi için bilgilendirilmiş onam formları alındı. MPL sonrası görmede azalma, ağrı veya alerjik semptomlar anlatılarak bu şikayetlerin olması halinde hemen hastaneye başvurmaları istendi.

Hastalara DMÖ nedeniyle 3 doz intravitreal ranibizumab yükleme tedavisi başlandıktan sonra santral maküler kalınlığı 350µm ve altında olan,

OKT'de kistleri devam eden hastaların başlangıç görme keskinliği, santral maküler kalınlıkları ve maküler hacimleri kaydedildi. 3. doz ranibizumab enjeksiyonundan sonraki ölçümleri incelendi. Çalışmaya toplamda en az 7 ay en çok 14 ay takip edilen hastalar dâhil edildi.

Kontrol (anti VEGF enjeksiyon) grubu:

Uygulanan 3. enjeksiyonun kontrol vizitinde bu kişilerin hepsine ranibizumab enjeksiyonu yapıldı. Uygulama sonrasında her ay bir defa olacak şekilde takip edildi. Çalışmaya toplamda en az 7 ay en çok 14 ay takip edilen hastalar dahil edildi. Görme keskinliği 2 sıra azalan veya santral maküler kalınlığı %10 artan hastalara takiplerde tekrar enjeksiyon yapıldı. Takiplerde hastanın hangi ay enjeksiyon ihtiyacı olduğu kaydedildi.

Anti VEGF ve Mikropuls laser grubu:

Mikropuls laser grubundaki tüm hastalara yükleme tedavisi kontrol gününde (3.ay) poliklinik şartlarında topikal anestezi için proparakain hidroklorid (Alcaine) damlatıldıktan sonra laser işlemi için Area Centralis lensi (Volk Optical, Mentor, OH, USA,0,94 büyütme) ara yüzeye jel yerleştirilerek fundus görüntüsü elde edildi. 577 nm MPL (Supra Scan, Quantel Medical, Clermont-Ferrand, France) kullanıldı. Spot çapı 150 µm, %5 EZ (duty cycle), 200 msn atım süresi (duration time) parametreleri ile arka kutbun 2 disk periferinde retinal alanda belli belirsiz bir spot oluşturacak güce kadar laser gücü artırılıp, görünür spot oluşturan güç, yarıya düşülerek maküler alanda uygulandı. Uygulama sonrasında her ay bir defa olacak şekilde hastalar kontrole çağırıldı. Takiplerde görme keskinliği 2 sıra azalan veya santral maküler kalınlığı %10 artan hastalara intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapıldı. Hastaların hangi ay enjeksiyon ihtiyaçları olduğu kaydedildi.

3.5 Verilerin Toplanması Ve Veri Toplama Aracı

Araştırmayı yürüten araştırma görevlisi doktor, tez danışmanı ile birlikte klinik tecrübelerinden yola çıkarak ve konuyla alakalı literatür bilgilerini tarayarak, tedavilerin sonuç çıktılarını ve hastaların hangi özelliklerinin sonuç

çıktılarını etkileyebileceğini belirlemiştir. Oluşturulan veri toplama formu ile hastaların bu verileri retrospektif olarak dosyalarından kontrol edilerek kaydedilmiştir. Veriler excel ortamında toplanmış ve SPSS veri tabanına aktarılmıştır.

3.6 Verilerin Analizi

Hastaların sosyodemografik özellikleri, hastalığa ve tedaviye ait özellikleri sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, ortanca, en büyük, en küçük değerler gibi merkez ve yaygınlık ölçütlerinden yararlanılarak özetlenmiştir. Kategorik değişkenlerin arasındaki farklılıkların tespitinde Pearson's Ki-kare ve Fisher Exact testlerinden yararlanılmıştır. Testlerin parametrik ya da non parametrik olmasına normal dağılım kontrol edilerek karar verilmiştir. Devamlı sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğuna Shapiro Wilk testi ve histogram değerlendirilerek karar verilmiştir. Normal dağılıma uyan devamlı sayısal değişkenlerde bağımsız iki grupta karşılaştırmalar Student t testi ile, ikiden fazla grubun olduğu bağımlı grup karşılaştırmalarında ise tekrarlayan ölçümlerde ANOVA, iki faktörlü tekrarlayan ölçümlerde ANOVA testleri kullanılmış, ortalama değerleri karşılaştırılmıştır. Normal dağılım şartlarının sağlanmadığı durumlarda bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Mann Whitney U testinden, birden fazla tekrarlayan ölçümlerin karşılaştırılmasında ise Friedman testinden yararlanılmış, ortanca değerler karşılaştırılmıştır. İki farklı grupta benzer zaman diliminde gerçekleştirilen ardışık ölçümlerin daha iyi karşılaştırılabilmesi için zaman grafikleri kullanılmıştır. Verilerin analizinde SPSS 21.0 paket programı kullanılmış ve istatistiksel olarak p değerinin $<0,05$ olması anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Mikropuls laser ve ranibizumab enjeksiyonu yapılan hastaların sonuçlarının değerlendirildiği bu çalışmaya 97 hastanın 97 gözü dâhil edilmiştir. 3.enjeksiyondan sonra olguların 52'si mikropuls ve gereğinde intravitreal enjeksiyon, 45'i yükleme tedavisinin kontrolünde 4.enjeksiyon yapıldıktan sonra gereğinde ranibizumab enjeksiyonu ile takip edilmiştir. Mikropuls grubunun 28'i erkek (%53,8) erkek, 9'u (%17,3) sigara içen, 48'i (%48) DM, 20'si (%55,6) HT hastalıkları olan kişilerden oluşmaktadır. Enjeksiyon grubunun ise 17'si (%51,5) erkek, 5'i (%15,6) sigara içen, 32'si (%92,3) DM ve 27'si (%51,9) HT hastalıkları olan kişilerden oluşmaktadır. Gruplar arasında cinsiyet sigara ve sistemik hastalıklar açısından anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).

Tablo 1. Kişilere uygulanan anti VEGF ve mikropuls ya da sadece enjeksiyon tedavisine göre sosyodemografik özelliklerin dağılımı (Manisa, 2019)

Özellik	Grup				
	Anti VEGF ve mikropuls (n=52)		Anti VEGF (n=45)		
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	p
Cinsiyet					
Erkek	28	53,8	20	44,4	0,36
Kadın	24	46,2	25	55,6	
Sigara					
Yok	43	82,7	36	80,0	0,73
Var	9	17,3	9	20,0	
Sistemik hastalık					
Yok	-	-	2	4,4	- *
DM	25	48,1	22	48,9	
HT	4	7,7	-	-	
DM ve HT	23	44,2	21	46,7	
Yaş (Ortalama±SS)	62,4±7,6		61,6±6,7,0		0,58**

DM; Diabettes mellitus, HT; Hipertansiyon

*Hasta sayısı yeterli olmadığı için istatistiksel analiz yapılamamıştır, **Student t testi kullanılmıştır, diğer analizlerde Pearson's Ki-kare testi kullanılmıştır.

Tablo 2. Kişilere uygulanan anti VEGF mikropuls ya da sadece enjeksiyon tedavisine göre göz ile ilgili ve hastalığa ait özelliklerinin dağılımı (Manisa, 2019)

Özellik	Grup				
	Anti VEGF ve mikropuls (n=52)		Anti VEGF (n=45)		
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	p
Göz					
Sağ göz	27	51,9	25	55,6	0,72
Sol göz	25	48,1	20	44,4	
Geçirdiği oküler cerrahi					
Yok	43	82,7	35	77,8	-**
Fako	9	17,3	9	20,0	
PPV	0	0,0	1	2,2	
Laser hikayesi					
Yok	41	78,8	32	71,1	0,38
Panretinal Fotokoagülasyon	11	21,2	13	28,9	
Enjeksiyon hikayesi					
Yok	46	88,5	37	82,2	0,38
Var	6	11,5	8	17,8	
Psödoeksfoliasyon					
Yok	48	92,3	45	100,0	0,06*
Var	4	7,7	0	0,0	

PPV; Pars plana vitrektomi

*Fisher Exact test kullanılmıştır, diğer analizlerde Pearson's Ki-kare testi kullanılmıştır. **Gözlere düşen hasta sayısı yeterli olmadığı için istatistiksel analiz yapılamamıştır.

Anti VEGF ve mikropuls grubunun 27'si (%51,9) sağ göz, 9'u (%17,3) fako yöntemiyle ameliyat olmuş, 11'i (%21,2) panretinal fotokoagülasyon ile

laser olmuş, 6'sında (%11,5) enjeksiyon hikayesi vardır, 4'ü (%7,7) psödoeksfoliasyonu olan hastalardır. Anti-VEGF enjeksiyon grubunun ise 25'i (%55,6) sağ göz, 9'u (%20,0) fako, 1'i (%2,2) PPV ameliyatı olmuş, 13'ü (%28,9) PRP olmuş ve 45'i (%100) psödoeksfoliasyonu olan olgulardan oluşmaktadır. Gruplar arasında bu değişkenler açısından göz ve hastalık-tedavi hikayesi bakımından anlamlı fark olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

Tablo 3. Mikropuls laser yapılan kişilere uygulanan atım sayısı ve gücün dağılımı (Manisa, 2019)

Özellik (n=52)	Ort±SS	Ortanca	Minimum	Maksimum
Atım sayısı	342,2±59,1	325,0	250,0	450,0
Güç (MV)	536,0±51,1	540,0	450,0	650,0

Atım sayısı en az 250, en çok 450 olmak üzere ortalama 342,2±59,1'dir. Güç ise en düşük 450,0 MV, en yüksek 650,0 MV, ortalama 536,0±51,1 MV'dir. DC her hastada %5 olacak şekilde kullanılmıştır.

