



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

DİYABETİK MAKULER ÖDEM TEDAVİSİNDE İNTRAVİTREAL ENJEKSİYON SONUÇLARIMIZ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Selim GÜLDİKEN

Antalya, 2017



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

DİYABETİK MAKULER ÖDEM TEDAVİSİNDE İNTRAVİTREAL ENJEKSİYON SONUÇLARIMIZ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Selim GÜLDİKEN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Yusuf AKAR

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2017

TEŞEKKÜR

Tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Yusuf AKAR'a, eğitim sürecimde engin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. K. Cemil APAYDIN, Prof. Dr. İclal YÜCEL, Prof. Dr. Yaşar DURANOĞLU, Prof. Dr. Mustafa ÜNAL, Doç. Dr. A. Burak BİLGİN, Doç. Dr. H. Deniz İLHAN ve Doç. Dr. E. Betül TÜRKOĞLU'na teşekkür ederim.

Tezime dahil edebileceğim hastaları bana yönlendiren ve tezimin yazımı aşamasında emeği geçen değerli meslektaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline, ayrıca bana desteklerini esirgemeyen sevgili eşim ve aileme teşekkür ederim.

Çalışmamın istatistiksel analizini planlayan ve yapan Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim ana bilim dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Mehmet Yardımsever hocama teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Şekiller Dizini	viii
Çizelgeler Dizini	iii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Retina Embriyolojisi	3
2.2. Retina Anatomisi	3
2.2.1. Retinanın Vasküler Yapısı	8
2.2.2. Makula	11
2.2.3. Fovea	12
2.2.4. Foveola	12
2.2.5. Parafovea	13
2.2.6. Perifovea	13
2.3. Makula Histolojisi	13
2.4. Diyabetik Retinopati	14
2.4.1. Epidemiyoloji	14
2.4.2. Patogenez	16
2.4.3. Diyabetik Retinopati Tanım, Bulgular ve Klinik Sınıflama	20
2.4.4. Nonproliferatif Diyabetik Retinopatiyi Oluşturan Lezyonlar	23
2.5. Makula Ödemi	24
2.5.1. Makula Ödeminin Epidemiyolojisi	25
2.5.2. Makula Ödeminin Fizyopatolojisi	26
2.5.3. Diyabetik Makulopati	27
2.5.4. Diyabetik Makula Ödeminde Sınıflama	28
2.5.5. Makula Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler	30
2.6. Diyabetik Makula Ödeminde Tedavi	32
2.6.1. Sistemik Hastalığın Kontrolü	32
2.6.2. Lazer Fotokoagülasyon	32

	<u>Sayfa</u>
2.6.3. Protein Kinaz C İnhibitörleri	35
2.6.4. Diyabetik Makulopatide Anti VEGF Tedavisi	35
2.6.5. Steorid Tedavisi	42
2.6.6. Cerrahi Tedavi	44
3. GEREÇ VE YÖNTEM	45
3.1. İntravitreal Enjeksiyon Tedavisi	46
3.2. İstatistiksel analiz	47
4. BULGULAR	48
5. TARTIŞMA	68
6. SONUÇLAR	82
7. ÖZET	84
8. ABSTRACT	86
9. KAYNAKLAR	88

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACCORD	Diyabette Kardiyovasküler Risk Kontrol Hareketi (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Trial)
ADVANCE	Diyabet ve Vasküler Hastalıkta Hareket Çalışması (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation)
Anti-VEGF	Anti Vasküler Endotelyal Growth Faktör
ark.	arkadaşları
BKİ	Beden Kitle İndeksi
C	Koni (Con)
DCCT	Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması (Diabetes Control and Complications Trial)
DM	Diyabetes Mellitus
DMÖ	Diyabetik Maküler Ödem
DRCR-net	Diyabetik Retinopati Klinik Araştırma Ağı (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network)
DRP	Diyabetik Retinopati
DRS	Diyabetik Retinopati Çalışma Grubu (Diabetic Retinopathy Study)
EDGK	En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
ELM	Dış Limitan Membran
e-NOS	Endotelyal Nitrik Oksit Sentataz
ETDRS	Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışma Grubu (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)
FAZ	Foveal Avasküler Zon
FFA	Fundus Floresein Anjiyografi
FIELD	Diyabette Fenofibrat Müdahalesi Çalışması (Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial.
FK	Fovea Kalınlığı

GCL	Gangliyon Hücre Tabakası
GİB	Göz İçi Basıncı
GH	Büyüme Hormonu
GK	Görme Keskinliği
HbA1c	Glikozile Hemoglobin
HL	Hiperlipidemi
HT	Hipertansiyon
ICAM	Intrasellüler Adezyon Molekülü
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IL	Interlökin
ILM	İç limitan membran
ILGFBP-3	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayan Protein-3
INL	İç Nükleer Tabaka
IRMA	İntraretinal Mikroanjiyopatiler
IS-OS	İç-Dış segment (Inner segment- outer segment)
IVB	Intravitreal Bevasizumab
IVR	Intravitreal Ranibizumab
IVTA	Intravitreal Triamsinolon Asetonid
KAMÖ	Klinik Anlamlı Makula Ödemi
KBY	Kronik Böbrek Yetersizliği
KNV	Koroidal Neovaskülarizasyon
LFK	Lazer Fotokoagülasyon
LogMAR	Logarithm of Minimum Angle of Resolution
MA	Mikroanevrizmalar
maks	maksimum
med	median
mm	milimetre
min	minimum
MK	Makula Kalınlığı
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NFL	Sinir Lifi Tabakası
NPDRP	Nonproliferatif Diyabetik Retinopati

NSAİİ	Non-Steroid Anti İnflamatuar İlaçlar
NV	Neovaskularizasyon
OAD	Oral Anti Diyabetik
OD	Optik Disk
OKT	Optik Koherens Tomografi
OPL	Dış Nükleer Tabaka
ort	ortalama
PDRP	Proliferatif Diyabetik Retinopati
PEDF	Pigment Epitel Kaynaklı Faktör
PIGF	Plesental Büyüme Faktörü
PKC	Protein Kinaz C
PRAR-γ	Peroksizom Proliferasyonu ile Aktive Olan Reseptör- γ
PRN	Pro re Nata (Gerektiğinde tedavi)
R	Basıl (Rod)
RBX	Ruboksitaurin
RNA	Ribo Nükleik Asit
ROS	Reaktif Oksijen Türevleri
RPE	Retina Pigment Epiteli
SMK	Santral Makuler Kalınlık
SRV	Santral Retinal Ven
SOD	Superoksid Dismutaz
std	standart deviasyon
TCA	Trikarboksilik Asit Siklusu
UKPDS	Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması
VCAM 1	Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
WESDR	Wisconsin Diyabetik Retinopati Epidemiyolojik Çalışması (Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy)
YBMD	Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Retinanın histolojik kesiti	4
2.2. Makular Anatomi	12
4.1. Gruplar arası tedavi sonrası görme keskinliği değişiminin yaş ile ilişkisi	50
4.2. Gruplar arası tedavi sonrası görme keskinliği değişiminin HbA1C ile ilişkisi	52
4.3. Grupların ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliği değerlerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişimi	55
4.4. Gruplar arası ortalama görme keskinliği değerlerinin, tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki değişimi	56
4.5. Gruplar arası preoperatif ve postoperatif görme keskinliği değişiminin lazer tedavisine göre değişimleri	57
4.6. Grupların makula kalınlığı ortalamalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrasına göre değişimi	60
4.7. Tedavi gruplarına göre ortalama makula kalınlık değişimi	61
4.8. Preoperatif ve postoperatif makula kalınlık değerlerinin diyabet tedavisi ve lazer tedavisine göre değişimleri	62
4.9. Preoperatif ve postoperatif makula kalınlık değerlerinin diyabet tedavisi ve cinsiyete göre değişimleri	63
4.10. Ranibizumab enjeksiyonları yapılan bir hastanın tedavi Öncesi ve tedavi sonrası makula kalınlık değişimlerinin gösterimi	66
4.11. Deksametazon implant enjeksiyonu yapılan bir hastanın tedavi öncesi (A) ve tedavi sonrası (B) makula kalınlık değişimlerinin gösterimi	67

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. DRP sınıflaması	21
2.2. DRP'nin klinik bulguları	23
4.1. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri (yaş ve cinsiyet).	48
4.2. Uygulanan tedavinin gözlere göre dağılımı	48
4.3. Uygulanan tedavi grupları ve göz sayıları	49
4.4. Uygulanan tedavi grupları ve cinsiyet yüzdeleri	49
4.5. Çalışmaya dahil edilen bireylerin gruplar arası demografik özellikleri, tıbbi tedavileri ve istatistiksel olarak karşılaştırılması	51
4.6. Ortalama DM süre ve HbA1C değerleri	52
4.7. Grupların görme keskinliği ortalamalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişimi	54
4.8. Uygulanan ortalama enjeksiyon sayısı ile lazer tedavisinin ilişkisi	57
4.9. Grupların görme keskinliği ortalamalarının preoperatif ve postoperatif değişimleri	58
4.10. Grupların makula kalınlığı ortalamalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrasına göre değişimi	59
4.11. Makula kalınlık değişimin gruplara göre değerlendirmesi	60
4.12. Gruplar arası GİB ortalamalarının preoperatif ve postoperatif döneme göre değişimi.	64
4.13. Grup 2 ve grup 3 arasında GK, MK, GİB değişimleri	65
4.14. Çalışmamızda meydana gelen komplikasyonlar	65

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diyabet günümüzde hem dünyada, hemde ülkemizde gittikçe büyüyen bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Dünya nüfusunun % 6'sında mevcut olan Diabetes Mellitus (DM) en sık görülen endokrin hastalık olup 2030 yılında obezite, yaşam süresinin artması ve tanı koymanın kolaylaşması sonucu 300 milyon kişinin diyabet ve dolayısıyla komplikasyonlarından etkileneceği öngörülmektedir. Diyabetin göze olan etkisi, ilk olarak 1855 yılında Jaeger tarafından tanımlanmıştır. Diyabetik hastalarda yapılan sonraki araştırmalarda, kornea hassasiyetinde azalma, gözyaşı yapımında azalma, epitelyal keratopati, gecikmiş yara iyileşmesi, kornea epitelinde değişiklikler, katarakt, retinal kapiller iskemik değişiklikler, makula ödemi ve iskemisi, optik nöropati, vitreus hemorajisi, traksiyonel retina dekolmanına kadar uzanabilen birçok patolojiye rastlanmıştır. Diyabetik retinopati (DRP), DM komplikasyonlarından biri olup gelişmiş ülkelerde 20-64 yaş arasında görme kaybı ve körlüğün en sık sebebidir. Diyabetik retinopati (DRP)'li hastalarda ise vizyon azalmasının temel nedenlerinden biri diyabetik makula ödemi (DMÖ) dir. Tip 1 DM olgularının % 75'ine, Tip 2 DM olgularının 50'sine varan oranlarda DRP, tüm DM olgularının ise % 38'ine ulaşan oranlarda DMÖ gelişebilmektedir. Retinopati prevelansı diyabetin süresiyle artmaktadır ve hiperglisemi, hipertansiyon, hiperlipidemi ve nefropati ile ilişkilidir.

DRP etiopatogenezinin anlaşılması bu komplikasyonların önlenmesi ve tedavide yeni ajanlar geliştirilmesi için önemlidir(1).

Diyabetik retinopati, retinadaki prekapiller arteriyoller, kapillerler ve venülleri etkileyen bir mikroanjiyopatidir. Günümüzde artık mikrovasküler hastalık olarak tanımlanan diyabetik retinopati için nörovasküler hastalık olup retinada diyabete bağlı tüm fonksiyonel ve yapısal değişiklikleri kapsamaktadır. Klasik teoride DRP retinal kapillerde mikrovasküler hasar sonucu ortaya çıkmakta, kapillerlerde perisit kaybı, mikroanevrizma oluşumu, retinal kapiller geçirgenlikte artış, kapiller bazal membranda kalınlaşma sonucunda perfüzyon bozulmakta, iskemik bölgelerden açığa çıkan vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve diğer büyüme faktörleri retinada yeni damar oluşumuna neden olmakta ve zamanında tedavi edilmediği takdirde kalıcı görme kaybı ile sonuçlanabilecek proliferatif evreyi başlatmaktadır. Son yıllarda retinal nörodejenerasyonun erken mikrovasküler değişiklikleri başlattığı gösterilmiştir(1). Proliferatif diyabetik retinopati olgularının vitreus örneklerinde hücre içi adhezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM 1), E selektin, interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-8 (IL-8) düzeylerinde artış saptanması patogeneizde inflamasyonun önemli bir yer tuttuğunu göstermektedir(2).

Diyabetik makular ödem tedavisinde temeli fizyopatolojisindeki en önemli faktörler olan inflamasyon ve VEGF'e yönelik ajanlar oluşturmaktadır. VEGF ve inflamasyon faktörlerin retina kalınlığı ile korele olduğu gösterilmiştir. Ayrıca VEGF ve ICAM-1'in makula ödemi şiddetiyle korele olduğu gösterilmiştir. Ranibizumab VEGF'e karşı humanize rekombinant monoklonal antikor fragmanıdır. Diyabetik makular ödemli hastalarda retina kalınlığını azalttığını ve

görmeyi arttırdığını gösteren birçok çalışma mevcuttur. Bunlar READ-2, RESOLVE, RESTORE, RIDE/RISE ve DRCR.net çalışmalarıdır. Tedavideki diğer en önemli ajanlar ise patofizyolojideki inflamasyonu azaltan steroid grubu ilaçlardır. Bu amaçlar kullanılan steroid ajanlarından biri deksametazon biyoçözünür deksametazon implantıdır. Çalışmalarda da makula kalınlığında azalma ve görme keskinliğinde iyileşme oluşturduğunu göstermiştir(3).

Çalışmamızda diyabetik makular ödem tedavisinde en az 3 doz intravitreal ranibizumab, en az tek doz deksametazon intravitreal implant ve 3 doz intravitreal ranibizumab tedavisine dirençli kabul edilip deksametazon intravitreal implant uygulanan tedavileri kısa zamanda etkinlik ve güvenlik açısından karşılaştırmak ve görme keskinliği, retina kalınlığı, göz içi basınçları (GİB) üzerine etkilerini, kıyaslamayı amaçladık.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Retina Embriyolojisi

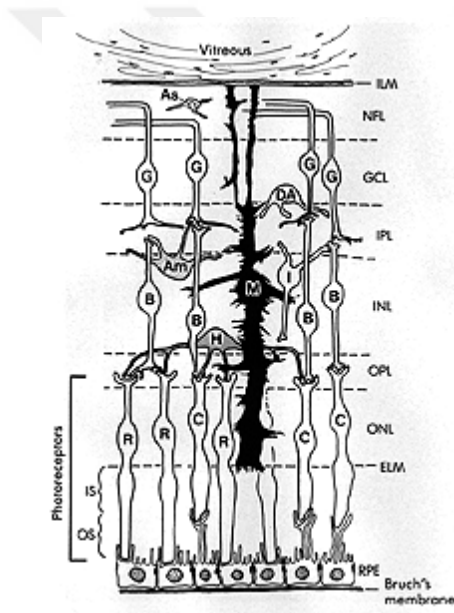
Retina, embriyolojik önbeynin bir uzantısı olan optik vezikülden gelişir. Optik çanağın dışta kalan, ince tabakası retina pigment epiteline dönüşürken, içteki kalın tabakası sensoriyel retina kompleksine dönüşür. Optik vezikül kendi üzerine katlandığı için retina hücreleri ile pigment epiteli tepe noktalarından yüz yüze gelirler ve aralarında sıkı bir bağlantı oluşmaz. Oluşan bu potansiyel boşluk tüm hayat boyunca kalır ve sıvı birikiminde retina altı boşluğu oluşturur. Embriyonik gelişimin birinci ayında nöroektodermal kökenli optik vezikül, yüzey ektoderme yaklaşır, kendi içine doğru çukurlaşır ve optik çanağa (ikincil optik vezikül) dönüşür. Optik vezikül beynin bir uzantısı olduğundan, optik vezikülün tabakaları beyin ile devamlılık gösterir. Optik çanağın iç tabakası, gelişmekte olan lens ile etkileşim içinde, gelişir ve kalın nöroepitel tabakasına dönüşür. Sürecin devamında bu tabakanın hücreleri gözün ışığı algılayan hücrelerine, yani fotoreseptörlere (koni ve basil hücreleri) ve nöron gövdelerine (bipolar ve gangliyon hücreleri) dönüşür. İkinci ayda retina pigment epiteli ile sensoriyel retina birbirlerine yaslanırlar ve boşluk kaybolur, fakat arada sıkı bir bağlantı oluşmaz. Aynı zamanda pigment epiteline de pigment hücreleri belirmeye başlar. Üçüncü ayda sensoriyel retinada bipolar ve gangliyon hücreleri ortaya çıkar. Fotoreseptörlerin iç segmentleri beşinci ayda, dış segmentleri yedinci ayda ortaya çıkar. Retina damarları dördüncü aydan itibaren oluşmaya başlar ve periferik retinaya ulaşmaları dokuzuncu ayı bulur. Makulanın gelişimi nihai olarak doğumdan sonra dördüncü ayda tamamlanır(4,5).

2.2. Retina Anatomisi

Retina, sklera ve koroidden sonra, göz küresinin en içteki üçüncü tabakasıdır. Bu tabakada ışık enerjisi nöral sinyallere dönüşmektedir. Ora serratada 0,1 mm, ekvatorunda 0,2 mm, optik sinir yakınında 0,5 mm kalınlığı olan ince saydam bir dokudur. İç yüzeyi vitreus yüzeyi ile temasta olup dış yüzeyi ise retina pigment epiteline (RPE) retina içi mesafe denilen potansiyel bir boşluk ile ayrılmıştır. Arkada optik sinirin kenarından başlayıp önde ora serrataya kadar uzanmaktadır ve ışık mikroskobunda laminar yapıda olduğu görülmektedir. İki tabakadan oluşan retina nöroektodermden orijin alır. Birinci tabakası olan Nöro-sensöryel tabakası görme eyleminin üç önemli hücrelerini; fotoreseptör hücreleri, bipolar hücreleri, ganglion hücrelerini içermektedir. İkinci tabakası ise retinal pigment epiteli (RPE) denilen alttaki koroid tabakasına sıkıca birleşmiş tek sıra şeklinde dizilen hekzagonal hücrelerden oluşan tabakadır. RPE tabakasındaki bu hücreler embriyolojik kökeni aynı olan siliyer cisim pigmentli epitelyum hücrelerine, nöro-sensöryel tabaka ise yine kendisi gibi aynı embriyolojik kökenden gelen siliyer cisim pigmentsiz epitelyum hücrelerine dönüşerek sonlanır.

Retina oftalmoskopi ve mikroskopik olarak incelenebilir. Oftalmoskopik olarak retina, arka kutup (makula), ekvator ve ora serrata olarak üç bölgeye ayrılır. Mikroskopik olarak retinanın on katı vardır (şekil 2.1.).

1. İç limitan membran (İLM)
2. Sinir lifi tabakası
3. Ganglion hücre tabakası
4. İç pleksiform tabaka
5. İç nükleer tabaka
6. Dış pleksiform tabaka
7. Dış nükleer tabaka
8. Dış limitan membran
9. Fotoreseptör tabaka (rodlar ve konlar)
10. Retinal pigment epiteli.



Şekil 2.1: Retinanın histolojik kesiti

(Retina pigment epiteli (RPE), Koniler(C), Basiller(R), Dış limitan membran (ELM), Dış nükleer tabaka (ONL), Dış pleksiform tabaka (OPL), İç nükleer tabaka (INL), İç pleksiform tabaka (IPL), Ganglion hücre tabakası (GCL), Sinir lifleri tabakası (NFL), İç limitan membran(ILM)).

Bruch Membranı (Bazal lamina); Bu membran RPE den sonra gelen tabaka olup RPE ile koryopakillaris arasında yer almaktadır. Önde ora serrataya kadar uzanmaktadır. Elektron mikroskopisinde 5 tabaka şeklinde incelenmektedir;

- RPE bazal laminası
- İç kollajen tabakası
- Kalın elastik lif bandı

- Dış kollajen tabakası
- Koryokapillarisin bazal laminasıdır.

