



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GÖZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

DİYABETİK MAKÜLA ÖDEMİNDE İNTRAVİTREAL ANTİ-VEGF
SONUÇLARIMIZ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Gökhan ÖZGÜR

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Berrak ŞEKERYAPAN

RİZE, 2013

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, yetişmemde emeği geçen, her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen tüm Hocalarıma; Prof. Dr. Mustafa DURMUŞ'a, Yrd. Doç. Dr. Berrak ŞEKERYAPAN'a, Yrd. Doç. Dr. Kemal TÜRKYILMAZ'a, Yrd. Doç. Dr. Veysi ÖNER'e, birlikte eğitim almaktan çok mutlu olduğum asistan doktor arkadaşlarıma, göz hastalıkları bölümü hemşireleri ve çalışanlarına, bugünlere gelmemde çok büyük emeği olan sevgili aileme, anlayışı ve destekleri için sevgili eşime ve biricik kızlarıma çok teşekkür ederim.

Dr. Gökhan ÖZGÜR

ÖZET

Amaç: Diyabetik maküla ödemi (DMÖ) tedavisinde, intravitreal ranibizumab (İVR) monoterapisi ile intravitreal ranibizumab + intravitreal triamcinolon (İVR + İVTA) kombinasyon tedavisinin, düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (GK) ve santral fovea kalınlığı (SFK) üzerine etkilerini araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya, ETDRS sınıflamasına göre “klinik olarak anlamlı maküla ödemi” tanımına uyan ve SFK > 300 µm olan 37 hastanın 52 gözü dahil edildi. Tüm hastalara ilk olarak intravitreal 0.5 mg / 0,05 cc Ranibizumab enjeksiyonu uygulandı. Hastalar aylık kontrollere çağrıldı. Üst üste birer ay ara ile 2 ranibizumab enjeksiyonu sonrası SFK değişmeyen ve görme keskinliği artmayan 16 göze, intravitreal 0,5 mg / 0,05 cc İVR + 2 mg / 0,05 cc İVTA kombinasyon tedavisi uygulandı. Enjeksiyon öncesinde ve sonrasındaki 1., 3. ve 6. ay kontrollerinde görme keskinliği ve SFK değerleri kaydedildi. Verilerin karşılaştırılmasında t-test kullanıldı, p < 0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Hastaların genel yaş ortalaması 60,7 ± 9,2 yıl olarak tespit edildi. Tüm hastalarda enjeksiyon öncesi ortalama görme keskinliği değeri 0,68 ± 0,42 logMAR iken, enjeksiyon sonrası 1.ayda 0,54 ± 0,42 logMar, 3.ayda 0,58 ± 0,44 logMar ve 6.ayda 0,59 ± 0,40 logMar olarak bulundu. Hastaların enjeksiyon öncesi görme keskinliğine göre 1. ve 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı bir artış vardı (p < 0,05). Görme keskinliği 6. ayda da artmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değildi (p > 0,05). Hastaların enjeksiyon öncesi ortalama SFK değerleri 557,4 ± 157,7 µm iken, enjeksiyon sonrası 1.ayda 359,7 ± 154,5 µm, 3.ayda 449,8 ± 202,8 µm ve 6.ayda 446,0 ± 209,3 µm olarak bulundu. Preoperatif SFK’ya göre, tedavi sonrası 1., 3. ve 6.ay kontrollerin tümünde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (p<0,05). Sadece İVR yapılanlar ile İVR + İVTA kombine tedavisi uygulanan hastalar, 6. ay sonuçları açısından karşılaştırıldığında ortalama görme keskinliği sırasıyla 0,60 ± 0,41 logMar

ve $0,58 \pm 0,38$ logMar, ortalama SFK ise sırasıyla $419,35 \pm 205,5$ μ m ve $487,0 \pm 215,5$ μ m olarak bulundu. İki grup arasında, görme keskinliği ve SFK açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p > 0,05$).

Sonuç: İntravitreal ranibizumab monoterapisi DMÖ’de, görme keskinliğini artırmakta ve SFK’yı azaltmaktadır. İntravitreal ranibizumab monoterapisinin yetersiz kaldığı, dirençli DMÖ olgularında İVR + İVTA kombinasyon tedavisinin uygulanması tedavinin etkinliğini artırabilir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik maküla ödemi; ranibizumab; triamsinolon asetat; dirençli diyabetik maküla ödemi; intravitreal enjeksiyon

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR VE SİMGELER	vi
GRAFİKLER VE RESİMLER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. DİYABETİK RETİNOPATİ	4
2.1.1. Epidemiyoloji	4
2.1.2. Risk Faktörleri	4
2.1.3. Diyabetik Retinopati Patogenezi	6
2.1.4. Diyabetik Retinopatinin Sınıflandırılması	9
2.2. DİYABETİK MAKÜLA ÖDEMİ	10
2.2.1. Diyabetik maküla ödemi patogenezi	10
2.2.2. Diyabetik maküla ödemi tipleri	11
2.2.3. Diyabetik Maküla Ödeminde Tanı Yöntemleri	13
2.2.4. Diyabetik Maküla Ödeminde Tedavi	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇ	40
7. KAYNAKLAR	41
8. EKLER	56

KISALTMALAR VE SİMGELER

ABD	: Amerika Birlesik Devletleri
AGE	: İleri glikozilasyon ürünleri
Anti-VEGF	: Anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü
DCCT	: Diabetes Control and Complications Trial Research Group
GK	: Düzeltilmiş en iyi görme keskinliği
DM	: Diyabetes mellitus
DMÖ	: Diyabetik maküla ödemi
NPDR	: Nonproliferatif diyabetik retinopati
DR	: Diyabetik Retinopati
DRCR net	: Diyabetik Retinopati Klinik Arastırma Ağı
ETDRS	: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report
FAZ	: Foveal avasküler zon
FDA	: Food and Drug Administration
FFA	: Fundus Floresein Anjiyografi
GİB	: Göz içi basıncı
HbA1c	: Hemoglobin A1c
IL-6	: İnterlökin-6
IL-1 α	: İnterlökin-1 α
İVR	: İntravitreal ranibizumab
İVB	: İntravitreal bevacizumab
İVTA	: İntravitreal triamsinolon asetonid
İRMA	: İntraretinal mikrovasküler anomali
KAMÖ	: Klinik olarak anlamlı maküla ödemi

kDa	: Kilodalton
LFK	: Lazer fotokoagülasyon
µm	: Mikrometre
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
dl	: Desilitre
NAPDH	: Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate
NVE	: Retinal neovaskülerizasyon
NVD	: Optik disk neovaskülerizasyonu
OKT	: Optik Koherens Tomografi
PKC	: Protein kinaz C
PDR	: Proliferatif diyabetik retinopati
PRF	: Panretinal Fotokoagülasyon
PGF	: Placenta Growth Factor
RPE	: Retina pigment epiteli
SFK	: Santral Fovea Kalınlığı
SPSS	: Statistical Package for Social Science
SS	: Standart Sapma
TGF- α	: Transforming Growth Factor- α
TGF- β	: Transforming Growth Factor- β
UKPDS	: United Kingdom Prospective Diabetes Study Group
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
WESDR	: Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy
YBMD	: Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu

GRAFİKLER VE RESİMLER DİZİNİ

Grafik 1. Tedavi öncesi ve sonrasındaki GK değişimlerinin dağılımı

Grafik 2. Tedavi öncesi ve sonrasındaki SFK değişimlerinin dağılımı

Grafik 3. Kombine tedavi yapılan ve yapılmayan hastaların 6. ay GK dağılımı

Grafik 4. Kombine tedavi yapılan ve yapılmayan hastaların 6. ay SFK dağılımı

Resim 1. Enjeksiyondan önceki OCT görünümü

Resim 2. 1. ay OCT görünümü

Resim 3. 3. ay OCT görünümü

Resim 4. 6. ay OCT görünümü

1. GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM) insülin sekresyonu, insülin etkisi veya her ikisinin birden bozukluğu sonucu ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize bir metabolik hastalıktır. Diyabetteki kronik hiperglisemi özellikle gözler, böbrekler, sinirler, kalp ve kan damarları başta olmak üzere farklı organların uzun dönemde hasarı, disfonksiyonu ve yetmezliği ile ilişkilidir (1).

DM, dünyada en önde gelen kronik hastalıklardandır ve tüm yaş gruplarındaki sıklığı, 2000 yılında % 2.8 iken 2030 yılında % 4.4 olacağı tahmin edilmektedir (2).

İnsülin ve diğer antidiyabetik ilaçların keşfi, diyabet hastalarının ömürlerinde belirgin bir uzamaya ve diğer komplikasyonlarla birlikte diyabetin majör komplikasyonlarından olan diyabetik retinopatinin (DR) görülme sıklığında da büyük bir artışa yol açmıştır (3). DR gelişiminde, diyabetin süresi en önemli risk faktörüdür (4, 5, 6). Diğer risk faktörleri ise; glisemik kontrol, hipertansiyon, nefropati, hamilelik, hiperlipidemi, sigara, katarakt cerrahisi, obezite ve anemidir (7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15).

DMÖ, diyabetik hastalardaki görme azlığının en önemli sebebidir ve diyabetik retinopatinin her evresinde görülebilir (16). Diabetik mikrovasküler değişiklikler sonucunda damar geçirgenliğinin bozulmasıyla, özellikle mikroanevrizmalardan ve lokalize kapiller yapıdan oluşan eksüdatif sızıntı sonucunda fokal DMÖ, kan-retina bariyerinin diffüz olarak bozulması ile oluşan yaygın kapiller sızıntı sonucu ise diffüz DMÖ ortaya çıkmaktadır (17, 18)

DMÖ'ye bağlı vizyon azalması için kabul görmüş standart tedavi seçenekleri, sıkı glisemik kontrol ile hipertansiyonun kontrolü ve lazer fotokoagülasyon (LFK) tedavisidir (7, 8, 10, 11, 19, 20). ETDRS çalışması “klinik olarak anlamlı maküla ödeminde (KAMÖ)” LFK tedavisinin 3 yıllık gözlem sonucunda orta derecede görme kaybı riskini % 50 oranında azalttığını bildirmiştir (21). LFK tedavisinin olası yan etkileri ve komplikasyonları ile diffüz

maküla ödemi tedavisindeki sınırlı etkisinden ötürü, yeni farmakolojik ve vitreoretinal cerrahi tedavi arayışları ortaya çıkmıştır (22). Lazer tedavisine rağmen düzelmeyen DMÖ'de İVTA kullanımıyla ve etkinliğiyle ilgili çok sayıda çalışma vardır (23, 24, 25, 26, 27, 28). Bununla birlikte İVTA kullanımı sonucu yüksek oranda ortaya çıkan katarakt ve göz içi basıncı (GİB) artışı, DMÖ'de kullanımını sınırlandırmıştır (29, 30, 31). Alternatif tedavi olarak ortaya çıkan anti-VEGF (vasküler endotelyal büyüme faktörü)'ler ile bu tarz yan etkiler bildirilmemiştir.

DR'deki görme azlığından sorumlu iki ana patolojik olay artmış retinal vasküler geçirgenlik sonucu oluşan DMÖ ve retina neovaskülarizasyonlarına bağlı gelişen komplikasyonlardır. Potent bir anjiogenik uyarıcı ve vasküler geçirgenlik faktörü olan VEGF bu patolojilerin her ikisinde de rol oynar. Buradan yola çıkarak kan-retina bariyerinin bozulduğu, vasküler geçirgenliğin arttığı ve neovaskülarizasyonun görüldüğü oküler hastalıklar için farmakolojik olarak VEGF inhibisyonu güncel bir tedavi yöntemi olmuştur (32).

Anti-VEGF ilaçlardan günümüzde en sık kullanılan Ranibizumab, VEGF'e karşı geliştirilmiş humanize rekombinan monoklonal antikor fragmanıdır. Ranibizumabın YBMD (yaşa bağlı maküla dejenerasyonu)'deki etkinliği MARINA ve ANCHOR çalışmaları ile ispatlanmıştır ve bu alanda yaygın olarak kullanılmaktadır (33, 34). DMÖ'de ki etkinliği yönünden de birçok çalışma yapılmıştır (35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47). Ranibizumaba benzer moleküler yapısı nedeniyle endikasyon dışı olarak kullanılan intravitreal bevacizumab (İVB) enjeksiyonunun da hem YBMD, hem de retinal damar hastalıklarının (DMÖ ve retina ven tıkanıkları) tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57)

DMÖ'nin farmakolojik tedavisinde kombinasyon tedavileri de uygulanmaktadır. İVB + İVTA kombine tedavisi ve etkinliği ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır (58, 59, 60, 61).

Biz bu retrospektif çalışmamızda DMÖ’de, İVR ile İVR + İVTA kombine tedavisinin, GK ve SFK üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETİK RETİNOPATİ

DM insülin sekresyonu, insülin etkisi veya her ikisinin birden bozukluğu sonucu ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize bir metabolik hastalıktır. Diyabetteki kronik hiperglisemi özellikle gözler, böbrekler, sinirler, kalp ve kan damarları başta olmak üzere farklı organların uzun dönemde hasarı, disfonksiyonu ve yetmezliği ile ilişkilidir (1).

İnsülin, ilk kez 1925'te Best tarafından kullanıldı. İnsülini izleyen diğer antidiyabetik ilaçların keşfi, diyabet hastalarının ömürlerinde belirgin bir uzamaya neden oldu. Bu uzama sonucu, diğer komplikasyonlarla birlikte diyabetin majör komplikasyonlarından olan DR görülme sıklığında da büyük bir artış ortaya çıktı (3).

DR; retinada kapillerlerin, venüllerin ve prekapiller arteriyollerin tutulduğu bir mikroanjyopati ve nöropati tablosudur.

2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ:

DM, dünyada en önde gelen kronik hastalıklardandır ve tüm yaş gruplarındaki sıklığı, 2000 yılında % 2.8 iken 2030 yılında % 4.4 olacağı tahmin edilmektedir (2). Ülkemizde 20 yaş üzerindeki nüfusta diyabet sıklığı % 13.7 olarak saptanmıştır (62).

DR sıklığı ise Amerika'da, 40 yaş üzerindeki diyabetikler arasında % 40.3 ve görmeyi ciddi etkileyen retinopati sıklığı ise % 8.2 olarak belirlenmiştir (63).

DMÖ sıklığı, diyabetik olgularda genel olarak % 1-5.7 oranında, DR ile birlikte ise % 2.7-11 arasında bildirilmektedir (64, 65).

2.1.2. RİSK FAKTÖRLERİ:

2.1.2.1. Diyabetin süresi ve tipi

Diyabetin süresi en önemli risk faktörüdür. DR gelişimi ilk 5 yıl içinde ve puberte öncesinde nadirdir, fakat ti 2 DM'li hastaların % 5'inde DR tanı anında mevcuttur. 10 yıl içinde DR gelişme ihtimali % 50, 30 yıl içinde ise % 90'dır. Tip-I diyabetiklerde 10 yılda

DMÖ gelişim sıklığını % 20.1, insülin kullanmayan tip-II diyabetiklerde % 13.9 ve insülin kullanan tip-2 diyabetiklerde de % 25.4 olarak bildirilmiştir. DMÖ sıklığı, ılımlı nonproliferatif (NPDR) gözlerde % 3, orta ve ileri NPDR olgularda % 38 ve proliferatif (PDR) olgularda da %71 gibi oranlarda bildirilmektedir. Otuz yaşından önce diyabet tanısı almış olan olgularda, eğer diyabet süresi 5 yılın altında ise, DMÖ sıklığı sıfıra yakındır. Ama diyabet süresi 20 yılı aşınca bu sıklık % 29 olarak ortaya çıkar. Otuz yaşın üzerinde diyabet tanısı almış olgularda ise, diyabet süresi 5 yılın altında olanlarda, DMÖ sıklığı % 3, 20 yılın üzerinde diyabet süresi olanlarda ise ortalama % 28 oranında görülmektedir (4, 5, 6).