Tablo 4. Kişilerin başlangıçta değerlendirilen ölçümlerinin gruplara göre dağılımı (Manisa, 2019)

	Grup				
Başlangıç Ölçümleri	Anti VEGF ve mikropuls (n=52)		Anti VEGF (n=45)		
	Ort±SS	Ortanca	Ort±SS	Ortanca	p
Santral maküler kalınlık (µm)	426,67±96,9	396,50	406,00±130,40	377,00	0,08*
Maküler hacim (mm ³)	12,90±1,42	12,45	12,25±1,44	12,00	0,06**
Görme keskinliği	0,43±0,23	0,50	0,41±0,25	0,40	0,61**

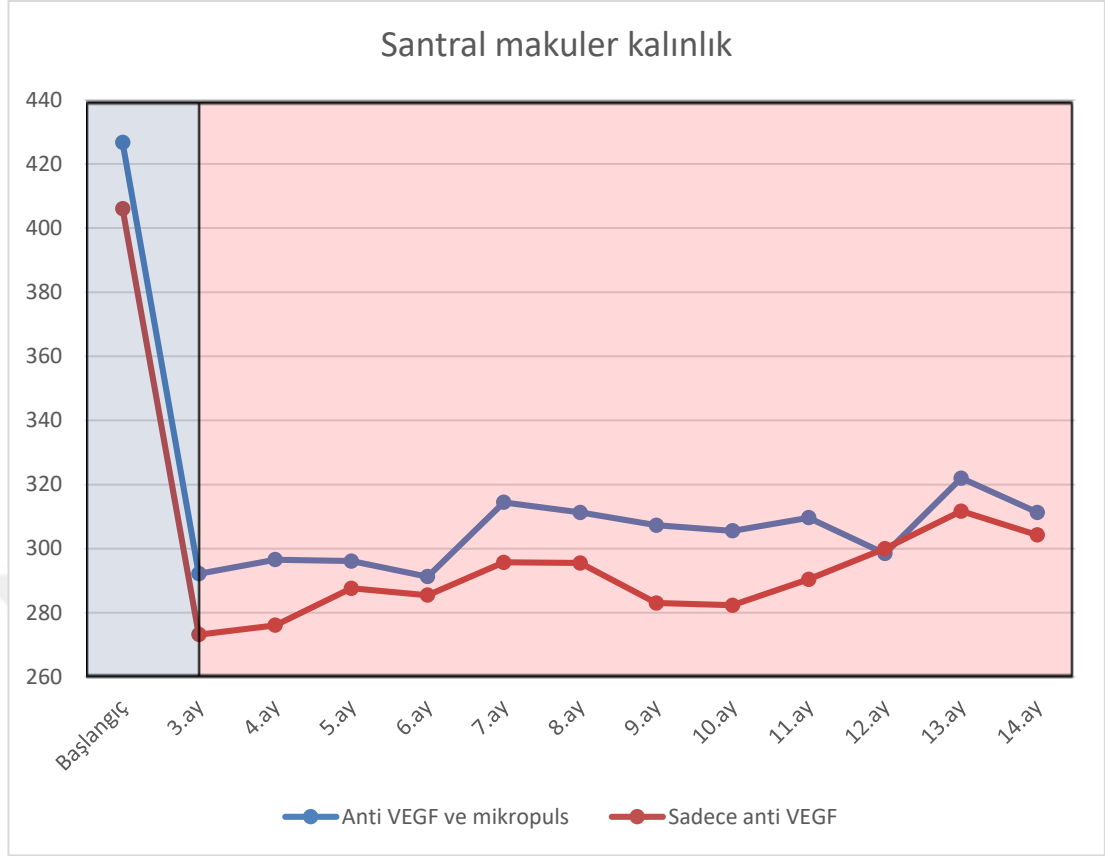
*Student t testi kullanılmıştır. **Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Başlangıç santral maküler kalınlık anti VEGF ve mikropuls grubunda ortalama 426,67±96,9 µm, anti VEGF enjeksiyon grubunda 406,00±130,40 µm'dir. Maküler hacim anti VEGF ve mikropuls grubunda ortalama 12,90±1,42 mm³, anti VEGF enjeksiyon grubunda ortalama 12,25±1,44 mm³tür. Görme keskinliği anti VEGF ve mikropuls grubunda ortalama 0,43±0,23, anti VEGF enjeksiyon grubunda 0,41±0,25'tir. Gruplar arasında başlangıç santral maküler kalınlık, maküler hacim ve görme keskinliği ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p>0,05).

Tablo 5. Kişilerin yükleme tedavisi (3.ay) ve sonrası kontrollerde santral maküler kalınlıklarının aylara göre dağılımı (Manisa, 2019)

	Santral maküler kalınlık (Mμ)			
	Anti VEGF ve mikropuls		Anti VEGF	
Ölçüm zamanı	Ort±SS	Ortanca	Ort±SS	Ortanca
Yükleme kontrol (3.ay)	292,15±44,02	296,00	273,22±45,57	268,00
4.ay	296,56±70,01	297,00	276,07±48,77	273,00
5.ay	296,12±53,70	293,50	287,62±55,17	283,00
6.ay	291,27±51,48	295,00	285,47±51,85	281,00
7.ay	314,46±74,95	301,50	295,69±77,32	285,00
8.ay	311,28±46,74	309,00	295,49±60,05	285,00
9.ay	307,29±37,74	301,00	283,04±41,09	275,00
10.ay	305,53±41,16	312,00	282,35±41,01	275,00
11.ay	309,65±50,52	298,00	290,42±57,28	282,50
12.ay	298,44±61,11	296,00	300,00±30,03	301,00
13.ay	322,00±61,64	317,00	311,71±54,21	340,00
14.ay	311,31±35,77	321,00	304,25±45,53	294,50
p*	0,58		0,93	

*Friedman test kullanılmıştır.



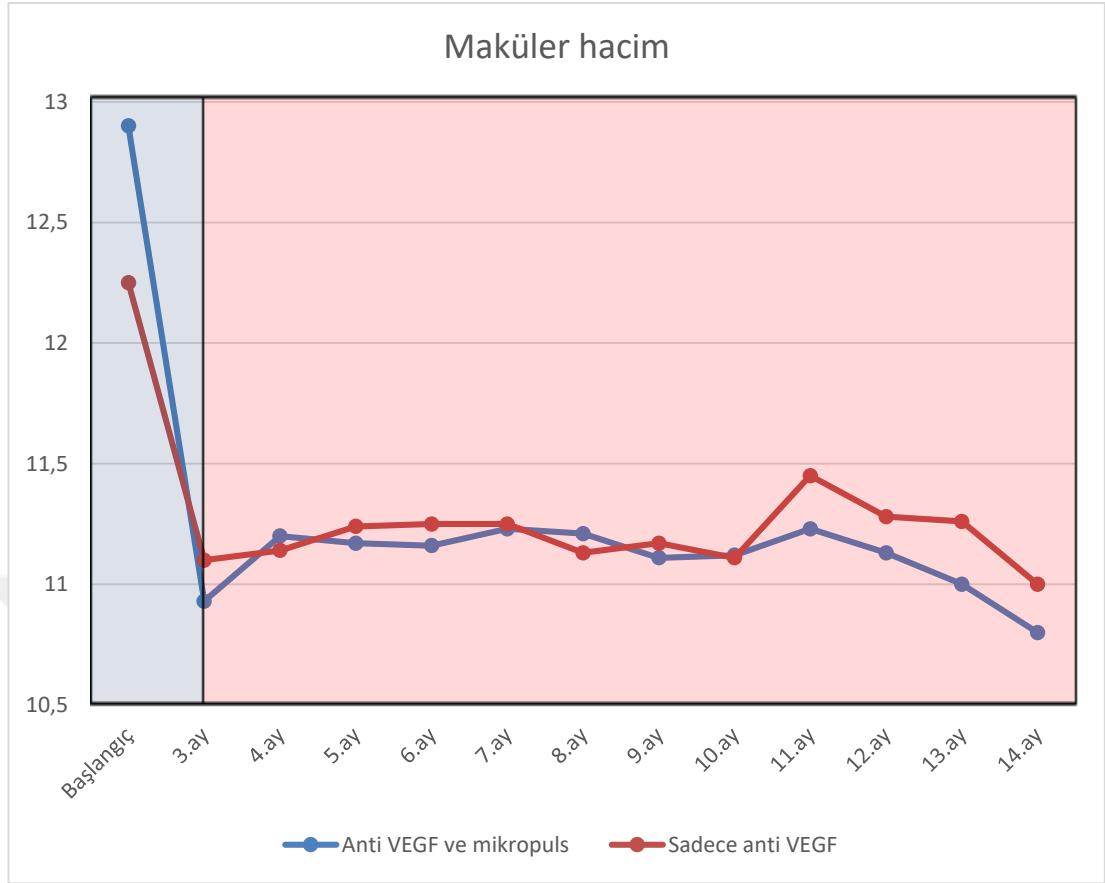
Şekil 9. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası takiplerde santral maküler kalınlığının zaman içindeki değişimi (Manisa, 2019)

Anti VEGF + mikropuls ve anti VEGF enjeksiyon grubunun her ikisinin de grup içi yükleme tedavisi kontrolü (3.ay, mavi bölge) ve yükleme tedavisi sonrası 14.aya kadar her ay kontrollerinde (kırmızı bölge) ölçülen santral maküler kalınlık değerlerinin başlangıçta azaldığı sonrasında zamanla arttığı gözlenmektedir. Fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Uygulanan tedaviler arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası kontrol maküler hacim değerlerinin benzer olduğu belirlenmiştir ($p=0,28$).

Tablo 6. Kişilerin yükleme tedavisi (3.ay) ve sonrası kontrollerde maküler hacminin aylara göre dağılımı (Manisa, 2019)

	Maküler hacim (mm³)			
	Anti VEGF ve mikropuls		Anti VEGF	
Ölçüm zamanı	Ort±SS	Ortanca	Ort±SS	Ortanca
Yükleme kontrol (3.ay)	10,93±0,85	10,95	11,10±0,76	11,30
4.ay	11,20±1,24	11,00	11,14±0,73	11,20
5.ay	11,17±1,23	11,00	11,24±0,85	11,20
6.ay	11,16±1,03	11,15	11,25±1,31	11,30
7.ay	11,23±1,24	11,20	11,25±1,21	11,20
8.ay	11,21±1,22	11,10	11,13±1,11	11,00
9.ay	11,11±1,26	11,20	11,17±1,26	11,10
10.ay	11,12±1,27	11,10	11,11±1,21	11,10
11.ay	11,23±1,22	11,20	11,45±1,50	11,15
12.ay	11,13±1,29	11,05	11,28±0,49	11,30
13.ay	11,00±1,50	10,70	11,26±0,78	11,30
14.ay	10,80±0,44	10,60	11,00±0,60	11,20
p*	0,22		0,53	

*Friedman testi kullanılmıştır.