Retina Pigment Epiteli (RPE); Retina ile koroid arasında bulunan melanin ve lipofuksinden zengin epiteyal tabakadır. 4-6 milyon hücreden oluşmuştur. Tek sıra halinde hekzagonal hücrelerden oluşmakta (perifere doğru yassılaşmakta) ve makula bölgesinde bu hücreler 10-14 µm çapında, uzun ince yapıda olup daha fazla melanozom içerirler. Perifere doğru bu altıgen hücreler yassılaşır. Bu hücreler arasında zonula okludens denen sıkı bağlantılar vardır. Bu özelliğiyle ışığın koroide geçmesini engellerler. Retinanın bölgelerine göre daha fazla pigment olmasıyla, retina oftalmoskopik olarak daha net seçilebilmektedir. RPE'nin içinde bulunan lipofuskin ise fotoreseptör dış tamamlanmamış fagositoz artığı olarak düşünülmektedir ve yaşla ile birikimin arttığı bilinmektedir. Apikal bölgelerde bulunan parmaklı çıkıntılar hiçbir bağlantı olmaksızın, aralarında potansiyel boşluk kalacak şekilde fotoreseptörlerin dış taraflarını örtü şeklinde çevirir. Mevcut olan bu potansiyel boşluk; RPE'deki parmaklı çıkıntılarda bulunan aktif Na-K pompası ve bazal membranlarda bulunan bikarbonat klorid pompasının sağladığı negatif basınçla oluşmakta ve devamlılığı sağlanmaktadır. Ek olarak RPE hücreleri arasında iki adet bağlantı bulunmaktadır; zonula adherens ve zonula occludens. Bu bağlantılar sıkı bağlantılar olup; 'kan-retina bariyerini' oluşturmakta ve koroidin damar ağı tabakası olan koryokapillarisdeki hücre dışı sıvının retinanın altına geçmesini engeller. Kısaca retina pigment epiteli tabakasının görevlerini özetleyecek olursak;

- a) Fotoreseptör dış segmentindeki vitamin A metabolizması,
- b) Dış kan-retina bariyeri oluşumu ve devamlılığı,
- c) Melanozomlardaki yoğun melanin granülleri sayesinde ışığı absorbe ederek ışık saçılmasını engellemesi,
- d) Isı transferi
- e) İnterfotoreseptör matriks içeriğinin üretimi ve devamı,
- f) Fotoreseptör dış segmentlerinin fagositozu ve devamlılığı,
- g) Konların dış segmentini saran bölgede metabolitlerin giriş-çıkışı kontrolü ve koryokapillarisden bağlantıların izin verdiği maddelerin aktif transportu diyebiliriz.

Fotoreseptör Tabaka; Fotoreseptör hücreleri gözün kırıcı ortamı tarafından yönlendirilen görüntüyü nöral sinyallere çevirerek görme olayını başlatan özelleşmiş hücrelerdir. Fotoreseptör hücrelerin başlangıcı retinal pigment epiteli olmak üzere toplamda altı kısımdan oluşmaktadırlar.

- 1) Dış segment: Görsel pigmentler bulunur, rod ve kon şeklinde isimlendirilmiştir.
- 2) Silyum: Bağlantıyı sağlayan kısım, dış segmenti iç segmente bağlar.

- 3) İç segment: Metabolik olayların gerçekleştiği alan, hücre içi organellerin bulunduğu alandır. (İki bölümden oluşmakta; elipsoid bölümü: mitokondrinin olduğu ve dış segmente daha yakın olan kısımdır. Miyoid bölüm ise ribozom, golgi aparatı, vezikül ve vakuollerin bulunduğu iç kısma, hücre gövdesine daha yakın olan kısımdır. Bu bölümde protein sentezi olmaktadır)
- 4) Dış lif (iç segmenti gövdeye bağlar) + hücre gövdesi (yaklaşık tamamını nükleus doldurmaktadır) + iç lif (rodlarda sferül, konlarda pedinkül ismi verilen özel sinaptik genişlemeler gösteren sonlanmalar) sinaptik ucu oluşturmakta,
- 5) Hücre gövdesi: Retinal pigment epiteli ile ilişkili kısım, görme pigmenti içeren diskleri bulunduran kısım
- 6) Retinal pigment epiteli: Işığı absorbe eden kısımdan oluşmaktadır. Retinada koniler ve basiller olmak üzere iki tip fotoreseptör hücresi vardır. Basiller karanlıkta, koniler aydınlıkta işlev yaparlar. Foveada hiç basil bulunmazken koniler en yüksek konsantrasyonu sahiptir.

İnsan koni pigmentleri 419 nm (mavi), 531 nm (yeşil), 558 nm (kırmızı) olmak üzere ışık spektrumunun üç bölgesindeki fotonları maksimum olarak absorbe ederler. Koniler ışıktaki renk ayırımı, aydınlıkta görme ve keskin görmeden sorumludur. Koniler horizontal ve bipolar hücrelerle olduğu kadar diğer basiller ve konilerle de sinaps yaparlar. Konilerin toplam sayısı yaklaşık 6,5 milyondur. Basil hücreleri foveoladan 0,5 mm uzaklıkta ortaya çıkarlar. 5-6 mm uzaklık, en yoğun oldukları bölgedir. Konilerin sayısında merkezden periferiye doğru hızlı bir düşüş gözlenir. Basiller konilerden daha dar ve uzun yapıdadırlar. Periferik retinada basillerin çapı 25 mikrondur. Basiller alacakaranlıkta ve karanlıkta görmeden sorumludurlar. Bir basilde ortalama 6.000-10.000 disk bulunur. Basil iki horizontal hücre dentriti ile bir ya da daha çok bipolar hücre dentriti ile sinaps yapmaya uyumludur. Retinada toplam basil sayısı yaklaşık 120 milyondur. Koni ve basil hücrelerinin dış segmentleri mukopolisakkarid bir örtüyle kaplıdır ve pigment epiteli ile temas halindedir.

Dış Limitan Membran; Komşu fotoreseptörlerin yapışıklıkları ve Müller destek hücrelerinin sitoplazmik uzantılarından oluşur, gerçek bir membran değildir. Koni ve basiller bu membranı delerek geçerler. Bol miktarda fenestrasyonları vardır. Periferik retinadaki dış limitan membran ora serrata da pigment epiteli ile birleşir(6).

Dış Nükleer Tabaka; Fotoreseptör hücrelerin çekirdek ve gövde kısımlarıyla oluşturmasıyla meydana gelir. Genelde beş katlı olmakta, en periferde tek kat konların çekirdeklerinden, santraldeki diğer dört katlar ise rodlar çekirdeklerinden oluşmaktadır. Parafoveal bölge daha yoğun olarak bulunan bu tabaka yaklaşık on kata kadar kalınlaşmaktadır.

Dış Pleksiform Tabaka; Retinanın 1. sinaptik tabakasıdır. Fotoreseptörlerin sinaptik cisimleri ile horizontal ve bipolar hücreler arası sinapsları içerir. Makula bölgesinde basil ve konilerin aksonları daha uzun ve foveada oblik seyrettikleri

için dış pleksiform tabaka daha kalın ve daha fibrözür. Bu bölgeye Henle tabakası denir. Sistemik hipertansiyon gibi durumlarda lipid ve diğer kan ürünlerinin yıldız paterninde birikmesi Henle tabakasının bu özelliği nedeniyledir. Rod sonlanması oval olduğundan 'sferül', kon sonlanması ise geniş ve ayaksı olmamasından dolayı 'pedikül' isimleri almıştır. Her bir sinapstik bağlantı bir bipolar ve iki horizontal hücreden oluşmaktadır. Bu hücreden oluşan bağlantıya 'triad'denmektedir. Konlar birden çok triada sahip olabilirken, rod hücrelerinin ise tek triadları mevcuttur.

İç Nükleer Tabaka; Bipolar hücreler, Müller hücreleri, horizontal ve amakrin hücrelerin nükleuslarını içerir. Birden çok farklı hücreyle oluşan bu tabakanın oluşturan hücre toplulukları (hücrelerin gövde ve nükleusları ile) dıştan içe doğru;

- 1)Horizontal hücreler; bipolar hücre ve fotoreseptör sinapslarında elektriksel uyarıyı düzenler
- 2)Bipolar hücreler (büyük çekirdekli);dış kısımlardaki dendritleri ile fotoreseptörler ve horizontal hücreler ile aksonları ganglion hücreleri ve amakrin hücreler ile sinaps yaparlar. Başlıca nörotransmitterleri glutamattır.
- 3)İnterpleksiform hücreler
- 4)Müller hücreler; iskelet desteği
- 5)Amakrin hücreler ise ganglion ve bipolar hücreler ile sinaps yapmakta ve uyarıyı engelleyip düzenlemede önemli bir görevi vardır.

İç Pleksiform Tabaka; Bipolar ve amakrin hücre aksonları ile ganglion hücrelerinin dendritlerini ve bunların sinapslarını içerir.

Sinir Lifi Tabakası; Görme aksının üçüncü sırası olup, ganglion hücrelerin gövdelerinden oluşmaktadır. Ganglion hücresi bipolar ve ya multipolar (birden fazla dendriti bulunan) olabilir. Diğer bir sınıflama ise lateral genikulat cisimdeki sonlanışına göre P (parvosellüler) ve M (magnosellüler) şeklinde ayrılmaktadır. P tipi hücreler keskin ve renkli görmeye görevli iken, M tipi hücreler kaba hareketlerin algılanmasında görevlidir. Her ganglion hücresinin sahip olduğu tek akson, retinanın iç yüzeyine paralel seyredip optik sinir hizasından göz küresini terk eder. % 90 akson iletiyi merkezi sinir sistemde dorsolateral genikulat çekirdeğe, % 10 akson ise iletiyi subtalamik arka pupil refleksi için taşıyıp sonlanmaktadır. Makulada rod ve konlar için bir ganglion hücresi gerekliken, periferde çok daha fazla sayıda fotoreseptör için bir adet ganglion hücresi yetmektedir.

Sinir lifi tabakası; Optik disk kenarında bu tabaka en kalınken, perifere doğru incilir. Gangliyon hücrelerin aksonları retina içerisinde myelin kılıf taşımazlarken, lamina kribroza sınırından sonra myelin ile sarılarak optik siniri oluştururlar. Korpus genikulatum lateralede sonlanan 1,2 milyon dolayındaki

gangliyon hücresi aksonları, sinir lifleri katını oluşturur. Burada ayrıca retina arter ve venleri, astrositler, mikrogliyal hücreler ile oligodendrositler de vardır. Retina beslenmesinde rolü olan astrosit, mikrogliya ve oligodendrositler retinanın arter, ven ve kapillerleri çevresinde kümelenmişlerdir.

İç Limitan Membran; Retinanın en iç katı olan iç limitans zarı, retinayı vitreustan ayırır. Vitreus ile temas halinde olan iç yüzünün düzgün olmasına karşılık, dış yüzü Müller hücrelerinin uçlarından ötürü pürüklüdür. Yazarların bir kısmına göre gerçek bir zardır. Diğerlerine göre de Müller hücrelerinin uçları tarafından oluşturulmuştur(7). Üç katmandan oluşan retina iç yüzeyindeki gerçek membrandır. İçten dışa doğru;

- 1)Lamina rara interna,
- 2)Lamina densa,
- 3)Lamina rara eksternadır(8).

Bu membran yapısında laminin, fibronekin, tip 1 ve 4 kollajen bulunmaktadır. Membranın retinal tarafı Müller hücrelerinin ayaksı çıkıntıları ve bazal membran ile iç tarafı mukopolisakkarit ve vitreus fibrillerince şekil verilir. En kalın yeri perifoveolar bölgede 1887 nm iken, foveolar bölgede 10-20 nm'dir(9).

2.2.1. Retinanın Vasküler Yapısı

Retina, optik diskin yakınındaki büyük dallar dışında gerçek arter ve ven içermemektedir. Retina arterleri anatomik olarak uç-arter olup arteriovenöz anastomoz göstermemektedirler. Hem retina hem de koroid tabakalarının drenajı büyük oranda santral retinal ven (SRV) ve dalları ile olmaktadır(10).

Retina birim ağırlık başına düşen oksijen tüketimi yüksekliği açısından insanın diğer dokularından farklıdır. Bu metabolik dolaşımı sağlamak için iki ayrı dolaşım sistemi mevcuttur. Gözün arteriyel beslenmesi internal karotid arterin ilk dalı olan oftalmik arter tarafından sağlanır. Oftalmik arterden çıkan retina santral arteri, retinanın iç 2/3'ündeki tabakaları besler. Retinanın dış 1/3'ü ise (Dış pleksiform ve dış nükleer tabakalar, fotoreseptörler ve pigment epiteli) koroidden difüzyonla beslenir. Bu iki sistemin anatomik ve fizyolojik ilişkileri tamamıyla farklıdır. Koroid dolaşımı daha yüksek akımlı ve değişken olup metabolitlerin koroid ve çevre dokulardaki serbest transferine izin verir. Retina dolaşımı daha düşük akımlı ancak daha sabit bir sistemdir ve daha fazla oksijen sağlar. Koroid dolaşımı hem besleyici hem de soğutucu sistem olarak görev yapar(10). Retina kan damarlarının otonom sinir sistemi innervasyonu yoktur. Özellikle CO₂ gibi metabolik ürün birikimi, pH değişiklikleri ve O₂ ihtiyacı retina dolaşımını etkileyebilir.

Retina intrauterin 4. aya kadar avaskülerdir. Retina damar sisteminin gelişimi, retinanın kendi gelişimini tamamlamasından sonra, intrauterin hayatın 4. ayında göz içinde mevcut olan hyaloid arterden başlamaktadır. Bu damar sistemi papilladan orjin alıp ve vitreus içinde tek damar olarak lens arkasına kadar uzanır. Retina içinde gelişerek retina damarlarını, hyaloid arter çıkış yeri ve arterin

etrafında birikmiş bulunan hücreler, papilla etrafında ve retina içine doğru gelişen küçük damar tomurcukları aracılığı ile papilladan periferik doğru her yönde meydana getirirler. İntrauterin 6. ve 7. ayda arter, ven ve kapillerler derinleşerek iç nükleer tabakaya, ekvatora kadar ulaşırlar. Sekizinci ayda ise damarlar ora serrataya kadar uzanır ve bu aşamada primitif kapiller ağ gelişimi tamamlanır. Postnatal 3. ayda retina damar yapısı erişkin seviyesine ulaşır. Retina dolaşımını major olarak sağlayan santral retina arteriyken normal gözlerin % 25'inde diskin yanındaki küçük bir alan silioretinal arter tarafından beslenir(10).

2.2.1.1 Arterler

İnternal karotid arterden ayrılan oftalmik arter, optik kanalda ilerleyerek optik sinirin alt ve dış yanından geçip optik siniri üstten çaprazlar, iç yana geçer ve dallanır. Santral retina arteri globun 8–15 mm posteriorundan optik sinire penetre olur ve optik sinirin ortasından geçerek göz küresinin içine girer(11). Santral retinal arter lamina kribrozadan geçince retina içinde dallara bölünür ve bu dallar genellikle sinir ağına uygun dağılım gösterir. Santral retinal arter lamina kribrozadan geçtikten sonra internal elastik tabaka ve kas tabakası incelenerek ortadan kalkar. Santral retinal arter optik sinir başında Santral retinal venin nazalindedir ve optik sinire Santral retinal ven ile aynı düzeyde ya da önünde penetre olur.

Santral retinal arterin optik sinir içerisinde iç çapı 200 mikronken duvar kalınlığı 35 mikrondur. Diğer musküler arterler gibi bu arterin yapısı musküler olmasından dolayı aterom plakları, vaskülitler nedeni ile kısmi veya tamamen tıkanması gözlenebilir.

Arterioskleroz arterin seyri boyunca hem optik sinir içerisindeki hem de göz küresi içindeki parçasında görülebilirken, hyalürinizasyona daha çok göz küresindeki bölümlerinde rastlanılır. Diğer bir darlık oluşturan bölge, trombosit tıkanmasına yol açabilecek lamina kribroza bölgesidir. Arterler sinir lif tabakasında iç limitan membranın altında ve çoğunlukla venlerin üzerinde seyrederek.

Retina arterleri aralarında kapiller düzeyi dışında anastomoz bulunmayan uç arter özelliğindedir(12). Oftalmik arterin majör dalları, santral retinal arter, posterior siliyer arterler ve göz kaslarına giden dallardır. Medial ve lateral olmak üzere iki posterior siliyer arter vardır, bazen süperior posterior siliyer arter de bulunabilir(7). Posterior siliyer arterler çok sayıda kısa posterior siliyer arter ve 2 uzun posterior siliyer arterlere ayrılır. Posterior koriokapillaris kısa posterior siliyer arterlerden beslenir, anterior koriokapillaris uzun posterior siliyer ve anterior siliyer arterlerden beslenir. Koroid sulama alanı her bir posterior siliyer arterin beslediği alanlar arası mesafe olarak tanımlanır. Koroid, vorteks venöz sistemi tarafından drene edilir. Bunlar genellikle 4–7 (ortalama 6) major damardır. Ekvator bölgesinde her alanda 1 veya 2 tane olarak bulunur. Vorteks venleri süperior ve inferior orbital venlere, oradan da kavernoöz sinüs ve pterygoid pleksusa drene olurlar. Süperior ve inferior orbital venler arasında genellikle kollateraller vardır(13).

Tipik olarak optik diskten çıktıktan sonra santral retina arteri superior ve inferior papiller dallara ayrılır, bu dallar da daha sonra temporal ve nazal dallara ayrılır. Retina arterlerinin süperior ve inferior dallara ayrılması genellikle retina boyunca devam eder. Normal retina damarları nadiren horizontal hattı geçer. Kollaterallerin orta hattı geçmesi venöz oklüzif hastalığın bir bulgusudur. Major dal arterleri disk sınırını çaprazlarken yaklaşık 100 µm çapındadır. Arterler retinanın sinir lifi ve ganglion hücre tabakası içerisinde seyrederler. Genellikle birinci ayırmadan sonra elastik fibril ve internal limitan membran içermezler, bu yüzden de arteriol terimi daha uygundur. Retina arterleri ve arterioller i iç tabakada kalır, sadece kapillerler derinleşerek iç nükleer tabakaya geçer. Retina venöz drenajı genellikle arteriyel dallanmayı takip eder. Retina venleri (başlıca venüller) iç retinada bulunurlar, bazen eşlik ettikleri arterlerin arasında bulunurlar. Arteriovenöz çaprazlanma noktalarında genellikle arter veni önden çaprazlar. Çaprazlaşma bölgeleri en sık retina ven oklüzyonun olduğu bölgelerdir(13).

2.2.1.2. Venler

Optik sinir içinde arterin temporalinde yer alan santral retina veninin göz küresine giriş yerinde çapı 200 mikron ve duvar kalınlığı 35 mikrondur. Duvarı tek tabaka endotel hücresi, subendotelyal bağ dokusu tabakası, media ve ince bir adventisyadan oluşur. Damar oklüzyonlarının en sık saptandığı bölge Lamina kribrosa'dır. Bu bölgede retinal arter ve ven bağ dokusu ile sarılıdır ve duvarlarının bir kısmı ortaktır. Lamina kribrosa seviyesinde santral her iki damar lümeni bu noktada daralır. Bu bölgedeki arter ve ven arasındaki bağ dokusunun düzensiz kalınlaşması ven üzerine bası yaparak azalmış arter akımı varlığında tromboz için gerekli türbülansı oluşturur. Optik diskte koroid ve retina dolaşımları arası anastomozlar bulunmaktadır. Santral retinal ven oklüzyonlarında bu anastomozlar genişler ve oftalmoskopik muayenede optosilyer şant olarak görülür. Retinada periferde doğru gidildikçe ven duvarındaki kas hücreleri yerini perisitlere bırakır. Perisitler, kas hücreleri gibi kasılma fonksiyonu olmadığından yavaşladığı ya da kan viskozitesinin arttığı durumlarda venöz dolgunluğa neden olurlar(14).

Venler eşlik ettikleri arterin çapından daha büyük çaplıdır ve arterler venlere göre daha yüzeysel seyreder. Arter ve venler çaprazlaşma bölgelerinde tunika adventisya adını alan ortak bir kılıf ile sarılıdır(14). Arterlerde olduğu gibi venler de periferde doğru daralır ve venül halini alırlar. Dallanmalar ikiye ayrılma şeklinde görülür. Arteriol ve venül arasındaki bağlantıyı sağlayan kapillerlerdir. Retinal venler santral retinal vene drene olurlar. Santral retinal ven de ya süperior oftalmik ven yoluyla veya doğrudan kavernöz sinüse direne olur.

2.2.1.3. Kapillerler

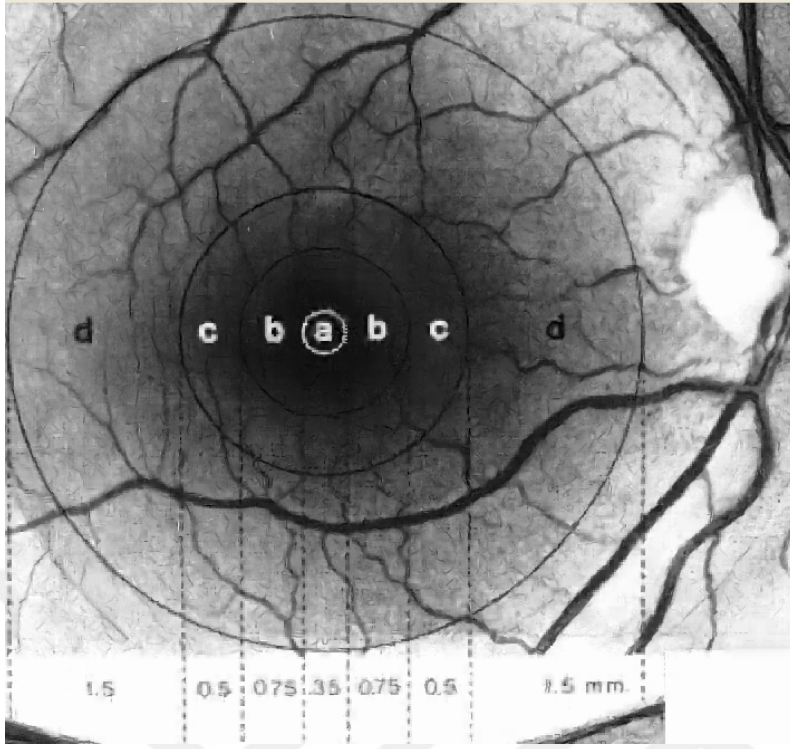
Arter ve ven arasındaki bağlantıyı sağlayan kapillerler retinada 3 bölgede bulunmaz.