2.1.2.2. Glisemik Kontrol

DR gelişiminde önemli rol oynayan faktörlerden biri de kan glikoz seviyesidir. Uzun süreli kan glikoz seviyesi HbA1c (Glikolize hemoglobin) ile gösterilir. Normal popülasyonda % 4-6 arasında iken diyabetik hastalarda daha yüksek seyreder (7). Diyabet kontrolü ve komplikasyonları çalışması (DCCT); Tip1 diyabetlilerde yoğun insülin tedavisi ve kan glukoz düzeylerinin sıkı takibi yapılarak iyi glisemik kontrol sağlanan grupla, konvansiyonel insülin tedavisi uygulanan grubu komplikasyonlar açısından karşılaştırılmış ve yoğun insülin tedavisi ile DR başlangıcının veya ilerleyişinin azaltılabileceğini göstermiştir (8).

Amerikan Diyabet Cemiyeti, HbA1c 'nin % 7'nin altında, açlık kan glukoz düzeyinin de 110 mg/dl'nin altında olması gerektiğini bildirmektedir (9).

2.1.2.3. Hipertansiyon:

Kontrol altında olmadığında, DR" nin hızlı ilerleyişi ile ilişkili bulunmuştur. Hipertansiyon hem tip 1, hem de tip 2 diyabet hastaları açısından önemli bir risk oluşturmaktadır. UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study Group) çalışması ve WESDR (Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy) çalışmasında sıkı kan basıncı kontrolü sağlanan diyabetlilerde, retinopatinin anlamlı olarak daha yavaş seyrettiği gösterilmiştir (10, 11).

2.1.2.4. Nefropati:

Retinopatili hastaların %30' unda proteinüri, yüksek BUN ve yüksek kreatinin seviyeleri bulunmaktadır ve proliferatif evreye geçişte ciddi risk faktörüdür. Renal hastalığın tedavisi retinopatinin ilerleyişini azaltır ve fotokoagülasyona cevabı artırır (12, 13).

2.1.2.5. Hamilelik:

Diyabetik hamilelerde özellikle hipertansiyon ve proteinüri varlığı diyabetik retinopati ilerleyişini ve aynı zamanda maküler ödem görülme sıklığını ve şiddetini arttırmaktadır. Progresyon riski ilk trimestirdeki DR'nin şiddeti ile ilişkilidir. Maküler ödem genellikle hamileliğin üçüncü trimestirinde gerilemesine rağmen bazı vakalarda uzun dönemli görme keskinliği azalmasına sebep olmaktadır (14, 15).

2.1.2.6. Diğer risk faktörleri:

Hiperlipidemi, sigara, katarakt cerrahisi, obezite ve anemidir (13).

2.1.3. DİYABETİK RETİNOPATİ PATOGENEZİ:

DR hiperglisemiye bağlı özellikle küçük kan damarlarının etkilendiği bir mikroangiopatidir. Retinal hücreler üzerine hipergliseminin direkt etkisi patogeneizde rol oynar. Tam olarak açıklanamasa da bu süreçte, biyokimyasal mekanizmalar ve vazoaktif faktörler önemlidir

DR'ye ilişkin patolojik değişimlerin ortaya çıkmasında rol oynayan başlıca patolojik biyokimyasal mekanizmalar; non-enzimatik glikozilasyon, oksidatif stres, sorbitol yolu aktivitesinde artma, miyoinozitol metabolizmasının değişmesi, protein Kinaz C sistemi ve hemodinamik değişikliklerdir.

2.1.3.1. Biyokimyasal Mekanizmalar

a. Nonenzimatik Glikozilasyon

Uzun süreli hiperglisemide glikoz, proteinlere kimyasal bakımdan nonenzimatik olarak yapışır ve en iyi örneği HbA1c, yıkıma dirençli bir takım maddelerin ortaya çıkmasına yol

açar. Ketamin ve amodori ürünleri adı verilen proteinler, bir dizi reaksiyona uğrayarak ileri glikozilasyon ürünleri denilen AGE (Advanced Glycosylation Endproducts) ürünlerinin ortaya çıkmasına neden olur. Parçalanmaya dirençli AGE ürünleri bazal membranda albumin ve IgG birikimine neden olurlar. Non-enzimatik glikozilasyon hipergliseminin yüksekliğine ve devam süresine bağlı olarak gelişen yavaş bir reaksiyondur. Ara ürün olarak AGE ürünleri, sonuçta ise yarı ömrü uzun makromoleküller ortaya çıkar ve serbest radikal oluşumunu arttıırırlar (66).

b. Oksidatif Stres

Oksidatif stres sonucu ortaya çıkan serbest radikaller, proteinlerin çapraz bağlantılarını etkiler ve farklı aminoasit kalıntılarının ortaya çıkmasına sebep olur. Proteinlerin non-enzimatik glikozilasyonları, artmış serbest radikal hassasiyeti ile birleşince protein davranışlarında farklılıklar oluşur. Bunun sonucunda kanın şekilli elemanlarının aglütinasyon ve agregasyonlarında artış meydana gelir. Bu artış da mikrotromboz gelişimine neden olur (66, 67).

c. Sorbitol yolu

Vücutta glukoz aldoz redüktaz enzimi ile sorbitole dönüşür. Sorbitol ise sorbitol dehidrogenaz yardımıyla fruktoza dönüşür. Glukoz sorbitole dönüşürken NADPH kullanılır. Fazla glukoz varlığında NADPH fazla tüketilir ve miyoinozitol ortaya çıkar. Miyoinozitol ise vasküler disfonksiyona neden olur. Fazla miktarda glukoz alındığında NADPH fazla miktarda tüketilir ve aşırı sorbitol ortaya çıkar. NADPH'ın aşırı tüketimi ve sorbitol birikimi, sorbitol dehidrogenazı etkisizleştirerek işlemin ikinci kısmını bloke eder ve fruktoza dönüşümü engellenir. Bunun sonucunda sorbitol daha da artar ve kısır bir döngü ortaya çıkar. Bu kısır döngü sonucu, aşırı sorbitol ve miyoinozitol birikimi ve NADPH tüketimi aracılığıyla yaygın vasküler disfonksiyon ortaya çıkar (68).

d. Protein Kinaz C (PKC) sistemi

Serin-treonin protein kinaz ailesinin bir üyesidir. Hücrede uygun stimulustan sonra sitozolden plazma membranına geçerek aktive olur. PKC, büyüme faktörleri, hormonlar ve nörotransmitterlerin sinyal iletiminde önemli rol oynayan bir izoenzimdir. Yüksek glikoz düzeyleri endotel hücrelerinde PKC aktivitesini artırarak hücrelerin albumine geçirgenliğinin artmasına, matriks proteinlerinin sentezinin ve vazodilatör prostaglandinlerin artmasına neden olmaktadır. PKC aktivasyonu, vasküler permeabilite, kontraktilite, hücresel proliferasyon, bazal membran sentezi, hormon ve sitokinlere cevabı düzenler. Renal mezenkimal hücre kültürlerinde, retinal endotel ve aortik endotelde, hiperglisemiye cevap olarak 1-2 diaçilgliserol seviyesi de yükselir. Yükselmis intrasellüler diaçilgliserol düzeyi PKC aktivasyonu ile paralellik göstermektedir. Artmış PKC seviyeleri ise vasküler hücre disfonksiyonlarına neden olmaktadır (69, 70, 71, 72)

2.1.3.2. Diyabetik Mikroanjiopatide Patogenez

Mikroanjiopati gelişimindeki başlıca patofizyolojik mekanizmalar; selektif perisit kaybı, kapiller bazal membran kalınlaşması, kapiller oklüzyon, endotel hücrelerinin proliferasyonu, vasküler geçirgenlikte artış ve kan retina bariyerinde bozulma olarak özetlenebilir. (69, 73) Bu değişiklikler sonucunda ortaya çıkan hipoksi ile VEGF üretimi başta olmak üzere iskemiye bağlı inflamatuvar mediatörlerin salınımı artmaktadır. Son yıllarda, bu süreçte yeralan inflamatuvar mediatörlerin rolüne özellikle dikkat çekilmektedir. Vasküler disfonksiyon ve sıvı birikiminden önce bu mediatörlerin iskemiye bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bunlar arasında IL-6 (İnterlökin-6), IL-1 α (interlökin-1 α), TGF- α (transformik büyüme faktörü- α), TGF- β (transformik büyüme faktörü- β), platelet kaynaklı büyüme faktörü (PGF) ve insülin benzeri büyüme faktörü gibi damar permeabilitesini indirekt etkileyen proinflamatuvar sitokinler de bulunmaktadır. VEGF'in hipoksida yüksek seviyede salınımı ile kapiller endotel hücreleri arası sıkı bağlantılar gevşemektedir. Oluşan hücresel

hipoksi ile inflamatuvar mediatörlerin üretimi arasında etkili bir kısır döngü oluşmakta, bu kısır döngüden damar endoteli etkilenecek sıvı kaçağı giderek artmaktadır (74, 75).

Ortaya çıkan hematolojik değişiklikler ise; artmış trombosit agregasyonu ve eritrosit kümelenmesi, bozulmuş serum lipit seviyeleri, bozulmuş fibrinolizis, artmış VEGF seviyeleri ve plazma viskozitesinde ortaya çıkan anormalliklerdir. (69, 73, 76)

Retinal hipoksi, enflamasyon ve artan VEGF salınımı sonucu, preretinal ve intraretinal neovaskülarizasyonlar oluşur. İntraretinal mikrovasküler anormallikler (IRMA) arterler ve venler arasındaki shunt damarlardır. Yeni damar oluşumu anjiogenik ve antianjiogenik faktörler arasındaki dengesizliğe bağlıdır. (13)

2.1.4. DİYABETİK RETİNOPATİNİN SINIFLANDIRILMASI

1. Retinopati yoktur.

2. Zemin diabetik retinopati;

a. Hafif NPDR

-Mikroanevrizmalar

-Yüzeyel retina hemorajileri

-Sert eksüdalar

b. Orta NPDR

Yaygın retinal hemorajiler, 1 kadrandan fazla olmayacak şekilde venöz boncuklanma, yumuşak eksüda, hafif IRMA

c. Ciddi NPDR

4-2-1 kuralı: Aşağıdaki özelliklerden herhangi birinin olması:

- 4 kadranda ciddi retinal hemoraji varlığı

- 2 veya daha fazla kadranda anlamlı venöz boncuklanma

- 1 veya daha fazla kadranda IRMA

d. Çok ciddi NPDR

Bu özelliklerin birden fazlasının olmasıdır.

3. PDR

a) Erken PDR

Aşağıdaki özelliklerden herhangi birinin olması:

- Retinal neovaskülarizasyon (NVE)
- 1/3 disk çapından küçük veya eşit optik disk neovaskülarizasyonu (NVD)

b) Yüksek riskli PDR

Aşağıdaki özelliklerden herhangi birinin olması:

- 1/3 disk çapından daha büyük NVD
- Herhangi bir NVD ile birlikte preretinal hemoraji veya vitreus hemorajisi
- NVE ile birlikte preretinal veya vitreus hemorajisi

c) İleri diyabetik göz hastalığı

Traksiyonel retina dekolmanları, ciddi kalıcı vitreus hemorajileri ve neovasküler glokom ile karakterizedir. (13, 19, 21)

2.2. DİYABETİK MAKÜLA ÖDEMİ:

DMÖ, diyabetik hastalardaki görme azlığının en önemli sebebidir (16). DR'nin her evresinde görülebilir ve nonproliferatif evrede görme kayıplarının %80'inden sorumludur (22).

2.2.1. Diyabetik maküla ödemi patogenezi:

Retinanın, ekstrasellüler alan volümü toplam retinal volümün küçük bir bölümünü oluşturmaktadır. Bu dengeyi sağlamada, elektrolit ve daha büyük moleküllerin aktif transport ile dış kan retina bariyerini oluşturan, retina pigment epitelinden kana verilmesi önemli rol oynar. Eğer iç ve/veya dış kan-retina bariyerinden biri bozulursa ekstrasellüler alana plazma protein geçişi gözlenir, bunu suyun geçişi izler ve ekstrasellüler alan genişler. Genişleme sıklıkla maküler alanda özellikle dış pleksiform ve iç nükleer tabakada belirgindir. Maküla

merkezinin avasküler yapısı ve kapillerden yoksun olması nedeniyle biriken sıvının emilimi zorlaşmaktadır. Ödemin özellikle makülada görülmesinin nedeni; muhtemelen perifoveal kapillerlerden sızan sıvının toplanmasına izin veren, Henle tabakasının gevşek bağlanmış iç lifleridir. Bununla birlikte diğer bir faktör ise foveal bölgede Müller hücrelerinin olmayışdır.

DMÖ patogenizi halen tam olarak çözölememiş, karmaşık bir konudur. Temel patoloji kan-retina bariyerinin bozulması olarak özetlenebilir (74, 77).

2.2.2. Diyabetik maköla ödemi tipleri

2.2.2.1. Fokal diyabetik maköla ödemi

Diabetik mikrovasköler değişiklikler sonucunda damar geçirgenliğinin bozulmasıyla ortaya çıkar. Özellikle mikroanevrizmalardan ve lokalize kapiller yapıdan oluşan eksudatif sızıntılarla gelişen, lokalize retina kalınlaşmalarıdır. Bir süre sonra bu sızıntı içindeki lipit ve lipoprotein türevleri retinanın iç ve dış pleksiform tabakalarına çökerek, sert eksüda plaklarını oluştururlar. Bazen bu sert eksüdalar, kaynaklandıkları mikroanevriamaların çevresinde bir halka olustururlar. Bu durum “sirsine retinopati” olarak adlandırılır (17, 18).

Klinik uygulamada fokal bir ödemin şiddetini belirlemek ve tedavi kriterlerini daha kolay saptayabilmek amacıyla, ilk kez 1987 yılında ‘The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group’(ETDRS) tarafından “klinik olarak anlamlı maköla ödemi” (KAMÖ) terimi tanımlanmıştır. KAMÖ, görme kaybı tehdidi taşıyan ve tedavi edilmesi gereken maköla ödemidir. KAMÖ tanısı oftalmoskopik olarak sert eksüdaların ve retinal kalınlaşma alanlarının gözlenmesiyle konur. ETDRS’ ye göre KAMÖ:

- Maköla merkezine 500 µm mesafede retinal ödem
- Maköla merkezinin 500 µm içine uzanan sert eksüda ve bu sert eksüda komşuluğunda retinal kalınlaşma
- Maköla merkezinden 1 disk çapı (1500 µm) alan içerisinde 1 disk çapı veya daha büyük retinal kalınlaşma (18).

2.2.2.2. Diffüz Diyabetik Maküla Ödemi

Kan retina bariyerinin diffüz olarak bozulmasından kaynaklanan diffüz sızıntı ve sıklıkla kistoid maküla ödeminin eşlik ettiği yaygın retinal kapiller anomaliler ile karakterizedir (18).