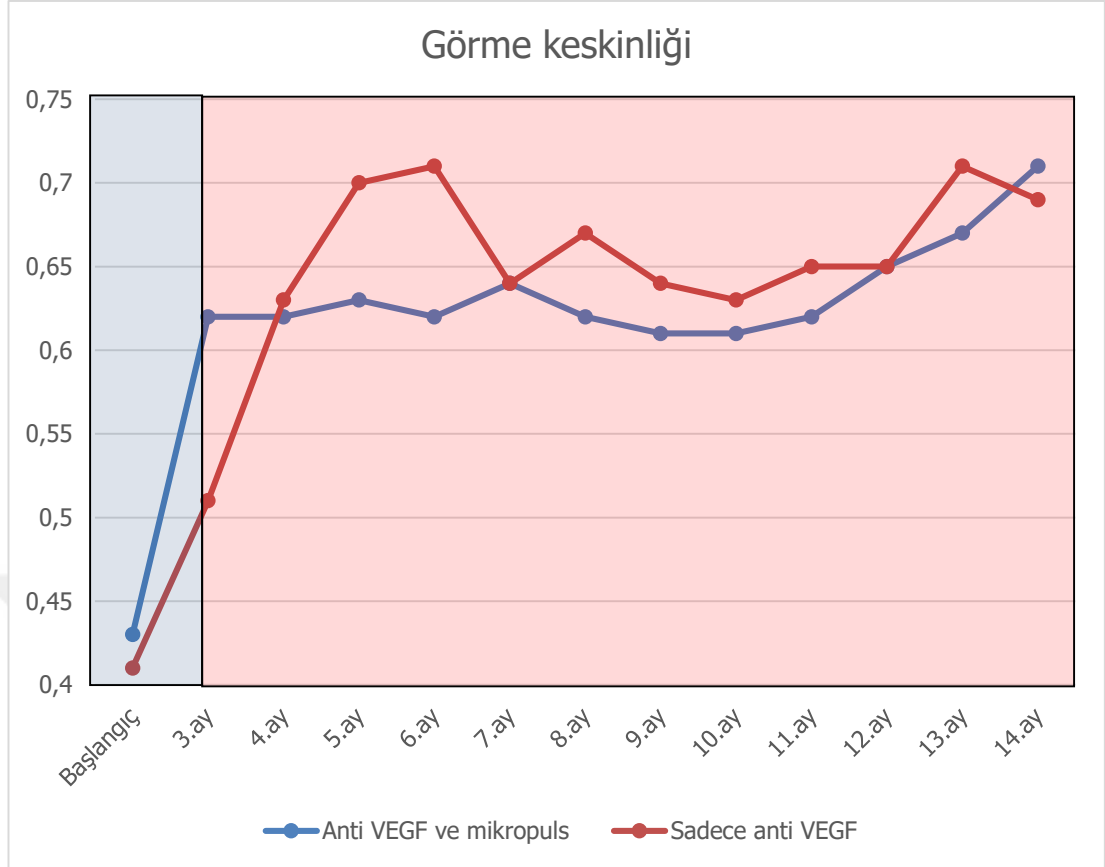
Şekil 10. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası takiplerde maküler hacmin zaman içindeki değişimi (Manisa, 2019)

Anti VEGF+ mikropuls ve anti VEGF enjeksiyon grubunun her ikisinin de grup içi yükleme tedavisi kontrolü (3.ay, mavi bölge) ve yükleme tedavisi sonrası kontrollerinde (kırmızı bölge) ölçülen maküler hacim değerleri arasında anlamlı farklılık olmadığı saptandı ($p>0,05$). Uygulanan tedaviler arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası kontrol maküler hacim değerlerinin benzer olduğu belirlenmiştir ($p=0,13$).

Tablo 7. Kişilerin yükleme tedavisi (3.ay) ve sonrası kontrollerde görme keskinliğinin aylara göre dağılımı (Manisa, 2019)

	Görme keskinliği			
	Anti VEGF ve mikropuls		Anti VEGF	
Ölçüm zamanı	Ort±SS	Ortanca	Ort±SS	Ortanca
Yükleme kontrol (3.ay)	0,62±0,26	0,70	0,51±0,25	0,50
4.ay	0,62±0,27	0,60	0,63±0,25	0,60
5.ay	0,63±0,28	0,70	0,70±0,28	0,50
6.ay	0,62±0,27	0,65	0,71±0,26	0,60
7.ay	0,64±0,29	0,60	0,64±0,27	0,50
8.ay	0,62±0,28	0,70	0,67±0,25	0,50
9.ay	0,61±0,21	0,60	0,64±0,26	0,60
10.ay	0,61±0,26	0,60	0,63±0,28	0,50
11.ay	0,62±0,25	0,70	0,65±0,22	0,70
12.ay	0,65±0,25	0,70	0,65±0,24	0,60
13.ay	0,67±0,24	0,60	0,71±0,24	0,70
14.ay	0,71±0,06	0,50	0,69±0,17	0,65
p*	0,47		0,38	

*Friedman testi kullanılmıştır.



Şekil 11. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası takiplerde görme keskinliğinin zaman içindeki değişimi (Manisa, 2019)

Anti VEGF+ mikropuls ve anti VEGF enjeksiyon gruplarının her ikisinde de görme keskinliğinin grup içi yükleme tedavisi kontrolü (3.ay, mavi bölge) ve yükleme tedavisi sonrası kontrollerinde (kırmızı bölge) sonraki ay kontrollerinde öncekine göre sayısal olarak artış olduğu gözlenirse de bu farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı saptandı ($p>0,05$). Gruplar arasında ise yükleme tedavisi kontrolü (3.ay) değerlendirilen görme keskinliği değerleri ve sonrasındaki kontrol değerleri birbirine benzer seyretmiştir ($p=0,054$).

Tablo 8. Kişilerin en son kontrollerinde değerlendirilen ölçümlerinin ve enjeksiyon ihtiyacının gruplara göre dağılımı (Manisa, 2019)

	Grup				
	Anti VEGF ve mikropuls (n=52)		Anti VEGF (n=45)		
Ölçüm	Ort±SS	Ortanca	Ort±SS	Ortanca	p
Santral maküler kalınlık (µm)	311,31±35,77	321,00	304,25±45,53	294,50	0,23*
Maküler hacim (mm ³)	10,80±0,44	10,60	11,00±0,60	11,20	0,23**
Görme keskinliği	0,71±0,06	0,5	0,69±0,17	0,6	0,40**
Toplam enjeksiyon ihtiyacı	4,19±1,01	4,0	5,53±1,14	6,0	<0,001**
Ortalama takip süresi	9,25±2,55	8,0	9,29±2,29	8,00	0,44

*Student t testi kullanılmıştır. **Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Yükleme tedavi sonrasında son kontrollerinde ölçülen santral maküler kalınlık, maküler hacim ve görme keskinliği değerleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Tedavi sonrası enjeksiyon ihtiyacı anti VEGF+mikropuls grubu için ortalama $4,19\pm1,01$, anti VEGF enjeksiyon grubunda $5,53\pm1,14$ 'tür. Mikropuls laser grubu benzer görme keskinliği, santral maküler kalınlık ve maküler hacim düzeylerine ulaşmak için istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az enjeksiyona ihtiyaç duymuştur ($p<0,001$). Hastaların ortalama takip süresi $9,27\pm2,42$ olup gruplar arasında benzerdir ($p=0,44$).

TARTIŞMA

Diabetik maküler ödem tanısı almış hastalara uygulanan ranibizumab enjeksiyonu ve mikropuls laser uygulamalarının; tedavi öncesi ve takiplerinde kaydedilen EİDGK, maküler hacim ve santral maküler kalınlık gibi ölçümleri ile enjeksiyon ihtiyaçlarının değerlendirilmesi ve birbiriyle karşılaştırılması amacıyla yapılan bu çalışmada, yükleme anti VEGF tedavisi sonrası mikropuls laser uygulanan grupta, sadece anti VEGF uygulanan gruba göre toplam enjeksiyon ihtiyacının daha az olduğu (ortalama 4,19'a 5,53 adet), diğer değişkenlerin ise gruplar arasında birbirine benzer olduğu saptanmıştır.

Belirli grupların karşılaştırılması üzerine dizayn edilen çalışmalarda grupların homojenitesinin sağlanması doğru yorumlama için oldukça önemlidir. Çalışmamızda gruplar arasında cinsiyet, sigara, sistemik hastalıklar ve göz hastalıkları ve geçirilmiş operasyonlar açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Gruplara dâhil ettiğimiz kişi sayıları analizler için yeterli seviyede ve literatürde benzer araştırmalarla karşılaştırıldığında 97 göz ile yüksek bir örneklem büyüklüğüne sahiptir (97,101–107). Çalışmamızda sosyodemografik özelliklerin ve DMÖ'yü ve seyrini etkileyebilecek hastalıklar açısından gruplar arasında fark olmaması, bize sonuçlarımızı etkileyebilecek bu faktörlerin her iki grupta da benzer olduğunu ve bu nedenle sonuçlarımıza etkisinin minimum olduğunu düşündürmüştür. Literatürde incelenen diğer birçok çalışmada da benzer şekilde değerlendirilen gruplar arasında anlamlı fark olmamasına özen gösterilmiştir (97,101–107). Önemli bir diğer durum ise tedavi sonuçlarını değerlendirdiğimiz hasta gruplarında, tedavi öncesinde kaydedilen değerlerin gruplar arasında benzer olmasıdır. Bu durum da sonuçlarımızın tedavi özelinde geliştiği hipotezimi desteklemektedir.

Mikropuls laser tedavisi nispeten yeni bir yöntem olduğu için bu konuda yapılmış ve çalışmamıza benzer olarak anti-VEGF uygulamasına göre sonuçlarının karşılaştırıldığı çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Bu araştırmalar arasında mikropuls laser tedavisinin anti-VEGF enjeksiyonu ihtiyacına etkisini inceleyen ilk çalışma olan, Moisseiev ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptıkları araştırmada, DMÖ hastalarında mikropuls laser

uygulamasının ranibizumab enjeksiyon ihtiyacına etkisi çalışmamızla benzer bir dizaynda gerçekleştirilmiş ve ortalama mikropuls grubu 19,1 ranibizumab grubu 23,2 ay takip edilmiştir. Çalışmanın sonucunda her iki grupta da görme keskinliğinin anlamlı olmamakla beraber iki grupta da arttığı, santral maküler kalınlığının ranibizumab grubunda daha fazla olmak üzere iki grupta da anlamlı şekilde azaldığı, ek olarak çalışmamızla uyumlu olarak mikropuls laser grubunun istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az enjeksiyona ihtiyaç duyduğu belirtilmiştir (sırasıyla 12. ay 1,2-5,6; son takip 2,6 – 9,3 enjeksiyon ihtiyacı). Fakat bu çalışmada tedavi öncesinde kaydedilen değerlerin gruplar arasında anlamlı farklılık göstermesi sonuçlarının değerini azaltmaktadır ve çalışmamızla kaydedilen farklı sonuçların olası nedeni olabilir (101).

Mansouri ve arkadaşları 2014 yılında santral maküler kalınlık değeri 400µm'nin üzeri ve altında olan DMÖ hasta gruplarına mikropuls tedavisinin etkinliğini inceledikleri çalışmalarında santral maküler kalınlığı 400µm'nin altında olan grupta mikropuls laser tedavisinin daha olumlu sonuçlar verdiği (santral maküler kalınlık ve görme keskinliği açısından), ayrıca diğer grupta ek anti-VEGF tedavisine ihtiyaç duyulurken bu grupta ihtiyaç duyulmadığını saptamıştır (105). Çalışmamızda hastaların santral maküler kalınlıklarına göre gruplandırma yapılmadı, fakat başlangıçta ölçülen santral maküler kalınlık değerlerinin her iki grup arasında istatistiksel olarak farklı olmadığı gözlemlendi. Bu da çalışma grubumuzda gruplara seçimde herhangi taraf tutmaya bağlı yanlış yorumlama olmadığını destekleyen bir durumdur.

Khattab ve arkadaşları 2019 yılında yaptıkları, ranibizumab benzeri bir mekanizmaya sahip olan aflibercept enjeksiyonu ve mikropuls tedavilerinin DMÖ tedavisinde etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmalarında bir gruba sadece aflibercept enjeksiyonu, diğer gruba aflibercept ile mikropuls laser kombinasyonu uygulayarak 18 ay boyunca prospektif olarak takip etmiştir.