- 1- Ora serrata'nın 1,5 mm gerisinde kalan bölge
- 2- Fovea santralinde ortalama 0,5 mm'lik alan (foveal avasküler zon)
- 3- Büyük arterlere ve venlere komşu bölgeler

Kapiller duvarını tek katlı endotel hücre tabakası, perisit ve bazal membran oluşturmaktadır. Endotel hücreleri iç kan retina bariyerini oluşturan sıkı bağlantılarla birbirine bağlıdır. Aynı zamanda mitoz yetenekleri sayesinde vasküler hasardan sonra kan-retina bariyerinin yeniden yapılanmasına yardımcı olurlar. Afferent arteriol, efferent venül ve arada kalan kanallar kapiller ağı oluştururlar. İç nükleer tabakada bulunan derin kapillerler, sinir lifleri ve gangliyon hücre tabakaları arasında bulunan yüzeysel kapillerler retina dolaşımında bulunan iki ayrı kapiller ağıdır. Kapiller pleksus katmanlarının sayısı retinanın tamamında aynı değildir; Laminer ağ biçiminde olan retina kapillerleri retina kalınlığı ile doğru orantılı olarak arka kutupta üç tabaka, periferik retinada ise tek kat olarak bulunabilir.

2.2.2 Makula

Anatomik olarak makula göz dibinin ksantofil içeren 2 veya daha fazla gangliyon hücre tabakasından oluşan kısmı olarak tanımlanmaktadır. Bu bölgenin çapı 4,5 ile 6 mm (ortalama 5,5 mm) arasındadır. Makula alt ve üst temporal damar arkı arasında yer almaktadır. Merkezini fovea oluşturur. Topografik olarak makula 4 kısımdan oluşur (Resim 2)



Şekil 2.2 : Makular Anatomi. foveola (a), fovea(b), parafovea (c) ve perifovea (d). (Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE: Histology of the Human Eye. Philadelphia: WB Saunders, 1971.)

2.2.3. Fovea

Fovea, santral retinanın iç, yani vitreusa bakan yüzünde hafif bir çöküklük veya ekskavasyondur. Fovea, optik sinir başı merkezinin 4,0 mm temporalinde ve 0,8 mm aşağısında yer alır. Fovea yaklaşık 1,5 mm çaplı alandır. Foveanın derinliği kısıden kişiye değişmekle birlikte, ortalama 0,25 mm'dir. Foveanın sınırını clivus adı verilen eğimli duvar oluşturur, bu yapı çocuklarda ve genç erişkinlerde daha sık görülen halkasal ışık reflesinin oluşumuna katkıda bulunur. Foveada sinir lifleri, ganglion hücreleri ve iç pleksiform tabakaları yoktur. Foveal çukurluğun merkezindeki fotoreseptör katmanında sadece koniler bulunmaktadır. Buradaki koniler yüksek görme keskinliği için özelleşmişlerdir.

2.2.4. Foveola

Foveola 350 mikron çaplı ve 150 mikron kalınlığında, yalnız konilerin yer aldığı fovea çukurluğudur. Avasküler foveola kapillerlerin oluşturduğu bir halka ile çevrelenir. Bu zon flöresein anjiyografi ile belirlenebilir. Avasküler zonun kanlanması koryokapillaris dolaşımına bağlıdır. Parafoveal kapillerler iç nükleer tabaka düzeyindedir ve 250-600 mikron genişliğindeki avasküler zon oluştururlar. Foveola merkezinde çapı yaklaşık 150-200 mikron olan ve en keskin görmeyi sağlayan umbo yer alır.

2.2.5. Parafovea

Parafovea foveayı çevreleyen, 0,5 mm genişliğindeki bölgedir. Bu bölge gangliyon hücre, iç nükleer tabaka ve Henle'nin dış pleksiform tabakasının en kalın olduğu anatomik yapıdır. Parafoveal alan Perifoveal alan olarak bilinen 1,5 mm'lik zon tarafından çevrenilmektedir.

2.2.6. Perifovea

Perifovea 1,5 mm genişliğindedir ve dış sınırı fovea merkezinden 2,75 mm uzaktadır. Çok sayıda ganglion hücre tabakası ve bipolar hücre tabakası içerir.

Makulanın Kan Akımı

Retinada olduğu gibi arka polün kanlanmasında majör rol Santral retinal arterindir. Retinanın iç 2/3 kısmının kanlanmasından sorumlu santral retinal arterin dalları sinir lif katmanında iç limitan membrana yakın seyrederek. Major vasküler arkdan dik olarak çıkan arterioller, daha sonrasında da dallanmaya devam ederek iç nükleer tabakanın dış sınırında yerleşen geniş venöz ağa katılır. Toplumun yüzde 20'sinde papillamakular bölge silyoretinal arter ile kanlanır(15). Retina pigment epiteli ve fotoreseptörleri içeren retinanın dış 1/3 kısmının kanlanması koryokapillerisden sağlanır. Koryokapillerisin yapısı retinanın bölgelerine göre farklılık gösterebilir. Arka polde lobüler yapıda iken, ekvator yakınındakiler prekapiller arterioller ve postkapiller venüller ile doğrudan bağlantı gösteren yapıdadır. Subfoveal alanda ortalama koroid kalınlığı 287 ± 76 mikron iken foveadan uzaklaştıkça azalmaktadır. Foveanın nazalinde ortalama 145 ± 57 mikrondur. Yaşlılık ve refraksiyon kusuru koroid kalınlığını etkileyen faktörlerdendir.

2.3. Makula Histolojisi

Histolojik olarak retina, sıkı bağlantılı nöral hücreler ve az miktardaki ekstrasellüler boşlukdan oluşmaktadır. Retinanın iç tarafında nöral hücre uzantıları ve kan damarları horizontal ve vertikal planda, Müller hücreleriyle bağlantılıdır. Foveal konların aksonlarının ışınal uzantıları Henle tabakasını oluşturur. Foveaya doğru yaklaştıkça Henle'nin dış pleksiform tabakasındaki fotoreseptörler müler hücre uzantıları önce horizontal sonra da oblik seyrederek. Müler hücreleri nöral hücreler için destekleyici çatı görevi yapar. Çekirdekleri iç nükleer tabakada bulunur. Bazal hücre uzantıları ön tarafta iç limitan membranı oluşturur. Bu tabaka vitreusun kollajen çatısının tutunduğu dayanak noktasıdır. İç limitan membran foveolada ince bir yapı seyrederken (10-20nm), maküler alanda nispeten daha kalındır (1,5µm) (16). Müller hücrelerinin apikal uzantıları dış nükleer tabakanın dış yüzeyine uzanırken dış limitan membranı oluşturur. Dış limitan membran sıkı bağlantı noktalarıyla büyük moleküllerin geçişini engelleyen fonksiyonel bir bariyer görevi yapmaktadır(17). Foveada bulunan

hücreler kon reseptörleri ve Müller hücreleridir. Fovea, retinada kon fotoreseptörlerinin en yoğun bulunduğu alandır (her bir milimetrekarede 199 bin) ve bu yoğunluk ışık algılanmasının artırılmasında önemlidir. Makulaya rengini veren ksantofilin (zeaksatin ve luteinden oluşan) belirgin olarak dış nükleer tabakada ve iç pleksiform tabakada yoğunlaştığı görülmüştür(18).

2.4. Diyabetik Retinopati

2.4.1. Epidemiyoloji

DRP, hiperglisemi ya da insülin yetersizliği sonucu ortaya çıkan, retinada kapillerlerin, venüllerin ve arteriyollerin tutulduğu spesifik bir anjiopati ve buna eşlik eden bir nöropati olarak tanımlanabilir¹. İnsülin, 1922 yılında Frederick Grant Banting ile Charles Herbert Best tarafından bulundu ve 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 DRP'nin görülme sıklığında da büyük bir artış ortaya çıktı. Günümüzde, gelişmiş batılı ülkelerdeki 40-65 yaş grubunda, DRP en sık körlük nedenidir(19-20). Genel popülasyona göre körlük riski 25 kat daha fazladır. Dünyada 2010 yılında yaklaşık 285 milyon diyabet hastasının olduğu ve yaklaşık olarak bu hastaların da üçte birinde DRP saptandığı bildirilmiştir(21). Dünya nüfusunun resmi olarak % 1,5-2'sinde diyabet vardır. Bu nüfusun % 25'inde herhangi bir seviyede DRP mevcuttur(22).

DM'li hastaların yaklaşık olarak 85'i insüline bağımlı olmayan tip 2 ve diğer % 15'lik kısım insüline bağımlı olan tip 1'dir. Diyabetin tüm komplikasyonlarında en önemli risk faktörü diyabetin süresidir. Tip 2 DM'li hastaların 5 yıldan kısa süreli olanlarında DRP'ye ait bulgular nadiren saptanırken 5-10 yıl arasında olanlarda % 27, 10 yıldan fazla olanlarda ise % 71-90 oranında DRP görülür. Bu oran 20-30 yıl arasında ise % 95'e çıkmaktadır ve bunların yaklaşık % 30-50'si proliferatif diyabetik retinopatidir(23). Wisconsin Çalışma grubunda yapılan çalışmada 25 yılın sonunda tip 1 diyabetik olguların % 83'ünde DRP bulgularında artış ve % 42'sinde de proliferatif diyabetik retinopati geliştiği izlenmiştir(24). DRP için kesin risk faktörleri diyabet süresi, Glikozile hemoglobin (HbA1c) değeri, hiperlipidemi, hipertansiyon, hamilelik ve nefropatidir. Obezite, alkol bağımlılığı ve sedanter yaşam ise DPR riskini kısmen arttırmaktadır.

DRP oluşumunda ve ilerlemesinde en önemli risk faktörlerinden biri kronik hiperglisemidir. Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışma Grubu'nun yapmış olduğu çalışmada kan şekerinin kontrol altına alınmasının diyabetin komplikasyonlarını azalttığını ortaya çıkarmıştır. Glikolize hemoglobini (HbA1c) yüksek olan diyabetik hastalarda DRP gelişme riskinin normal değerlerde olan diyabetlilere göre 2,5 kat yüksek olduğu bulunmuştur. HbA1c değerindeki her %1 azalma DRP gelişim riskini % 30-40 arasında azaltmaktadır(25). Wisconsin

Çalışma grubunda yapılan çalışma sonuçlarına bakıldığında Tip 1 DM olgularının 1986-1988 yılları arasındaki HbA1c değerleri değerlendirilmiş ve % 4'ünde % 7'nin altında HbA1c değerine saptanmıştır. Bu oran 2005-2007 yılları arasında eğitimle % 33'e kadar yükselmiştir(26). % 7'nin altındaki HbA1c değeri Tip 2 DM hastalarında değerlendirildiğinde de % 41'den yıllar içinde % 58'e ulaşmıştır(27-28).

Kontrolsüz hipertansiyon DRP riskini artırır. Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması (UKPDS) çalışmasında hipertansiyonda iyi kontrol sağlayabilen tip 2 DM hastalarında % 35 oranında lazer fotokoagülasyon ihtiyacının ve % 37 oranında mikrovasküler hastalık oranının, % 34 oranında DRP progresyon hızının azaldığı ve % 47 oranında da görme keskinliği düşüşünde azalma olduğu bulunmuştur(29). ADVANCE ve ACCORD çalışmalarında ise iyi kan basıncı kontrolü yapan grup ile standart antihipertansif tedavi alan grup karşılaştırmış ve DRP progresyonunu önlemede faydası saptanmamıştır(30).

Diyabetin önemli diğer önemli mikrovasküler komplikasyonu da nefropatidir. Nefropati kan basıncı ve fibrinojen düzeylerini yükselterek, proliferatif retinopati gelişme riskini artırır. Özellikle Tip 1 DM hastalarında görülen gross proteinüri varlığı proliferatif diyabetik retinopati gelişimi için belirteç olabilmektedir(31).

Obezite ve DRP arasındaki çalışmaların verileri birbiriyle tutarsızlık göstermektedir. Obezite, Tip 1 DM'li hastalarda daha erken DRP gelişimine sebep olabilir(32). Wisconsin Çalışma grubunda yapılan çalışmada ise Tip 2 DM hastalarından düşük kilolu olanlarda (BKİ<20kg/m²) normal kilolu olanlara göre DRP gelişim riskinin 3 kat daha fazla olduğu bulunmuştur(33).

DRP'deki sert eksudaların varlığı dislipideminin diyabetik retinopati patogeneğinde rolü olabileceğini düşündürmüştür. Wisconsin Retinopati Çalışmasında sert eksuda ile yüksek serum kolesterol seviyesi arasında korelasyon bulunmuştur(34). Lipid düşürücü tedavilerin DRP ve diyabetik maküler ödem (DMÖ) üzerinde etkisinin araştırılması için 'Diyabette Fenofibrat Müdahalesi Çalışması'nda (FIELD) Tip 2 DM hastalarına fenofibrat tedavisi verilmiş ve sonrasında DMÖ için laser gerekliliği % 31 oranında, proliferatif retinopati için de laser gerekliliği %30 oranında azalmış bulunmuştur(35).

Kan glukoz seviyelerinin yüksek olarak seyretmesi makula ödemi gelişme riskini arttırmaktadır. Wisconsin Epidemiyolojik çalışmasında 15 yıllık diyabeti olan hastalar değerlendirilmiş ve diyabetik maküler ödem prevalansı, Tip1 DM hastalarında yaklaşık % 20, insülin kullanan Tip 2 DM hastalarında % 25, insülin kullanmayan Tip 2 hastalarında ise % 14 olarak bulunmuştur(36).

Koryoretinal skarlaşmayla sonlanan travma ve enflamatuar durumlar gibi hastalıklarda DRP gelişiminin daha az olduğu saptanmıştır. Bu durum retinanın özellikle oksijen ve diğer metabolik ihtiyaçlarının azalması sonucu vazoproliferatif faktör üretiminin azalmasına bağlanmıştır. Bu özelliklerden

dolayı yapılan panretinal fotokoagülasyon, proliferatif retinopati progresyonunu azaltır(37).

2.4.2. Patogenez

DRP ilerleyici, multifaktöriyel bir hastalıktır ve retinanın tüm hücrelerini etkilemektedir. Çeşitli çalışmalarda endotel hücre hasarı, iç retinal nöron ve uzantılarında kayıp gösterilmiştir. Ayrıca Müller hücre ve astrositlerde fonksiyon kaybı, mikrogliya aktivasyonu ve pigment hücrelerinde de dejenerasyon görülebilmektedir(1). DRP önceden mikrovasküler hastalık olarak tanımlanırken günümüzde, retinada diyabete bağlı tüm fonksiyonel ve yapısal değişiklikleri kapsayan nörovasküler hastalık olarak tanımlanmaktadır. DRP, klasik olarak retinal kapillerde ortaya çıkan mikrovasküler hasar sonucu ortaya çıkmaktadır. Kapillerlerde perisit kaybı ve sonrasında mikroanevrizma oluşumu ile hastalık devam eder. Retinal kapillerde geçirenlikte artış, kapiller bazal membranda kalınlaşma ve son olarak retinal perfüzyonun bozulması sonucu iskemik retina bölgeleri gelişir. Bu iskemik bölgelerden vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve diğer büyüme faktörleri salınır. Retinada yeni damar oluşumu (neovaskülarizasyon) tetiklenir(1). Böylece iskemik retina alanının periferinden ve büyük çoğunlukla retina venüllerinden kaynaklanan neovasküler doku, retina yüzeyi ile vitreus arasına ilerler. Başlangıçta internal limitan membranın altında olan damarsal yapılar, ileri dönemlerde membranı delerek vitreus içine doğru kabarıp. Optik disk üstünde gelişen damarlar, optik disk bölgesinde internal limitan membranın olmaması yüzünden çok daha erken dönemlerde vitreusa doğru ilerler(38). Böylece tedavi edilmediği takdirde kalıcı görme kaybına yol açabilecek proliferatif evre DRP gelişir.

DRP patogenezinde pek çok faktör bulunmaktadır. Bunlardan en önemlisi kronik hiperglisemidir. Başlıca diğer patolojik biyokimyasal mekanizmalar;

- Non-enzimatik glikozilasyon,
- Oksidatif stres,
- Protein kinaz C,
- Hekzosamin yolağı,
- Sorbitol,
- İnflamasyon,
- Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) ,
- Büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF)
- Peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör- γ (PPAR γ) yolu başlıkları altında açıklanmaktadır.

2.4.2.1. Kronik Hiperglisemi

Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması (DCCT) ve Birleşik Krallık Prospektif Diyabet çalışması (UKPDS) diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarını ve retinal hasarı başlatan nedenin hiperglisemi olduğunu

bildirmişlerdir(39). Hiperglisemi sonrasında hücre içindeki yüksek glukoz, glikolitik yolağa akımı arttırıp Protein Kinaz C'yi (PKC) uyarır. Ardından Polyol, hekzosamin ve poli ADP-riboz polimeraz yollarını aktive olur ve reaktif oksijen türevlerini (ROS) yapımını artırır. İn vivo ve in vitro çalışmalar hipergliseminin bu yolları ve sonucunda da oksidatif stresi attırarak apoptozis, inflamatuvar yanıt ve anjiyogenez gibi olaylara yol açtığı bunların da retinada hasara yol açarak DRP'ye neden olduğunu göstermiştir(39-40).

2.4.2.2. Oksidatif Stres

DRP etyopatogenezinde ileri sürülen diğer bir teori de oksidatif stres teorisi. Oksidatif stres sonucu oluşan serbest radikaller, proteinlerin çapraz bağlantılarını etkiler ve aminoasit kalıntılarının ortaya çıkmasına neden olur. DRP'de ROS kaynakları tam olarak belli değildir. Yüksek glukoz seviyelerinde glikolitik yolağın artması ve sonrasında da trikarboksilik asit siklusu (TCA) akışı artar. Böylelikle mitokondride işlev ve elektron artışı oluşur ve sonucunda da ROS düzeylerinin arttığı öne sürülmüştür(41). Başka çalışmalarda ise glikolitik ya da TCA siklusuna artmış akış gösterilmemiştir(42). Hücre ve dokuları oksidatif stresden koruyan süperoksid dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi çeşitli endojen enzim sistemleri bulunmaktadır(43). Çeşitli çalışmalarda deneysel ve klinik diyabette bu enzimlerin azaldığı gösterilmiştir(43). Serbest radikaller endotel disfonksiyonu ve nitrik oksit (NO) disfonksiyonu yoluyla da endotel bağımlı vasodilatasyonun bozulmasına yol açar(44). Bunun sonucunda, kanın şekilli elemanlarının aglutinasyon ve agregasyonlarında artış meydana gelir. Bu artış ta mikrotromboz gelişimlerine yol açar(45-46). Oksidatif stres daha çok ROS üretimine neden olurken diğer metabolik yolların da aktivasyonu VEGF oluşumuna neden olur. E vitaminin lipid peroksidasyonuna karşı antioksidan etkisi olduğu saptanmıştır. Ancak E vitamini henüz klinik kullanıma girmemiştir(47).

Serbest radikallerin hücrelerdeki zararlı etkileri:

1. Plazma lipoproteinleri, hücre membranı lipoproteinleri ve kollajen, laminin gibi proteinler oksidayona uğrar. Serbest radikal düzeyindeki artış, antioksidanların kan ve doku düzeyinde düşme oluşturur.
2. Proteinlerin oksidasyonu

2.4.2.3. Protein Kinaz C

Hiperglisemi, hücrel Protein Kinaz C aktivasyonuna yol açar. Hücrel PKC on iki izomerden oluşur ve aktivasyonu sonrasında retinal kan akımını arttırır, bazal membranda kalınlaşma, anjiogenez, sitokinlerin aktivasyonu ve apoptozisi arttırır(48). PKC nin selektif olarak inhibe edilmesiyle diyabetik vasküler hasarın engellenebileceği düşünülmektedir.