Diffüz maküla ödemli gözlerde sert eksüdalar daha az görülür. Bu bulgu dış kan-retina bariyeri ile iç kan-retina bariyerinin diffüz şekilde yıkıldığı hallerde su gibi küçük moleküllerin retinaya sızmalarına karşın, lipoproteinler gibi büyük moleküllerin retinaya sızamadıklarını gösterir. Foveada retinanın dış pleksiform ve iç nükleer tabakalarında sıvı birikimi ile kistoid maküla ödemi oluşur. Dış pleksiform tabakada genişlemeye müsait hücreler arası büyük boşluklar yer aldığından, sıvı biriktiğinde bir kaç büyük kist ve bunların etrafında çok sayıda küçük kist ortaya çıkar. Kistoid maküla ödemi, fundus floresein anjiyografide (FFA) geç dönemde göllenme gösteren çiçek paternini oluştur ve diffüz maküla ödeminde sık görülmesine karşın fokal maküla ödeminde nadiren görülür (17, 78, 79).

Arka hiyaloid birçok olguda kalınlaşmıştır. Buna bağlı maküler yüzeyde oluşan çekintiler ödeme katkıda bulunur (80).

Spontan rezolüsyon çok nadirdir. Bilateral olma olasılığı yüksektir ve oftalmoskopide foveal refle kaybolmuş olarak görülür. Maküla merkezini de içine alan bir disk çapında veya daha geniş kalınlaşma alanları mevcuttur. Sistemik faktörler (kontROLSÜZ hiperglisemi, hipertansiyon, kardiyovasküler ve renal yetmezlik, preeklampsi) ödemin ortaya çıkışında ve şiddetlenmesinde etkilidir (17, 81).

2.2.2.3. Mikst Tip Diyabetik Makula Ödemi

Fokal ve diffüz ödem özelliklerini birlikte taşıyan diyabetik maküla ödemidir. Klinikte oldukça sık karşılaşılan bir durumdur (82).

2.2.2.4. İskemik Diyabetik Makulopati

Perifoveal kapillerlerin tıkanması ile foveal avasküler zonun genişlemesi ve düzensizleşmesi sonucu gelişir. Retinal kapiller nonperfüzyon sıklıkla progresif NPDR ile ilişkilidir. FFA kapiller nonperfüzyon alanının genişliğini gösterebilir. Kapiller nonperfüzyon alanlarının kenarlarında mikroanevrizmalar kümelenme eğilimindedir. Retinal arteriyollerin tıkanması daha geniş nonperfüzyon alanları ve progresif iskemi ile sonuçlanır. Mikroanevrizma ve dilate kapillerlerden olan sızıntılar “iskemik maküla ödeminin” oluşumuna neden olur. Bu sebeple iskemik maküla ödeminin ayırıcı tanısında FFA kullanılır (18, 22).

Son yıllarda optik koherens tomografinin (OKT) devreye girmesiyle, OKT bulgularına bakarak, maküla kalınlaşması, mikrokistik değişiklikler ya da, kistoid boşlukların genişliği ve yoğunluğuna göre, yeni tanımlamaların yapılması gerekliliği doğmuştur. Bu durumda gelecekte yeni klinik sınıflamalar ortaya çıkacaktır (83).

2.2.3 DİYABETİK MAKÜLA ÖDEMİNDE TANI YÖNTEMLERİ

2.2.3.1. Stereoskopik Fundus Muayenesi

Yarıkli lamba biomikroskopi veya indirekt oftalmoskopi ile yapılabilir. Maküla ödeminin ilişkin elde edilecek temel bulgu retina kalınlaşmasıdır. KAMÖ tanısı tamamen oftalmoskopi ile konan bir tanıdır. Retinanın FFA görüntüsünün bu tanıda yeri yoktur. Ancak tanı konulduktan sonra FFA, iskeminin varlığını ekarte etmek amacı ile kullanılır. KAMÖ tanısında görme keskinliği de bir kriter değildir. Görme keskinliği tam olsa bile KAMÖ tanısı konulabilir (84).

2.2.3.2. Fundus Floresein Anjiyografi (FFA)

Maküla ödemi tedavi planlaması ve takibinde klinikte en çok kullanılan yardımcı tanı yöntemlerindendir. Normal retinal damarlar floresein moleküllerinin ektravasküler alana geçişine izin vermezken, floresein kaçaklarının görülmesi ana mantığı oluşturur. DMÖ’nde FFA; fokal, diffüz ve diffüz kistoid floresein sızıntısı, kapiller kayıp, kapiller dilatasyon,

iskemi gibi patolojileri gösterir. FFA özellikle makula iskemisi ve buna bağlı gelişen iskemik ödemi diğer makula ödemlerinden ayırmakta yardımcıdır . FFA tedavi planlaması içinde yardımcı olup geç fazlarda çekilen görüntülerle retina kalınlığı ile kaçakların seviyesi ve lokalizasyonunu tahmin etmede faydalıdır (85).

DMÖ’de erken dönemde belirgin kapiller aę görüntüsünü takiben geç dönemde artan hiperfloresans izlenir. Kistoid değişiklikler gelişmişse FFA’de çiçek paterni izlenir (22).

2.2.3.3. Optik Koherens Tomografi (OKT)

OKT, DMÖ tanısında, tedavisinin planlanması ve takibinde çok faydalı yeni bir görüntüleme yöntemidir (86).

OKT, ilk kez 1991 yılında Huang ve arkadaşları tarafından Massachusetts Teknoloji enstitüsünde geliştirilmiştir. Huang, diyot laserle çalışan ve optik koherens domain interferometri olarak adlandırılan bu yeni tekniğin, retina ve diğer dokularda mikron düzeylerinde ki çözünürlükte kesitlerin elde edilebildiği, noninvaziv bir görüntüleme yöntemi olduğunu bulmuştur (87).

Çalışma prensibi ultrasona benzer, farklı olarak ses yerine ışığın dokulardan geri yansımısını kullanır. Görüntü, retina tabakalarının farklı optik yansıtıcılık özelliklerine bağlı olarak elde edilmektedir. Dokulardan geri yansıyan ışığın yoğunluğuna göre beyazdan siyaha doğru değişen gri skala ile görüntü oluşturulmaktadır. Bu şekilde ince detaylar ve yansıma değişiklikleri daha iyi değerlendirilmektedir. Vitreus ve aköz gibi düşük yansıtıcılığı olan yapılar siyah, retina sinir lifi ve retina pigment epiteli gibi yüksek yansıtıcılığı olan yapılar beyaz renkle gösterilir. Fotoreseptörler de düşük yansıtıcılıkları nedeniyle koyu gri renktedir. Bu şekilde değerlendirilen dokular bir bilgisayar programı yardımıyla renkli görüntülere dönüştürölür, beyaz alanlar sarı ve kırmızı, gri alanlar mavi, siyah alanlar ise lacivert-siyah renge dönüştür (88).

DMÖ'nde OKT'nin, fundus değerlendirmesi ile karşılaştırıldığında daha duyarlı olduğu ve SFK'nın FFA'daki kaçığa oranla görme keskinliği ile daha uyumlu olduğu gösterilmiştir (89, 90).

OKT'de ödemin fokal, diffüz, kistoid oluşu ayrıca vitreomakuler traksiyon olup olmadığı değerlendirilebilir. Ayrıca OKT 'de; epiretinal membran, kistoid dejenerasyon, sert eksüdalar, seröz maküla dekolmanı ve subretinal fibroziste görülebilir (91). OKT retina kalınlığını hesaplar, vitreoretinal yüzey ile retina pigment epitelinin üzerinde bulunan iç ve dış fotoreseptör segmenti arasındaki mesafeyi kullanır (86). OKT bulgularının daha iyi anlaşılabilmesi için renkli fundus fotoğrafı, kırmızıdan yoksun fotoğraf ve FFA ile birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir.

OKT noninvaziv olması, gözle teması olmaması, yüksek tekrarlanabilirliği ve retina morfolojisi ile ilgili verdiği bilgilerden ötürü oldukça avantajlıdır. Ayrıca niceliksel olarak retina ve retina sinir lifi kalınlık ölçümleride yapılabilir (87, 92).

2.2.3.4. Retina kalınlık analizatörü (RTA)

RTA makülanın kalınlığını kantitatif olarak ölçer ve maküla patolojisini görüntülemeyi sağlar. Başta maküla ödemi olmak üzere maküla hastalıklarının tanısında ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılır (93).

2.2.4. DİYABETİK MAKÜLA ÖDEMİNDE TEDAVİ

DMÖ tedavisi; sistemik hastalığın kontrolü, lazer fotokoagülasyon, farmakolojik tedavi ve cerrahi tedavi seçeneklerini içerir.

2.2.4.1. Sistemik Hastalığın Kontrolü

a. Kan Şekeri Regülasyonu

DMÖ tedavisinde ilk basamaktır. Kan şekeri regülasyonunun en önemli göstergelerinden biri HbA1c düzeyidir. UKPDS her % 1'lik HbA1c düşüşü ile diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının % 35 oranında azaldığını göstermiştir (94). DCCT

alışmasına göre de kan şekeri regülasyonu ile retinopatinin sıklığı ve şiddeti azalmaktadır (8).

Amerikan Diyabet Cemiyeti, HbA1c'nin % 7'nin altında, açlık kan glukoz düzeyinin de 110 mg/dl'nin altında olmasını önermektedir (9).

b. Kan basıncı kontrolu

Kontrolsüz kan basıncı, retinopatinin progresyonunda ve DMÖ gelişiminde olumsuz etkilidir. UKPDS özellikle tip-2 diyabetlilerde diyastolik kan basıncı yüksekliğinin, diffüz maküla ödemi gelişimini hızlandıran, şiddetini arttıran ve tedavi sonrası prognozu olumsuz etkileyen çok önemli bir faktör olduğunu göstermiştir (10).

d. Dislipidemik kontrol

ETDRS'ye göre yüksek serum lipid seviyesi ile artmış sert eksüda gelişimi ve azalmış görme keskinliği açısından pozitif bir ilişki vardır (78).

2.2.4.2. Fotokoagülasyon Tedavisi

Fotokoagülasyon tedavisinin DMÖ'de yararlı olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır. Etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Laserin oksijen tüketen fotoreseptorlerde oluşturduğu hasarın etkili olduğu düşünülmektedir. LFK esnasında doku ısısında meydana gelen artış retina pigment epiteli (RPE), fotoreseptörler ve koryokapillaris yayılarak hücre ölümü ve sikatrizasyon geliştirmektedir. Oksijen koryokapillaristen retina dış tabakalarına diffüze olur. Sonrasında laser skarı yoluyla iç retina tabakalarına diffuze olmakta ve buradaki hipoksiyi azaltmaktadır (95). Bir başka teori ise makula laseri ile arteriol ve venüllerde çok anlamlı bir daralma oluşmasına dayanır. Böylece fotokoagülasyon sonrasında artmış retina oksijenasyonunun vazokonstriksiyona yol açarak DMÖ'ni azalttığı düşünülmektedir (96). Bir diğer teori ise laser fotokoaglasyonunun etkisi ile RPE ve endotel hücrelerinde oluşan proliferasyonun kan retina bariyerindeki hasarı tamir ettiğini savunur (97, 98).

LFK tedavisine rehber olan en önemli çalışma ETDRS çalışmasıdır. ETDRS çalışması KAMÖ varlığında fokal LFK ile tedavi etmeyi tavsiye etmiştir. KAMÖ’nde LFK tedavisinin 3 yıllık gözlem sonucunda orta derecede görme kaybı riskini % 50 oranında azalttığını bildirmiştir. KAMÖ bulunmayan ve lazer ile tedavi edilen gözler ile tedavi edilmeyenler arasında 2 yıllık izlem sonrasında fark bulunmamıştır. Böyle gözlerde tedavi için ödem maküla merkezini tehdit edene kadar beklenebilir. Normal görme keskinliğine sahip olup KAMÖ bulunan gözlerde tedavi kararı daha güçtür. Bu durumda eksüdaların foveaya yakınlığı, diğer gözün durumu ve seyri, yüksek riskli PDR varlığı veya muhtemel katarakt cerrahisine göre karar verilebilir. (20, 21, 84).

Fokal tedavide amaç sızdıran mikroanevrizmaları kapatmaktır. Diffüz ödem mevcut ise grid lazer uygulanır (99). Grid lazerde FAZ korunmalıdır. Panretinal fotokoagülasyon (PRF) ise neovaskülarizasyonların ve fibröz doku gelişiminin önlenmesi veya oluşmuş ise geriletilmesi amaçlı uygulanır. PRF’a başlamadan önce DMÖ için fotokoagülasyon yapmak tercih edilir (22).

Fokal lazer tedavisi maküla merkezinden itibaren 500-3000 mikron alan içinde sızıntı gösteren mikroanevrizmalar üzerine spot büyüklüğü 50-100 mikron ve süre 0,05-0,1 sn olacak şekilde lezyon beyazlaşıncaya kadar uygulanır .Fokal lazer tedavisi sızıntı gösteren odakları etkisizleştirir ve endotel proliferasyonunu uyarır. Tedavinin etkisi 6 hafta ile 6 ay içinde ortaya çıkar (20).

Grid lazer maküla merkezinin üst, alt ve temporaline uygulanıp; dairesel, ızgara veya at nalı şeklinde olabilir. Maküla merkezinden 500-3000 mikron uzakta olacak şekilde spot çapı 50 mikron ile FAZ ‘ın kenarından başlayıp perifere doğru 200 mikrona kadar artırılarak, 0,05 - 0,1 sn süre ve birer spot ara ile uygulanır. Spotlar maküla merkezinin 500 µm içine, disk kenarından 500 µm mesafeye uygulanmamalıdır. Fokal sızıntılara da lazer yapılırsa

modifiye grid olarak adlandırılır. Tedaviye cevap en erken 3 ay sonra değerlendirilmelidir (20, 99).

İskemik makülopati fotokoagülasyon ile tedavi edilmez. KAMÖ eşlik ediyorsa onun için lazer yapılabilir. Maküla ödeminin uzun süredir varlığı, foveada yoğun eksuda plağının olması, ödemin kistoid komponentinin oluşu, ağır maküler iskemi ve tedaviye başlamadan önceki düşük görme keskinliği lazer tedavisinde prognozu kötü yönde etkileyen faktörlerdir (20, 84, 99).

Lazer fotokoagülasyon sonrası çeşitli yan etkiler ve komplikasyonlar oluşabilir; parasantral skotom, geçici ödem artışı ve görme azlığı, koroidal neovaskülarizasyon, subretinal fibrozis, yanık skarının genişlemesi ve istemsiz fovea yanıkları gibi (18).

Son yıllarda daha az yan etkileri olan eşik altı mikropulse diod lazer fotokoagülasyonu geliştirilmiştir. RPE'nin apikal kısmı hedeflenecek şekilde çok sayıda kısa süreli yanıklar oluşturmak amaçlanmıştır. Seçici olarak RPE hasarı yapmakta, koryokapillaris ve fotoreseptörler etkilenmemektedir. Kızılötesi tedavi ışığı hasta tarafından görülmediğinden ve ağrısız olduğundan daha konforludur. Koryoretinal skar gelişmesi ve buna bağlı iyatrojenik koroidal neovasküler membran oluşturma ihtimali daha düşüktür (100).

Yeni geliştirilen teknolojilerden biri de Pascal fundus fotokoagülatörü ile yapılan maküla grid pattern fotokoagülasyonudur (101). Bir diğeri ise FFA görüntüsü üzerinden yapılan navigasyon eşliğindeki grid lazer fotokoagülasyonudur (102).