Mikropuls uygulanan grupta enjeksiyon ihtiyacının diğer gruba göre anlamlı düzeyde daha az olduğu (sırasıyla 4,1'e 7,3 enjeksiyon), 18 ay sonundaki santral maküler kalınlık değerlerinin her iki grupta da anlamlı düzeyde düştüğü, fakat gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı, aynı şekilde görme keskinliğinin de her iki grupta anlamlı olarak geliştiği, fakat gruplar arasında

fark olmadığı bildirilmiştir. Çalışmada kontrast duyarlılığı da değerlendirilmiş ve anlamlı olarak değişmediği saptanmıştır. İki yöntemin sonrasında da oküler ya da sistematik istenmeyen etki olmadığı rapor edilmiştir (103). Çalışmamızın dizaynına yakın olarak nitelendirilebilecek bu araştırmaların sonuçlarında genel olarak mikropuls tedavisinin anti-VEGF enjeksiyon ihtiyacını önemli ölçüde azalttığı, anti-VEGF tedavisiyle benzer şekilde görme keskinliği ve santral maküler kalınlık değerlerinde olumlu değişikliklere katkı sağladığı bildirilmiştir. Çalışmamızda da benzer şekilde enjeksiyon ihtiyacının mikropuls laser tedavisi sonrasında azaldığı diğer değişkenlerden ise sadece santral maküler kalınlığın bu grupta azaldığı, EİDGK'nin grup içinde anlamlı olarak artmasa da ranibizumab grubu ile karşılaştırıldığında daha fazla artış eğiliminde olduğu kaydedilmiştir. Wu ve arkadaşları 2018 yılında mikropuls laser, ranibizumab ve konvansiyonel laser tedavilerinin sonuçlarını değerlendiren 18 çalışmayı değerlendirdikleri meta-analizde, ranibizumab ile konvansiyonel tedavi kombinasyonunun sadece mikropuls tedavisinin kullanılmasına göre genel olarak görme keskinliği sonuçları açısından daha etkili olduğunu belirtmişlerdir. Konvansiyonel ve mikropuls laser karşılaştırmasında ise sonuçlar açısından herhangi fark olmadığı bildirilmiştir (108). Cai ve arkadaşları ise 2017 yılında yaptıkları çalışmalarında sadece intravitreal anti-VEGF enjeksiyon yaklaşımlarının görme keskinliği bakımından genellikle mikropuls lasere göre üstün olduğunu belirtmiştir (109). Anti-VEGF enjeksiyon yaklaşımı genellikle retinaya zarar vermese de invaziv bir girişim olması ve pahalı olması gibi özellikleri nedeniyle mikropuls laser gibi daha ucuz ve etkili tedavi yöntemlerinin DMÖ tedavisinde güvenli şekilde kullanılması önemlidir (97).

Diabetten sonra en sık maküler ödeme yol açtığı bilinen neden retinal ven oklüzyonudur. Retinal ven oklüzyonuna bağlı maküler ödem tedavisinde mikropuls laser ve intravitreal anti-VEGF uygulamalarının sonuçlarını değerlendiren çeşitli çalışmalar vardır. Buyru ve ark. 2018 yılında 51 maküler ödemli hastanın gözünü değerlendirdiği çalışmada mikropuls laser uygulanan hastaların ve sadece ranibizumab uygulanan hastaların 12 ay boyunca sonuçlarını incelenmiş, görme keskinliği ve santral maküler kalınlık değerleri

arasında anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir. Tedavi sonunda ranibizumab grubunda 3,81, mikropuls grubunda 1,5 enjeksiyon ihtiyacı olduğu saptanmıştır (110). Terashima ve arkadaşları 2019 yılında yaptıkları çalışmada 46 maküler ödemli hastayı sadece ranibizumab enjeksiyonu grubu ve mikropuls laser ile ranibizumab grubu olarak ayırmış ve 6 ay boyunca takip etmiştir. Çalışma sonucunda her iki grupta da başlangıç değerlerine göre anlamlı düzelme olduğu fakat gruplar arasında herhangi fark olmadığını bildirmiştir. Enjeksiyon ihtiyacı incelendiğinde ise sadece ranibizumab grubunda, mikropuls ve ranibizumab grubuna göre anlamlı düzeyde daha fazla sayıda enjeksiyon gereksinimi olduğunu belirtmiştir (sırasıyla 2,3-1,9 tane enjeksiyon) (106). Parodi ve arkadaşları ise 2015 yılında yaptıkları çalışmada 35 maküler ödemli gözün sonuçlarını bir gruba bevacizumab diğer gruba ise mikropuls laser uygulayarak 12 ay boyunca takip etmiştir. Sadece mikropuls uygulanan grupta santral maküler kalınlık ve görme keskinliği değerleri açısından herhangi fark olmadığı, sadece bevacizumab uygulanan grupta ise her iki değer anlamlı düzeyde olumlu şekilde değiştiği bildirilmiştir (104). Literatürde retinal ven oklüzyonu nedeniyle gelişen maküler ödem tedavi yöntemlerini karşılaştıran çalışmaların sonuçları da çalışmamıza benzer ya da yakındır. Ufak farklılıkların maküler ödemin çalışmalar arasında patogeneze farklılıklarından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Literatürde yapılan diğer birçok çalışma anti-VEGF tedavisi ile karşılaştırmaksızın sadece mikropuls tedavisinin, sadece anti-VEGF tedavisinin ya da bu tedavilerin farklı tedavilerle karşılaştırılmasının sonuçlarını incelemiştir. Sadece mikropuls tedavisinin sonuçlarının değerlendirildiği araştırmalar arasında Citirik 2019 yılında yayınlanan çalışmasında mikropuls laser uyguladığı 80 gözü santral foveal kalınlığına göre 4 gruba ayırmış ve sonuç çıktılarını incelemiştir. Sadece santral foveal kalınlığı en düşük grupta yer alan (250-300 µm) kişilerin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde santral foveal kalınlığı ve EİDGK değerlerinin olumlu olarak değiştiği diğer gruplarda düzelme olsa da, tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. Özellikle santral foveal kalınlığı 300 µm

ve altında olan hafif DMÖ tedavisinde mikropuls tedavisinin güvenilir ve etkili bir tedavi seçeneği olduğu ileri sürülmüştür (107). Vujosevic ve arkadaşları 2018 yılında yayınlanan çalışmalarında 35 DMÖ'lü gözün mikropuls laser tedavisi sonrasında sonuçlarını EİDGK ve OCT-Anjiyografi ile değerlendirmişler, başlangıçta 69,7 harf olan EİDGK'nın tedavi sonrası 3.ay kontrollerinde 72,7,harf, 6.ay kontrollerinde 74,3 harf olduğu ve her değerın önceki ölçümlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğunu belirtmişlerdir (111). Wenqing ve arkadaşları 2018 yılında yayınlanan çalışmalarında 35 DMÖ'lü göze uyguladıkları mikropuls laser tedavisinin sonuçlarını incelemiştir. Tedavi sonrası 1.ayda anlamlı düzeyde değişmezken, 3.ve 6.ay kontrollerinde EİDGK değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı, santral maküler hacmin ve santral maküler kalınlığının tedavi öncesine göre tedavi sonrası kontrollerde anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir (112). Arsan ve arkadaşları 2018 yılında yaptıkları çalışmada mikropuls laser yönteminin görme keskinliğini arttırdığı, santral maküler kalınlık ve santral maküler hacimde anlamlı düzeyde azalma sağladığı ve bu nedenle hızlı ve güvenilir bir seçenek olduğunu ileri sürmüştür (113). Kim ve arkadaşları 2015 yılında yaptıkları çalışmada mikropuls laser sonrası kısa dönem sonuçlarında görme keskinliğinin arttığı, santral maküler kalınlığının azaldığını bildirmiştir (114). Scholz ve arkadaşları 2015 yılında yaptıkları diğer bir çalışmada mikropuls laser uygulanan gözlerin 6. hafta kontrollerinde %63'ünde subretinal sıvı miktarının azaldığını ya da tamamen yok olduğunu bildirmiştir (115). Elhamid ve arkadaşları aynı yıl yaptıkları çalışmada hastaların %87'sinde mikropuls laser tedavisi sonrası 6.ayda hastaların maküler ödemlerinde rezolüsyon geliştiğini belirtmiştir (116). Sadece mikropuls laser tedavisi özelinde yapılan çalışmalar incelendiğinde genel olarak maküler ödem tedavisinde olumlu sonuçların olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda da mikropuls grubunun bütün değerlerde olumlu olmakla beraber, santral maküler kalınlık, görme keskinliği ve anti-VEGF ihtiyacı konusunda anlamlı düzeyde üstün özellikleri olduğu saptanmıştır. Juhn ve arkadaşlarının 2018 yılında yayınlanan çalışmasında mikropuls laser tedavisi ile ilgili çeşitli araştırmaları derlemiş, mikropuls laserin özellikle foveal

tutulumu olan erken dönem DMÖ olmak üzere çeşitli retinal sorunlarda etkili ve non invaziv bir tedavi yöntemi olduğunu, anti-VEGF ajanları ile kombine olarak mikropuls laser kullanımının intravitreal enjeksiyon sıklığını ve ciddi komplikasyon riskini azalttığını, retina uzmanları tarafından yapılan güncel toplantılarda mikropuls laser tedavisinin genel olarak umut vadeden fakat halen tartışmalı olan bir prosedür olduğunu öne sürmüştür (117).