2.4.2.4. Sorbitol Yolu

Hiperglisemi de polyol yolağına glukoz girişı artar. Glukoz, aldoz redüktaz enzimi ile sorbitole dönüşür. Sorbitol de isorbitol dehidrogenaz ile fruktoza dönüşür. Sorbitol oluşumunda kilit enzim aldoz redüktazdır ve bu enzimde kofaktör olarak Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat (NADPH)'ı kullanır. NADPH'ın tüketilmesi ile myoinositol ortaya çıkar. Myoinositol ise vasküler disfonksiyona neden olur(49). Hipergliseminin devamı durumunda NADPH daha fazla tüketilir. Ayrıca aşırı miktarda sorbitol ortaya çıkar. NADPH'nin aşırı tüketimi ve sorbitol birikimi, sorbitol dehidrogenazı etkisizleştirir. Böylelikle fruktoza dönüşüm engellenir. Bunun sonucunda sorbitol birikimi daha da artar ve kısır döngü gelişir. Fazla miktarda sorbitol hiperosmolariteye yol açarak endotel ve perisitlerde osmotik hasar gelişir. Myoinositol birikimi ve NADPH tüketimi aracılığıyla, yaygın vasküler disfonksiyonla sonuçlanır(49-50). Aldoz redüktaz inhibitörü olan Fidaresatin'in deneysel diyabette retinada lökosit-endotel etkileşimini azalttığı gösterilmiştir(51).

2.4.2.5. İnflamasyon

DRP'de inflamasyon olduğunu kanıtlayan pek çok moleküler ve fonksiyonel değişiklik gösterilmiştir(52). Diyabetik retinopati, eskiden “diyabetik retinitis” olarak tanımlanmıştır(53). DRP'deki başlıca değişiklikler parainflamatuar cevap, anormal lökosit–endotel etkileşimi ve retinal mikrovasküler hasardır. Farelerde intraperitoneal streptozosin enjeksiyonu 1. haftada retinal damarlarda lökosit birikimine neden olmakta, bu da kapiller tıkanıkla sonuçlanmaktadır. Lökosit birikimi endotel ve perisit hasarına yol açarak kapillerlerin asellüler hale gelmesine neden olmaktadır(54). Lökosit birikimi ICAM -1 ve CD18 gibi sitokinler aracılığıyla gerçekleşir. Erken evre DRP de artmış retinal ICAM- 1 ve nötrofilik integrin ekspresyonu gözlenmiş ve VEGF'in retinal I-CAM ve e-NOS ekspresyonun arttırdığı saptanmıştır(55). Proliferatif DRP olgularının vitreus örneklerinde ICAM 1, VCAM 1, E selektin, IL 6, IL8 düzeylerinde artış saptanması DRP patogeneğinde inflamasyonun yerini göstermektedir(56). Proinflamatuvar sitokinlerin DRP'de artması kan retina bariyer yıkımı, retinal lökostaz, ve DRP'ye bağlı apoptoz ile ilişkilendirilmektedir(2). Günümüzde DRP'de düşük dereceli bir inflamasyon bulgusu olduğu yönünde çok sayıda kanıt vardır. Bu inflamasyon nedeniyle açığa çıkan sitokinlerin ve lökositlerin retina hasarından sorumlu olduğu düşünülmektedir ve tedavide başta kortikosteroidler olmak üzere antienflamatuar ajanların yeri araştırılmaktadır. Ruhsatlı moleküllerin kullanıma girmesine kadar Triamsinolon asetonidin perioküler ve intravitreal uygulamaları endikasyon dışı olarak DMÖ tedavisinde yer almıştır.

2.4.2.6. VEGF (Vasküler Endoteliyal Büyüme Faktörü)

Yeni damar yapımı (anjyogenez, neovaskularizasyon) vücutta fizyolojik olarak yara iyileşmesi; embriyogenez, menstrual siklus vb. durumlarda söz

konusudur. Patolojik anjiyogenez ise başta tümörler olmak üzere kollajen doku hastalıkları (romatoid artrit vb.), retinopatiler ve psoriasis gibi hastalıklarda mevcuttur(57). Anjiyogenetik moleküller içinde en önemli molekül 46 kDa homodimer bir glikoprotein olan vasküler endotelial büyüme faktörüdür (VEGF). VEGF ilk kez 1983'te izole edilerek, vasküler geçirgenlik faktörü olarak tanımlanmıştır. Retinal endotel hücrelerinde, diğer endotel hücrelerine göre daha yüksek sayıda VEGF reseptörü vardır. VEGF vasküler endotel hücrelerindeki özgül reseptörlere bağlanarak vasküler geçirgenliği artırır. VEGF hipoksi sonucunda endotel hücreleri, perisitler ve pigment epitel hücrelerinden açığa çıkar. VEGF retinada başlıca anjiyogenez ve vasküler geçirgenlikte artışa yol açar(58). VEGF proliferatif DRP'nin gelişiminde önemli bir büyüme faktörüdür. Retina perisit ve endotel hücrelerinde VEGF'in spesifik bağlanma reseptörleri vardır. Bu reseptörlerin inhibisyonu neovaskülarizasyonu baskılar. Deneysel olarak VEGF'nin vitreus içine verilmesi retinada iskemi ve mikroanjiyopati oluşturmaktadır. Erken diabetik retinopati evresinde VEGF sentezi artmakta, fotokoagülasyon sonrası bazal düzeye geri dönmektedir(59). Ranibizumab insan VEGF bağlayıcı özel Fab bölgesi olan monoklonal antikordur.

2.4.2.7. Peroksizom Proliferatör ile Aktive Olan Reseptör (PPAR- γ)

Peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör- γ (PPAR γ) adipogenez, glukoz metabolizması, anjiyogenez ve inflamasyonda önemlidir. PPAR γ 'ın eksikliğinin lökostat ve sızıntıya yol açtığı gösterilmiştir. Deneysel olarak oluşturulan diyabette ise Peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör- γ (PPAR γ)'ın azaldığı gösterilmiştir(60). Yapılan bir çalışmada ise diyabetik retinopati tedavisi için intraoküler olarak Peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör- γ (PPAR γ)'ın daha ileri araştırmalar için bir dayanak oluşturabileceğini öngörmüşler(61).

2.4.2.8. Büyüme Hormonu ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF)

Proliferatif diabetik retinopatinin patogenezinde büyüme hormonunun rolü bilinmektedir. Alzaid ve arkadaşları, diyabetli ve GH eksikliği olan hastalarda proliferatif retinopatinin sıklığını % 12, kontrol grubunda ise proliferatif retinopati sıklığını % 62,5 olarak görmüşlerdir. Bununla beraber Akromegali ve diyabeti olan hastalarda prospektif olarak proliferatif retinopati sıklığında artış olmadığı görülmüştür. Bütün bunlara dayanarak GH'un retinopatinin oluşmasında gerekli olduğu ancak kendisinin tek başına etken faktör olmadığı kabul edilmiştir. IGF-1, VEGF salınımı uyaran güçlü bir faktördür. Proliferatif DRP hastaların vitreusunda IGF-1 düzeyinin anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. IGF-1, ayrıca retina pigment epitel hücresinde VEGF salınımını uyarır(62). Bu iki hormon retinal hipoksiye yanıt olarak anjiyogenezise neden olurlar. IGF-1 ise kan retina bariyerini bozarak geçirgenliği arttırabilir. Vitreus IGF-1 düzeyi DRP varlığı ve şiddeti ile koreledir. Diyabetiklerde ve sağlıklı insanda, serum bazal GH, ILGFBP-3 (insülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein-3), IGF-1 düzeyleri ölçülmüş, PDRP'li hastalarda IGF-1, ILGFBP-3 düzeyleri anlamlı olarak artmış bulunmuştur.

PDRP'li hastalarda IGF-1 lokal olarak üretildiğinden dolayı bu parametreler PDRP patogeneğinde rol oynayabilirler(63).

2.4.3. Diyabetik Retinopati Tanım, Bulgular ve Klinik Sınıflama

Diyabetik retinopatinin erken tanı ve tedavi endikasyonlarının belirlenmesi için iyi bir klasifikasyonun yapılması zorunludur. Kabul edilmiş, tek tip sınıflama DRP'de klinik olarak karar vermede, tek dil kullanmada ve çalışmalar için verileri standartize etmede gereklidir. Diyabetik retinopati de birçok sınıflama yapılmıştır. Bunlardan başlıca kabul edilenlerinden İlk olarak 1969 yılında kabul gören Airlie House sempozyumunda ki yapılan retinadaki 5 alana göre yapılan sınıflamadır(64). 1981 yılında ise Diyabetik Çalışma Grubu (DRS) ilk yapılan sınıflandırma da değişiklikler yaparak DRP'yi 7 retinal alanı fotoğraflayarak sınıflandırmıştır(65). Bu çalışmalardan daha sonra da Diyabetik Retinopatinin Erken Tedavi çalışmasında (ETDRS) kullanılmak için tekrar bir sınıflama yapılmış ve bu sınıflamada 30 derecelik 7 retinal alan fotoğraflanmış ve DRP 13 ayrı grup olarak sınıflandırılmıştır(66). ETDRS sınıflamasında lezyonların şiddetine göre diyabetik retinopatinin ilerleme riski de belirlenmiştir Bu sınıflamanın da kullanılması zor olduğu için günümüzde kullandığımız ve 2003 yılında oluşturulan Uluslararası Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Makula Ödemi Ağırlık Ölçeği oluşturulmuştur(67).

Bu sınıflamaya göre:

1. Diyabetik Retinopati yok
2. Hafif dereceli Nonproliferatif DRP
 - a. Sadece mikroanevrizma varlığı
3. Orta dereceli Nonproliferatif DRP
 - a. Mikroanevrizmalar
 - b. Yumuşak eksudalar
 - c. Hemorajiler
 - d. Venöz boncuklanma
 - e. İntraretinal mikroadeniyopatiler
4. Ağır dereceli Nonproliferatif DRP
 - a. Dört kadranda 20'den fazla intraretinal hemorajiler
 - b. 2 veya daha fazla kadranda venöz boncuklanma
 - c. 1 veya daha fazla kadranda intraretinal mikrovasküler anomaliler
 - d. Proliferatif DRP bulgularının olmaması
Yukarıdaki bulgulardan herhangi birinin varlığı
5. Proliferatif DRP
Aşağıdaki bulgulardan herhangi birinin varlığı
 - a. Neovaskülarizasyon
 - b. Vitre içi kanama
 - c. Preretinal kanama

2.4.3.1. Non Proliferatif Diyabetik Retinopati

Lezyonların ağırlığına göre hafif, orta, ağır ve şiddetli olmak üzere klinik olarak dört alt grup içinde değerlendirilir (Çizelge 2.1.).

Çizelge 2.1. : DRP sınıflaması

“Background” DRP	Preproliferatif DRP	Proliferatif DRP
Hafif NPDRP	Ağır NPDRP	Erken PDRP
Orta NPDRP	Şiddetli NPDRP	Yüksek Riskli PDRP

DRP: Diyabetik retinopati, NPDRP: Nonproliferatif diyabetik retinopati, PDRP: Proliferatif diyabetik retinopati.

a) Hafif Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati (NPDRP): Retinopatinin en erken seviyesidir. Arka kutupta en az bir mikroanevrizma bulunmalıdır. Dağınık halde hemoraji ve mikroanevrizmalar vardır. Baska herhangi bir diyabetik lezyon izlenmez. 1 yılda PDRP gelisme riski % 5’tir. 5 yılda yüksek riskli PDRP gelisme riski % 15’dir(68-69).

b)Orta Evre Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati (NPDRP): Mikroanevrizmalar olsun ya da olmasın yaygın retinal hemorajiler ile karakterizedir. Yumuşak eksudalar venöz boncuklanmalar (VB) ve İntraretinal mikroanjiyopatiler (IRMA) hafif derecede bulunabilir. 1 yılda PDRP gelisme riski % 12-27’dir. 5 yılda yüksek riskli PDRP gelisme riski % 33’dür. 12 ay aralıklarla güvenle takip edilebilirler. Eger klinik olarak anlamlı maküler ödem varsa (KAMÖ) fokal lazer tedavisi önerilir(68-69).

c)Ağır Evre Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati (NPDRP): Hemorajiler, mikroanevrizmalar, IRMA’lar ve venöz boncuklanmaların şiddetini dikkate alarak aşağıdaki lezyonlardan herhangi birisi ile karakterizedir:

-4, 2, 1 kuralı vardır.

-Dört kadranda hemoraji veya mikroanevrizma

-En az iki kadranda venöz boncuklanma

-En az bir kadranda IRMA

1 yılda PDRP gelisme riski % 52’dir.

5 yılda yüksek riskli PDRP gelisme riski % 60’tır. 2-4 ay ara ile izlenirler. KAMÖ varlığında laser fotokoagülasyon yapılır. Klinik olarak anlamlı olmayan maküler ödemde panretinal laser fotokoagülasyona hazırlık amacıyla fokal laser fotokoagülasyon yapılabilir(68-69).

d) Şiddetli Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati (NPDRP): Ağır NPDRP bulgularının en az iki tanesi olmalıdır. Neovaskülarizasyon henüz gelişmemiştir. 1 yılda PDR gelisme riski % 75’dir. 2-3 ay ara ile izlenir. Panretinal laser fotokoagülasyon düşünülebilir. Maküler ödem (KAMÖ olmasa da), olası

panretinal fotokoagülasyon öncesi hazırlık olarak tedavi gerektirebilir. KAMÖ fokal tedavi gerektirir(68-69).

2.4.3.2. Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDRP)

Retina yüzeyinde ve/veya optik disk üzerinde yeni damar oluşumu ve birlikte fibröz doku proliferasyonu görülmesi ile karakterizedir. Proliferatif retinopati ayrıca rubeozis iridis ya da iris yüzeyi ve ön kamara açısında yeni damar oluşumlarını da kapsar. Preretinal veya vitreus hemorajisi olabilir. PDRP'nin ana klinik bulgularından olan neovaskülarizasyonlar retina yüzeyinde özellikle temporal kadranda ve optik disk üzerinde yerleşirler. PDRP tanısı koyabilmek için retina yüzeyinde ve/veya optik disk üzerinde yeni damar oluşumunun ve birlikte fibröz doku proliferasyonunun olması şarttır(38). PDRP diyabetik popülasyonunun yaklaşık % 5- 10 unda görülür. Otuz yıllık diyabetik olguların yaklaşık % 60'ında PDRP mevcuttur. Ağır NPDRP'si olan olgular PDRP gelişme riski en yüksek olgulardır. PDRP Klinik olarak iki dönemde incelenir (Çizelge 2.2.).

a)Hafif-Orta Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDRP): Retinal neovaskülarizasyonlar ve minimal fibröz doku proliferasyonu ile karakterizedir. Hafif PDRP'li olguların 5 yılda yüksek riskli PDRP gelişme riski % 75'tir. Tedavide Panretinal laser fotokoagülasyon uygulanabilmektedir(68-69).

b)Yüksek Riskli PDRP: Aşağıdaki bulgulardan en az birinin varlığıyla karakterizedir;

1-1/4-1/3 disk çapından daha büyük optik disk neovaskülarizasyonu

2-1/4-1/3 disk çapından küçük veya eşit optik disk neovaskülarizasyonu ile birlikte preretinal hemoraji veya intravitreal hemoraji

3-1/2 disk çapından büyük neovaskülarizasyon optik disk neovaskülarizasyonu ile birlikte preretinal hemoraji veya intravitreal hemoraji Panretinal laser fotokoagülasyon yapılır(68-69).

Çizelge 2.2. : Diyabetik retinopatinin klinik bulguları.

Nonproliferatif	Proliferatif DRP	İleri Dönem Diyabetik Göz
Mikroanevrizma	Neovaskülarizasyon	Retina dekolmanı
Hemoraji • Mum alevi • Noktasal	Disk	Rubeozis iridis
İRMA	Retina	Neovasküler Glokom
Sert eksuda	Fibröz Proliferasyon	
Yumuşak eksuda	Disk	
Venöz değişiklik • Dilatasyon • Boğumlanma	Retina	
Arterial tıkanma	Hemoraji	
	Preretinal	
	Vitreus içi	

2.4.4. Nonproliferatif Diyabetik Retinopatiyi Oluşturan Lezyonlar

2.4.4.1. Mikroanevrizmalar

Nonproliferatif DRP ilk klinik bulgusudur. Oftalmoskopik muayenede küçük yuvarlak derin yerleşimli kırmızı noktalar olarak görülür. Mikroanevrizmalar, perisitlerin kaybı ile oluşmaktadır. Perisit kaybı; kapiller tonusun bozulması kontraktıl yapı kaybı ve buna bağlı olarak zayıf bölgelerden anevrizma gelişimi şeklinde oluşur. Genellikle Kapiller venöz ucunda gelişir. Kanamalarla ile karışabilir bunların ayırt edilmesinde Floresein anjiyografi (FFA) önemlidir. FFA'da Mikroanevrizmalar boyanırken kanamalar blokaja bağlı olarak hipofloresan görülür.

2.4.4.2. Hemorajiler

Hemorajiler mikroanevrizma rüptürüne bağlı gelişir. Sıklıkla dış pleksiform ya da iç nükleer tabakaya yerleşirler. Kırmızı yuvarlak şelillidir. Sinir lifi tabakasına yerleşenler yani daha yüzeysel olanlar mum alevi şeklinde görülür. Daha derin yerleşimliler hemorajik retinal infaktlar sonucu oluşur daha koyu

renklidirler. FFA ‘de hipofloresan görülür. Bu kanamalar 6 hafta ile 4 ay arasında rezorbe olur(70).

2.4.4.3. Eksudalar

Sert eksudalar sarı-beyaz renkte, keskin sınırlı, lipid/lipoprotein birikimleridir. Dilate kapiller ve mikroanevrizmalardan lipoprotein kaçağına bağlı olarak oluşmaktadır. Dış pleksiform tabakaya yerleşir. Eksudatif özellikteki sıvının aköz içeriği emilir ve geriye dış pleksiform tabakasında geç emilen lipid birikimi görülür. Oftalmoskopik muayenede sarımsı görülür. Sert eksudalar birleşerek halkasal bir görünüm almaktadır buna sirsine retinopati denilir. Kendiliğinden veya lazer tedavisi sonucu rezorbe olurlar. Kronik olarak sert eksudalar sert plaklara dönüşerek diskiform tip skar oluştururlar(38). Yumuşak eksudalar, terminal retinal arteriollerdeki fokal iskemi sonucu sinir liflerinde oluşan mikroinfarktlardır. Oluşan infarktlar sinir liflerinde aksoplazmik akımın retrograd olarak durmasına neden olur. Akımın durması organeller mitokondri ve enzimatik veziküllerin birikmesine neden olur. Bundan dolayı retinada atılmış pamuk görünümü mevcuttur. Ortalama 6 haftada sinir lifi ve ganglion hücre kaybına bağlı atrofik bir alan bırakarak iyileşirler.

2.4.4.4. Venöz boncuklanmalar

Diyabette görülen venöz bozukluklar; venlerde boncuklanma, halka oluşumu, kılıflanma, ven civarında eksudasyon ve ven tıkanıklıklarıdır. Venöz boncuklanma ven duvarında incelmeye birlikte olan fokal venöz genişleme alanlarıdır. Retinal iskemin arttığından gösterelelerinden biridir.

2.4.4.5. İntraretinal mikrovasküler anormallikler (İRMA)

İRMA retinal arteriol ile retinal venül arasındaki anormal şant damarlarıdır. İRMA’lar özellikle retinal kapiller perfüzyonun bozulduğu bölgelerde ortaya çıkar. Yeni damar oluşumu yoktur. Var olan damarların endotel proliferasyonu sonrasında nonperfüze alanlara doğru şant oluşumudur. Bu şantlar sayesinde zaten iskemik olan retina daha da iskemi durumu artacak ve neovaskülarizasyon gelişebilecektir(71). Çok sayıda İRMA varlığı NPDRP’nin şiddetli dönemini ve kısa sürede hafif neovaskülarizasyon (NV) başlayacağını gösterir. Neovasküler ile İRMA karışabilmektedir. İRMA’ların yapısı biraz daha büyüktür, mutlaka intraretinal yerleşimlidir ve FFA’da göllenme görülmez.

2.5. Makula Ödemi

Foveayı çevreleyen ve ganglion hücre katının birden fazla nükleus katmanına sahip olduğu bölge makuladır. Makula, üst ve alt temporal retinal damar arkı içerisinde yer almaktadır. Horizontal çapı 5.5 mm kadardır. Fovea makulanın

merkezinde bulunur ve gözün optik aksındadır. Fovea optik sinir başından ortalama 4 mm temporal ve 0.8 mm aşağıda yer alan yaklaşık 1.5 mm çapındaki bölgedir. Bu bölgede retina kalınlığı 0.25 mm kadardır ve iç retina yüzeyi incelmeye bağlı olarak konkavdır. Foveanın merkezinde 0,35'mmlik alana foveola denir, burada retina kalınlığı 0.15 mm'ye kadar inmiştir Kırmızı-yeşil konilerin dış segmentleri hariç hücrelidir. Mavi koniler ve kapillerler bulunmaz (28,29). Retina, plazmadan 'kan-retina bariyeri' denilen ve anatomik olarak 2 yerde lokalize sıkı-bağlantılar ile ayrılmıştır;

- Retina vasküler endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar: İç Kan – Retina Bariyeri
- Retina pigment epiteli hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar: Dış Kan – Retina Bariyeri

Bu bariyerler, retinanın işlevlerini sürdürebileceği ortamın devamlılığını sağlamaktadırlar(72).