2.2.4.3. Farmakolojik tedavi

DMÖ'nin farmakolojik tedavisinde kortikosteroidler, antianjiogenik ajanlar, nonsteroid antienflamatuarlar, karbonik anhidraz inhibitörleri kullanılmaktadır. Nonsteroidlerin ve karbonik anhidraz inhibitörlerinin DMÖ'de etkileri ve kullanımı tartışmalıdır (103).

A – Kortikosteroidler

Kortikosteroidler fosfolipaz A2 enzimini inhibe ederek hücre membranındaki lipidlerden araşidonik asit sentezini önlemiş olurlar. Böylece de prostoglandin sentezini azaltırlar. VEGF, TNF- α gibi enflamasyonun öncüsü mediatörlerin salınımını ve lökosit migrasyonunu inhibe ederler. Kortikosteroidler antienflamatuar, antiodematoz, antianjiyogenik ve antiapoptotik etki gösterirler. Sistemik, topikal, perioküler ve intravitreal enjeksiyonlar ve intravitreal implantlar şeklinde farklı kullanım şekilleri vardır.

DMÖ'de İntravitreal triamsinolon (İVTA) kullanımı ile ilgili çok sayıda çalışma vardır ve yıllardır ülkemizde ve dünyada endikasyon dışı olarak kullanılmaktadır (23, 24, 25, 26, 27, 28). Lazer tedavisine rağmen sebat eden DMÖ'de İVTA yapılabilir (23, 24). İVTA enjeksiyonuna bağlı katarakt gelişimi ve GİB artışı sık görülen komplikasyonlardır, bunların dışında psödohipopyon, steril vitrit, endoftalmi gibi komplikasyonlara da neden olabilir (29, 30, 31). İVTA, katarakt gelişimine neden olabileceğinden psödoşik hastalarda daha çok tercih edilmektedir (30).

Uzun salınlı intravitreal implant şeklinde kullanılan kortikosteroidlerde bulunmaktadır. Bu alanda ilk kullanılan preparat, 2005 yılında kronik nonenfeksiyöz üveitlerde kullanılmak üzere FDA'dan onay alan 'Retisert'tir (0,59 mg Fluocinolone acetone içinde içerir). Retisert kullanılan hastalarda çok yüksek oranda katarakt ve glokom gelişimi izlendiğinden rutinde DMÖ için kullanılmamaktadır (104). Bir diğer intravitreal implant olan 'İluvien' 18-36 ay süreyle günde 0,2-0,5 mikrogram fluocinolone acetone içinde olacak şekilde üretilmiştir (105). Günümüzde DMÖ için en çok tercih edilen intravitreal implant 'Ozurdex'tir. FDA tarafından kronik nonenfeksiyöz üveitler ve retina ven tıkanıklıkları için onay almıştır. Ozurdex 700 μ g deksametazon içermektedir. Vitreye salınımı bifaziktir, ilk 6 haftaya kadar yüksek ve sonrasında 6 aya kadar düşük dozda salınmaktadır. Göz içerisinde karbondioksit ve suya metabolize olmaktadır. DMÖ için kullanımında görme düzeyinde anlamlı artış ve maküler kalınlıkta da anlamlı azalma elde edilmiştir (106). En

önemli yan etkisi 60. günde ortaya çıkan ve genellikle 180. günde başlangıç seviyelerine gerileyen GİB artışıdır (107).

B - Anti-VEGF Ajanlar :

VEGF retina pigment epitel hücreleri, gangliyon hücreleri, retinal vasküler endotel hücreleri, perisitler ve glial hücreler tarafından salgılanan ve in vitro anjiogenezi sağlayan en önemli mediatördür. Anjiogenezin endotel proliferasyonu, devamı ve migrasyonu gibi birçok basamağını ve vasküler permeabiliteyi etkilemektedir. VEGF kan retina bariyerinin bozulmasına, damar geçirgenliğini arttırarak retina ödemine, endotel hücre proliferasyonuna ve neovaskülarizasyon oluşumuna yol açmaktadır. VEGF ailesi, 3 farklı tirozin kinaz reseptörüne (VEGF-R1, VEGF-R2, ve VEGF-R3) bağlanır. 7 farklı büyüme faktörü (VEGF-A, B, C, D, E, F ve PGF) olarak tanımlanmıştır. VEGF-A esas patolojiden sorumludur. Aminoasit sayılarına göre 121, 145, 165, 183, 189, 206 gibi izoformları bulunmaktadır. (108, 109). VEGF-165 oküler neovasküler hastalıklarda ve diyabetik retinopati patogenezinde baskın formdur. Diyabetik retinopatili gözlerde vitreus ve hümör aközde VEGF-165 oranı yüksek olarak bulunmuştur (110, 111).

Hipoksi varlığında VEGF'nin m-RNA sentezi 30 kat artar. Hipoksiye bağlı ortaya çıkan VEGF ve diğer büyüme faktörleri, artmış damar geçirgenliğine ve neovaskülarizasyona neden olur. Buradan yola çıkarak YBMD, retina ven tıkanıklıkları, PDRP, DMÖ, psödo-fakik kistoid maküla ödemi gibi kan-retina bariyerinin bozulduğu, vasküler geçirgenliğin arttığı ve neovaskülarizasyonun görüldüğü oküler hastalıklar için farmakolojik olarak VEGF inhibisyonu güncel bir tedavi yöntemi olmuştur. VEGF'in endotel hücreleri üzerinde bulunan transmembran tirozin kinaz reseptörlerine bağlanması ile tetiklenen sinyal yolu birçok seviyede farklı şekilde inhibe edilerek VEGF'nin etkinliği önlenabilmektedir (112). Bu amaçla VEGF ile uyumlu spesifik ardışık oligonükleotidler (aptamer), VEGF alt grubuna etkili monoklonal antikorlar ve VEGF reseptör blokerleri kullanılmaktadır.

a. Pegaptanib

Selektif VEGF-165 inhibisyonu yapan bir aptamerdir. VEGF 165 izoformuna çok yüksek bir afinite ve spesifisite ile bağlanır ve izoformun reseptörlerine bağlanmasını önler. YBMD’da kullanımı için FDA onayı almıştır, ülkemizde de bu tanı için ruhsatludur. DMÖ için 0,3 mg etkili doz olarak saptanmıştır ve görme keskinliğinde artış, SFK’da azalma, LFK ihtiyacında azalma, retinal neovaskülarizasyonda belirgin gerileme sağladığı görülmüştür (113). DMÖ’de etkinliği konusunda Faz 3 klinik çalışmalar devam etmektedir.

b. Bevacizumab

VEGF-A’nın tüm izoformlarını nötralize eden rekombinant insan monoklonal antikorudur ve klasik bir antikorun tüm fragmanlarını içerir (114). Bevacizumab FDA tarafından metastatik kolorektal kanserli olgularda kullanıma onay verilen ilk anti-anjiogenik ajandır (115). YBMD’lerde ilk olarak sistemik olarak uygulanmış ve görme keskinliğinde hem de lezyonların OKT ve FFA bulgularında gerileme tespit edilmiştir (116). Fakat hastaların kan basıncında ortaya çıkan yükselme sistemik uygulamayı sınırlamış ve intravitreal uygulamayı gündeme getirmiştir. Faz 3 çalışması olmamasına rağmen tüm dünyada endikasyon dışı olarak intravitreal kullanılmaktadır

İki antijen bağlanma bölgesinden (Fab ve Fc) oluşmaktadır. Molekül ağırlığı 140 kDa’dur. Bevacizumabın büyük molekül ağırlığı, retinaya veya retina altı boşluğa geçisini zorlaştırır. Ancak yapılan deneysel çalışmalarda intravitreal enjeksiyon sonrası bevacizumabın retinayı geçebildiği gösterilmiştir. DMÖ’de 1,25 veya 2,5 mg intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun yapıldığı ve hastaların 6 aylık takip sonuçlarının bildirildiği bir çalışmada kısa dönem sonuçları etkin olarak bildirilmiştir ve iki doz arasında fark bulunmamıştır (117, 118). Kook ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada diğer tedavilere cevap vermeyen, kronik diffüz DMÖ olgularında, tekrarlayıcı bevacizumab enjeksiyonlarının, görme düzeyi artışı ve retinal kalınlık azalması bakımından faydalı olduğu bildirilmiştir (119).

Bevacizumabın vitre yarılanma ömrü 5-6 gün serum yarılanma ömrü ise 20 (11-50) gündür. İntarvitreal uygulama sonrasında bile anti-VEGF ilaçların sistemik yan etkileri olabilir (120). İntravitreal bevacizumabın güvenilirliği açısından yapılan bir çalışmada 1173 hastanın 1310 gözü enjeksiyon sonrası 12 ay boyunca takip edilmiş ve 18 hastada (% 1,5) sistemik yan etkiler bildirilmiştir. Bu hastaların 7'sinde (% 0,59) kan basıncında ani artış, 6'sında (% 0,5) serebrovasküler olaylar, 5'inde (% 0,4) miyokard infarktüsü, 2'sinde (% 0,17) iliak arter anevrizması, 2'sinde (% 0,17) parmak amputasyonu, 5'inde (% 0,4) ölüm görülmüştür. Oküler komplikasyonları ise 7 hastada (% 0,16) bakteriyel endoftalmi, 7 hastada (% 0,16) traksiyonel retina dekolmanı, 4 hastada (% 0,09) üveit, 1 hastada (% 0,02) yırtıklı retina dekolmanı ve vitre içi hemoraji olarak bildirilmiştir (121).

c. Ranibizumab

VEGF-A'nın tüm izoformlarını ve yıkım ürünlerini bloke etmektedir. VEGF'e karşı geliştirilmiş humanize rekombinan monoklonal antikor fragmanıdır. Ranibizumab, 2006 'da YBMD için FDA tarafından onaylanmıştır. 2011 de ise DMÖ ve retinal ven tıkanıklıkları için FDA onayı almıştır. Ülkemizde bu üç endikasyon için de ruhsatlandırılmıştır.

Bevacizumabın büyük molekül ağırlığı nedeniyle antikorun antijen bağlayan kısmının pepsin ayırma yöntemiyle ayrılması sonucu elde edilen monoklonal antikor parçasıdır. Klasik bir antikorun tüm fragmanlarını içermez; antikorun hafif, ağır zincir ve Fc bölümleri ayrılarak sadece etken olan ve VEGF'e bağlanan Fab bölümünden oluşur. Fc kısmı olmadığı için kompleman reseptörüne bağlanmayacağı ve kompleman aracılıklı immun yanıtı uyarmayacağı düşünülmektedir. Bütün bir antikor olmaması, retina içi tabakalara geçişini muhtemelen arttırmaktadır (122). VEGF'e ilgisi bevacizumaba göre 5-10 kat daha fazladır. Vitre yarılanma ömrü 3 gün, serum yarılanma ömrü ise 3,5 gündür ve sistemik yan etkiler açısından daha güvenlidir (123).

YBMD'deki etkinliği MARINA ve ANCHOR alışmaları ile ispatlanmıştır ve bu alanda yaygın olarak kullanılmaktadır (33, 34). DMÖ'de etkinliği yönünden birçok çalışma yapılmıştır. READ-1 alışmasında (Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes: Phase-1), kronik diyabetik maküla ödemi bulunan hastalara 0.5 mgr ranibizumab uygulanmıştır. ilk doz sonrası, 1, 2, 4, 6. aylarda doz tekrarı yapılmış ve 7. ayda görme keskinliği ve OKT ile SFK ölçölmüştür. Görme keskinliğinde ortalama 12,3 harf artış ve SFK'da % 85 lik bir azalma olduğu tespit edilmiştir. Lokal veya sistemik bir yan etki görölmemiştir (36). DMÖ'de intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun uzun dönem (2 yıl) sonuçlarının araştırıldığı READ-2 çalışmasında ise ranibizumab monoterapinin görme keskinliğini artırdığı ve SFK'yı azalttığı görölmüş ancak fokal laser kombinasyonu ile enjeksiyon sıklığının azaltılabileceği bildirilmiştir (38).

RESTORE çalışmasında ise ranibizumab monoterapi, laser monoterapi ve kombine ranibizumab + laser tedavileri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada toplam 345 hastanın 12 aylık sonuçları değerlendirildiğinde görme keskinliği ve SFK'daki değişim açısından ranibizumab monoterapi ve ranibizumab + laser kombine tedavisi sonuçlarının birbirine yakın ve tek laser uygulanan gruba göre belirgin anlamlı olduğu görölmüştür (45).

DMÖ'de ranibizumab kullanımının güvenli olduğuna dair çok sayıda çalışma vardır. Ranibizumab monoterapisi ile ciddi oküler yan etki, RESOLVE çalışmasında %3.9 oranında bildirilirken RESTORE ve READ-2 çalışmalarında hiç bildirilmemiştir. Ranibizumab tedavi kollarında endoftalmi oranları çok düşüktür, RESOLVE ve DRCR-net çalışmalarında 2 olguda görölmüşken, READ-2 ve RESTORE çalışmalarında hiç endoftalmi görölmemiştir. Oküler olmayan ciddi yan etkiler RESOLVE çalışmasında ranibizumab monoterapi ve kontrol gruplarında % 13,7 ve % 12,2, RESTORE çalışmasında ranibizumab monoterapi, kombine ve laser gruplarında sırasıyla % 12,2, % 5,8 ve % 10 olarak bildirilmiştir. Tüm çalışmalarda

kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylar ranibizumab gruplarında kontrol gruplarıyla farklılık göstermemiştir (36, 42, 43, 44, 45).

d. VEGF Trap

VEGF rekombinan reseptör füzyon proteinidir. VEGF-A'nın tüm isoformlarına çok yüksek bir afinite göstermektedir. VEGF'leri ilgili reseptörlere ulaşmadan, bağlayarak etkisiz hale getirmektedir. VEGF-A'nın izoformları yanısıra, damar permeabilitesinde önemli rol oynayan, PGF 1 ve 2'yi de etkisizleştirmektedir. VEGF Trap-Eye Faz II çalışmasında klinik olarak anlamlı DMÖ olan olgularda aylık intravitreal enjeksiyonlar şeklinde uygulandığında 6 ay sonunda LFK'dan daha etkili olduğu bulunmuştur (124). Aflibercept adı ile, 2001 yılında FDA tarafından YBMD'de intravitreal kullanım onayı almıştır.

2.2.4.4. Cerrahi tedavi

DMÖ patogenezinde vitreoretinal yüzeydeki traksiyonel güçler önemli rol oynamaktadırlar. Çeşitli serilerde persistan maküla ödemi tedavisinde vitrektomi uygulanmış ve vitreomaküler yüzeydeki traksiyonel güçlerin serbestleştirilmesiyle maküla ödeminin gerileyip, görme derecesinin arttığı gösterilmiştir. Mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. Bir teoriye göre vitrektomi, perifoveal retinal mikrosirkülasyonu düzeltmektedir (125). Diğer bir teori ise arka hyaloidin tanjansiyel traksiyon güçleri ile oluşturduğu sıg maküla ödeminin, cerrahi olarak arka hyaloidin serbestleştirilmesi ile ortadan kalkmasına dayanır (126). DMO'de vitrektomi esnasında arka hyaloid soyulmasının yanısıra internal limitan membran (İLM) soyulmasının da DMÖ'ni düzelttiği bildirilmiştir (127). İLM soyulmasının sağladığı yarar, traksiyon güçlerinin serbestleşmesi, sıvının retinadan vitreus kavitesine sızmasının sağlanması ve fibroz astrosit reprodüksiyonunun inhibisyonudur. İLM soyulması diffüz diyabetik maküla ödemi çözmekte, görme düzeyini arttırmakta ve epiretinal membran oluşumunu engellemektedir. İLM soyulmasının uzun süreli sonuçları bilinmediğinden elde edilecek fayda düşünülürken muhtemel komplikasyonlar da göz önünde bulundurulmalıdır.