Ranibizumab ile ilgili çalışmalar özelinde ise intravitreal ranibizumab tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği, randomize, kontrollü çalışma READ-2'de tedavi şeması üç gruba ayrılmıştır. Bu gruplar: tek başına ranibizumab, tek başına laser fotokoagülasyon ve laser ile ranibizumab tedavisinin kombinasyonu gruplarıdır. Tedavi başlangıcından itibaren 6. ayda; tek başına ranibizumab uygulanan grupta görme keskinliğindeki düzelme ve fovea kalınlığındaki azalma, diğer iki gruba göre daha fazladır. Bu çalışmanın sonucuna göre görme keskinliği değişimine laser fotokoagülasyon ek bir düzelme sağlamamıştır; ancak enjeksiyon sıklığını azaltmaya yardımcı olabileceği görülmüştür (118). İntravitreal ranibizumabın DMÖ tedavisindeki etkinliğini destekleyen bir başka randomize, kontrollü olarak tasarlanmış çalışma; 151 DMÖ olgusunun 0,3 mg ranibizumab, 0,5 mg ranibizumab veya sham enjeksiyon gruplarına ayrıldığı faz II RESOLVE çalışmasıdır. Birinci yıl sonuçlarında, başlangıca göre ortalama görme keskinliğindeki değişim: 0,3 mg ranibizumab grubunda +11,8 harf, 0,5 mg grubunda +8,8 harf, sham enjeksiyon grubunda ise -1,4 harftir. Ayrıca ranibizumab ile tedavi edilen hastalarda kontrol grubuna göre santral retina kalınlığında anlamlı azalma görülmüştür (87). Benzer şekilde tasarlanmış RESTORE çalışmasında ise DMÖ tanısı olan, görme keskinliği 20/32 ve 20/160 arasında değişen 345 katılımcı: 0,5 mg intravitreal ranibizumab, 0,5 mg intravitreal ranibizumab ve fokal/grid laser fotokoagülasyon veya tek başına fokal/grid laser fotokoagülasyon tedavi gruplarına ayrılmıştır. Katılan bireylere ilk 3 ay ayda 1 intravitreal ranibizumab veya sham enjeksiyon uygulanmış, daha sonra gerekli görüldüğü takdirde tedavi tekrarlanmıştır. Sonuçta 12. ayda ve 24. ayda, intravitreal ranibizumabın tek başına veya fokal/grid laser ile birlikte uygulandığı tedavi gruplarında, tek başına lasere göre görme keskinliğindeki

düzelmenin anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. Başlangıçtan 12. aya kadarki ortalama santral foveal kalınlık değişiminin, laser grubu (61,3 µm) ile karşılaştırıldığında, ranibizumab (118,7 µm) ve ranibizumab + laser (128,3 µm) gruplarında anlamlı ölçüde azaldığı görülmüştür (119). DRCR.net grubunun çalışmasında ise üç grup anti-VEGF ajanın (ranibizumab, bevacizumab ve aflibercept) DMÖ'de intravitreal etkinlikleri karşılaştırılmış, T Protokolü'nde; başlangıçta 20/40 veya daha iyi görme keskinliğine sahip hastalarda bu üç tedavi şekli için görme keskinliği değişiminde bir fark olmadığı; ancak başlangıç görme keskinliği 20/50 veya daha kötü görme keskinliğine sahip grupta, aflibercept tedavisi alan grubun görme keskinliğindeki ortalama artışın daha yüksek olduğunu belirtilmiştir (120). Bizim çalışmamızda ise ilk 3 ay yükleme tedavisinde bütün gruplarda kaydedilen değişkenlerde anlamlı düzeyde olumlu gelişme olduğu, fakat 3.ay kontrollerinde uygulanan tedaviler sonrasında takiplerde herhangi fark olmadığı saptanmıştır. Başlangıç değerlerine göre anlamlı anti-VEGF tedavinin dezavantajları arasında; daha kısa yarı ömründen dolayı özellikle bevacizumab ile görülebilecek olan, tekrarlayan anti-VEGF enjeksiyonları ile makula ödeminde artış olabilmesidir. Bunun önüne geçilmesinde, bevacizumab tedavisini takiben iskemik sahalara veya sızıntı görülen mikroanevrizmalara laser tedavisi uygulanması önerilmektedir (121).

VEGF-A'nın monoklonal antikoru olan ranibizumab DMÖ'nün tedavisinde kullanılan ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanan bir ilaçtır. İlacın etki mekanizması ve tedavideki güvenilirliği konusunda çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Sham enjeksiyonu ile ranibizumabın görme keskinliği üzerine etkisinin değerlendirildiği çift kör ve çok merkezli bir çalışmada, ranibizumab grubuna 0,3-0,5 mg olmak üzere enjeksiyon uygulanmıştır. 12 ay sonrasında sham grubunda -1,4 harf görme, ranibizumab uygulananlarda ise +10,3 harf görme olduğu bildirilmiştir. Santral makula kalınlığı değerlendirmesinde de ranibizumab uygulanan hastalarda daha olumlu sonuçların olduğu rapor edilmiştir (86,87). Ranibizumab tedavisinin oldukça etkili olduğu belirlenen bu araştırma ile devam eden faz 3 çalışmasında yeşil dalga boylu laser ile ranibizumabın etkinlikleri karşılaştırılmıştır. En iyi

düzeltilmiş görme keskinliği 39 ile 78 aralığında değişen hastalar, aynı sayılarda olacak şekilde 3 gruba ayrılmıştır. İlk grup sham laser ve ranibizumab, ikinci grup laser ile ranibizumab, üçüncü grup ise sadece sham olacak şekilde dizayn edilmiştir. Hastalar randomize olarak seçilmiştir. Her 3 grupta görme keskinliğinin ilk yıl sonunda en fazla birinci grupta arttığı (6,1), ikinci ve üçüncü gruplarda daha düşük artış kaydedildiği belirtilmiştir (sırasıyla 5,9-0,8). Santral makula kalınlığında ise yine en fazla birinci grupta olan azalma (-119), ikinci ve üçüncü gruplarda ise daha düşük seviyelerde azalma olduğu saptanmıştır (sırasıyla -128, -61). Çalışmanın sonucunda sadece laser uygulanmasına göre ranibizumab ile kombine verilmesinin DMÖ tedavisinde daha fazla etkili olduğu belirlenmiştir (87).

Mikropuls laser tedavisinin mekanizması üzerine Moore ve arkadaşlarının 2018 yılında yayınladıkları bir derlemede çok sayıda klinik araştırma incelenmiş, bu uygulamanın retinada yapısal hasara neden olmadığı, DMÖ ve kronik santral seröz retinopatide subretinal sıvının azaltılmasında etkili olduğu, fakat bu yöntemin etkisi sınırlı olduğu için bu hastalıkların tedavisinde ilk seçenek olacak kadar etkili bir yöntem olabileceği tartışmalıdır yorumu yapılmıştır. Ek olarak bu tedavinin tekrarlanabilir olması, retinaya zarar vermemesi, ucuz olması gibi tercih edilebilir özellikleri göz önünde bulundurulduğunda, retina uzmanlarının maküler ödem tedavisinde önemli bir seçenek olarak değerlendirmesi önerilmiştir (122). Farklı bir görüş ise Gawecki'nin 2019 yılında yaptığı çalışmada mikropuls laserin DMÖ tedavisindeki mekanizmasının, anti-VEGF ajanlarla benzer şekilde sitokin üretimi üzerine olduğudur. İnsan ve hayvan modellerinde retinanın mikropuls laser ile uyarılmasının VEGF seviyesini düşürdüğü gösterilmiştir. Sonuç olarak ödeme sebep olan en potent faktör bu şekilde azaltılmış olur. Ek olarak diğer anti inflamatuvar sitokinler indüklenir ve anti inflamatuvar etki ile damar permeabilitesi değişir. İndüklenen sitokinler ile retinal pigment epitel hücrelerinin fonksiyonu arttıkça intraretinal ve subretinal sıvının rezorbsiyonu daha etkili şekilde olmaktadır (97). Diğer bir görüşte ise Inagaki ve arkadaşları 2019 yılında yaptığı çalışmada mikropuls laser tedavisinin anti-VEGF'ten farklı bir mekanizma ile etki ettiği, retina pigment epitelini yok

etmeden ısı stimülasyonu sağlayarak maküler ödemi azalttığı düşünülmektedir (102).

Literatürde yapılan çalışmalar arasında mikropuls laser tedavi sonuçlarının karşılaştırılmasını kısıtlayan en önemli olumsuz parametrelerden birisi kullanılan enerjinin dozu ile ilgili bir standardizasyonun olmamasıdır. Çalışmamızda mikropuls laser tedavisinde ortalama $536,0 \pm 51,1$ mW enerji uygulanmıştır. Literatürde değerlendirilen çalışmaların ise her birinde farklı ortalama güç değerleri bildirilmiştir. Bu durum çalışmalar arası karşılaştırmayı güçleştirmektedir. Bunun nedeni yapılan uygulama esnasında görünür skarı oluşturan gücün yarısının azaltılarak yapılması ve bu gücün de kişiden kişiye değişmekte olmasıdır. Standardizasyonun sağlanması için geniş katılımlı prospektif çalışmaların yapılması faydalı olacaktır. Bu çalışmanın katılımcı sayısının diğer çalışmalara göre orta seviyede olması ve retrospektif bir dizayna sahip olması gibi bazı kısıtlılıkları vardır. Ek olarak çeşitli çalışmalarda mikropuls laser tedavisi sonrasında kontrast sensitivitesinde artış olduğu bildirilmiş, bu durum çalışmamızda incelenmemiştir (113,116). Bununla birlikte çalışmanın tek merkezli bir çalışma olması, tasarımında dâhil edilen hastalar için uygulanan dışlama ve dâhil etme kriterleri ile çalışmanın homojenitenin sağlanması ve gruplara ayırmada herhangi taraf tutulmaması çalışmanın güçlü yanlarından.

Sonuç olarak DMÖ tedavisinde uygulanan mikropuls laser tedavisi hem santral makula kalınlığı ve EİDGK değerlerindeki olumlu sonuçları değerlendirildiğinde hem de anti-VEGF enjeksiyon gereksinimini azaltması bakımından önemli özellikleri olan bir tedavi seçeneğidir. Bu çalışmanın sonuçları doğrultusunda yapılacak daha kapsamlı çalışmalar ve pratikte mikropuls laser uygulamalarının yaygınlaşması, etki mekanizmasının daha detaylı ortaya konulması ve diğer tedavilere karşı üstün ve eksik yanlarının araştırılması ile DMÖ tedavisi için oluşturulabilecek standart tedavi algoritmasında klinisyenlere fayda sağlayacaktır.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- Anti VEGF enjeksiyonu ve mikropuls laser (n=52) ile sadece anti VEGF enjeksiyonu (n=45) yapılan 97 hastanın sonuçlarının değerlendirildiği bu çalışmada ortalama takip süresi $9,27 \pm 2,42$ aydır ve gruplar arasında cinsiyet, sigara ve sistemik hastalıklar açısından anlamlı fark yoktur.
- MPL yapılan hastaların atım sayısı en az 250, en çok 450 olmak üzere ortalama $342,2 \pm 59,1$ 'dir. Güç ise en düşük 450,0 MV, en yüksek 650,0 MV, ortalama $536,0 \pm 51,1$ MV'dir. DC her hastada %5 olacak şekilde kullanılmıştır.
- Başlangıç santral maküler kalınlık anti VEGF ve mikropuls grubunda ortalama $426,67 \pm 96,9$ μm , anti VEGF enjeksiyon grubunda $406,00 \pm 130,40$ μm 'dir. Maküler hacim mikropuls yapılan grupta ortalama $12,90 \pm 1,42$ mm^3 , sadece enjeksiyon yapılan grupta ortalama $12,25 \pm 1,44$ mm^3 'tür. Görme keskinliği mikropuls yapılan grupta ortalama $0,43 \pm 0,23$, sadece enjeksiyon yapılan grupta $0,41 \pm 0,25$ 'tir. Gruplar arasında başlangıç santral maküler kalınlık, maküler hacim ve görme keskinliği ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p > 0,05$).
- Anti VEGF ve mikropuls grubu ile sadece anti VEGF enjeksiyon yapılan grubun her ikisinin de grup içi yükleme tedavisi kontrolü (3.ay) ve yükleme tedavisi sonrası 14.aya kadar her ay kontrollerinde ölçülen santral maküler kalınlık, maküler hacim ve görme keskinliği değerlerinde zamanla olumlu değişimler izlense de, bu farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ve gruplar arasında benzer olduğu saptandı ($p > 0,05$).
- Son kontrollerinde ölçülen santral maküler kalınlık, maküler hacim ve görme keskinliği değerleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0,05$).
- Tedavi sonrası, anti VEGF ve mikropuls laser uygulanan grubun enjeksiyon ihtiyacı ortalama $4,19 \pm 1,01$, sadece anti VEGF enjeksiyon uygulanan grup için ortalama $5,53 \pm 1,14$ 'tür. Mikropuls laser yapılan

grupta sadece anti VEGF yapılan grup ile benzer görme keskinliği, santral maküler kalınlık ve maküler hacim değerlerine ulaşmak için istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az sayıda intravitreal anti VEGF enjeksiyona ihtiyaç duyulmuştur ($p<0,001$).