2.5.1. Makula Ödeminin Epidemiyolojisi

Diyabetik olgularda makuler ödem sıklığı % 1-5,7 arasındadır. DRP'li olgularda prevalansı % 10'dur. DMÖ diyabetin süresiyle ve şiddetiyle doğru orantılıdır. 20 yılda prevalans % 25'e yükselmektedir. DRP ilerledikçe makula ödemi insidansı artar(20). Başlanıç NPDRP olan hastalarda en önemli görme kaybı nedeni makula ödemedir. Başlanıç NPDRP'li olgularda görme kaybının 80'inden sorumludur. DRP ve DMÖ epidemiyolojisi hakkında en önemli bilgileri veren "Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy" (WESDR)'ye göre 15 yıllık bilinen DM'yi takiben DMÖ prevalansı Tip I DM'de yaklaşık % 20, insulin kullanan Tip II DM'li hastalarda % 25, insulin kullanmayan Tip II DM'li hastalarda ise % 14 olarak bildirilmiştir(36). 5 yıldan az diyabeti olan ve 30 yaş altı hastalarda DMÖ riski sıfıra yakinken diyabetin süresi 20 yılı geçmiş ise bu oran % 29'a çıkmaktadır. 5 yıldan az diyabeti olan ve 30 yaş üstü hastalarda DMÖ sıklığı % 3 iken, diyabetin süresi 20 yıldan fazla ise bu oran sıklık % 29'lara çıkmaktadır(73). DMÖ'nün gelişiminde diyabetin süresi, glisemik kontrol, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, mikroalbuminuri, proteinuri, hamilelik, plazma interleukin-6 düzeyi gibi sistemik faktörler ayrıca diyabetik retinopatinin evresi ve posterior vitre dekolmanının gelişmemiş olması gibi oküler faktörler etkilidir. Genç diyabetik hastalarda makula ödemi ortalama diyabet tanısından 9 yıl sonra ortaya çıkarken yaşlı hastalarda daha erken yıllarda ortaya çıkabilir ve genç hastalara oranla daha fazla görme kaybına neden olur. Böyle olmasındaki faktörler hipertansiyon, diyastolik kan basıncı yüksekliği, hiperlipidemi, renal hastalık, proteinüri'dir(74-75). HbA1c değerindeki her % 1'lik artış makuler ödem riskini 1,44 kat arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur(76).

2.5.2. Makula Ödeminin Fizyopatolojisi

Ekstraselüler boşluk retinanın toplam hacminin küçük bir kısmını oluşturmaktadır. Bu durumun devamını sağlayan, elektrolit ve büyük moleküllerin aktif olarak kana verilmesini sağlayan retina pigment epitelyum hücreleridir. İç ya da dış retinal bariyerin bozulması durumunda plazma proteinleri ekstraselüler alana geçerek hacmi genişletir. Makula bölgesinde, gangliyon hücre katmanı kaybolur ve makula incedir. Makuladan sıvı Emilimi zayıf damarlanması nedeniyle zordur. Makulada dış pleksiform ve iç nükleer katlar arasında sıvı birikir. Sonuçta, makulaya yerleşik olarak oluşan retina ödemi makula ödemi denir(77). Kan-retina bariyerlerinin bozulmasına yol açan mekanizmalar (33-35) şunlardır(78-79):

2.5.2.1. Metabolik faktörler

Glukoz metabolizmasındaki değişiklikler sonucu gelişen reaktif metabolitler hücre hasar oluşturur ve sonuç olarak iç kan-retina bariyerinin bozulur. Anormal kapillerlerde ya da fokal mikroanevrizmalardan sıvı sızarak DMÖ'yü oluşturur. Bazı yazarlara göre, bu olgularda retina pigment epitelinden de sızıntı olabileceğini göstermişler ve dış kan retina bariyerinin rolünü tartışmaya açmışlardır(80).

2.5.2.2. İskemik Faktörler

Bir retinal ven ya da ven dal tıkanıklığı sonucunda özellikle iç nükleer katmandan VEGF üretimi başta olmak üzere birçok inflamatuvar mediatör salınımı oluşur. Özellikle VEGF'ler kapiller endotelinin sıkı bağlantılarını etkileyerek iç kan kan-retina bariyerini bozar. Sonuç olarak da makula ödemi gelişir(81). Koroidin iskemik hastalıklarında ise, koroidal nonperfüzyon sonucu retina pigment epiteli hasarına, yani dış kan-retina bariyerinin bozulmasına bağlı olarak, makula ödemi oluşur. Retina ven tıkanıklıkları, hipertansiyon (HT), gebelik toksemisi, Coats hastalığı, kollajen vasküler hastalıklar, koroid tümörleri gibi hastalıklarda görülen makula ödeminde bu mekanizmanın rolü vardır

2.5.2.3. Mekanik Faktörler

Epiretinal membran, retina kapillerlerinde çekinti yaparak mekanik yolla iç kan- retina bariyerini bozar. Afakik makula ödeminde de, vitreomaküler traksiyonun aynı nedenle makula ödeminde neden olabileceği bilinmektedir.

2.5.2.4. Hidrostatik Faktörler

İntavasküler basıncın artmasına neden olan hipertansiyon gibi ya da göz içi hidrostatik basıncın düşmesi olarak tanımlanan hipotonide olduğu gibi hem iç hem de dış kan-retina bariyerlerinin bozulmasına ve makula ödemeine yol açar.

2.5.2.5. Enflamatuvar Faktörler

İnflamatuvar mediyatörler, serbest radikaller ve prostaglandinlerin artması durumunda perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu olur ve iç kan-retina bariyeri bozulur. Afakik ve psodofakik kistoid makula ödemi, pars planitis, Behcet hastalığı, Harada hastalığı, vitrektomi ve travma sonrası makula ödemlerinde bu mekanizmanın rolü büyüktür.

2.5.2.6. Herediter Faktörler

Retinis pigmentosa, otozomal dominant kistoid makula ödemi, X'e bağlı juvenil retinoskizis ve goldman- favre gibi herediter hastalıklarda, nedeni tam bilinmeyen perifoveal retina kapillerlerinden ve retina pigment epitelinden sızma olmaktadır.

2.5.2.7. Toksik Faktörler

Topikal epinefrin, latanoprost ve nikotinik asit gibi ilaçlar afak hastalarda iç kan-retina bariyerini bozmak suretiyle makular ödeme yol açabileceği bildirilmiştir.

2.5.3. Diyabetik Makulopati

Diyabetli hastalarda görme kaybının en sık nedenlerinden biri Diyabetik Makulopati'dir. Diyabetik makulopati retinopatinin hemen her safhasında ortaya çıkabilir ve nonproliferatif evredeki görme kayıpların % 80'inden sorumludur. Diyabetik makulopati Diyabetik Makuler Ödem ve Diyabetik Maküler İskemi olarak iki farklı antiteyi içerir(82-83).

2.5.3.1. Diyabetik Makuler İskemi

Diyabetli gözlerde perifoveal alandaki kapillerlerin tıkanması sonucunda foveal avasküler zonda genişleme ve/veya düzensizlikler ile karakterize makulopatiye "maküler iskemi" ya da "iskemik makulopati" denir. İskemiyle beraber dilate olan kapiller ve mikroanevrizmadan kaynaklanan sızıntılar sonucu diffüz ödem gelişimi veya var olan ödemde artış görülebilir. Klinikte fokal DMÖ'den ayırt edilemez. Tanısı sadece FFA ile koyulabilir. Ödem çoğu kez

makulanın temporaline yerleşir. Erken dönemde semptom vermez. FAZ'ın 1000 mikrometre çapından daha büyük olduğu hastalarda görme keskinliğinde azalma görülebilir. Maküler iskemi'li gözlerde görme keskinliği genellikle düşüktür ve prognoz kötüdür(82-83).

2.5.4. Diyabetik Makula Ödeminde Sınıflama

DMÖ tipinin tanımlanmasında günümüze kadar çeşitli sınıflamalar yapılmış olmakla birlikte halen tam olarak sınıflandırılmayan ve açıkta kalan durumlar söz konusudur. Sınıflandırma tanıyı kolaylaştırmak, uygun tedaviyi ve prognozu belirlemek ve tedavi takibini yapabilmek amacıyla gereklidir. Günümüzde DMÖ için geçerli iki sınıflama mevcuttur. Bunlardan biri halen pek çok çalışmada kullanılmakta olan "Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR-net)" tarafından yapılmış olan ve Optik Kohorence Tomografi (OKT) bulgularına dayanan "makula merkezini tutan tehdit eden" ya da "makula merkezini tutmayan" DMÖ şeklindeki sınıflamadır(84-85). Diğer sınıflama ise DMÖ'nün klinik ve bulguları ve FFA verilerine dayanan Diyabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışma Grubu (ETDRS) tarafından yapılmış olan, FOKAL, DİFFÜZ ve MİKST TİP DMÖ şeklinde olan sınıflamadır(83-86).

2.5.4.1. OKT bulgularına göre:

A) Makula merkezini tutan ya da tehdit eden DMÖ: Aşağıdaki OKT bulgularının herhangi birinin varlığında makula merkezini tutan ya da tehdit eden DMÖ terimi kullanılır. Bu bulguların olmaması durumunda ise makula merkezini tutmayan DMÖ'den bahsedilir.

- Makula merkezinde 250 mikrona eşit veya daha fazla kalınlaşma,
- Makula merkezinin 500 mikron çevresinde ödem,
- Makula merkezinin 500 mikron çevresinde lipid ile birlikte ödem veya makula merkezinin bir disk çapı çevresindeki bir alanda kendisi bir disk alanı ya da daha büyük bir alanı kaplayan ödem(85).

B) Makula merkezini tutmayan DMÖ

2.5.4.2. Klinik ve FFA bulgularına göre:

A) Fokal DMÖ: Makula merkezinden itibaren bir disk çapı (1500 mikron) uzaklıktaki bir alanda yer alan, herhangi bir retina kalınlaşması ya da sert eksuda varlığı fokal diyabetik makula ödemi olarak adlandırılır. Retina kalınlaşmasının lokalize olması ile diffüz formdan ayrılır. Fokal makula ödemi genellikle, mikroanevrizmalardan ve dilate kapillerlerden kaynaklanır; yani iç kan-retina bariyerinin yıkılması sonucu ortaya çıkar(87). Bu sızıntıların sıvı komponentleri zamanla rezorbe olur ve içindeki lipid ve lipoprotein deriveleri retinanın iç ve dış pleksiform

tabakalarında birikir. Bu birikimlerden zamanla sert eksuda depozitleri meydana gelir. Fokal ödem alanı çevrede normal alanlarla çevrilidir. Bazen ödem bulunmayan alanlardan sert eksudalarla ayrılır. Sert eksudalar genellikle kaynak aldıkları mikroanevrizmalar etrafında halkalar oluşturur. Bu sert eksudalar daire şeklinde dizilirlerse sirsine retinopati oluşur. Lipoprotein kristalleri bazen fotoreseptörler tabakasına doğru yayılır. Lipoprotein kristallerinin fotoreseptörler tabakasına yayıldığı olgularda prognoz iyi değildir. Uzun süre fotoreseptörler tabakası arasında birikmiş olarak kalan lipoprotein kristalleri fotoreseptörler tabakasında fibrozise yol açar ki, bu olgularda prognoz en kötüdür(88). Diyabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışma Grubu (ETDRS) tarafından fokal ödemin şiddet ve düzeyini belirlemek ve tedavi kriterlerini saptamak için 1987'de Klinik Anlamlı Makula Ödemi (KAMÖ) terimi tanımlanmıştır(82,83,86).

KAMÖ için kriterler:

- a) Makula merkezli 500 mikronluk alan içinde herhangi bir retinal kalınlaşma,
- b) Makula merkezli 500 mikronluk alan içinde sert eksuda ve komşuluğunda retinal kalınlaşma
- c) Makula merkezli bir disk çaplı alan içinde en az 1 disk çapı genişliğinde retinal kalınlaşma.

B) Diffüz DMÖ: Makula merkezini, yani foveal avasküler zonun da içine alan, iki veya daha fazla disk çapı büyüklükteki retina kalınlaşmaları diffüz diyabetik makula ödemi olarak adlandırılır. Diffüz DMÖ patogeneğinde kontrolsüz hiperglisemi, renal yetmezlik, yüksek diyastolik kan basıncı gibi sistemik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Retina kapillerindeki iç kan-retina bariyerinin ve retina pigment epitel hücreleri arasındaki dış kan-retina bariyerinin bozulması sonucu oluşur. Bu tip ödemde sızıntılar genellikle mikroanevrizmalar, dilate kapillerler ve ek olarak retina içi mikrovasküler anormalliklerden (İRMA) kaynaklanır. Özellikle gençlerde posterior hyaloid membranın kalınlaşması, tanjansiyel traksiyonu, veya parsiyel posterior vitreus dekolmanı gibi vitreomaküler yüzey anomalileri de diffüz DMÖ'den tek başlarına sorumlu olabilecekleri gibi onun şiddetini de arttırabilir(82,83,86,89).

Diffüz DMÖ özellikleri

- Genellikle bilateral ve simetrik.
- Kendiliğinden gerilemezler tedavi gerekir.
- Sert eksudalar görülmez çünkü sert eksudaya neden olan lipoproteinler iç kan retina bariyeri nedeniyle bariyerden geçemezler.
- Retinanın dış pleksiform katında (Henle katı) biriken sıvının buradaki sinir liflerinin oblik gidişi nedeniyle potansiyel boşluklarda birikmesi sonucunda kistoid bir görünüm ortaya çıkabilir.
- Anjiyografide retinal damarların genişliğinin arttığı ve interkapiller boşluğun genişlediği görülür.

- C) Mikst Tip DMÖ: DMÖ'lü hastalarda hem fokal hemde diffüz DMÖ bir arada bulunabilir. Sık olarak karşılaşılan bu duruma mikst tip DMÖ olarak isimlendirilir.

Diyabetik makula ödeminde erken teşhis ve tedavi ile görmede iyileşme ve stabilizasyon sağlanabilir.

2.5.5. Makula Değerlendirmesinde Kullanılan Tanı Yöntemleri

DMÖ tanısının konulması ve tedavi belirlenmesi için stereoskopik fundus muayenesi ve fundus fotoğrafları kullanılır. Diyabetik makulopatinin tanısı, tedavisi için ilk yöntem iyi bir fundus muayenesidir. Bu aşamada biyomikroskopide kontakt veya nonkontakt lensler ile retina kalınlaşması, sert eksudaların takibi ve iskemik alanların bulunması önemlidir. FFA ise diyabetik makulopatinin sınıflanması ve sızıntı kaynaklarının kesin şekilde tanımlanmasını sağlar.

2.5.5.1 Floresein Anjiyografi (FFA)

Makula ödemi tanısı, tedavi planlanması ve takibinde klinikte en çok kullanılan yardımcı tanı yöntemi olan FFA oldukça yararlı bilgiler verir. Novonty ve Alvis 1960 yılında ilk defa sodyum flöresein retinal anjiyografiyi kullanmasıyla dünyada oftalmolojik hastalıkların tanısında öncelikli olarak kullanılmaya başlanan arka segment görüntüleme yöntemi olmuştur(90). Özellikle bu yöntem retinal ve koroidal dolaşımdaki klinik ve patolojik durumların tanısında belirgin yol gösterici bir yöntemdir. Normal retinal damarlar floresein moleküllerinin ekstrasvasküler alana geçişine izin vermezken, floresein kaçaklarının görüldüğü alanlar anormal vasküler permeabilite olduğunu gösterir. DMÖ'de FFA'da görülebilecek ilk bulgu venlerin etrafında gelişen mikroanevrizma divertikülleridir(91). Retinopati ilerledikçe bu divertikül gelişimi arterler etrafında da gelişir ve kapiller yatakda dilatasyon eşlik eder. FFA'de mikroanevrizmalar geç dönemde soluklaşan hiperfloresans şeklinde görülür. Kanamalar ise hipofloresans şeklindeki koyu alanlar olarak görülür. Kapillerin tıkanığı bölgeler ise iskemiye bağlı boyanmamış retinal alanlar olarak izlenir. İRMA perfüzyon bozukluğu alanları komşuluğunda sızdırmayan anormal yapıda damarlar olarak görülür. Retinal ve/veya optik disk neovaskülarizasyonları ise geç dönemde yoğun sızıntı gösteren anormal yapıda damarlardır. Diyabetik makular ödem iki çeşit olabilir; retinovasküler (fokal, diffüz ve kistoid) ve traksiyonel şekilde(92). Retinal ven ve kapillerlerdeki dilatasyonun fazla olması erken fazlarda belirginken geç fazlarda makulada sızıntıya bağlı hiperfloresan görüntüye daha sonra ise geç fazda radyal yayılım gösteren patelloid yapıda kistoid makular ödeme yol açabilir. FFA tedavi planlaması içinde yardımcı olup, geç fazlarda çekilen görüntülerle retina kalınlığı ile kaçakların seviyesini ve lokalizasyonunu tahmin etmede faydalıdır. FAZ'ın normal çapı 300-500 mikron arasındayken bu alanın genişliğinin 1000 mikrona kadar ulaşması görme kaybını artırır. FFA'de

KAMÖ de fokal sızıntılara yönelik planlanan lazer tedavisinde, doğru yerlere uygulanacak fotokoagulasyon açısından yararlı olacaktır. Aynı zamanda uygulanan tedavinin doğruluğu, yeterliliği ve sonucun değerlendirilmesinde yararlı olmaktadır. FFA'nın güvenli bir uygulama olmasına rağmen bazı riskleri mevcuttur. Yapılan bir çalışmada % 10'luk flöresein bağlı yan etkiler hastaların % 1,1'inde görülmüştür ve en sık olarak bulantı, kusma saptanmıştır. Bu çalışmada ciddi yan etkiler (bronkospazm, laringeal ödem, kardiyovasküler kollaps, ölüm) görülme de, bunlar da FFA'nın yan etkileri olduğu bilinmektedir. Sistemik hipertansiyon, diyabet varlığı, alerji öyküsü ve ilacı hızlı uygulamak FFA işlemine bağlı yan etki riskini arttırabilecek faktörlerdir(93-95).

2.5.5.2. Optik Koherens Tomografi (OKT)

Optik Koherens Tomografi (OKT) retinal kalınlaşmayı objektif ve duyarlı bir şekilde ortaya koyan yeni geliştirilmiş bir tekniktir. OKT DMÖ'nün tanı, takibi ve tedavisinde tek başına önemli bir yöntemdir(96). OKT'ye göre 1999 yılında ilk sınıflama yapılmıştır(97). Retina yapılarından yansıyan ışığı yakalayarak ışık mikroskopundaki histolojik kesitler ile karşılaştırılabilen retinanın yatay kesitlerini oluşturur. Klinik çalışmalar ile retina kalınlığı ile görme keskinliği arasında orta derece bir korelasyon olduğu gösterilmiştir.

DMÖ'deki OKT bulguları:

- Preretinal (vitreomaküler traksiyonlar ve epiretinal membranlar),
- İntraretinal (kistoid makula ödemi, kistoid dejenerasyon, sert eksüdalar),
- Subretinal (seröz makula dekolmanı, subretinal fibrozis ve sert eksüdalar) olarak 3 ayrı bölümde incelenebilir.

DMÖ ile vitreomaküler traksiyon veya epiretinal membranın birlikte oluşu, OKT'de gösterildiği takdirde tedavi yöntemi cerrahidir. Bir başka önemli nokta ise kistoid makula ödemi ile kistoid dejenerasyon arasındaki farkın görüntülenememesidir. Kistoid makula ödemi uzun sürdüğünde boşluklar arasındaki septalar arçalanmakta ve boşluklar birbiriyle birleşerek kistoid dejenerasyonu oluşturmaktadır. OKT, ayrıca sert eksüdaların retina katlarındaki yeri ve gerilemesinin takibi açısından da önemli bilgiler vermektedir .

Bir başka sınıflama olan OKT bulguları temelinde DMÖ sınıflandırılmasında:

- Yaygın retinal kalınlaşma
- Kistoid ödem
- Subretinal ödem
- Vitreomakular yüzey değişimlerine bağlı ödem

Yaygın retinal kalınlaşma makula bölgesinde retinanın sünger şeklinde şişmesi sonucu oluşur. Kistoid ödem makula merkezinde başlayan ufak kistik boşluklar şeklinde kendini gösterir. Zamanla kistoid boşluklar sayı ve hacim olarak artarak retinanın içindeki katmanları tamamen kapsayan bir görünüm oluşturabilir. Subretinal ödem sensöryel retina ile pigment epiteli arasındaki

yansıtıcılığı düşük veya hiç olmayan sıvı birikmesidir. Tek başına olduğu gibi diğer ödem tipleriyle birlikte görülebilir. Vitreomakular yüzey sorunlarından arka hyaloid ve iç limitan membran kalınlaşması makula alanında ve Fovea çukurluğunda düzleşmeye yol açar.