Çeşitli çalışmalarda bildirilen komplikasyonlar katarakt (% 7,5-10), koroid dekolmanı (% 8), epiretinal membran (% 8-10,3), fibrinoid sendrom (% 8), glokom (%8), sert eksuda gelişimi (% 3), makula iskemisi (% 10), neovasküler glokom (% 3,4-8), retina dekolmanı (% 10), retina yırtığı (% 10-20,7) ve vitre hemorajisi (% 12,1-16) şeklindedir (128).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmaya Ocak 2011 - Ocak 2013 tarihleri arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde DMÖ tedavisi için intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu uygulanan 37 hastanın 52 gözü dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilecek hastalarda aşağıdaki özellikler arandı;

- ETDRS sınıflamasına göre KAMÖ tanımına uyması ve OKT'de SFK > 300 µm olacak şekilde DMÖ'ü olması,
- DMÖ nedeniyle daha önce bir veya daha fazla seans fokal, grid veya modifiye grid LFK tedavisi uygulanmasına (6 aydan daha önce) rağmen DMÖ'ü düzelmemiş ve daha önce LFK uygulanmamış olup DMÖ'nin bulunması,
- Vitreomaküler traksiyonu olmaması,
- Son 6 ay içerisinde katarakt cerrahisi, Nd:YAG lazer kapsülotomi ve vitreoretinal cerrahi geçirmemiş, PRF yapılmamış olması,
- Maküla ödemi yapan diğer oküler patolojilerinin (YBMD, epiretinal membran, üveit, retinal ven tıkanıklığı vb.) bulunmaması,
- İskemik makülopatisi olmaması,
- Katarakt, korneal opasite, glokom gibi DMÖ dışında görme keskinliğini etkileyebilecek patolojisi olmaması,
- Gebe olmaması,
- Böbrek yetmezliği olmaması,
- Kontrollerine düzenli gelmiş ve en az 6 aylık kontrolü bulunan hastalar dahil edildi.

Hastaların enjeksiyon öncesinde sistemik ve oftalmik anamnezleri alındı, detaylı oftalmolojik muayeneleri yapıldı. Tüm hastaların düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (GK) Snellen eşeli ile değerlendirildi ve istatistiksel analiz yapılabilmesi için logMAR'a çevrilerek kaydedildi. Biyomikroskopik ön segment muayeneleri yapıldı. Fundus muayeneleri 78D Volk

lens ile yapıldı. Her hastaya FFA ve renkli fundus fotoğrafı çekilip, SFK OKT (Zeiss Cirrus-400 HD OKT cihazı kullanıldı) cihazı yardımıyla değerlendirildi. Enjeksiyon sonrası 1., 3. ve 6.ay GK ile SFK değerleri kaydedildi. Tüm hastalardan kan şekeri regülasyonu ve sistemik hipertansiyon kontrolü açısından dahiliye konsültasyonu istendi.

Tüm intravitreal enjeksiyonlar ameliyathane koşullarında yapıldı. Proparacain HCl %0,5 (Alcaine, Alcon) ile yapılan topikal anestezi sonrası; kirpikler ve göz kapakları % 10'luk povidone iodine solüsyonu ile, göz içi ise steril kapak retractorü takıldıktan sonra % 5'lik povidone iodine solüsyonu ile 3 dakika beklenerek sterilize edildi. Göz yüzeyi daha sonra steril izotonik solüsyonla yıkandı. Üst temporalde limbusun 3,5 mm periferi pergel ile işaretlenerek intravitreal enjeksiyonlar midvitreusa dik olacak şekilde uygulandı. Enjeksiyon sonrası iğne geri çekildikten hemen sonra ilacın veya vitrenin geri sızmasını ve supkonjonktival hemorajiyi önlemek için enjeksiyon noktasına pamuk uçlu aplikatör ile hafifçe, kısa süreli basınç uygulandı. Topikal moksifloksasin 1 hafta süreyle 5x1 uygulandı. Hastalar gözlerinde ani ve beklenmedik görme azalması, ağrı, kızarıklık gibi bir durum oluşması halinde vakit kaybetmeden kliniğimize başvurmaları konusunda uyarıldı.

Tüm hastalara ilk olarak intravitreal 0,5 mg / 0,05 cc Ranibizumab (Lucentis®, Genetech, Inc, South San Francisco, California, USA) enjeksiyonu uygulandı. Hastalar aylık kontrollere çağrıldı. Elde edilen veriler, 1., 3. ve 6. aylarda kaydedildi. DMÖ devam eden (SFK > 300 µm) ve görmesi artmayan hastalara tekrar enjeksiyon planlandı. Üst üste birer ay ara ile 2 ranibizumab enjeksiyonu sonrası SFK değişmeyen ve görmesi artmayan 16 göze, intravitreal 0,5 mg / 0,05 cc ranibizumab + 2 mg / 0,05 cc triamcinolon asetonid (Kenacort-A 40 mg/ml, Bristol-Myers Squibb Co, Princeton, NJ) kombine tedavisi (İVR + İVTA) uygulandı.

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS for Windows 16,0 programında yapıldı. Verilerin karşılaştırılmasında t-test kullanıldı, $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

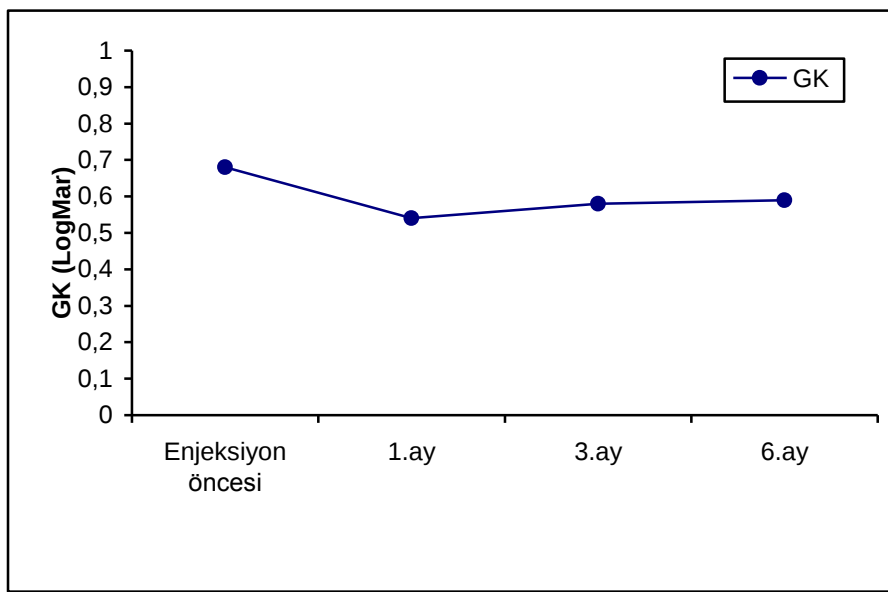
4. BULGULAR

Çalışmaya DMÖ olan 19'u (% 51,3) kadın, 18'i (% 48,6) erkek olmak üzere 37 hastanın 52 gözü dahil edildi. Hastaların genel yaş ortalaması $60,7 \pm 9,2$ yıl (aralık; 33-76 yıl), kadınlarda $61,3 \pm 6,8$ yıl, erkeklerde $61,0 \pm 10,8$ yıl olarak tespit edildi. Cinsiyete göre yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Hastaların hepsi tip 2 DM grubundaydı. Hastaların 10'unda (% 27) PDR, 27'sinde (% 72,9) ise NPDR mevcuttu. 16 hastada (% 43,2) bilateral, 21 hastada (% 56,7) unilateral DMÖ mevcuttu.

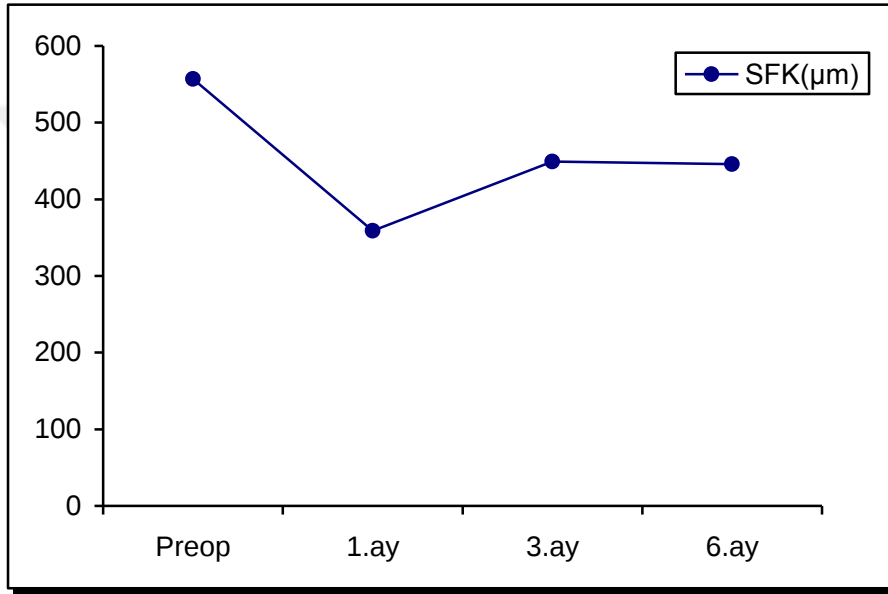
Hastaların enjeksiyon öncesi GK ortalaması $0,68 \pm 0,42$ logMAR (aralık; 0,10- 1,60 logMAR) iken, enjeksiyon sonrası 1. ay $0,54 \pm 0,42$ logMar (aralık; 0,0- 1,6 logMAR), 3. ay $0,58 \pm 0,44$ logMar (aralık; 0,0-1,9 logMAR) ve 6. ay $0,59 \pm 0,40$ logMar (aralık; 0,0-1,4 logMAR) olarak bulundu (Grafik 1). Hastaların enjeksiyon öncesi GK'sine göre, 1. ve 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı bir artış vardı ($p < 0,05$). GK, 6. ayda da artmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$).

Grafik 1. Tedavi öncesi ve sonrasındaki GK değişimlerinin dağılımı (LogMar'a göre)



Hastaların enjeksiyon öncesi SFK ortalaması $557,4 \pm 157,7 \mu\text{m}$ (aralık; 300 - 810 μm) iken, enjeksiyon sonrası 1. ay $359,7 \pm 154,5 \mu\text{m}$, 3. ay $449,8 \pm 202,8 \mu\text{m}$ ve 6. ay $446,0 \pm 209,3 \mu\text{m}$ (aralık; 129 - 957 μm) olarak bulundu (Grafik 2). Preoperatif SFK'ya göre, tedavi sonrası 1., 3. ve 6. ayda azalma saptandı (Resim 1, 2, 3, 4). SFK'da görülen tüm bu azalmalar istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p < 0,05$).

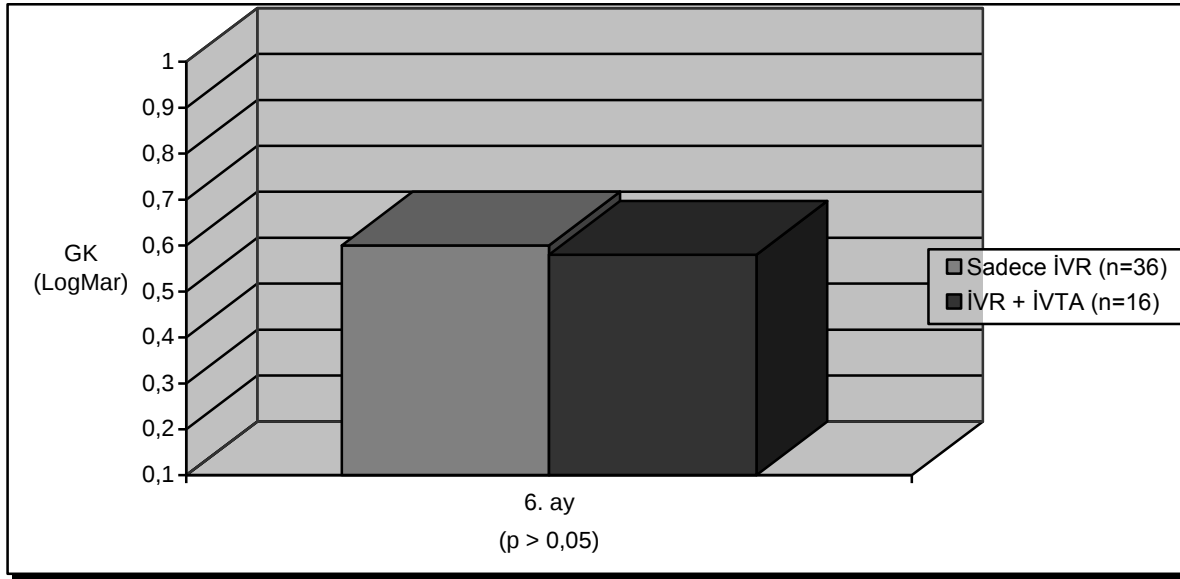
Grafik 2. Tedavi öncesi ve sonrasındaki SFK değişimlerinin dağılımı



Hastalara ortalama $1,71 \pm 0,84$ (aralık; 1-6) enjeksiyon yapıldı. 22 göze (% 42,3) bir enjeksiyon, 30 göze (% 57,6) ise birden çok enjeksiyon yapıldı.

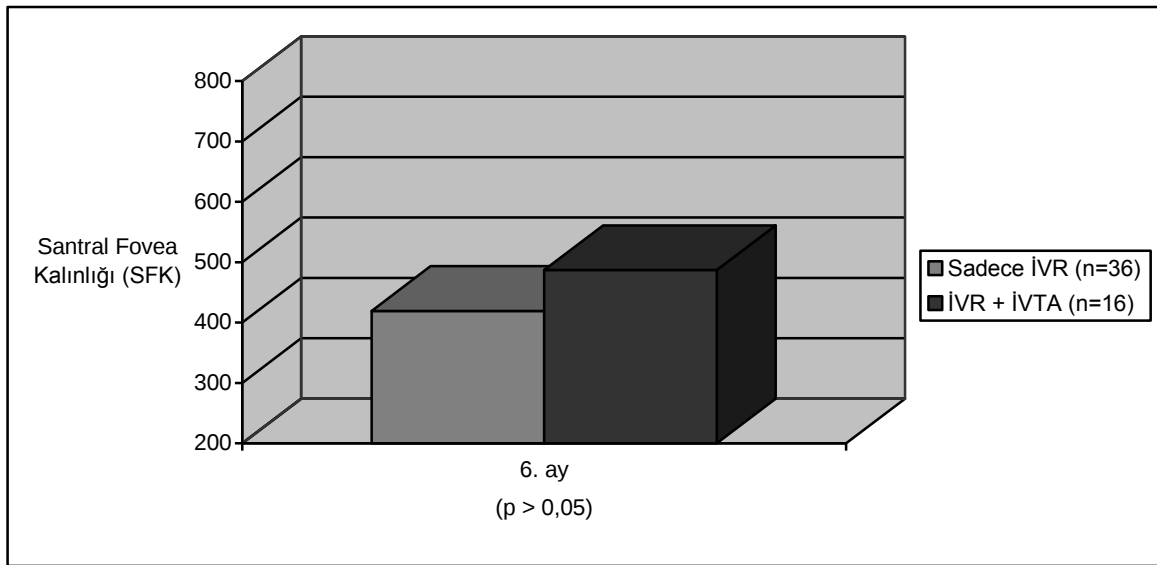
Üst üste 2 enjeksiyondan sonra görmesi artmayan ve DMÖ gerilemeyen, SFK azalmayan 16 göze kombine tedavi (İVR + İVTA) uygulandı. Sadece İVR yapılan hastaların 6. ay GK ortalaması $0,60 \pm 0,41 \log\text{Mar}$ (aralık; 0,00 – 1,40) iken İVR + İVTA kombine tedavisi uygulanan hastaların 6. ay GK ortalaması $0,58 \pm 0,38 \log\text{Mar}$ (aralık; 0,00 – 1,10) olarak bulundu (Grafik 3). İstatistiksel olarak aralarındaki fark anlamlı değildi ($p > 0,05$).