Her iki yöntemin de DMÖ tedavisinde etkili olduğu, mikropuls tedavisinin enjeksiyon ihtiyacı değerlerinde üstün olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonuçları doğrultusunda mikropuls laserin farklı yöntemlerle karşılaştırıldığı ve daha fazla kişinin katılımıyla yapılacak çalışmalar tedavi seçiminde etkili olacaktır.



6. ÖZET

Diabetik Maküler Ödem Tedavisinde Mikropuls Laserin Etkinliği

Amaç: Bu çalışmada DMÖ tanısı almış hastalara uygulanan ranibizumab enjeksiyonu ve mikropuls laser uygulamalarının; tedavi öncesi ve takiplerde kaydedilen görme keskinliği, maküler hacim ve santral maküler kalınlık gibi ölçümleri ile intravitreal anti VEGF enjeksiyon ihtiyaçlarının değerlendirilmesi ve birbiriyle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç Yöntem: Bu çalışma 1 Mayıs 2018 ile 1 Ocak 2019 tarihleri arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Göz Anabilim Dalı Retina Polikliniği'nde diabetik maküler ödem tanısı almış ve çalışma kriterlerini karşılayan sadece ranibizumab enjeksiyonu yapılmış 45, ranibizumab enjeksiyonu ve mikropuls laser uygulanan 52, toplam 97 hasta ile gerçekleştirilmiştir. Ayda bir uygulanan toplam 3 enjeksiyonun kontrol vizitinde, bir gruba mikropuls laser uygulanarak diğer grup ise enjeksiyona devam edilerek ortalama $9,27 \pm 2,42$ ay takip edilmiş ve santral maküler kalınlık, maküler hacim ve görme keskinliği sonuçları kaydedilmiştir. Veriler SPSS 21.0 programında uygun istatistiksel yöntemlerle analiz edilmiştir.

Bulgular: Ranibizumab enjeksiyonu ile mikropuls laser ($n=52$) ve sadece ranibizumab enjeksiyonu ($n=45$) yapılan 97 hastanın sonuçlarının değerlendirildiği bu çalışmada ortalama takip süresi $9,27 \pm 2,42$ aydır ve gruplar arasında cinsiyet, sigara ve sistemik hastalıklar açısından anlamlı fark yoktur. Gruplar arasında başlangıç santral maküler kalınlık, maküler hacim ve görme keskinliği ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$). Mikropuls ve enjeksiyon grubunun her ikisinin de grup içi yükleme tedavisi kontrolü (3.ay) ve yükleme tedavisi sonrası 14.aya kadar her ay kontrollerinde ölçülen santral maküler kalınlık, maküler hacim ve görme keskinliği değerlerinde zamanla olumlu değişimler izlense de, bu farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ve gruplar arasında benzer olduğu saptandı ($p>0,05$). Hastaların son kontrollerinde ölçülen santral maküler kalınlık, maküler hacim ve görme keskinliği değerleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Tedavi sonrası enjeksiyon ihtiyacı ranibizumab ile mikropuls laser uygulanan grup için ortalama $4,19 \pm 1,01$, sadece ranibizumab uygulanan grupta $5,53 \pm 1,14$ 'tür. Mikropuls laser uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az sayıda intravitreal ranibizumab enjeksiyona ihtiyaç duymuştur ($p<0,001$).

Sonuç: Her iki yöntemin de DMÖ tedavisinde etkili olduğu, mikropuls tedavisinin enjeksiyon ihtiyacı değerlerinde üstün olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonuçları doğrultusunda mikropuls laserin farklı yöntemlerle karşılaştırıldığı ve daha fazla kişinin katılımıyla yapılacak çalışmalar tedavi seçiminde etkili olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Diabetik Maküler Ödem, Mikropuls Laser, Ranibizumab enjeksiyonu, Santral Maküler Kalınlık, Maküler Hacim

7. ABSTRACT

Efficacy of Micropuls Laser in the Treatment of Diabetic Macular Edema

Aim: In this study, we aimed to evaluate and compare the visual acuity, macular volume, central macular thickness, injection needs of ranibizumab injection and micropulse laser applications before and after treatment of DME patients.

Materials and Methods: This study was carried out on 97 patients (45 ranibizumab and 52 micropuls laser) with diabetic macular edema who were diagnosed in the Retina Polyclinic of Manisa Celal Bayar University Ophthalmology Department between May 1, 2018 and January 1, 2019. At the control visit of 3 injections administered once a month, micropuls laser was applied to one group and ranibizumab injection was continued to the other group for an average of 9.27 ± 2.42 months and central macular thickness, macular volume and visual acuity were recorded. The data were analyzed with the appropriate statistical methods in SPSS 21.0 program.

Results: The mean follow-up period was 9.27 ± 2.42 months in this study in which 97 patients who were treated with ranibizumab injection with micropuls laser ($n = 52$) and only ranibizumab injection ($n = 45$) were evaluated. There was no significant difference between the groups in terms of gender, smoking and systemic diseases, initial central macular thickness, macular volume and visual acuity measurements ($p > 0.05$). Positive changes were observed in central macular thickness, macular volume and visual acuity values of both micropulse and injection groups within the control group (3rd month) and monthly control after loading therapy (until 14th month). These changes were not statistically significant ($p > 0.05$). Central macular thickness, macular volume and visual acuity values measured at the last follow-up of the patients were not significantly different between the groups ($p > 0.05$). The mean post-treatment injection requirement was 4.19 ± 1.01 for the ranibizumab with micropuls laser group and 5.53 ± 1.14 for the ranibizumab group. In the group treated with micropuls laser, statistically less intravitreal ranibizumab injections were needed ($p < 0.001$).

Conclusion: Both methods were effective in the treatment of DME and micropulse treatment was superior to the need for injection. In line with the results of this study, future studies with the participation of more people will be effective in the selection of treatment by comparing micropulse laser with different methods.

Keywords: Diabetic Macular Edema, Micropuls Laser, Ranibizumab injection, Central Macular Thickness, Macular Volume

8. TABLOLAR

Tablo 1. Kişilere uygulanan mikropuls ya da enjeksiyon tedavisine göre sosyodemografik özelliklerin dağılımı (Manisa, 2019)	35
Tablo 2. Kişilere uygulanan mikropuls ya da enjeksiyon tedavisine göre göz ile ilgili ve hastalığa ait özelliklerinin dağılımı (Manisa, 2019)	36
Tablo 3. Mikropuls laser yapılan kişilere uygulanan atım sayısı ve gücün dağılımı (Manisa, 2019).....	37
Tablo 4. Kişilerin başlangıçta değerlendirilen ölçümlerinin gruplara göre dağılımı (Manisa, 2019).....	38
Tablo 5. Kişilerin tedavi öncesi ve tedavi sonrası kontrollerde santral makuler kalınlıklarının aylara göre dağılımı (Manisa, 2019).....	39
Tablo 6. Kişilerin tedavi öncesi ve tedavi sonrası kontrollerde makuler hacminin aylara göre dağılımı (Manisa, 2019)	41
Tablo 7. Kişilerin tedavi öncesi ve tedavi sonrası kontrollerde görme keskinliğinin aylara göre dağılımı (Manisa, 2019)	43
Tablo 8. Kişilerin en son kontrollerinde değerlendirilen ölçümlerinin ve enjeksiyon ihtiyacının gruplara göre dağılımı (Manisa, 2019)	45

9. ŞEKİLLER

Şekil 1. Makulanın topografik anatomisi	3
Şekil 2. DMÖ oluşum mekanizması.....	11
Şekil 3. DR olgusunda kompozit renkli fundus fotoğrafı.(Mikroanevrizmalar, dot-blot hemorajiler ve sert eksudalar)	16
Şekil 4. DR'de fundus floresein anjiyografisi. (Kistoid makula ödemi ve sızdıran mikroanevrizmalar, panretinal fotokoagülasyon skarları).	17
Şekil 5. DMÖ'de OKT görüntüsü (retina içinde hiporeflektif kistoid kaviteler ve hiperreflektif noktalar görülmektedir, Fovea altında üçgen hiporeflektif alan, seröz makula dekolmanı olarak tanımlanır).....	18
Şekil 6. OCT-A DMÖ görüntüsü (derin kapiller pleksusta mikroanevrizmalar ve kapiller iskemi alanları).....	21
Şekil 7. Dalga boyu aralıklarının absorpsiyona göre dağılımı.....	28
Şekil 8. Micropulse Mode (Duty cyle %5), Konvaksiyonel Fotokoagülasyon (Duty Cycle %100)	30
Şekil 9. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası takiplerde santral makuler kalınlığının zaman içindeki değişimi (Manisa, 2019)	40
Şekil 10. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası takiplerde makuler hacimin zaman içindeki değişimi (Manisa, 2019).....	42
Şekil 11. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası takiplerde görme keskinliğinin zaman içindeki değişimi (Manisa, 2019)	44

10. KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
VKI	: Vücut Kitle İndeksi
DMÖ	: Diabetik Maküler Ödem
DR	: Diabetik Retinopati
FAZ	: Foveal Avasküler Zon
FFA	: Fundus Floresein Anjiyografi
IL	: İnterlökin
OKT	: Optik Koherans Tomografi
PPV	: Pars Plana Vitrektomi
TGF-B1	: Tümör Büyütme Faktörü Beta-1
VEGF	: Vasküler Endotelial Growth Faktor
WHO	: World Health Organization

11. EKLER

Ek-1: Etik kurul onayı



12. KAYNAKLAR

1. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002;25(9):1551-1556.
2. Klein R, Davis MD, Moss SE, Klein BE, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. A comparison of retinopathy in younger and older onset diabetic persons. *Adv Exp Med Biol*. 1985;189:321-335.
3. 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.
4. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35(3):556-564.
5. Varma R, Bressler NM, Doan Q V., et al. Prevalence of and risk factors for diabetic macular edema in the United States. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(11):1334-1340.
6. Katakami N, Kaneto H, Takahara M, et al. Aldose reductase C-106T gene polymorphism is associated with diabetic retinopathy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;92(3):e57-e60.
7. Beranek M, Kankova K, Benes P, et al. Polymorphism R25P in the gene encoding transforming growth factor-beta (TGF-beta1) is a newly identified risk factor for proliferative diabetic retinopathy. *Am J Med Genet*. 2002;109(4):278-283.
8. Olsen BS, Sjølie AK, Hougaard P, et al. The significance of the prepubertal diabetes duration for the development of retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2004;18(3):160-164.
9. Group TDC, Research CT. Effect of Pregnancy on Microvascular Complications in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2000;23(8):1084-1091.
10. The Diabetes Control And Complications Trial. The effect of intensive treatment of diabetes on development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes melitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977-986.
11. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998;317(7160):703-713.
12. Relhan N, Flynn HW. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study historical review and relevance to today's management of diabetic macular edema. *Current opinion in ophthalmology*, 2017, 28.3: 205-212.
13. Aptel F, Denis P, Rouberol F, Thivolet C. Screening of diabetic retinopathy: Effect of field number and mydriasis on sensitivity and specificity of digital

fundus photography. *Diabetes Metab.* 2008;34(3):290-293.