Sınıflandırmalar sonrası yapılan çalışmalara göre intravitreal bevacizumab, triamsinolon veya fokal lazere en iyi cevap diffüz tip DMÖ'dür. Başka bir çalışmada ise Anti- VEGF tedaviye en iyi cevap veren grup kistoid makula ödemi olarak bildirilmiştir(98). Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR-Net)'nin yaptığı çalışmada, santral foveal kalınlık ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği arasındaki ilişkinin orta seviyede olduğu tespit edilmiştir. DMÖ'li hastalar değerlendirildiğinde en sık karşılaşılan ödem tipi kistoid makula ödemi ve diffüz retinal kalınlaşmanın birlikte gözleendiği formdur(99-101). OKT'de hafif-orta non proliferatif diyabetik retinopatide süngerimsi kalınlaşma daha fazla görülürken, şiddetli non-proliferatif diyabetik retinopatide ve proliferatif diyabetik retinopatide seröz foveal dekolman ve vitreofoveal traksiyon daha sık görülmektedir(102).

2.6. Diyabetik Makula Ödeminde Tedavi

2.6.1. Sistemik Hastalığın Kontrolü

DMÖ, DRP'li hastalarda en sık görme azalması nedenidir. DMÖ tedavilerinin etkinliklerinin artırılması için tedavi öncesinde;

- Kan şekeri regüle edilmeli,
- HbA1c seviyesi normale düşürülmelidir.
- Yoğun sert eksudalarla gelişen eksudatif makülopatilerde kan lipid seviyesi kontrol edilmelidir.
- Diffüz DMÖ'lü olgularda gerekli sistemik kontroller sağlanmadan yapılacak LFK tedavisi yeterli olmayabilir.

Bu nedenle renal yetersizlik, hipertansiyon, kalp yetersizliği ve pre-eklamps gibi hastalıklar tedavi edilmelidir(103-106). Sistemik hastalık kontrol altına alındıktan sonra diğer tedavi yöntemleri kullanılır. Son dönemlerde ortaya çıkan yeni moleküler tedavi yöntemlerinin, lazer fotokoagülasyona oranla daha iyi bir seçenek ve/veya öncelik sunabileceğini gösteren karşılaştırmalı çalışmalar mevcuttur(107-108).

2.6.2. Lazer Fotokoagülasyon

Lazer fotokoagülasyonunun (LFK) tam etki mekanizması bilinmemektedir. Bir teoriye göre laserin oksijen tüketen fotoreseptörlerde oluşturduğu hasarın rol oynadığı düşünülmektedir. LFK sırasında hücre ölümü ve skatrizasyon geliştirmektedir. Koryokapillaristen retina dış tabakalarına diffüze olan oksijen, lazer skarı yoluyla iç retinaya geçmekte ve iç retina hipoksisini

azaltmaktadır(109). Başka bir çalışmada DMÖ'lü gözlerde yapılan lazer öncesi ve sonrasında arteriol ve venül dallarının çapları ölçülmüş, arteriol dallarında çok anlamlı bir daralma tespit edilmiştir. Bunun sonucunda yazarlar lazer tedavisi sonrasında artmış retina oksijenasyonunun otoregulator vazokonstriksiyona yol açarak DMÖ'yü azalttığını ileri sürmüşlerdir(110). Bir diğer teori ise RPE'nin oluşan hasara verdiği yanıttır. Lazer fotokoagülasyonunun etkisi ile RPE ve endotel hücrelerinde proliferasyon olur, kan retina bariyeri tamir edilir(79). DMÖ'de fotokoagülasyon tedavisinin faydalı olduğunu bildiren çok sayıda çalışma mevcuttur. KAMÖ'de, makula merkezinin tehdit altında olduğu olgularda ve diffüz DMÖ'de LFK endikasyonu vardır. Grid ve Fokal olmak üzere uygulanması iki tiptir.

Yapılan çalışmalar sonucunda ETDRS'ye göre tedavi kriterleri:

- Klinik olarak anlamlı olmayan DMÖ'ler tedavi edilmeksizin izlenir. FAZ merkezine 500 µ'dan uzak lezyonlarda izleme esnasında DMÖ artarsa ya da santrale doğru ilerleme olursa LFK yapılır.
- KAMÖ'de santral tutulum varsa zaman kaybetmeden LFK uygulanır. LFK uygulanmayanlarda 3 yıl içinde 2 sıra görme kaybı oranı % 35-45'tir.
- Eğer santral tutulum söz konusu değilse LFK kararı aşağıdaki durumlara dikkat edilerek verilmelidir.
 - o Lezyon FAZ merkezine 500 µ'dan uzaksa (FAZ merkezinden 1 disk çapı mesafeye kadar alanda en az bir disk çapında retina kalınlaşması) LFK kararı verilir. Ancak acil değildir.
 - o Kalınlaşma FAZ merkezinden 300-500 µ mesafede olunca LFK perifoveal kapiller halkayı tahrip etme riski taşır. Bu nedenle, GK 0.5'in altındaysa ve kalan görmeyi tahrip etmeyecekse LFK uygulanır. Aksi halde takip edilir. Takip esnasında, eğer görme daha azalır ya da, ödemde artış görülürse LFK kararı verilir.
- IRMA ve Mikroanevrizma (MA)'lardan diffüz sızıntı alanları gelişirse,
- Makulada FAZ dışında kapiller kaybı gösteren alanlar gelişirse, LFK kararı verilir. LFK kararı verilen olgulara fokal (direk), grid veya kombine (fokal+grid) tedavi protokollerinden biri uygulanır.

Eğer gerekirse scatter LFK, grid LFK ile kombine edilebilir. Eğer yüksek risk karakteri göstermeyen DRP, KAMÖ ile birlikte ise grid veya fokal tedavi ile başlamalı, hatta sonra periferik LFK yapılmalıdır. Eğer yüksek risk karakterli DRP varsa makulaya LFK uygulanmalı, aynı seansta nazal kadrandan başlayarak periferik tedaviye geçilmelidir. Çünkü periferik tedaviler makülopatiyi şiddetlendirir.

İskemiden kaynaklanan makülopatilerin tedavisinde ciddi güçlükler görülür. FFA'da geniş kapiller kayıplarının bulunuşu iskemiyi işaret eder. İskemiden kaynaklanan bir ödem varsa, görme kaybının ne oranda ödemden ne oranda iskemiden kaynaklandığı bilinemez. FAZ çapı 1000 µ'u bulmadıkça bu bölgedeki iske mi görmeyi ileri derecede bozmaz. Bu gibi olgularda LFK uygulanıp uygulanmaması geniş tartışmalara yol açmıştır. Neticede LFK'nın yararlı

olacağına karar verilmiştir. Ancak görme prognozunun iyi olmadığı konusunda hastalar uyarılmalıdır.

2.6.2.1. Fokal lazer

Makula merkezinden 500 ile 3000 mikron arasında yer alan fokal lezyonların tedavisinde uygulanır.

ETDRS'ye göre bu fokal floresein sızıntısına yol açan lezyonlar:

- Mikroanevrizmalar (MA),
- İRMA,
- Kısa kapiller segmentler fokal lezyonlar olarak belirtilmektedir.

Tedavinin amacı MA'ları kapatarak, kaçakları engellemektir. Uygulama esnasında 50-100 µm'lik spotlar ve 0.05-0.1 sn'lik atışlar kullanılır. Amaçlanan MA'ların beyazlaşması veya koyulaşmasıdır. Tedavi merkeze doğru uzanım gösteren retinal kalınlaşma ya da sert eksudayla ilişkili makula merkezinden 3000 mikronun dışındaki lezyonlara uygulanır. Sert eksuda merkezindeki MA'ların tedavisinden yaklaşık 3-6 ay sonra sert eksuda ve ödemin tamamen çözüldüğü görülebilir(111). Diffüz maküler ödemli gözlere yapılan fokal lazer fotokoagülasyon sonrasında görme keskinliği kaybı oranının azaldığı, ancak hastaların çok azında görme keskinliğinde artış olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda 2. yıl sonunda görme keskinliği aynı kalan veya iki ve daha fazla satır artışı olanların oranı % 90 ve % 60, kontrol grubunda ise % 57 ve % 37 olarak bulunmuştur(112).

2.6.2.2. Grid Laser Fotokoagülasyon

Diffüz makula ödeminde uygulanır. Argon yeşil, kripton red, sarı ve kırmızı dye lazer kullanılabilir. Amaç yapılan termal hasarla koroidden retina dokusuna oksijen diffüzyonunu sağlamaktır. Hafif güçte etkiye sebep olacak bir şiddette, 50-200 mikron çapta, 0,05-0,5 saniye boyunca retina pigment epitelinde hafif beyazlanma olacak şekilde uygulanmaktadır. makula merkezindeki 500 mikron alana ve optik disk komşuluğundaki 500 mikron alana uygulanmaz. Fakat papillomakular demet bölgesine uygulanabilir. Grid lazer makula merkezinden 2 disk çap uzaklığa ya da mevcut panretinal lazer sınırına kadar uzanabilir. Grid tedavi uygulanan alan içerisindeki fokal sızıntı bölgeleri fokal lazer tedavisi protokolüne göre tedavi edilmesi gerekmektedir. Diffüz makula ödeminde grid lazerin etkinliği birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir. Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, grid lazer uyguladıkları 302 gözün 3 yıllık takibinde, % 60,9 gözde görme keskinliğinin korunduğunu % 14,5 gözde ise görme keskinliğinin iyileştiğini belirtmişlerdir(113). Bu konuda yapılan en büyük çalışma ETDRS çalışmasıdır(86) Bu çalışmada hafif-orta dereceli NPDRP'li ve diffüz makula ödemli gözlere grid lazer fotokoagülasyon uygulanmıştır. 2 yıllık takip sonunda % 16 oranında görme keskinliğinde bir sıra ve daha fazla artış olduğu, % 77 gözde görme keskinliğinin değişmediği, % 7'sinde ise kötüleştiği bildirilmiştir. Yapılan diğer çalışmalarda da tedavi sonrasında gözlerin % 68 ve % 94'ünde makula ödeminin düzeldiği fakat % 24.6'sında tedaviye rağmen görme keskinliğinde üç veya daha fazla sıra kaybı olduğunu bildirilmiştir.

Lazer fotokoagülasyon sonucu oluşan yanıklara bağlı retina pigment epitelinde yıkım apoptozis oluşabilmektedir. Bunlar makula bölgesinde görme keskinliği üzerinde etkiye sebep olabilir. Bunlardan birisi lazer izlerinin genişlemesine bağlı görme keskinliğinde azalmadır.

Lazer tedavisi sonrası görmenin çok artmaması ve tedaviye rağmen gerilemeyen makula ödemi sonucunda yeni arayışlar ortaya çıkmıştır. Sonuç olarak yeni tedaviler tek başına veya lazerle kombine şekilde kullanılmaya başlanmıştır.

2.6.3. Protein Kinaz-C İnhibitörleri (PK-C İnhibitörleri)

Protein kinaz C (PKC), kompleks enzim grubudur ve birçok izoformu mevcuttur. Diyabetik retinopati patogeneğinde beta izoformu sorumludur. Oluşan doku hipoksisi nedeniyle PKC aktivasyonu ile vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) artışı meydana gelir. Histolojik olarak bazal membranda kalınlaşma ve damar geçirgenliğinde artış oluşur. VEGF'nin bu etkileri PKC izoformlarınca gerçekleştirilir.

Ruboksitaurin (RBX); PKC beta izoenzimine selektif inhibisyon yapan bir ajandır ve son yıllarda yapılan güncel çalışmalar ile etkinliği konusunda araştırmalar devam etmektedir. Yapılan Faz 1 klinik çalışmalarda diyabete bağlı retinal kan akımı bozukluklarında düzelme saptanmıştır(114). Yapılan bir çalışmada diyabetik makula ödemi olan 41 hastaya 4. ve 16. aylarda 32 mg/g RBX veya 18 ay süreyle plasebo uygulanmıştır. 30 hasta (42 göz) RBX grubu, 11 hasta (13 göz) plasebo grubu olarak gruplandırılmıştır. Vitroz florometri ile 3,12 ve 18. aylarda retinadan damar sızıntısı ölçümü yapılmış ve RBX tedavisi ile retinal vasküler sızıntıda % 30 azalma tespit edilmiştir(115). Diğer ikinci bir PKC inhibitörü olan PKC412, diyabetik retinopati tedavisi ve diğer endikasyonlar için halen geliştirilme dönemindedir.

2.6.4. Diyabetik Makulopatide Anti-VEGF Tedavi

Dünya genelinde 2013 yılında ortalama 382 milyon olan diyabetik hasta sayısının 2035'te yaklaşık % 50 artarak 592 milyona ulaşması beklenmektedir(116). TURDEP II çalışmasına göre ülkemizde yaklaşık 6.5 milyon diyabet hastası vardır(117). Diyabetli hastalarda DRP sıklığı % 30'lara ulaşmaktadır(118). Diyabetin süresi ve insülin kullanımının süresi uzadıkça makular ödem riski artmaktadır. İsveç'te yapılan çalışmada makular ödemin yıllık insidansı % 2,3 olarak belirtilmiştir(119). Ülkemizde yapılan araştırmada diyabetik hastalarda klinik olarak anlamlı diyabetik makular ödem sıklığı % 3,9 bulunmuştur(120). DMÖ oluşumunda en önemli faktör kan retina bariyerinin (KRB) bütünlüğünün bozulmasıdır ve bu durumdan hem iç kan retina bariyeri, hem de dış kan retina bariyeri etkilenmektedir. KRB bozulması ve vasküler geçirgenlik artışıyla retinal ödem oluşur. VEGF'inde uyarılmasıyla da yeni damar

oluşumu indüklenmektedir. VEGF ilk kez 1983'te izole edilerek, vasküler permeabilite faktörü olarak tanımlanmıştır. 46 kDa homodimer bir glikoproteindir. Retinal endotel hücrelerinde, diğer endotel hücrelerine göre daha yüksek sayıda VEGF reseptörü vardır. VEGF aynı zamanda makrofajlar ve monositler için kemoatraktan olarak görev yapmatadır. Bu hücrelerden proenflamatuar moleküller salgılar ve vasküler permabiliteyi artırır. VEGF damar geçirgenliğini histaminden 50.000 kat daha güçlü arttırmaktadır. VEGF-A RPE'den hipoksiye yanıt olarak salgılanmaktadır(121). DMÖ hastalarında VEGF ile beraber ICAM-1, IL-6 gibi inflamatuvar faktörlerin arttığı ve Pigment Epitel Kaynaklı Faktörün (PEDF) azaldığı gösterilmiştir. VEGF ve ICAM-1 makula ödem şiddetiyle korale olduğu bulunmuştur(122). Diyabetik makula ödemi tedavisinde kullanılan anti-VEGF ajanlar: Pegaptanib Na, Bevacizumab, Ranibizumab ve Aflibercept'tir.

2.6.4.1. Pegaptanib Sodyum (Macugen-Eyeteck-Pfizer)

Pegaptanib 28 nükleotidli RNA aptameridir ve VEGF 164 ve 165 isoformlarına çok yüksek bir bağlanma kapasitesi göstermektedir. Aptamerler; spesifik bir şekilde kıvrılmış olan ve ekstrasellüler hedeflere çok yüksek bir affinite ile bağlanan, antikor şeklinde hareket eden kimyasal olarak sentezlenmiş oligonükleotidlerdir. Vitreus içindeki yarı ömrünü arttırmak için 2 tane polietilen glikol grubu eklenmiştir. VEGF 165'in patolojik neovaskülarizasyondaki yeri önemlidir ve bu bilgiler ile geliştirilmiştir. VEGF 165 izoformuna çok yüksek bir affinite ve spesifisite ile bağlanır ve izoformun reseptörlerine bağlanmasını önler. Eksudatif tip YBMD için endikasyonu vardır ancak DMÖ'de de denenmektedir. Macugen Diyabetik Retinopati Çalışması, doz saptama ve klinik olarak anlamlı diffüz makula ödemi nedeni ile 3 doz yapılmış olan pegaptanib uygulamasının değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır. 0.3 mg olarak intravitreal olarak uygulanan hastalarda sham grubuna göre görme keskinliğinde ve santral retinal kalınlıkta anlamlı farklılık saptanmıştır. Görme keskinliği artışı pegaptanib grubunda ortalama 4,7 harf iken, kontrol grubunda, bu -0,4 harf olarak saptanmış, 10 harf ve daha fazla kazanım sağlayan hasta sayısı ise gruplar arasında % 34 ve % 10 olarak saptanmıştır. Santral retinal kalınlık açısından da 68 mikron azalma ile 3,7 mikron azalma anlamlı bulunmuştur. Ayrıca pegaptinip grubunda ek fotokoagülasyon tedavisine ihtiyaçta azalma tespit edilmiştir(123-124).

2.6.4.2. Ranibizumab (Lucentis-Genentech-Novartis)

Lucentis, VEGF'in bütün izoformları için spesifik bir rekombinan insan monoklonal antikor fragmanıdır. Vitreus yarı ömrü 3.2 gün olup molekül ağırlığının düşük (48.000 D) olması sebebiyle retina katlarına geçebilmektedir. Tüm VEGF-A izoformlarını inhibe edebilir. Uygulanma dozu İntravitreal 0,5 mg/0,05 ml şeklindedir. Faz 1 ve 2 çalışmalarda 6 ay boyunca ayda 2 mg'a kadar dozlarda verilmesi güvenilir ve etkili bulunmuştur. Yapılan tek merkezli pilot çalışmada DMÖ'ü olan 10 gözün 5'ine 0.3 mg, 5'ine 0.5 mg şeklinde üç enjeksiyon uygulanmıştır. Sistemik yan etki saptanmamış, ancak 5 hastada hafif-

orta dereceli oküler inflamasyon görülmüştür. READ-2, RESOLVE, RESTORE, RIDE/RISE ve DRCR.net ranibizumab ile yapılan kapsamlı çalışmalarıdır.

READ-2 çalışması, ranibizumab monoterapinin, tek başına lazer ile ve ranibizumab + lazer kombinasyonu ile karşılaştırılması amacı ile yapılmıştır. Çalışmaya 126 hasta alınmış ve birincil sonlanım noktası, 6 aydaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK) değeri ile ilk baştaki EDGK arasındaki değişimi değerlendirmek olmuştur. Çalışmada 3 grup oluşturulmuştur. Birinci gruba başlangıç, 1, 3 ve 5. aylarda 0,5 mg ranibizumab uygulanmış, ikinci gruba başlangıçta ve 3. Ayda fokal grid lazer tedavisi uygulanmış ve üçüncü gruba da 0,5 mg ranibizumab ve fokal/grid lazer çalışma başlangıcında ve 3. ayda uygulanmıştır. 6. ayda EDGK değişimi birinci grupta +7,24 harf ($p=0,01$), ikinci grupta -0,43 harf ve üçüncü grupta +3,8 harf olmuştur(125). Çalışmanın 6. ayından sonra tüm gruplar için PRN (pro re nata) ranibizumab tedavisine geçilmiştir. İkinci yıl sonuçlarına göre birinci gruptaki harf kazanımları korunurken (+7,7 harf) ikinci grupta +5,1 harf ve üçüncü grupta +6,8 harf kazanımı olmuştur(126). Çalışmaya devam etmeyi kabul eden hastalarda ranibizumab monoterapisi ile 2. yıl görme keskinliği 7,2 harften 3. yıl 10,3 harfe yükselmiştir. Santral retinal kalınlık ise, 2. yılda 352 μm 'dan, 3. yılda 282 μm 'ye düşmüştür. Buna karşılık, ikinci yıl sonuçları ile 3. yıl sonuçları arasındaki fark, lazer monoterapi grubunda -1,6 harf ve -36 μm , kombine grupta ise +2 harf ve -24 μm olarak saptanmıştır. Bu çalışmada tek başına ranibizumab'ın, lazer ve lazer + ranibizumab enjeksiyonuna göre daha üstün olduğu gösterilmiştir. Ancak lazer kombinasyonunun Ranibizumab gereksinimi azalttığı da belirlenmiştir(125-127).

RESOLVE çalışması foveayı etkileyen DMÖ'de ranibizumabın etkinlik ve güvenilirliğini saptamak için yapılmış kontrollü faz II çalışmasıdır. 151 hasta çalışma kapsamına alınmış ve 3 gruba ayrılmıştır. Birinci grup 0,3 mg ranibizumab, ikinci grup 0,5 mg ranibizumab ve üçüncü grup sham enjeksiyon tedavisi almıştır. Gruplar ilk 3 enjeksiyondan sonra PRN (pro re nata) olarak devam etmiştir. Birinci aydan itibaren ranibizumab dozu başlangıcın 2 kat dozuna çıkarılmıştır. İlk 3 aydan sonra lazer tedavisine izin verilmiştir. Onikinci ayda başlangıca göre EDGK ranibizumab ile 10,3 harf artarken sham grubunda 1,4 harf azalmıştır($p<0,0001$). Sham grubunda lazer tedavi oranı daha yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak ranibizumab monoterapisinin etkinliği ve güvenilirliği gösterilmiş olup çok az hastada lazer eklenmesinin gerektiği anlaşılmıştır(128).