Grafik 3. Kombine tedavi yapılan ve yapılmayan hastaların 6. ay GK dağılımı



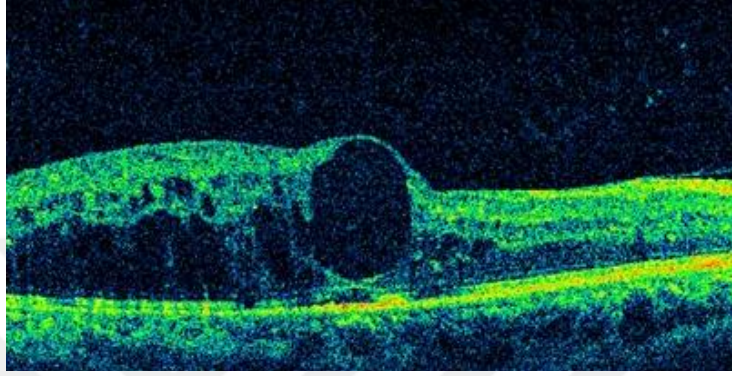
Sadece İVR yapılan hastaların 6. ay SFK ortalaması $419,35 \pm 205,5 \mu\text{m}$ (aralık; 129 - 880 μm) iken İVR + İVTA kombine tedavisi uygulanan hastaların 6. ay SFK ortalaması $487,0 \pm 215,5 \mu\text{m}$ (aralık; 134 - 957 μm) olarak bulundu (Grafik 4). İstatistiksel olarak aralarındaki fark anlamlı değildi ($p > 0,05$).

Grafik 4. Kombine tedavi yapılan ve yapılmayan hastaların 6. ay SFK dağılımı

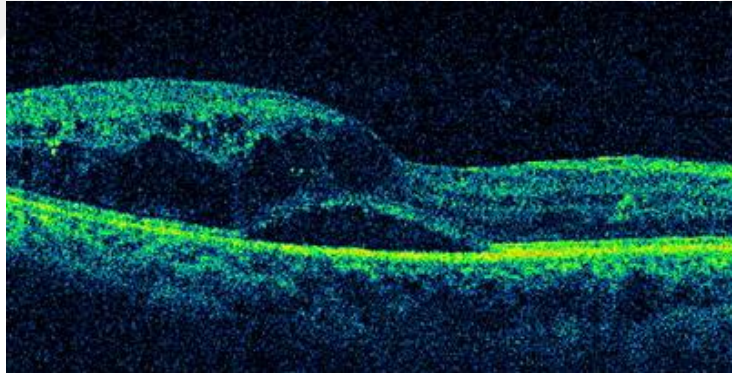


DMÖ'sü olan 50 yaşında bir kadın hastanın enjeksiyon öncesi ve sonrası 1., 3. ve 6. ayda SFK değişimi gösterilmektedir. Hastanın başlangıç görme keskinliği 0,5 logMar iken 6. ay görme keskinliği 0,3 logMar'a yükselmiştir. Hastaya birer ay ara ile 3 kez İVR enjeksiyonu uygulanmıştır.

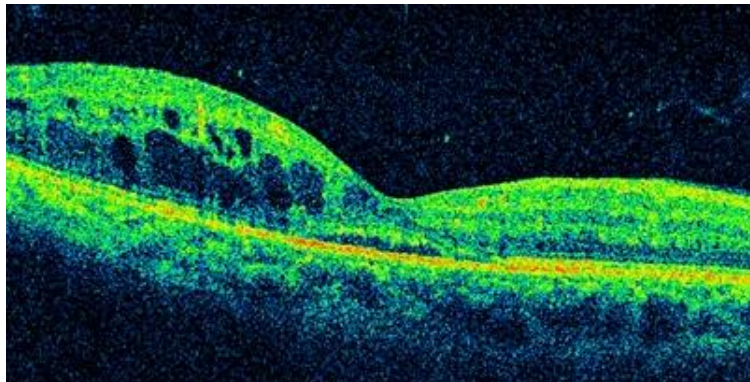
Resim 1. Enjeksiyondan önceki OCT görünümü



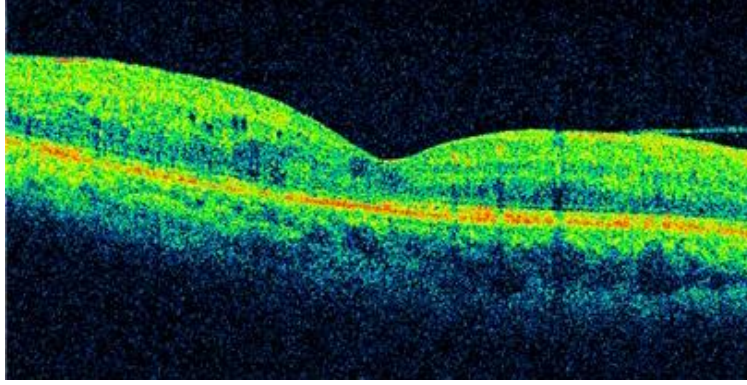
Resim 2. 1. ay OCT görünümü



Resim 3. 3. ay OCT görünümü



Resim 4. 6. ay OCT görünümü



Takip döneminde 3 hastaya (% 5,7) fokal LFK, ve 5 hastaya (% 9,6) PRF uygulandı.
Hastalardan 1 tanesine de (% 1,9) komplikasyonsuz katarakt cerrahisi uygulandı.

Hastaların hiçbirinde intravitreal enjeksiyonlara bağlı komplikasyon gelişmedi.

5. TARTIŞMA

DMÖ, diyabetik hastalardaki görme azlığının en önemli sebebidir ve diyabetik retinopatinin her evresinde görülebilir (16, 22). Diabetik mikrovasküler değişiklikler sonucunda damar geçirgenliğinin bozulmasıyla, özellikle mikroanevrizmalardan ve lokalize kapiller yapıdan oluşan eksudatif sızıntı sonucunda fokal DMÖ, kan-retina bariyerinin diffüz olarak bozulması ile oluşan yaygın kapiller sızıntı sonucu ise diffüz DMÖ ortaya çıkmaktadır (17, 18)

DMÖ'ye bağlı vizyon azalması için kabul görmüş standart tedavi seçenekleri sıkı kan şekeri regülasyonu ile hipertansiyonun kontrolü ve LFK tedavisidir (7, 8, 10, 11, 19, 20). ETDRS çalışması KAMÖ'de LFK tedavisinin 3 yıllık gözlem sonucunda orta derecede görme kaybı riskini %50 oranında azalttığını bildirmiştir (21). LFK tedavisinin olası yan etkileri ve komplikasyonları ile diffüz maküla ödemi tedavisindeki sınırlı etkisinden ötürü yeni farmakolojik ve vitreoretinal cerrahi tedavi arayışları ortaya çıkmıştır (22). Lazer tedavisine rağmen düzelmeyen DMÖ'de İVTA kullanımıyla ve etkinliğiyle ilgili çok sayıda çalışma vardır (23, 24, 25, 26, 27, 28). Bununla birlikte İVTA kullanımı sonucu yüksek oranda ortaya çıkan katarakt ve GİB artışı DMÖ'de kullanımını sınırlandırmıştır (29, 30, 31). Alternatif tedavi olarak ortaya çıkan anti-VEGF'ler ile bu tarz yan etkiler bildirilmemiştir.

DMÖ seviyesi arttıkça vitreus ve hümör aközdeki VEGF düzeyleride doğru orantılı olarak artmaktadır (102, 103). DR'deki vizyon azlığından sorumlu iki ana patolojik olay artmış retinal vasküler geçirgenlik sonucu oluşan DMÖ ve retina neovaskülarizasyonlarıdır. Potent bir anjiogenik uyarıcı ve vasküler geçirgenlik faktörü olan VEGF bu patolojilerin her ikisinde de rol oynar. Buradan yola çıkarak kan-retina bariyerinin bozulduğu, vasküler geçirgenliğin arttığı ve neovaskülarizasyonun görüldüğü oküler hastalıklar için farmakolojik olarak VEGF inhibisyonu güncel bir tedavi yöntemi olmuştur (32). VEGF'in endotel hücreleri

üzerinde bulunan transmembran tirozin kinaz reseptörlerine bağlanması ile tetiklenen sinyal yolu birçok seviyede farklı şekilde inhibe edilerek VEGF'in etkinliği önlenebilmektedir (104).

Ranibizumabın YBMD'deki etkinliği MARINA ve ANCHOR çalışmaları ile ispatlanmıştır ve bu alanda yaygın olarak kullanılmaktadır (33, 34). DMÖ'de ki etkinliği yönünden de birçok çalışma yapılmıştır.

Chun ve arkadaşları tarafından 10 hastanın 10 gözü ile yapılan bir pilot çalışmada, 3. ay değerlendirilmesinde, KAMÖ'de farklı iki doz ile (0,3 ve 0,5 mg) intravitreal ranibizumab uygulanan hastaların % 40'ında, 15 harften fazla görme artışı, % 50'sinde 10 harften fazla ve % 80'inde ise en az 1 harf düzelme görülmüştür. Bu dönemde SFK, dozlara göre sırası ile 45,3 ve 197,8 µm kadar azalma göstermiştir. Lokal ve sistemik herhangi bir yan etki ile karşılaşmamışlardır (35).

READ-1 çalışmasında (Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes: Phase-1), kronik DMÖ bulunan 10 hastaya 0,5 mg ranibizumab, ilk doz sonrası, 1., 2., 4., 6. aylarda uygulanmış ve 7. ayda GK ve SFK ölçümleri alınarak değerlendirme yapılmıştır. SFK'da ortalama 503 µm'dan 257 µm'a (% 85 lik bir azalma) incelme olduğu ve GK'de artışın da ortalama 12,3 harf olduğu tespit edilmiştir. SFK'da oluşan incelme ile görme GK'deki artış arasında güçlü bir ilişki olduğu görülmüştür. Enjeksiyonlar sonrasında hastaların sistemik kan basınçlarında hafif bir artış görülmüş ama tromboembolik bir komplikasyona rastlanmamıştır (36).

READ-2 (Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes: Phase-2) çalışması ise prospektif, randomize çok merkezli bir çalışmadır. Burada DMÖ olan 126 hasta, 0.5 mg ranibizumab, fokal/grid lazer tedavisi ve bunların kombinasyonu olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Grup 1, 42 hastadan oluşmuş ve 0,5 mg ranibizumab grubu olarak, ilk enjeksiyon sonrasında 1., 3., 5. aylarda tedavi yapılmıştır. Grup 2, yine 42 hastadan oluşmuş ve bu grup, başlangıçta fokal/grid lazer tedavisi almış ve eğer 3. Ayda SFK > 250 µm ise tekrar lazer

tedavisi uygulanmıştır. Grup 3 yine 42 hastadan oluşmuş ve bu hastalar da hem tedavinin başında hem de 3. ayında, 0,5 mg ranibizumab ve aynı zamanda da fokal/grid lazer tedavisi almıştır. Değerlendirme 6. ayda yapılmış ve tek başına ranibizumab uygulanan hastalardaki GK artışı, lazer uygulananlara göre daha iyi bulunmuştur. Ayrıca, SFK azalması gruplar arasında sırası ile % 50, % 33 ve % 45 olarak tespit edilmiştir. Dolayısı ile DMÖ'de 6. ay değerlendirmede, tek başına ranibizumab daha etkili olarak bulunmuştur (37).

READ-2 çalışmasının 2 yıllık uzun dönem sonuçlarında ise ranibizumab monoterapinin görme keskinliğini artırdığı ve SFK'yı azalttığı görülmüş ancak fokal lazer kombinasyonu ile enjeksiyon sıklığının azaltılabileceği bildirilmiştir (38).

HARBOR (A Study of Ranibizumab Administered Monthly or on an As-needed Basis in Patients With Subfoveal Neovascular Age-related Macular Degeneration) ve READ-3 çalışmalarında ise YBMD'de ve DMÖ'de yüksek doz (2,0 mg) ranibizumab enjeksiyonu denenmiştir. DMÖ olan hastalara 2,0 mg veya standart doz 0,5 mg ranibizumab, 6 ay boyunca aylık enjeksiyon ve 12 aya kadarda gerektiğinde enjeksiyon şeklinde uygulanmıştır. Sonuçta 0,5 mg uygulananlardaki GK artışı (+10.88 harf) 2,0 mg uygulananlara (+7.39 harf) göre daha iyi bulunmuştur. Bunun yanında miyokard infarktüsüne bağlı ölüm riskinin 2,0 mg dozunda uygulamada daha yüksek (%3) olduğu görülmüştür (39, 40).

RESOLVE (Safety and Efficacy of Ranibizumab in Diabetic Macular Edema with Center Involvement) çalışmasında ise KAMÖ olan 151 hastada, ranibizumabın, DMÖ ve GK üzerindeki etkileri 12 aya kadar incelenmiştir. Bu çalışma, randomize, çift kör, çok merkezli, faz-2 olarak düzenlenmiş. SFK > 300 µm olan olgularda, ilk 3 ay boyunca uygulanan, intravitreal 0,3 veya 0,5 mg ranibizumab ve kontrol grubu olmak üzere 3 gruptan oluşturulmuş. 3. aydan sonra da gereklilik halinde enjeksiyon uygulanmak üzere 9. aya kadar devam sağlanmıştır. Bu çalışmada araştırmacıya; 1 ay sonra SFK > 300 µm veya SFK'da incelmeye < 50 µm ise, sonraki aylık tedavi dozunu, iki katına çıkabilmek (0,6 mg veya 1 mg)

ve gerektiğinde de lazer tedavisine başvurabilmek şeklinde iki ek yetki verilmiştir. 12 aylık sonuçlara bakıldığında görme keskinliğinde, 0,3 ve 0,5 mg'lık hasta gruplarında sırası ile 11.8 ve 8.8 harf artışı olurken kontrol grubunda 1,4 harf kaybı görülmüştür. SFK'larına bakıldığında ranibizumab uygulanan gruplarda ortalama $194,2 \pm 135,1 \mu\text{m}$, kontrol grubunda ise $48,4 \pm 153,4 \mu\text{m}$ incelme görülmüştür. Bu çalışmada ranibizumab ile tedavi edilen hastalarda kontrol grubuna göre GK ve SFK'da anlamlı bir iyileşme görülmüştür. Ranibizumabın güvenlik profili YBMD'dekine benzer bulunmuştur. Sistemik hipertansiyon gelişimi ranibizumab ve kontrol grubunda sırasıyla %8,8 ve %10,2 , tromboembolik olaylar ise %2,9 ve %4,1 olarak görülmüştür (41, 42).