14. Olson JA, Strachan FM, Hipwell JH, et al. A comparative evaluation of digital imaging, retinal photography and optometrist examination in screening for diabetic retinopathy. *Diabet Med.* 2003;20(7):528-534.
15. Shi R, Zhao L, Wang F, et al. Effects of lipid-lowering agents on diabetic retinopathy: a Meta-analysis and systematic review. *Int J Ophthalmol.* 2018;11(2):287-295.
16. Bahrami B, Hong T, Zhu M, Schlub TE, Chang A. Switching therapy from bevacizumab to aflibercept for the management of persistent diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2017;255(6).
17. Lim LS, Ng WY, Mathur R, et al. Conversion to aflibercept for diabetic macular edema unresponsive to ranibizumab or bevacizumab. *Clin Ophthalmol.* 2015;9:1715-1718.
18. Mira F, Paulo M, Henriques F, Figueira JJ. Switch to Aflibercept in Diabetic Macular Edema Patients Unresponsive to Previous Anti-VEGF Therapy. *J Ophthalmol.* 2017;2017:1-4.
19. Khan Z, Kuriakose RK, Khan M, Chin EK, Almeida DRP. Efficacy of the Intravitreal Sustained-Release Dexamethasone Implant for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2017;48(2):160-166.
20. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et al. Sustained Delivery Fluocinolone Acetonide Vitreous Inserts Provide Benefit for at Least 3 Years in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology.* 2012;119(10):2125-2132.
21. Fong DS, Strauber SF, Aiello LP, et al. Comparison of the Modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study and Mild Macular Grid Laser Photocoagulation Strategies for Diabetic Macular Edema. *Arch Ophthalmol.* 2007;125(4):469.
22. K. Luttrull J, Dorin G. Subthreshold Diode Micropulse Laser Photocoagulation (SDM) as Invisible Retinal Phototherapy for Diabetic Macular Edema: A Review. *Curr Diabetes Rev.* 2012;8(4):274-284.
23. Friberg TR, Karatza EC. The Treatment of Macular Disease Using a Micropulsed and Continuous Wave 810-nm Diode Laser. *Ophthalmology.* 1997;104(12):2030-2038.
24. Wessel MM, Nair N, Aaker GD, Ehrlich JR, D'Amico DJ, Kiss S. Peripheral retinal ischaemia, as evaluated by ultra-widefield fluorescein angiography, is associated with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(5):694-698.
25. Xue K, Yang E, Chong NV. Classification of diabetic macular oedema using ultra-widefield angiography and implications for response to anti-VEGF therapy. *Br J Ophthalmol.* 2017;101(5):559-563.
26. Patel RD, Messner L V, Teitelbaum B, Michel KA, Hariprasad SM. Characterization of Ischemic Index Using Ultra-widefield Fluorescein

- Angiography in Patients With Focal and Diffuse Recalcitrant Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol.* 2013;155(6):1038-1044.
27. Chin H-S, Park T-S, Moon Y-S, Oh J-H. Difference in clearance of intravitreal triamcinolone acetonide between vitrectomized and nonvitrectomized eyes. *Retina.* 2005;25(5):556-560.
 28. Koyanagi Y, Yoshida S, Kobayashi Y, et al. Comparison of the Effectiveness of Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema in Vitrectomized and Nonvitrectomized Eyes. *Ophthalmologica.* 2016;236(2):67-73.
 29. Patel AK. Surgical Treatment of Diabetic Macular Edema. *Retin Physician.* 2013;10:16-24.
 30. Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, et al. A 2-Year Prospective Randomized Controlled Trial of Intravitreal Bevacizumab or Laser Therapy (BOLT) in the Management of Diabetic Macular Edema. *Arch Ophthalmol.* 2012;130(8):972-979.
 31. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis.* 2012;15(2):171-185.
 32. Do D V., Nguyen QD, Shah SM, et al. An exploratory study of the safety, tolerability and bioactivity of a single intravitreal injection of vascular endothelial growth factor Trap-Eye in patients with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol.* 2009;93(2):14.
 33. Korobelnik J-F, Do D V., Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology.* 2014;121(11):2247-2254.
 34. Wykoff CC, Le RT, Khurana RN, et al. Outcomes With As-Needed Aflibercept and Macular Laser Following the Phase III VISTA DME Trial: ENDURANCE 12-Month Extension Study. *Am J Ophthalmol.* 2017;173:56-63.
 35. Gray's Anatomy of the Human Body. Twentieth Edition. New York: Bartleby.com, 2000. VI. The Arteries. 6. The Arteries of the Lower Extremity. a. The Femoral Artery. [Internet] <http://www.bartleby.com/107/157.html> Erişim tarihi: 16.01.2019.
 36. Hansen JT. Netter's Clinical Anatomy E-Book. Elsevier Health Sciences, 2017.
 37. 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.
 38. Kini MM, Leibowitz HM, Colton T, Nickerson RJ, Ganley J, Dawber TR. Prevalence of senile cataract, diabetic retinopathy, senile macular degeneration, and open-angle glaucoma in the Framingham eye study. *Am J Ophthalmol.* 1978;85(1):28-34.
 39. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Linton KLP. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology.* 1992;99(1):58-62.
 40. Acan D, Calan M, Er D, et al. The prevalence and systemic risk factors of

- diabetic macular edema: A cross-sectional study from Turkey. *BMC Ophthalmol.* 2018;18(1):1-8.
41. Olsen BS, Johannesen J, Sjolie AK, et al. Metabolic control and prevalence of microvascular complications in young Danish patients with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1999;16(1):79-85.
 42. Kim HW, Ko GJ, Kang YS, et al. Role of the VEGF 936 C/T polymorphism in diabetic microvascular complications in type 2 diabetic patients. *Nephrology.* 2009;14(7):681-688.
 43. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. Association of ocular disease and mortality in a diabetic population. *Arch Ophthalmol.* 1999;117(11):1487-1495.
 44. Hammes H-P, Welp R, Kempe H-P, Wagner C, Siegel E, Holl RW. Risk Factors for Retinopathy and DME in Type 2 Diabetes-Results from the German/Austrian DPV Database. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132492.
 45. Chew EY. Association of Elevated Serum Lipid Levels With Retinal Hard Exudate in Diabetic Retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 1996;114(9):1079.
 46. Das R, Kerr R, Chakravarthy U, Hogg RE. Dyslipidemia and Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmology.* 2015;122(9):1820-1827.
 47. Zhou Y, Zhang Y, Shi K, Wang C. Body mass index and risk of diabetic retinopathy. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(22):e6754.
 48. Muhlhauser I. Cigarette smoking and diabetes: an update. *Diabet Med.* 1994;11(4):336-343.
 49. Karamanos B, Porta M, Songini M, et al. Different risk factors of microangiopathy in patients with type I diabetes mellitus of short versus long duration. The EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia.* 2000;43(3):348-355.
 50. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care.* 1995;18(2):258-268.
 51. Tang J, Kern TS. Inflammation in diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res.* 2011;30(5):343-358.
 52. Powell ED, Field RA. Diabetic retinopathy and rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1964;2(7349):17-18.
 53. Luttly GA, Cao J, McLeod DS. Relationship of polymorphonuclear leukocytes to capillary dropout in the human diabetic choroid. *Am J Pathol.* 1997;151(3):707-714.
 54. McLeod DS, Lefer DJ, Merges C, Luttly GA. Enhanced expression of intracellular adhesion molecule-1 and P-selectin in the diabetic human retina and choroid. *Am J Pathol.* 1995;147(3):642-653.
 55. Adamis AP. Is diabetic retinopathy an inflammatory disease? *Br J Ophthalmol.* 2002;86(4):363-365.

56. dell'Omo R, Semeraro F, Bamonte G, Cifariello F, Romano MR, Costagliola C. Vitreous Mediators in Retinal Hypoxic Diseases. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:1-16.
57. Yoshimura T, Sonoda K-H, Sugahara M, et al. Comprehensive analysis of inflammatory immune mediators in vitreoretinal diseases. Linden R, ed. *PLoS One.* 2009;4(12):e8158.
58. Suzuki Y, Nakazawa M, Suzuki K, Yamazaki H, Miyagawa Y. Expression profiles of cytokines and chemokines in vitreous fluid in diabetic retinopathy and central retinal vein occlusion. *Jpn J Ophthalmol.* 2011;55(3):256-263.
59. Orlidge A. Inhibition of capillary endothelial cell growth by pericytes and smooth muscle cells. *J Cell Biol.* 1987;105(3):1455-1462.
60. Stitt AW, Gardiner TA, Archer DB. Histological and ultrastructural investigation of retinal microaneurysm development in diabetic patients. *Br J Ophthalmol.* 1995;79(4):362-367.
61. Antonetti DA, Lieth E, Barber AJ, Gardner TW. Molecular Mechanisms of Vascular Permeability in Diabetic Retinopathy. *Semin Ophthalmol.* 1999;14(4):240-248.
62. Gardner TW. Histamine, ZO-1 and increased blood-retinal barrier permeability in diabetic retinopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1995;93:583-621.
63. Klaassen I, Van Noorden CJF, Schlingemann RO. Molecular basis of the inner blood-retinal barrier and its breakdown in diabetic macular edema and other pathological conditions. *Prog Retin Eye Res.* 2013;34:19-48.
64. Yamagishi S, Nakamura K, Imaizumi T. Advanced Glycation End Products (AGEs) and Diabetic Vascular Complications. *Curr Diabetes Rev.* 2005;1(1):93-106.
65. Ahmed N. Advanced glycation endproducts—role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;67(1):3-21.
66. Asnaghi V, Gerhardinger C, Hoehn T, Adeboje A, Lorenzi M. A Role for the Polyol Pathway in the Early Neuroretinal Apoptosis and Glial Changes Induced by Diabetes in the Rat. *Diabetes.* 2003;52(2):506-511.
67. Harhaj NS, Felinski EA, Wolpert EB, Sundstrom JM, Gardner TW, Antonetti DA. VEGF Activation of Protein Kinase C Stimulates Occludin Phosphorylation and Contributes to Endothelial Permeability. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2006;47(11):5106.
68. Koya D, King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes.* 1998;47(6):859-866.
69. Kowluru RA, Mishra M. Oxidative stress, mitochondrial damage and diabetic retinopathy. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis.* 2015;1852(11):2474-2483.
70. Giacco F, Brownlee M. Oxidative Stress and Diabetic Complications. Schmidt AM, ed. *Circ Res.* 2010;107(9):1058-1070.