RESTORE çalışması 345 hasta dahil edilen faz III çalışmadır. Hastalar Ranibizumab + sham lazer, ranibizumab + lazer ve sham enjeksiyon + lazer olarak 3 gruba ayrılmıştır. Ranibizumab enjeksiyonu 3 enjeksiyonu takiben PNR (pro re nata) olarak devam edilmiş. Lazer tedavinin birinci gününde uygulanmıştır. Sham lazer alan hastalar aktif lazer almamışlardır. Çalışmanın birincil sonlanım noktası olarak 1. aydan 12. aya kadar başlangıca göre görme keskinliği değişimi belirlenmiştir. Tek başına ranibizumab veya ranibizumab + lazer grupları primer sonlanım noktasında lazer monoterapiye göre anlamlı üstünlük sağlamıştır ($p<0,0001$). On ikinci ayda ≥ 15 harf kazanımı olan olgular, ranibizumab monoterapisi grubunda % 22,6, kombine grupta % 22,9, lazer monoterapisinde ise % 8,2 bulunmuştur. Santral retinal kalınlık değişiminde

ranibizumab ve ranibizumab + lazer grupları (-118 ve -128 mikrometre) lazer monoterapi grubuna göre (-61 mikrometre) anlamlı fark sağlamıştır. 12. ayda başlangıca göre ranibizumab kolunda 6,8, ranibizumab + lazer grubunda 6,4 harf ve lazer grubunda 0,9 harf kazanımı sağlanmıştır. Hasta alt grupları incelendiğinde başlangıç görme keskinliği ne kadar düşükse veya retinal kalınlığı ne kadar fazlaysa, kazanılan görme keskinliğinin o kadar fazla olduğu görülmüştür. İlk yıl ortalama ranibizumab enjeksiyonları 6,8-7 düzeyinde olmuş ranibizumab ve lazer + ranibizumab grupları arasında enjeksiyon sayısında anlamlı fark olmamıştır. Bu çalışma ile tek başına veya lazer ile kombine ranibizumab tedavisinin görme keskinliğini artırma ve korumada lazer monoterapisine üstünlüğü gösterilmiştir(129).

RESTORE çalışmasının 12 aylık primer sonlanım noktası 24 aylık uzatma şeklinde 2 çalışması yayınlanmıştır. Uzatma periyodunda tüm hastalar ranibizumab 0,5 mg PRN ile tedavi edilmiştir. ETDRS kriterlerine göre gerektiğinde lazer tedavisi de uygulanmıştır. Birinci yılda sağlanan santral retinal kalınlıklar ranibizumab gruplarında korunmuş, ilk yıl sadece lazer alan hastalarda da ranibizumab başlandığı için olsa gerek, ikinci yılın sonunda diğer iki gruba benzer SRK düzeylerine ulaşılmıştır. İkinci yılda enjeksiyon sayıları ortalama 3,9-3,5'e gerilemiştir. 2. Yıl ranibizumab almaya başlayan hastalara da ortalama 4,1 enjeksiyon uygulanmıştır. Çalışmanın bu evresi, ranibizumab monoterapisinin üstünlüğünü göstermiştir. Ayrıca lazer tedavisi ile takip edilen grupta ikinci yılda başlanan ranibizumab'ın hem lazer gereksinimini çok azalttığı hem de görmeye çok önemli avantaj sağladığını ortaya koymuştur(130).

RESTORE çalışmasının 36 aylık sonuçlarında ise Ranibizumab gruplarında 3 yıl boyunca ortalama 13,5-14,2 enjeksiyonla çalışma periyodu tamamlanmıştır. Ortalama görme kazanımları başlangıca göre, ranibizumab grubunda +8,0 harf, ranibizumab + lazer grubunda +6,7 harf ve sonradan ranibizumab başlanan lazer grubunda ise +6 harf olarak saptanmış, santral retina kalınlığı azalması ise sırasıyla, 142, 145 ve 142 mikron olmuştur. İlk 12. aydan sonraki toplam enjeksiyon sayısı ise yine sırası ile ortalama (mean), 6,8, 6,0 ve 6,5 olmuş, zaten bunun ortalama 4,1'i ikinci yıla ait enjeksiyonlar olduğundan 3. yıla 2 ila 2,8 enjeksiyon kalmış görünmektedir. Sham/ranibizumab kolundaki görme kazanımları 24. Ayda baştan beri ranibizumab alan hastaların ancak % 75'i kadar olmuştur. Benzer görme kazanımları ancak 36. Ayda sağlanabilmiştir. Başlangıçta ranibizumab alan hastaların tedaviye yanıtının daha hızlı olduğu sonucuna varılmıştır.

Sonuç olarak 3 yıllık RESTORE çalışması, diyabetik makular ödem ranibizumab gruplarının ortalama 13-14 dolayındaki enjeksiyonla en az 6-8 harf kazanımı sağladığı gösterilmiştir(131).

RISE ve RIDE çalışmaları, sham kontrollü faz III ve üç kollu (sham, 0,3 mg ve 0,5 mg) çalışmalardır. Primer sonlanım noktası 24. ayda başlangıca göre ≥ 15 harf kazanımı olan hasta oranı olarak belirlenmiştir. RESTORE çalışmasından farkı olarak ranibizumab enjeksiyonları protokol boyunca devam etmiştir. RIDE çalışmasının 24. ay sonuçlarına göre, 15 harften fazla görme

kazanımı olan hasta oranı, sham grubunda % 18,1 iken, 0,3 mg grubunda % 44,8, 0,5 mg. grubunda ise % 39,2 olmuştur. Aynı rakamlar RISE çalışmasında sırası ile % 12,3, % 33,6 ve % 45,7 olarak saptanmıştır. Gruplar arası santral retinal kalınlık farklı anlamlı bulunmuştur. Ranibizumab gruplarında birinci haftadan itibaren hızla gerileyen santral retinal kalınlık değerleri 24. ayda başlangıca göre 250 mikrondan fazla azalmıştır. Aynı dönem için sham kollarındaki azalma ise 12- 133 mikrometre olarak bulunmuş. Ranibizumab kullanan hastalarda daha az proliferatif DRP ile vitreus kanaması görülmüş ve daha az lazer gereksinimi olmuştur(132).

Çalışmanın 24-36 ay sonuçlarında sham grubundaki hastaların da aylık 0,5 mg ranibizumab ile tedavi alabilmelerine izin verilmiştir. Ranibizumab grubunda 36. ayda 14,2-10,6 harf kazanımı olurken sham/ranibizumab kolunda başlangıca göre ortalama 4,3-4,7 harf kazanımı sağlanabilmiştir. 36. ay sonuçlarına göre 15 harften fazla görme artışı, RIDE çalışmasında sham/ranibizumab grubunda % 19,2, 0,3 mg grubunda % 36,8 ve 0,5 mg grubunda % 40,2 saptanmış olup, RISE’da ise aynı rakamlar sırası ile % 22, % 51,2 ve % 41,6 olmuştur. 24 aydan sonra ranibizumab başlanan hastaların 36. aydaki görme keskinliği skorları baştan beri ranibizumab alan hastaların ilk 12 aylık skorlarından düşük olmuştur. Enjeksiyon sayıları aynı sayıda yapıldığı için bu yönlü bir çıkarım yapılmamıştır. Bu çalışmanın da 3 yıllık sonuçlarına bakılacak olursa, ranibizumab uygulaması ile 3 yıllık dönem sonunda hastaların % 36-51’lik bir bölümünde 15 harften daha yüksek bir kazanımla görme korunabilmektedir(133).

DRCR.net protokol I çalışması lazer monoterapisine karşı triamsinolon ve ranibizumab’ın lazerle kombinasyonunu olarak tasarlanmıştır. 4 grup oluşturulmuştur. Birincil sonlanım noktası olarak başlangıca göre birinci yılda EDGK değişimi belirlenmiştir. Lazer monoterapi, ranibizumab + erken lazer ve triamsinolon + lazer olarak oluşturulan 3 grup tedavi başlangıcından itibaren lazer tedavisi alırken, Ranibizumab + geç lazer kolunda hastalara ilk 24 hafta sadece ranibizumab, sonra gerekli görülürse de ek olarak lazer ilave edilmiştir. Birinci yılsonunda ranibizumab grubunda yaklaşık 9 harf, triamsinolon grubunda 4 harf ve lazer monoterapi grubunda 3 harf kazanım olmuştur. İkinci yıl ranibizumab+ geç lazer grubunda 10 harf, ranibizumab + erken lazer grubunda 7 harf, lazer monoterapi grubunda 2 harf kazanım olmuş, triamsinolon + erken lazer kolunda başlangıca göre ortalamada harf kazanımı olmamıştır.

Sonuç olarak ranibizumab kolları lazer monoterapiye karşı, lazer monoterapi grubu da triamsinolon + lazer koluna üstünlük sağlamıştır. DRCR.net çalışmasının ilk 2 yıllık sonuçları, ranibizumab ve lazerin kombine uygulandığı iki protokolün lazer monoterapisi ve steroid + lazere karşı üstünlüğünü göstermiştir(134) 3. yılda sadece iki ranibizumab grubundaki hastalar ile devam edilmiştir. Ranibizumab + geç lazer kolunda 3. yılsonunda ortalama 10 harflik kazanıma karşılık ranibizumab + erken lazer kolunda yaklaşık 7 harflik kazanım elde edilmiştir. Retinal kalınlıklar incelendiğinde ranibizumab + erken lazer ve ranibizumab + geç lazer ile zorunlu enjeksiyonların bittiği 16.haftadan 156. haftaya kadar sırasıyla ortalama 158 mikron ve 157 mikronluk bir inceleme

sağlanabilmiştir. Görme keskinliğindeki anlamlı farklılık hastaların OKT verilerine yansımamıştır(134).

Ranibizumab tedavisinde hastadan hastaya değişen tedavi gereksinimleri olduğu görülmüştür. PRN rejimi hastalık aktivitesine göre tedavi olasılığı sağlanmıştır. Ancak aylık sabit visit gerekmektedir. Tedavi et ve uzat (treat&extend) rejimi her takip visitinde tedavi yapılan ancak tedavi aralıklarının giderek açılmasının hedeflendiği bir rejimdir. DMÖ için bu alanda başlatılan RETAIN çalışmasında 0,5 mg tedavi et ve uzat +laser, ranibizumab 0,5 mg tedavi et ve uzat son olarakda ranibizumab 0,5 mg PRN olmak üzere 3 kola 372 hasta alınmıştır. Tedavi et ve uzat kollarındaki hastaların görme stabilizasyonu sağlandıktan sonra tedavi ve takip aralıkları kademeli olarak 1 aydan 3 aya kadar çıkarılabilmektedir. Eğer görme keskinliğinde azalma olursa tedavi aralıkları tekrar 1 aya düşürülmüştür. Bu çalışma ile tedavi et ve uzat rejimlerinin PRN rejimine göre farklılık saptanmamıştır(135).

2.6.4.3. Bevacizumab(Altuzan, Avastin-Roche)

Avastin, VEGF'nin tüm izoformlarına karşı etkili insan monoklonal antikorudur. Faz III çalışması olmamasına rağmen tüm dünyada "off label" olarak kullanılmaktadır. Retinanın tüm katlarını geçebilmektedir, ancak % 1.9-4.4 oranında tromboemboli riski bulunmaktadır. Metastatik kolorektal kanserlerin intravenöz tedavisinde kullanılmıştır ve bu amaçla FDA onayı almış ilk anti VEGF'dir. VEGF-A'nın tüm izoformlarına etki etmektedir. Olağan intravitreal uygulama dozu 1,25 mg/0,05 ml olarak belirtilir.

Intravitreal bevacizumab endikasyonları:

- YBMD'ye bağlı subretinal neovasküler membran,
- Proliferatif DRP,
- DMÖ,
- İris neovaskülerizasyonu,
- Psödotakik kistoid makula ödemi
- Neovasküler glokom
- Vitrektomi sonrası repleksiyon ve tekrar kanamadan korunmaktır(136-139).

Bevacizumab ile lazerin etkinliğinin karşılaştırıldığı BOLT çalışması yayınlanmıştır. Yayınların 12 ve 24 aylık sonuçları bildirilmiştir. Görme keskinliği 20/40 ila 20/320 arasında olup klinik olarak anlamlı makula ödemi olan 80 hastanın 80 gözünün dahil edildiği, tek merkezde gerçekleştirilmiş randomize klinik bir çalışmadır.

12 ayın sonunda bevacizumab kolunda en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ortalama 5,6 ve medyan 8 harf kazanım olmuş, lazerle ise 4,6 harf ortalama ve 0,5 harf medyan kayıp olmuştur. Santral retinal kalınlık bevacizumab grubunda 507 mikrondan 378 mikrona, lazer grubunda 481 mikrondan 413 mikrona gerilemiştir(140). 24 aylık sonuçlarında ise bevacizumab uygulanan grupta 8,6

harf kazanım saptanmışken, makular lazer uygulanan grupta ortalama 0,5 harf kayıp olmuştur. Bevacizumab grubunda hastaların % 49'unda 10 veya daha fazla harf artışı, % 32'sinde 15 harf kazanımı olmuştur, bu oranlar lazer grubunda sırası ile % 7 ve % 4 olarak saptanmıştır. Santral retinal kalınlıkta azalma bevacizumab grubunda ortalama 146 mikron iken, lazer grubunda 118 mikron olarak saptanmıştır. 24 ayın sonunda medyan 13 bevacizumab enjeksiyonu ve 4 lazer tedavisi uygulanmıştır(107).

Haritoğlu ve arkadaşları DMÖ'lü 51 göze 1.25 mg bevacizumab içeren 0.05 ml enjeksiyon uygulamışlar ve 6 haftalık izlemde % 29'unda, 12 haftalık izlemde ise % 26'sında en az 3 sıralık görme artışı elde etmişlerdir. Ortalama Santral makula kalınlığında'da GK ile ilişkili anlamlı azalma saptanmıştır. İntravitreal bevacizumab'ın fotokoagülasyon, İVTA, vitrektomi gibi tedavilere cevap vermeyen diffüz DMÖ'sü olan gözlerde faydalı olduğu bildirilmiştir.

Scott ve arkadaşları DMÖ'de bevacizumab'ın kısa dönemde etkili olduğunu göstermişlerdir. En geniş retrospektif serilerden biri 6 ülkeden 6 merkezin dahil olduğu 1,25 veya 2,5 mg intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun yapıldığı ve hastaların 6 aylık takip sonuçlarının bildirildiği bir çalışmadır. Hastalara tek doz, iki doz veya üç doz intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulanmış, kısa dönem sonuçları etkin olarak bildirilmiştir. Daha sonra aynı grubun diffüz makula ödemi için bildirdiği 24 aylık sonuçlara göre ortalama enjeksiyon sayısı 5,8 görme keskinliği, OKT ve FFA sonuçları stabil veya iyileşmiş olarak bulunmuştur. Yine bu çalışmaya göre 1,25 veya 2,5 mg dozları arasında farklılık yoktur.(141-143).

2.6.4.4. Aflibercept

Yeni bir anti- VEGF madde olan Aflibercept insan İmmünglobülin G1(IgG1) Fc parçası ile insan VEGF reseptör-1 ve VEGF reseptör-2'nin (VEGFR1 ve VEGFR2) anahtar parçalarından oluşan 115 kDa'lık bir rekombinant füzyon proteindir. Aynı zamanda plasental büyüme faktör 'ün (PIGF) de reseptörlerine bağlanmasını inhibe ederek anti-anjiyojenik etkinlik gösterir. VEGF dimerlerini kapalı gibi yakalar. Önerilen doz 2 mg'dır ve ilk 3 ay boyunca aylık, ardından her iki ayda bir tek doz şeklinde uygulanır.

DA VINCI (DME And VEGF Trap-Eye: INvestigation of Clinical Impact) Çalışması: diyabetik makula ödeminde intravitreal aflibercept etkinliğinin değerlendirildiği faz II çalışmadır. Hastalar 5 gruba ayrılmıştır. Birinci grup 4 haftalık ara ile 0,5 mg aflibercept (0.5q4), ikinci gruba 4 hafta ara ile 2,0 mg aflibercept (2q4), üçüncü gruba 3 ay boyunca aylık ve ardından 8 hafta aralıklı 2 mg aflibercept (2q8), dördüncü gruba 3 ay boyunca aylık, ardından PRN 2 mg aflibercept (2PRN), beşinci grup lazer fotokoagülasyon uygulanan gruptur. 0.5q4 grubunda ortalama 5,6 enjeksiyon sonrası ETDRS eşeli ile +8,6 harf, 2q4 grubunda ortalama 5,5 enjeksiyon sonrası +11,4 harf, 2q8 grubunda ortalama 3,8 enjeksiyon sonrası +8,5 harf, 2 PRN grubunda ortalama 4,4 enjeksiyon sonrası 10,3 harf ve lazer grubunda 1,7 ortalama seans sonrası +2,5 harf kazanımı olmuştur.

DA VINCI çalışmasının 52 haftalık sonuçlarına göre 0.5q4 grubunda 11,0, 2q4 grubunda 13,1, 2q8 grubunda 9,7, 2 PRN grubunda 12,0 harf kazanımı olmuş ve lazer grubunda 1,3 harf kaybı gözlenmiştir. ETDRS ile düzeltilmiş en iyi görme keskinliğinde 15 harf ve üzeri kazanım birinci grupta % 40,9, ikinci grupta % 45,5, üçüncü grupta % 23,8, dördüncü grupta % 42,2 ve lazer grubunda % 11,4 olarak saptanmıştır. Ortalama santral retinal kalınlık azalması birinci grupta 165,4 mikron, ikinci grupta 227,4 mikron, üçüncü grupta 187,8 mikron, dördüncü grupta 180,3 mikron ve lazer grubunda 58,4 mikron olmuştur. İlaça bağlı lokal yan etki olarak subkonjonktival hemoraji, ağrı, hiperemi, artmış göz içi basıncı gözlenmiş olup sistemik yan etkiler olarak da hipertansiyon, bulantı ve konjestif kalp yetmezliği izlenmiştir(144).

VIVID-DME çalışmasında 406 ve VISTA DME çalışmasında da 466 DMÖ hastası alınmıştır. Çalışmaya alınma kriteri ETDRS'ye göre EİGK 20/40 ile 20/320 arası olarak belirlenmiş ve 3 ayrı kola bölünmüştür. Birinci grup ayda 2mg aflibercept +sham lazer, ikinci grup aylık 5 başlangıç dozunu takiben 2 ayda bir 2 mg aflibercept+ sham lazer, 3. Grup ise lazer tedavisi + sham enjeksiyon olarak belirlenmiştir. 1 yıl sonunda ki sonuçlar 1. Grupta ve 2. Grupta sırasıyla 10,5 ve 10,7 harf kazanımı iken 3. Grupta 1,2 harf kazanımı olarak bulunmuştur. Santral makula kalınlığındaki değişiklik de anlamlı olarak aflibercept grubu lehine bulunmuştur(145).

Sonuç olarak DMÖ tedavisinde intravitreal aflibercept tedavisi ayda bir veya 5 enjeksiyonu takiben 2 ayda bir verildiğinde 1 yıl sonunda benzer sonuçlar ortaya çıkmıştır.

2.6.5. Steroid Tedavisi

Kapiller endotelindeki sıkı bağlantıların yoğunluğunu miktarını ve aktivitesini artırarak kapiller geçirgenliği azaltır. Bu sayede daha stabil kapillerler oluşur. Steroidler özellikle inflamasyonu başlatan fosfolipaz A2'yi inhibe eder ve lipokortin denilen proteinlerin sentezini artırır. Bu sayede lökosit kemotaksisini azaltır, biyosentezi kontrol eder ve fosfolipid membranından prostoglandinler ve lökotrienler gibi inflamatuvar hücre medyatörlerinin prokürsörleri olan arasıdonik asit salınımını inhibe ederler(146). Deneysel çalışmalarda kortikosteroidlerin, inflamatuvar sitokinlerin gen ekspresyonunu kontrol ettiği gösterilmiştir(147). Bu özellikleriyle antienflamatuvar, antiapoptotik, antiödematöz ve antianjiyojenik etkiye sahiptirler. Bu kontrol mekanizmasında VEGF, tümör nekrozis faktör (TNF- α) gibi proinflamatuvar mediatörler ve hücrelerin inhibisyonu ve antienflamatuvar mediatörlerin salınımını arttırmaktadır(148).

2.6.5.1. Peribulber ya da Subtenon Steroid Enjeksiyonları

Bu enjeksiyonlar tek başına uygulanabildikleri gibi lazer tedavisi ile kombine de uygulanabilmektedir. Retinaya yeteri dozlarda ulaşamamasına rağmen kısa dönemde görme keskinliği ve makula ödemi üzerine olumlu etkileri bildirilmiştir. İntravitreal enjeksiyonlara oranla etkileri kısıtlıdır(149-150). Ulusal Göz Enstitü'nce yapılan faz II çalışmasında orta düzey DMÖ'sü olan olgulara fokal lazer tedavisine eklenen peribulber steroid enjeksiyonun retina kalınlığını azaltmada belirgin etkisini olmadığı gösterilmiştir(151). Subtenon yaklaşım daha az invaziv bir yöntem olsada koroid ve retinal dolaşıma direkt enjeksiyon, bulbus perforasyonu, santral retinal arter oklüzyonu veya katarakt gibi nadir komplikasyonlarla karşılaşılabilir(152).