DRCR.net (The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network) çalışması 854 göz üzerinde yapılmıştır. Hastalar; 0,5 mg ranibizumab ve erken lazer (1 hafta), 0,5 mg ranibizumab ve geç lazer (24 hafta sonra), lazer + sahte enjeksiyon ve İVTA + erken lazer (1 hafta) olarak 4 gruba ayrılmış. Çalışmanın 12 aylık sonuçlarında, ranibizumab ister erken, ister geç lazer ile kombinasyon yapılmış olsun, sadece lazer ya da İVTA + lazer kombinasyonuna göre üstün bulunmuştur. Çalışmanın 2. yıl sonuçlarında ise, lazer grubunda, SFK azalması devam ettiği halde, görmede ilk yılda izlenen artış durmuş ve 2. yıl sonundaki görme, 1. yıl sonundaki görmeden anlamlı bir farklılık göstermemiştir. İVTA + lazer grubunda ise ilk yıl içinde hem SFK azalması, hem de vizyon artışı olmakla birlikte, ikinci yıl içinde, hem SFK tekrar artış göstermiş hem de vizyonda azalma ortaya çıkmıştır. Buna karşılık, ranibizumab kullanılan grupta, ilk yıl içerisinde SFK da oluşan azalma ve vizyon artışı ikinci yılda da muhafaza edilmiştir. Bu sonuçlarla, ranibizumab + lazer uygulanmış hastaların, diğer gruplara göre yani sadece lazer ve İVTA + lazer gruplarına göre üstünlükleri gösterilmiştir. GİB artışı ve katarakt gelişim sıklığı ise, İVTA kullanılan olgularda, ranibizumab kullanılanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (43, 44).

RESTORE çalışması randomize, çok merkezli, çift kör, lazer kontrollü, faz-3 çalışma olarak 345 hastayla düzenlenmiştir. Çalışmada ranibizumab monoterapi, lazer monoterapi ve ranibizumab + lazer kombine tedavileri karşılaştırılmıştır. Çalışmanın 12. ay sonuçlarına bakıldığında, 15 harf ve üzeri artış gösterenler, tek ranibizumab grubunda % 22,6, ranibizumab + lazer grubunda % 22,9, tek lazer grubunda ise % 8,2 olarak bulunmuş. 12. ayda görmesi 73 harfin (20/40 Snellen) üzerinde olanların oranı ise, sırası ile % 53, % 44,9 ve % 23,6 olarak bulunmuş. Ortalama SFK azalması ise, sırası ile, 118,7 µm, 128,3 µm ve 61,3 µm olarak belirlenmiştir. RESTORE çalışmasının 12 aylık sonuçları değerlendirildiğinde GK ve SFK'daki değişim açısından ranibizumab monoterapi ve ranibizumab + lazer kombine tedavisi sonuçlarının birbirine yakın ve tek lazer uygulanan gruba göre anlamlı üstün olduğu görülmüştür (45).

RISE ve RIDE çalışmaları tarz olarak benzerdir. DMÖ'de, 0.3 ve 0.5 mg ranibizumab uygulaması ile kontrol grubunun 24 ve 36 aylık karşılaştırılması esasına dayanan randomize, çift kör ve çok merkezli faz-3 çalışmalardır. Bu çalışmaların 24 aylık sonuçlarına bakılacak olursa aylık olarak yapılan ranibizumabın 0,3 ya da 0,5 mg dozları arasında fark olmaksızın, kontrol grubuna göre, hem görme artışı hem de SFK açısından anlamlı bir fark ortaya çıkmıştır. 24 aydan sonra sahte enjeksiyonlara son verilmiş ve 36 aylık sonuçlar açıklanmıştır. Ranibizumab yapılan gruplardaki vizyon artışı ve SFK'da oluşan incelmanın 36. ayda da devam ettiği ama sahte enjeksiyondan kaçan gruptaki son görme keskinliklerinin bunları yakalayamadığı görülmüştür (46, 47).

Bizim çalışmamızda da tüm bu çalışmalarda olduğu gibi DMÖ'de İVR enjeksiyonu, hastaların GK düzeylerinde anlamlı artış ve SFK'larında anlamlı azalma ortaya çıkardı.

Ranibizumaba benzer moleküler yapısı nedeniyle endikasyon dışı olarak kullanılan intravitreal bevacizumab (İVB) enjeksiyonunun da hem YBMD, hem de retinal damar

hastalıklarının (DMÖ ve retina ven tıkanıkları) tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57).

DMÖ'nün farmakolojik tedavisinde kombinasyon tedavileri de kullanılmaktadır. DMÖ'de İVB + İVTA kombine tedavisi ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır (48, 49, 50, 51).

Lim ve arkadaşlarının DMÖ olan 111 göz üzerinde yaptıkları, randomize, üç kollu klinik çalışmada; 6. hafta ve 3. ayda, İVB + İVTA kombinasyonu ve sadece İVTA uygulanan grubun, sadece İVB grubuna göre, daha iyi görme keskinliğine ve daha ince SFK'ya sahip olduğu görülmüştür. 12. ayda ise her üç grubunda görme keskinliği ve SFK açısından benzer olduğunu belirtmişlerdir (49).

Faghihi ve arkadaşlarının DMÖ olan 130 göz üzerinde yaptıkları çalışmalarında İVB veya İVB + İVTA kombine tedavisinin, standart lazer tedavisine göre SFK'da daha fazla azalma sağladığı tespit edilmiştir. Bununla birlikte tek başına İVB uygulanan gruptaki tedaviye cevabın kısa süreli olduğu görülmüştür (51).

Tao ve arkadaşlarının DMÖ'de İVTA kullanımı ile ilgili çalışmalarında; bevacizumab ve ranibizumabın klinik kullanıma girmesinden sonra İVTA'nın bu alandaki liderliğini kaybettiğini ama biyolojik etkinliği ve geniş terapötik penceresinden ötürü kombine tedavideki yerini koruduğunu söylemişlerdir (129).

Bizim çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak, tedaviye dirençli maküla ödemi olduğunu düşündüğümüz hastalarda (Üst üste birer ay ara ile 2 İVR enjeksiyonu sonrası SFK değişmeyen ve görmesi artmayan), İVR + İVTA kombine tedavisini uyguladık. İVR + İVTA kombine tedavisi uyguladığımız hastalarla, İVR monoterapi uyguladığımız hastaların, 6. ay görme keskinliklerindeki artış ve SFK'larındaki incelmeye birbirine yakındı ($p<0,05$). DMÖ'de kombine tedavi yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlarla, bizim sonuçlarımız benzerdi (48,

49, 50, 51). Enjeksiyonlarımızda İVTA'yı yarı dozda (2 mg) uyguladık ve muhtemel bununla ilişkili olarak, kombine tedavi grubunda GİB artışı ve katarakt sıklığında artış görmedik.

Çalışmamızın zayıf yönleri; kombine tedavi grubundaki hasta sayımızın az olması, takip süremizin kısa (6 ay) olması ve hastalarımıza uyguladığımız maküler ve panretinal LFK'ları dikkate almamış olmamızdır.

İntaravitreal enjeksiyonlardan sonra en çok korkulan komplikasyon endoftalmidir (130). Çalışmamızda hiçbir hastada endoftalmi izlenmediği gibi herhangi bir komplikasyon da ortaya çıkmamıştır.



6. SONUÇ

Birçok klinik çalışmada gösterildiği gibi, DMÖ'de intravitreal anti-VEGF kullanımı, tek başına lazer ve İVTA'ya kıyasla, görme düzeyini daha fazla artırmakta ve SFK'yı daha fazla azaltmaktadır. DMÖ'de altın standart tedavi olarak bilinen fokal/grid lazer tedavisi yerini intravitreal anti-VEGF ilaçlara bırakmaktadır. Bizim çalışmamızda DMÖ'de etkinliği ispatlanmış bir anti-VEGF olan ranibizumab kullanılmıştır. 6 ay süresince ortalama $1,71 \pm 0,84$ (aralık; 1-6) enjeksiyon uygulanmış ve DMÖ olan hastalarımızın preoperatif SFK'larına göre, tedavi sonrası 1., 3. ve 6.ay SFK'larında istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Hastaların enjeksiyon öncesine göre 1. ve 3. ay görme keskinliklerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmüştür ($p < 0,05$). Görme keskinlikleri 6. ayda da artmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$). Şimdiye kadar yapılmış çalışmalardan farklı olarak, çalışmamızda tedaviye dirençli maküla ödemi olduğunu düşündüğümüz hastalarda (Üst üste birer ay ara ile 2 ranibizumab enjeksiyonu sonrası SFK değişmeyen ve görmesi artmayan), İVR + İVTA kombine tedavisi uygulanmıştır. Kombine tedavi uygulanan hastalarla, İVR monoterapi uygulanan hastaların, 6. ay görme keskinliklerindeki artış ve SFK'larındaki incelmeye birbirine yakın bulunmuştur ($p < 0,05$). Böylece İVTA'nın maküla ödemindeki güçlü ve uzun süreli etkisinden faydalanmakla beraber enjeksiyon dozu yarıda tutularak yan etkilerinden de sakınılmıştır.

DMÖ'de anti-VEGF etkinliği birçok klinik çalışma ile ispatlanmış olsada standart bir tedavi protokolü henüz oluşmamıştır. DMÖ tedavisinde anti-VEGF monoterapisi ve İVTA ile kombine kullanımı için daha fazla çalışma yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2006;29: 43-48.
2. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004;27:1047-1053.
3. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy and nephropathy in a population based colrapt. Neurology 1992;817-824.
4. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XIV. Ten years incidence and progression of diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol 1994;12:1217-1228.
5. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL, The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Arch Ophthalmol. 1984 Apr;102(4):520-526.
6. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. III. Prevalance and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. Arch Ophthalmol 1984;102:527-32.
7. Bayrak Y, Yanyalı A, Özman D, Karaağaç H, Nohutçu A. Risk factors for clinically significant macular edema in patients with diabetic retinopathy. T Klin Ophthalmology, 2003; 12: 133-138.
8. Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. Diabetes Control and Complications Trial Research Group.N Engl J Med 329(14):977-986.

9. American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. Diabetes Care 1998; 21:23-31.
10. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. Br Med J 1998;317: 703-713.
11. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type1 diabetes. Ophthalmology 1998;105(10): 1801-1815.
12. Miller JW and Damico DJ. Proliferative Diabetic Retinopathy, Principles and Practice of Ophthalmology, 1985: 760-782.
13. Kanski JJ, Bowling B. Ed: Akova Y. 7.Baskı. Klinik Oftalmoloji–Sistematik Yaklaşım. Güneş Tıp Kitabevleri 2013; 534-537
14. Sinclair SH, Nesler C, Foxman B, et al. Macular edema and pregnancy in insuli dependent diabetes. Am J Ophthalmol 1984; 97: 154-67.
15. Sunness JS. The pregnant woman’s eye. Surv Ophthalmol 1988; 32: 219-38.
16. Klein R, Klein BE, Moss SE. Visual impairment in diabetes. Ophthalmology 1984; 91: 1-9.
17. Bresnick GH. Diabetic macular edema: A. review. Ophthalmology 1986; 93: 989-997.
18. Basic and Clinical Science Course, Section 12, Retina and Vitreous. American Academy of Ophthalmology, San Francisco, USA, 2008-2009: 109-32
19. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 9: Early photocoagulation for diabetic retinopathy, Ophthalmology 1991; 98:766-785.
20. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group: Report Number 1 Photocoagulation for diabetic macular edema. Arch Ophthalmol 1985; 103: 1796-1806.

21. ETDRST Report Number 2: Treatment Techniques and Clinical Guide for Photocoagulation of Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 1987; 94:761-774.
22. Müftüoğlu G. Retinanın vasküler hastalıkları. (editör) Aydın O'dwyer P, Aydın Akova Y. Temel Göz Hastalıkları. Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri; 2011:537-543.
23. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2002;109:920-7.
24. Ciardella A, Klancnik J, Schiff W, Barile G, Langton K, Chang S. Intravitreal triamcinolone for the treatment of refractory diabetic macular edema with hard exudates: an Optical Coherence Tomography Study . *Br J Ophthalmol*. 2004; 88: 1131-1136.
25. Batioğlu F, Ozmert E, Parmak N, Celik S. Two-year results of intravitreal triamcinolone acetate injection for the treatment of diabetic macular edema. *Int Ophthalmol*. 2007;27:299-306.
26. Massin P, Audren F, Haouchine B, Erginay A, Bergmann J, Benosman R, Caulin C, Gaudric A. Intravitreal triamcinolone acetate for diabetic diffuse macular edema. *Ophthalmology*. 2004; 11: 218-224.
27. Krepler K, Wagner J, Sacu S, Wedrich A. The effect of intravitreal triamcinolone on diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2004 Dec 7.
28. Jonas B, Kreissig I, Sofker A, et al. Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2003 Jan; 121: 57-61.
29. Ozkiriş A, Erkiliç K. Complications of intravitreal injection of triamcinolone acetate. *Can J Ophthalmol*. 2005; 40(1): 63-8.
30. Young S, Larkin G, Branley M, Lightman S. Safety and efficacy of intravitreal triamcinolone for cystoid macular oedema in uveitis. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2001;29:2-6.

31. Holland H, Tuvel B, Wong J, Sharma S.: Intravitreal triamcinolone acetonide: a review of effectiveness and safety. *Evid Base Ophthalmol.* 2007; 8:55-62
32. Yılmaz G. Küçükerdönmez CF. Anjiogenezis ve VEGF. *Göz Hastalıkları ve anti-VEGF Tedavi.* Ed: Karaçorlu M, Karaçorlu SA, Özdemir H. İstanbul 2010:11-21
33. Rosenfeld PJ., Brown DM., Heier JS. et al. for the MARINA Study Group. Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-31.
34. Brown DM., Kaiser PK., Michels M. Et al. for the ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus Verteporfin for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-1444.
35. Chun DW, Heier JS, Topping TM, et al. A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2006 ;113:1706-12.
36. Nguyen QD, Tatlipinar S, Shah SM, et al. Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2006;142:961-969.
37. Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, et al. READ-2 Study Group. Primary endpoint (6 months) results of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology.* 2009;116:2175-78.
38. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, et al; READ-2 Study Group. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the mAcula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology.* 2010;117:2146-51.
39. Busbee BG, Ho AC, Brown DM, et al; HARBOR Study Group. Twelve-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* January 23, 2013. [Epub ahead of print.]
40. Do DV, Campochiaro PA, Boyer DS, et al; Read 3 Research Group. Six-month and one-year interim results of the READ 3 study: ranibizumab for edema of the macula in

diabetes. Abstract presented at the 2012 annual meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology. May 6–9, 2012, Fort Lauderdale, FL.