71. Coughlin BA, Feenstra DJ, Mohr S. Müller cells and diabetic retinopathy. *Vision Res.* 2017;139:93-100.
72. Powers M, Greven M, Kleinman R, Nguyen QD, Do D. Recent advances in the management and understanding of diabetic retinopathy. *F1000Research.* 2017;6:2063.
73. Viswanath K, McGavin DDM. Diabetic retinopathy: clinical findings and management. *Community Eye Health,* 2003, 16.46: 21.
74. Kayikcioglu Ö, Guler C, Dogruya S. Fundus Floresein Anjiografi Sonrası Geç Dönemde Gelişen Larenks Ödemi. *Journal of Retina-Vitreous,* 2003, 11.3: 280-283.
75. Fujimoto JG, Pitris C, Boppart SA, Brezinski ME. Optical Coherence Tomography: An Emerging Technology for Biomedical Imaging and Optical Biopsy. *Neoplasia.* 2000;2(1-2):9-25.
76. Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 1999;127(6):688-693.
77. Panozzo G, Parolini B, Gusson E, et al. Diabetic macular edema: an OCT-based classification. *Semin Ophthalmol.* 2004;19(1-2):13-20.
78. Kim BY, Smith SD, Kaiser PK. Optical Coherence Tomographic Patterns of Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol.* 2006;142(3):405-412.e1.
79. Murakami T, Yoshimura N. Structural Changes in Individual Retinal Layers in Diabetic Macular Edema. *J Diabetes Res.* 2013;2013:1-11.
80. Koleva-Georgieva D, Sivkova N. Assessment of serous macular detachment in eyes with diabetic macular edema by use of spectral-domain optical coherence tomography. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009;247(11):1461-1469.
81. Ozdemir H, Karacorlu M, Karacorlu S. Serous macular detachment in diabetic cystoid macular oedema. *Acta Ophthalmol Scand.* 2005;83(1):63-66.
82. Spaide RF, Klancnik HM, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA ophthalmology,* 2015, 133.1: 45-50.
83. De Carlo TE. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *International journal of retina and vitreous,* 2015, 1.1: 5.
84. Wong TY, Aiello LP, Ferris F, et al. Updated 2017 ICO Guidelines for Diabetic Eye Care. *Int Counc Ophthalmol.* 2017.
85. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology.* 2010;117(6):1078-1086.e2.
86. Romero AP, Baget BM, Pareja RA, Lopez GM, Navarro GR, et al. Diabetic macular edema pathophysiology: vasogenic versus inflammatory. *Journal of diabetes research,* 2016, 2016.

87. Massin P, Bandello F, Harweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, et al. Safety and Efficacy of Ranibizumab in Diabetic Macular Edema (RESOLVE Study). *Diabetes Care*. 2010 Nov; 33(11): 2399–2405.
88. Do D V., Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH, et al. The DA VINCI Study: Phase 2 Primary Results of VEGF Trap-Eye in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2011;118(9):1819-1826.
89. Elman MJ, Bressler NM, Qin H, et al. Expanded 2-Year Follow-up of Ranibizumab Plus Prompt or Deferred Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):609-614.
90. Bressler SB, Odia I, Glassman AR, Danis RP, Grover S, Hampton GR, et al. Changes in diabetic retinopathy severity when treating diabetic macular edema with ranibizumab: DRCR. net protocol I 5-year report. *Retina*, 2018, 38.10: 1896-1904.
91. Augustin AJ, Kuppermann BD, Lanzetta P, Loewenstein A, Li XY, Cui H, et al. Dexamethasone intravitreal implant in previously treated patients with diabetic macular edema: subgroup analysis of the MEAD study. *BMC ophthalmology*, 2015, 15.1: 150.
92. Boyer DS, Faber D, Gupta S, Patel SS, Tabandeh H, Li XY, Liu CC, Lou J, Whitcup SM; Ozurdex CHAMPLAIN Study Group. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina*. 2011 May;31(5):915-23.
93. Syed YY. Fluocinolone Acetonide Intravitreal Implant 0.19 mg (ILUVIEN): A Review in Diabetic Macular Edema. *Drugs*. 2017 Apr;77(5):575-583. (20).
94. Wise GN, Retinal neovascularisation *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1956;54:729-826.
95. Mathew C, Yunirakasiwi A, Sanjay S. Updates in the management of diabetic macular edema. *J Diabetes Res*. 2015;2015:794036.
96. Mainster M. Retinal-temperature increases produced by intense light sources. *J Opt Soc Am*, 1970. 60(2): p. 264-70.
97. Gawęcki M. Micropulse Laser Treatment of Retinal Diseases. *J Clin Med*. 2019 Feb 13;8(2). pii: E242.
98. Scholz P, Altay L, Fauser S. A Review of Subthreshold Micropulse Laser for Treatment of Macular Disorders. *Adv Ther*. 2017 Jul;34(7):1528-1555.
99. Su D, Hubschman JP. A Review of Subthreshold Micropulse Laser and Recent Advances in Retinal Laser Technology. *Ophthalmol Ther*. 2017 Jun;6(1):1-6.
100. Chen G. Subthreshold micropulse diode laser versus conventional laser photocoagulation for diabetic macular edema: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Retina*, 2016. 36(11): p. 2059-2065.
101. Moisseiev E, Abbassi S, Thinda S, Yoon J, Yiu G, Morse LS. Subthreshold micropulse laser reduces anti-VEGF injection burden in patients with diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol*. 2018 Jan;28(1):68-73.

102. Inagaki K, Hamada M, Ohkoshi K. Minimally invasive laser treatment combined with intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular edema. *Sci Rep*. 2019 May 20;9(1):7585.
103. Khattab AM, Hagraas SM, AbdElhamid A, Torky MA, Awad EA, Abdelhameed G. Aflibercept with adjuvant micropulsed yellow laser versus aflibercept monotherapy in diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019 Jul;257(7):1373-1380.
104. Parodi MB, Iacono P, Bandello F. Subthreshold grid laser versus intravitreal bevacizumab as second-line therapy for macular edema in branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 2015, 253, 1647–1651.
105. Mansouri A, Sampat KM, Malik KJ, Steiner JN, Glaser BM. Efficacy of subthreshold micropulse laser in the treatment of diabetic macular edema is influenced by pre-treatment central foveal thickness. *Eye (Lond)*. 2014 Dec;28(12):1418-24.
106. Terashima H, Hasebe H, Okamoto F, Matsuoka N, Sato Y, Fukuchi T. Combination therapy of intravitreal ranibizumab and subthreshold micropulse photocoagulation for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina*. 2019 Jul;39(7):1377-84.
107. Citirik M. The impact of central foveal thickness on the efficacy of subthreshold micropulse yellow laser photocoagulation in diabetic macular edema. *Lasers in medical science*, 2019, 34.5: 907-12.
108. Wu Y, Ai P, Ai Z, Xu G. Subthreshold diode micropulse laser versus conventional laser photocoagulation monotherapy or combined with anti-VEGF therapy for diabetic macular edema: A Bayesian network meta-analysis. *Biomed Pharmacother*. 2018 Jan;97:293-9.
109. Cai S, Bressler NM. Aflibercept, bevacizumab or ranibizumab for diabetic macular oedema: Recent clinically relevant findings from DRCR.net Protocol T. *Curr. Opin. Ophthalmol*. 2017, 28, 636–43.
110. Buyru ÖY, Akkaya S; Aksoy S, Şimşek MH. Comparison of ranibizumab and subthreshold micropulse laser in treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Eur. J. Ophthalmol*. 2018, 28, 690–96.
111. Vujosevic S, Gatti V, Muraca A, Brambilla M, Villani E, Nucci P, Rossetti L, et al. Optical Coherence Tomography Angiography Changes After Subthreshold Micropulse Yellow Laser In Diabetic Macular Edema. *Retina*. 2018 Nov 7.
112. Wenqing LI, Yanping S, Qin D, Ming Y, Xiaoli H, Ya Y. et al. The efficacy and safety of 577 nm subthreshold micropulse laser on diabetic macular edema. *Chinese Journal of Ocular Fundus Diseases* 2018;34(5):462-466.
113. Arsan A, Kanar HS, Sonmez A. Visual outcomes and anatomic changes after subthreshold micropulse yellow laser (577-nm) treatment for chronic central serous chorioretinopathy: long-term follow-up. *Eye (London, England)*. 2018;32(4):726-33.
114. Kim JY, Park HS, Kim SY. Short-term efficacy of subthreshold micropulse yellow laser (577-nm) photocoagulation for chronic central serous

- chorioretinopathy. Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology. 2015;253(12):2129-35.
115. Scholz P, Ersoy L, Boon CJ, Fauser S. Subthreshold Micropulse Laser (577 nm) Treatment in Chronic Central Serous Chorioretinopathy. *Ophthalmologica Journal*. 2015;234(4):189-94.
 116. Abd Elhamid AH. Subthreshold micropulse yellow laser treatment for nonresolving central serous chorioretinopathy. *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)*. 2015;9:2277- 83.
 117. Juhn AT, Shyu AP, Benjamin J, Zhang Y. Review of Subthreshold Diode Micropulse Laser Treatment for Retinal Diseases. *Cur Tre Ophthal*, 1(1): 62-70 (2018).
 118. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, Channa R, Hatf E, Do DV, et al. Two-year outcomes of the Ranibizumab for Edema of the macula in Diabetes (READ-2) Study. *Ophthalmology*. 2010;117:2146-51.
 119. Lang GE, Berta A, Eldem BM, Simader C, Sharp D, Holz FG, et al. Two-year safety and efficacy of ranibizumab 0.5 mg in diabetic macular edema: interim analysis of the RESTORE extension study. *Ophthalmology*. 2013;120:2004-12.
 120. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, et al. Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial of Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *N Engl J Med*. 2015;372:1193-203.
 121. Takamura Y, Tomomatsu T, Matsumura T, Arimura S, Gozawa M, et al. The effect of photocoagulation in ischemic areas to prevent recurrence of diabetic macular edema after intravitreal bevacizumab injection. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55:4741-6.
 122. Moore SM, Chao DL. Application of subthreshold laser therapy in retinal diseases: a review. *Expert Review of Ophthalmology*, 2018, 13.6: 311-320.