41. Wolf S, Massin P, Bandello F, et al. RESOLVE Study Group. Safety and efficacy of ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: 12-month results of the RESOLVE Study. Presented at the Association for Research in Vision and Ophthalmology meeting. Fort Lauderdale FL. May 3-7, 2009.
42. Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE study): A 12 month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 2010;33:2399-405.
43. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et al. Diabetic retinopathy clinical research network. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117:1064-77.
44. 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. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. *Ophthalmology*. 2011;118:609-14.
45. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al; RESTORE study group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118:615-25.
46. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al; on behalf of the RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119:789–801.
47. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al; RIDE and RISE Research Group. Long-term Outcomes of Ranibizumab Therapy for Diabetic Macular Edema: The 36-Month Results from Two Phase III Trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2013;120:2013-2022

48. Lanzetta P, Mitchell P, Wolf S, Veritti D. Different antivascular endothelial growth factor treatments and regimens and their outcomes in neovascular age-related macular degeneration: a literature review. *Br J Ophthalmol*. 2013 Dec;97(12):1497-507.
49. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113: 363-372.
50. Spaide RF, Laud K, Fine HF, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26: 383-90.
51. Spandau UH, Ihloff AK, Jonas JB. Intravitreal bevacizumab treatment of macular edema due to central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand* 2006; 84:555-556.
52. Costa RA, Jorge R, Calucci D, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for central and hemicentral retinal vein occlusions: IBeVO Study. *Retina* 2007; 27: 141- 149.
53. Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005; 36: 336-339.
54. Sivaprasad S, Crosby-Nwaobi R, Heng LZ, Peto T, Michaelides M, Hykin P. Injection frequency and response to bevacizumab monotherapy for diabetic macular oedema (BOLT Report 5). *Br J Ophthalmol*. 2013 Sep;97(9):1177-80.
55. Arevalo JF, Sanchez JG, Wu L, Maia M, Alezzandrini AA, Brito M, et al. Primary intravitreal bevacizumab for diffuse diabetic macular edema: the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 24 months. *Ophthalmology*. 2009; 116(8):1488-97
56. Spaide RF, Fisher YL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina* 2006; 26:275-78.

57. Kook D, Wolf A, Kreutzer T, Neubauer A, Strauss R, Ulbig M, et al. Long-term effect of intravitreal bevacizumab (avastin) in patients with chronic diffuse diabetic macular edema. *Retina*. 2008; 28(8):1053-60
58. Shoeibi N, Ahmadi H, Entezari M, Yaseri M. Intravitreal Bevacizumab with or without Triamcinolone for Refractory Diabetic Macular Edema: Long-term Results of a Clinical Trial. *J Ophthalmic Vis Res*. 2013;8 :99-106.
59. Lim JW, Lee HK, Shin MC. Comparison of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus triamcinolone in diabetic macular edema: a randomized clinical trial. *Ophthalmologica*. 2012;227:100-6.
60. Soheilian M, Ramezani A, Bijanzadeh B, et al. Intravitreal bevacizumab (avastin) injection alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation as primary treatment of diabetic macular edema. *Retina*. 2007;27:1187–1195.
61. Faghihi H, Roohipour R, Mohammadi SF, Hojat-Jalali K, Mirshahi A, Lashay A, et al. Intravitreal bevacizumab versus combined bevacizumab-triamcinolone versus macular laser photocoagulation in diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol*. 2008; 18(6):941-8
62. TURDEP-II 2010: Prof. Dr. İlhan SATMAN ve TURDEP-II Çalışma Grubu. http://www.turkendokrin.org/files/file/TURDEP_II_2011.pdf.
63. Blumenkranz, M.S. Optimal current and future treatments for diabetic macular oedema Presented at the Cambridge Ophthalmological Symposium, Cambridge University, 3 September 2009. *Eye* 2010;24:428-34.
64. Xie XW, Xu L, Wang YX, et al. Prevalence and associated factors of diabetic retinopathy. The Beijing Eye Study 2006. *Graefe's Arch.Clin.Ophthalmol* 2008;246:1519-1526.
65. Wong TY, Cheung N, et al. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy: the Singapore Malay Eye Study. *Ophthalmology* 2008;115:1869-75.

66. Mayes PA. Glukoneogenez ve kan glukozunun kontrolü. Harper'ın biyokimyası. Murray RK, Mayes PA, Granner DK, et al. Baris/ Appleton, Lange 1993:225-236
67. Kador PF, Akagi Y, Terabayashi H et al. Prevention of pericycle ghost formation in retinal kapilleries of galactose-fed dogs by aldose reductase inhibitors. Arch Ophthalmol 1988; 106:109
68. Özkan S, Akar S. Diabetik Retinopati. İstanbul: Türk Oftalmoloji Derneği, 2000:11-5.
69. Yenigün M. Diyabetik mikroanjiopati ve diyabetik makroangiopati. Her yönüyle diabetes mellitus Ed: Yenigün M, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 2001:315-75
70. King LG, Banskota NK. Mechanisms of diabetic mikrovascular complications. Joslin's Diabetes. Chapter 37: 631-41
71. Ishii H, Koya D, King GL. Protein kinase C activation and its role in the development of vascular complacations in diabetes. J Mol Med 1998; 76:21-3
72. Brownlec M, and Cerami A. The biochemistry of the complications of diabetes mellitus Annu Rev Biochem. 1981; 50:385-432.
73. Ryan SJ. Retinal vascular disease. In: Retina. Mosby Company, London. 1994; vol 2: 1243-1399.
74. Scholl S., Augustin A., Loewenstein A. et al. General pathophysiology of macular edema. Eur. J. Ophthalmol 2011;21:10-9.
75. Stewart MW. The expanding role of vascular endothelial growth factor inhibitors in ophthalmology. Mayo Clin Proc. 2012;87:77-88.
76. Osterman H, Tschöpe D, Greber W, et al. Enhancement of spontaneous fibrinolytic activity in diabetic retinopathy. Thrombosis and Haemostasis 1992; 68(4): 400-403.
77. Jampol LM, Macular edema. In Ryan SJ, editors. Retina, Vol 2, Chapter 61, St. Louis. Mosby. CD edition, 1994.

78. Chew EY, Klein ML, Ferris FL, Remaley NA, Murphy RP, Chantry K, Hoogwert BJ and Miller D.: Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. ETDRS Report. Arch Ophthalmol 1996; 114 (9):1079-84.
79. Arend O, Remky A, Harris A, Bertram B, Reim M, Wolf S. Macular microcirculation in cystoid maculopathy of diabetic patients. Br J Ophthalmol. 1995; 79 (7): 628-32.
80. Nasrallah FP, Jalkh AE, Va Coppenolle F, et al. The role of the vitreous in diabetic macular edema. Ophthalmology 1998; 95: 1335-1359.
81. Bresnick, G.H.: Background diabetic retinopathy. Retina. The mosby Co. Toronto. 1994:1277-1318.
82. Smith RT, Lee CM. Quantification of diabetic macular edema. Arch Ophthalmol 1987; 105:218-22.
83. Gelişken O, Kaderli B. Diyabetik retinopati'de OKT. İn Optikal Koherenz Tomografi. Editor Ozcetin H. Pozitif Matbaacılık, Ankara, 2007; 79-91
84. ETDRS Research Group: Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema: Relationship of treatment effect to fluorescein angiography and other retinal characteristics at baseline. ETDRS Report Number 19. Arch Ophthalmol. 1995; 113: 1144-1155.
85. Kang W, Park C.Y, Ham D. The correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema. Am J Ophthalmol. 2004; 137:313-22
86. Kloizman TP, Pakter HM, Schuman JS. Ophthalmic diagnosis using optical coherence tomography. In Schuman MD: Ophthalmic Imaging and Diagnostics. Ophthalmology Clinics of North America. 1998; 11: 3

87. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, et al.: Optical coherence tomography. *Science* 1991;254:1178-1183.
88. Batıoğlu F. Optik Koherens Tomografi Temel Prensipler. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics* 2010; 3(1):1-11
89. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, et al.: Quantitative assesment of macular edema wiyh optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol.* 1995; 113:1019-29
90. Yang CS, Cheng CY, Lee FL, Hsu WM, et al.: Quantitave assesment of retinal thickness in diabetic patients with and without clinically significant macular edema using optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol Scand.* 2001; 79: 266-70
91. Karaçorlu SA, Diyabetik Makülopatide Klinik ve Tanı, *Retina-Vitreus*: 2004: 12: 264-266.
92. Cruz-Villegas V, Flynn Jr HW: Diabetic retinopathy In: Schuman SJ, Puliafito CA, Fujimoto JG (eds): *Optical coherence tomography of ocular disease*. Chapter 5. Slack Incorporated, Thorofare, New Jersey 2004:157-213
93. Weinberger D, Axer Siegel R, Landau D, Yassur Y. Retinal thickness variation in the diabetic patient measured by the retinal thickness analyser. *Br J Ophthalmol* 1998 Sep; 82(9): 1003-6.
94. UK Prospective Diabetes Study Group: Effect of intensive bloodglucose control with metformin on complications in overweight patients with type II diabetes (UKPDS 34) *Lancet* 1998; 352: 854-865.
95. Stefansson E. The therapeutic effects of retinal laser treatment and vitrectomy. A theory based on oxygen and vascular physiology. *Acta Ophthalmol Scand.* 2001;79:435-40.
96. Gottfredsdottir MS, Stefansson E, Jonasson F, Gislason I. Retinal vasoconstriction after laser treatment for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 1993;115:64-7.

97. Bresnick GH. Diabetic maculopathy. A critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology*. 1983;90:1301-17.
98. Yoshimura N, Matsumoto M, Shimizu H, Mandai M, Hata Y, Ishibashi T. Photocoagulated human retinal pigment epithelial cells produce an inhibitor of vascular endothelial cell proliferation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995;36:1686-91.
99. Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema: long-term visual results. *Ophthalmology* 1991; 98: 1594-1602.
100. Lavinsky D, Cardillo JA, Melo LA Jr, Dare A, Farah ME, Belfort R Jr. Randomized Clinical Trial Evaluating mETDRS versus Normal or High-Density Micropulse Photocoagulation for Diabetic Macular Edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:4314-23.
101. Muqit MM, Gray JC, Marcellino GR, et al. Barely Visible 10-Millisecond Pascal Laser Photocoagulation for Diabetic Macular Edema: Observations of Clinical Effect and Burn Localization. *Am J Ophthalmol*. 2010;149:979-86.
102. Kozak I, Oster SF, Cortes MA, Dowell D, Hartmann K, Kim JS, Freeman WR. Clinical Evaluation and Treatment Accuracy in Diabetic Macular Edema Using Navigated Laser Photocoagulator NAVILAS. *Ophthalmology*. 2011;118:1119-24.
103. Joussen AM. Diabetic Macular Edema. In Joussen AM, Gardner TW, Kirchhoff B, Ryan B, eds. *Retinal Vascular Disease*. 1st ed. Springer Verlag Berlin Heidelberg; 2007:353-91.
104. Jaffe GJ, Martin D, Callanan D, Pearson PA, Levy B, Comstock T; Fluocinolone Acetonide Uveitis Study Group. Fluocinolone acetonide implant (Retisert) for noninfectious posterior uveitis: thirty-four-week results of a multicenter randomized clinical study. *Ophthalmology*. 2006;113:1020-7.

- 105.** Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et al; FAME Study Group. Longterm benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118:626-35.
- 106.** Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS, et al; Dexamethasone DDS Phase II Study Group. Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2010;128:289-96.
- 107.** Boyer DS, Faber D, Gupta S, et al; for the Ozurdex CHAMPLAIN Study Group. Dexamethasone Intravitreal Implant For Treatment Of Diabetic Macular Edema In Vitrectomized Patients. *Retina*. 2011;31:915-23.
- 108.** Ishida S, Usui T, Yamashiro K, et al. VEGF164 is proinflammatory in the diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 2155-2162.
- 109.** Senger DR, Connolly DT, Van de Water L, et al. Purification and NH₂-terminal amino acid sequence of guinea pig tumor-secreted vascular permeability factor. *Cancer Res* 1990; 50: 1774-1778.
- 110.** Usui T, Ishida S, Yamashiro K, Kaji Y, Poulaki V, Moore J, McMullan T, Amano S, Horikawa Y, Dartt D, Golding M, Shima D, Adamis A: VEGF164(165) as the pathological isoform: differential leukocyte and endothelial responses through VEGFR1 and VEGFR2. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:368–374.
- 111.** Funatsu H, Yamashita H, Nakamura S, Mimura T, Eguchi S, Noma H et al (2006) Vitreous levels of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 113(2):294–301.
- 112.** Jung YD, Mansfield PF, Akagi M, et al. Effects of combination anti-vascular endothelial growth factor receptor and anti-epidermal growth factor receptor therapies on the growth of gastric cancer in nude mice model. *Eur J Cancer* 2002; 38: 1133-1140.

- 113.** Cunningham ET, Jr. Adamis AP, Altaweel M, et al. A phase II randomized doublemasked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2005; 112: 1747-1757.
- 114.** Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, et al. Humanization of an antivascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 1997; 57: 4593-4599.
- 115.** Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3: 391-400.
- 116.** Moshfeghi AA, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Michels S, Marcus EN, Lenchus JD, Venkatraman AS. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twenty-four-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology*. 2006;113(11):2002.e1-12.
- 117.** Arevalo JF, Fromow-Guerra J, Quiroz-Mercado H, et al; Pan-American Collaborative Retina Study Group. Primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6-month follow-up. *Ophthalmology*. 2007;114:743-50.
- 118.** Arevalo JF, Sanchez JG, Wu L, et al; Pan-American Collaborative Retina Study Group. Primary intravitreal bevacizumab for diffuse diabetic macular edema: the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 24 months. *Ophthalmology*. 2009;116:1488-97.
- 119.** Kook D, Wolf A, Kreutzer T, et al. Long-term effect of intravitreal bevacizumab (Avastin) in patients with chronic diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2008;28:1053-60.
- 120.** Larsson A, Skoldenberg E, Ericson H.: Serum and plasma levels of FGF-2 and VEGF in healthy blood donors. *Angiogenesis*. 2002;5:107-110.

121. Wu L, Martinez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, et al. Pan American Collaborative Retina Group (PACORES) Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246:81-7.
122. Özdemir H, Sentürk F. Ranibizumab. *Göz Hastalıkları ve anti-VEGF Tedavi*. Karaçorlu M, Karaçorlu SA, Özdemir H. İstanbul 2010:23-37
123. Gaudreault J, Fei D, Rusit J, et al.: Preclinical pharmacokinetics of Ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:726-733.
124. Do DV, 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;118:1819-26.
125. Kadonosono K, Itoh N, Ohno S (2000) Perifoveal microcirculation before and after vitrectomy for diabetic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 130:740–744.
126. Kaiser PK, Riemann CD, Sears JE, Lewis H (2001) Macular traction detachment and diabetic macular edema associated with posterior hyaloidal traction. *Am J Ophthalmol* 131:44–49.
127. Gandorfer A, Messmer EM, Ulbig MW, Kampik A. Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. *Retina*. 2000;20:126-33.
128. Joussen AM. Diabetic Macular Edema. In Joussen AM, Gardner TW, Kirchoff B, Ryan B, eds. *Retinal Vascular Disease*. 1st ed. Springer Verlag Berlin Heidelberg; 2007:353-91.
129. Tao Y , Jonas JB. İntravitreal triamsinolon . *Ophthalmologica*. 2011; 225 (1) :1-20.

- 130.** Park Y, Kim KS, Park YH. Acute Endophthalmitis After Intravitreal Injection and Preventive Effect of Preoperative Topical Antibiotics. J Ocul Pharmacol Ther. 2013 Sep 25.



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı: Gökhan ÖZGÜR

Doğum Yeri: Ardahan

Doğum Tarihi: 24.06.1979

Lisans Bilgileri

1996 - 2002: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi (Samsun)

Mesleki Bilgiler

2002: Zonguldak Çaycuma Devlet Hastanesi

2003 – 2004: Ağrı Patnos İç Güvenlik Tugayı Reviri (Askerlik)

2004 – 2005: Zonguldak Çaycuma Devlet Hastanesi

2005 – 2007: Zonguldak SSK Sağlık İşleri İl Müdürlüğü

2007: Ankara SGK Sağlık İşleri İl Müdürlüğü

2007 – 2009: Ankara SGK Genel Müdürlüğü Kurum Tabipliği

İhtisas

2009 – 2011: Rize Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği

2011 – 2013: Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ABD

Yabancı Diller

İngilizce