2.6.5.2. İntravitreal Triamsinolon Asetonid Uygulanması

Triamsinolon asetonid (TA) glukokortikoid ailesinden bir sentetik steroiddir. TA 10.pozisyonda sodyum muhafazası nedeniyle Hidrokortizondan 5 kat daha fazla anti-inflamatuar güce sahiptir. Suda çözünürlükleri az olduğu için etkileri uzun sürelidir. İntravitreal triamsinolon enjeksiyonu (İVTA) tedavisinde uygulanan intravitreal triamsinolon asetonid dozu değişkendir; 2mg, 4mg, 25mg'lık doz uygulamaları bildiren çalışmalar mevcuttur. Kistoid boşlukların tekrar dolması 6 hafta ile 3 ay arasında olmaktadır ve doza bağımlı değildir. Enjeksiyon tekrarı 10 hafta ile 6 ay arasında değişebilmektedir.

Lam ve arkadaşları 4 ve 8 mg dozları karşılaştırmışlar ve yüksek dozun daha fazla görsel iyileşmeye ve santral makula kalınlığında azalmaya neden olduğunu ancak daha fazla komplikasyon oluşturduğunu göstermişlerdir(153).

Gillies ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 67 göze 4 mg İVTA uygulanmış ve plesebo grubuyla görme keskinliği ile makula kalınlığı açısından karşılaştırılmıştır. 5 yıllık takip sonucunda TA grubunda % 42, plesebo grubundaysa % 32'lik 3 sıra ve daha fazla görme artışı belirtilmiştir(154).

Isaac ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 11 hastanın 22 gözüne randomize olarak 1 göze 4 mg İVTA, diğer göze 1,25 mg bevacizumab enjeksiyonu uygulanmış ve sonuçları karşılaştırılmıştır. DMÖ'de TA enjeksiyonu, bevacizumab'a göre daha etkili makuler kalınlıkta azalma sağlamış ve uzun süre devam ettiği izlenmiştir(155).

İntravitreal TA'nın komplikasyonları:

- Göz içi basınç (GİB) artışı
- Katarakt
- Psödohipopyon
- Steril Vitritis
- Endoftalmi olarak belirtilmiştir.

2.6.5.3. Deksametazon (OZURDEX) Uygulanması;

Ozurdex (Allergan, Irvine, CA, ABD) enjektabl intravitreal biyoçözünür deksametazon (700 µg) implantıdır. Özel bir aplikator ile vitreye enjekte edilir; sütür gerektirmez. Etken maddenin implanttan diffüzyon ile salınımı bifaziktir, 6. haftaya kadar yüksek dozlarda, daha sonra 6. aya kadar daha düşük dozlarda devam etmektedir. Biyo-uyumlu ve biyo-çözünürlük özelliğe sahip olup göz içerisinde CO₂ ve suya metabolize olmaktadır. Deksametazon insan perisit hücrelerinden kaynaklanan proinflamatuvar mediatörlerin potent inhibitörüdür. Deksametazon, triamsinolon ve fluocinolon'a göre trabeküler ağa daha az afinite göstermekte ve suda erime özelliği nedeni ile göz içi basıncının yükselmesi üzerine daha sınırlı bir etkiye sahiptir. Preklinik çalışmalar hücreler arası adhezyon molekülü -1 (ICAM-1) ve protein düzeyini, lökostatı ve kan-retina bariyeri bozukluğunu azalttığını göstermiştir(156). Yapılan bir çalışmada da tedavi alan ancak 90 günden fazla kalıcı DMÖ olan 315 hasta çalışmaya alınmıştır. Yüz Yetmiş İki hastaya 350 µg veya 700 µg implant uygulanmıştır. Altıncı ayın sonunda 2 sıralık görme artışı sırasıyla % 32,4 ve % 24,3 olarak bildirilmiştir(157). Başka bir çalışmada da ise kalıcı DMÖ olan 171 göz 0,7 mg veya 0,35 mg Ozurdex ile tedavi edilmiş, santral foveal kalınlıkta ve FFA'daki sızıntıda azalma ve 10 harf üzeri görme artışı 0,7 mg olan grupta daha fazla olarak saptanmıştır(3). Katarakt gelişimi açısından iki grup arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. İki grupta da GİB artışı izlenmiştir buna rağmen GİB artış oranı İVTA sonrası bildirilen oranlardan daha az saptanmıştır(3). Özellikle tedavide en zor ve dirençli grubu oluşturan vitrektomize gözlerde yapılan bir çalışmada Ozurdex'in etkili olduğu bildirilmiştir. Prospektif bir çalışma olan CHAMPLAIN'de, vitrektomize gözler dahil edilmiştir. Tedaviye dirençli DMÖ olgularında 0,7 mg implantın vasküler sızıntı ve görme düzeyinde iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir(158). Pacella ve arkadaşlarının yaptığı 20 kişilik kronik DMÖ olan bir çalışmada Ozurdex'in etkisinin 3.günden itibaren başladığı ve bu etkinin yaklaşık 3 ay kadar sürdüğü gösterilmiştir(159).

Callanan ve arkadaşlarının 2013'te yayınladığı PLACID çalışmasında; 253 DMÖ hastası çalışmaya alınmıştır. Hastalar ile sham+lazer olarak iki gruba ayrılmıştır. Birinci ve dokuzuncu ayda gruplar değerlendirildiğinde 10 harf ve üzeri görme artışı, deksametazon implant ve birinci ayda lazer grubunda anlamlı olarak fazla saptanmıştır. Ancak onikinci ayda gruplar arası belirgin fark saptanmamıştır(160).

2.6.6. Cerrahi Tedavi

Pars plana vitrektominin DMÖ'nün tedavisinde etkin rol oynayabileceği 20 yıl önce ilk kez Lewis ve arkadaşları tarafından ileri sürülmüştür(161). Kalın arka hyaloidin bulunduğu 10 DMÖ olgusunda Lewis ve arkadaşları vitrektomi ile birlikte membranı çıkartıldıklarında olguların 9'unda ödemin gerilediği gösterilmiştir. Nasrallah ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada arka vitre dekolmanı bulunan gözlerde DMÖ görülme sıklığı olmayanlara göre yarı yarıya daha az olduğunu göstermiştir(162).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina biriminde, Ocak 2014 ile Ağustos 2016 tarihleri arasında diyabetik retinopati tanısıyla takip edilen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastalara DMÖ tanısı fundus muayenesi, OKT ve FFA ile konuldu. DMÖ tanısı alan 365 olgunun 475 gözüne ait kayıtlar incelendi. Ancak takip ve/veya veri yetersizliği nedeniyle; 250 hastanın 350 gözü çalışmaya dahil edildi.

Çalışmadan çıkarılma kriterleri; yoğun media opasitesi nedeniyle fundus görüntüsü net izlenemeyenler, glokom öyküsü bulunanlar, yaş tip YBMD'si bulunanlar, son 6 ay içinde intraoküler cerrahi geçirenler, son 6 ay içerisinde diyabet nedeniyle lazer fotokoagülasyon uygulananlar ve farklı vitreoretinal hastalık öyküsü bulunanlar olarak değerlendirildi.

Tüm olguların yaş, cinsiyet, diyabete yönelik tıbbi tedavileri, daha önceki argon lazer fotokoagülasyon tedavileri incelendi ve bulgular kaydedildi.

Tüm hastalara tam oftalmolojik muayene uygulandı. İlk başvurularında ve tedavi sonrası en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (ETDRS eşeli kullanılarak) ölçüldü. Görme keskinlikleri analiz edilebilmeleri için logMAR (logarithm of the minimum angle of resolution) skoruna çevrildi. Hastaların otorefraktometre (Nidek AR600A, Nidek Co, Japan) ile refraksiyon kusurları, non-kontakt tonometre ile göz içi basınçları (Nidek NT-2000 NCT, Nidek CO., LTD., Hiroishi Gamagori, Aichi, Japan), biyomikroskopi ve indirekt oftalmoskop ile fundus muayeneleri yapıldı. Hastaların ilk başvuru anında, 1.ay, 2.ay, 3.ay ve 6.ay kontrollerinde tam oftalmolojik muayeneleri yapıldı ve OKT'leri çekildi. Hastaların ilk başvuru anında FFA'ları çekildi.

Hastaların FFA çekimi Topcon TRC-50DX Type IA retinal kamera (Topcon, Tokyo, Japan) ile yapıldı. Hastaların santral maküler kalınlık ölçümleri Spectral OCT/SLO (OTI, Toronto, Canada) ile yapıldı. OKT çekimleri "makula kalınlık haritası" programı ve 6 mm'lik fovea merkezli 6 adet radyal kesit ile yapıldı.

Hastalara FFA öncesinde kontredikasyon ve dikkat edilmesi gereken durumlar sorgulandı. Tüm hastaların bilgilendirilmiş onamı alındı. Tüm çekimler anaflaktik reaksiyona karşı önlem olarak müdahaleye hazır sağlık ekibi ve malzeme eşliğinde yapıldı. Pupil dilatasyonu için % 0,5 tropikamid damla kullanıldı. Hastalara kontrast madde olan 5 ml % 10'luk sodyum flöreseinin intravenöz olarak verildi. Enjeksiyonu takiben gözlerden prearteryel, arteryel, arteryovenöz ve venöz aşamaları ve 5. dakika görüntüleri gösteren FFA çekimleri yapıldı.

Hastalar Ranibizumab tedavisi uygulan gözler (Grup 1), Deksametazon intravitreal implant uygulanan gözler (Grup 2) ve Ranibizumab'a dirençli olgularda deksametazon intravitreal implant uygulanan gözler (Grup 3) olarak sınıflandırıldı. Grup 1 için çalışmaya alınma kriteri, en az 3 doz ranibizumab

tedavisi almış olmasıydı. Grup 2 için, en az bir doz deksametazon implant tedavi almış olmasıydı. Grup 3 için, en az 3 doz ranibizumab tedavisi almış ancak makula kalınlığı % 10 dan fazla azalmadığı ve görme keskinliğinde artış olmadığı için ranibizumaba dirençli kabul edilip deksametazon implant tedavisi almış olmasıydı.

Takip kriterleri olarak en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK), göz içi basınç değerleri (GİB), OKT ile ölçülen makula kalınlığı belirlendi. Grup 1 ve Grup 2 için EDGK, GİB, makula kalınlığı tedavi öncesi ve sonrası dönem alınırken Grup 3 için tedavi öncesi EDGK, GİB ve makula kalınlığı değerleri, Ranibizumab tedavisine dirençli kabul edildiği zamanki değerler olarak alınmış olup deksametazon implant sonrası değerlerle kıyaslanmıştır.

Çalışmanın sonucundaki başarı kriterleri; DMÖ azalması veya tamamen kaybolması, santral makuler kalınlıkta azalma ve görme keskinliğinde artış olarak değerlendirildi.

3.1. İntravitreal Enjeksiyon Tekniği

Intravitreal enjeksiyon yapılacak hastalara rutin olarak diyabete bağlı DMÖ gelişimi ve olası seyri ile ilgili bilgi verildi. Hastalar intravitreal enjeksiyonların uygulanış biçimi, beklenen etkisi ve olası komplikasyonları hakkında bilgilendirildi ve işlemin gerçekleştirilmesi için bilgilendirilmiş onam formları alındı. Tüm enjeksiyonlar ameliyathane şartlarında yapıldı. Tüm hastalara standart enjeksiyon tekniği uygulandı. Göz kapakları ve çevresi % 10' luk povidon-iyodin emdirilmiş steril gazlı bezle silindi. Topikal anestezi için proparakain hidroklorid (Alcaine®) damlatıldı. Steril kapak ekartörü yerleştirildikten sonra göz yüzeyi % 5' lik povidon- iyodin damlatılarak 3 dakika bekletildikten sonra steril dengeli tuz solüsyonuyla yıkandı. Fakik gözlerde limbustan 4 mm, psödo-fakik gözlerde limbustan 3,5 mm uzaklık pergelle işaretlendi. Giriş yeri olarak üst temporal kadran tercih edilmeye çalışıldı. 30 gauge iğne (deksametazon için kendi 22 gauge aplikatör) ile pergelle belirlenen noktadan vitreus kavitesinin merkezine doğru 0,1 ml ranibizumab/deksametazon implant enjekte edildi. Enjeksiyon sonrası iğne geri çekildikten hemen sonra ilacın veya vitreusun geri sızmasını ve konjonktiva kanamasını önlemek için enjeksiyon yerine pamuk uçlu aplikatörle kısa süreli hafif basınç uygulandı. Daha sonra indirekt oftalmoskop ile optik sinirde arteriyel pulsasyon olmadığı izlendi. Tüm hastalara 1 hafta kullanmak üzere antibiyotikli damla verildi ve ani görme azalması, ağrı, kızarıklık gibi şikayetlerin olması durumunda polikliniğimize başvurmaları konusunda hastalar uyarıldı. Hastalar ertesi gün ve 3. gün kontrole çağırılarak biyomikroskopik muayene ile enfeksiyon açısından ve göz içi basıncı yükselmesi açısından muayene edildi. Yine hastalar enjeksiyon sonrası 1. ay kontrollerinin yapılması amacıyla retina polikliniğine yönlendirildi.

3.2. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Versiyon 18.0) paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. İkili gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında Student T testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. İkili gruplar arasında oran karşılaştırmalarında Z testi kullanıldı. İki'den fazla grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi, Median test ve Jonckheere-Terpstra Test kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metodları (ortalama, standart sapma) kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik üven aralığında değerlendirildi. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.



4. BULGULAR

Bu çalışmada veriler, Ocak 2014 ile Ağustos 2016 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina biriminde takip edilen, yaşları 38 ile 90 arasında değişmekte olan, 135 (% 54,6) erkek ve 115 (% 45,4) kadın olmak üzere toplam 250 hastanın 350 gözünden elde edildi. Hastaların ortalama yaşı $62,67 \pm 8,9$ (38-90) idi. Erkeklerde ortalama yaş $62,55 \pm 9,23$ (38-90), kadınlarda ise ortalama yaş $62,81 \pm 8,68$ (44-84) olarak bulundu. E/K oranı 1,17/1 idi (Çizelge 4.1.).

Çizelge 4.1. : Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri (yaş ve cinsiyet).

Özellik	n (%)	Yaş, ort $\pm$ std
Tüm hastalar	250(% 100)	$62,67 \pm 8,9$
Cinsiyet		
Kadın	115(% 46)	$62,81 \pm 8,68$
Erkek	135(% 54)	$62,55 \pm 9,23$

DMÖ'nün gözlere göre dağılım oranı; % 33,6 (n=84) sağ göz, % 26,4 (n=66) sol göz ve % 40 (n=100) her iki göz olarak belirlenmiştir (Çizelge 4.2.).

Çizelge 4. 2. : Uygulanan tedavinin gözlere göre dağılımı

Özellik	Sayı (n)	Yüzde (%)
Sağ göz	84	% 33,6
Sol göz	66	% 26,4
Bilateral	100	% 40
Toplam	350	% 100

Uygulanan tedavilere göre grup 1'deki göz sayısı 287(% 82), grup 2'deki göz sayısı 32 (% 9,1) ve grup 3'deki göz sayısı 31 (% 8,9) olarak bulundu. (çizelge 4.3.)

Çizelge 4.3. : Uygulanan tedavi grupları ve göz sayıları

UYGULANAN TEDAVİ

	Sayı (n)	Yüzde(%)
Grup 1	287	82,0
Grup 2	32	9,1
Grup 3	31	8,9
Toplam	350	100,0

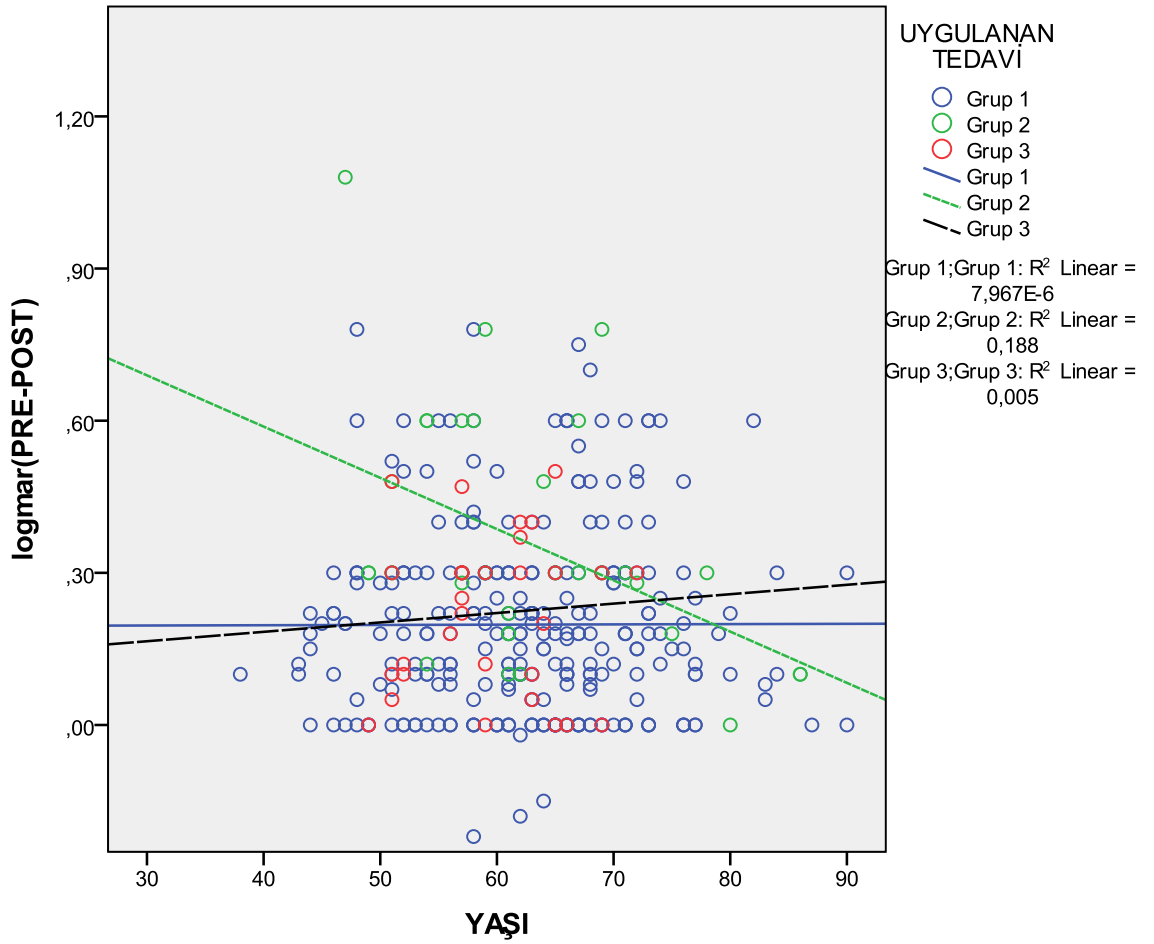
1. gruptaki olguların 96'sı kadın (123 göz), 113'ü erkek (164 göz), 2. gruptaki olguların 13'ü kadın (14 göz), 13'ü erkek (18 göz) ve 3.gruptaki olguların 9'u kadın (14 göz), 13'ü erkek (17 göz)'ti. (Çizelge 4.4.).

Çizelge 4.4. : Uygulanan tedavi grupları ve cinsiyet yüzdeleri

UYGULANAN TEDAVİ * CİNSİYET

		CİNSİYET		Toplam
		KADIN GÖZ	ERKEK GÖZ	
UYGULANAN TEDAVİ	Grup 1	123	164	287
	% Cinsiyet	42,9%	57,1%	100,0%
	Grup 2	14	18	32
	% Cinsiyet	43,8%	56,3%	100,0%
	Grup 3	14	17	31
	% Cinsiyet	45,2%	54,8%	100,0%
Toplam		152	198	350
% Cinsiyet		43,4%	56,6%	100,0%

Gruplar arasındaki yaş ortalaması 1. grupta $62,8 \pm 7,9$, 2. grupta $63,5 \pm 8,2$, 3. Grupta ise $60 \pm 7,5$ yıl olarak bulundu. Hastalara demografik özellikleri gruptaki olgular açısından yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. (sırasıyla $p=0,075$ ve $p=0,921$). 7 hastanın her iki gözüne farklı tedavi grupları uygulanmıştır. 7 hastanın sağ gözlerine grup 1 tedavi uygulanırken, sol gözlerinden 2 göze grup 2 tedavi, 5 göze de grup 3 tedavi uygulanmıştır.



Şekil 4.1. : Gruplar arası tedavi sonrası görme keskinliği değişiminin yaş ile ilişkisi

1. grupta çalışmaya 151 sağ göz, 136 sol göz dahil edilirken, 2. grupta bu oran sırasıyla 16, 16 ve 3. grupta da sırasıyla 17,14 idi. ($p=0,742$)

1.grupta 84 (% 39,6), 2. grupta 12 (% 44,4), 3. grupta 6(% 28,5) olgunun oral anti diyabetik (OAD) kullanım öyküsü mevcuttu. Gruplar arası OAD kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,250$).

Gruplar insülin kullanımı açısından da değerlendirildiğinde 1. grupta 126 (% 60,2), 2. grupta 15 (% 55,6), 3. grupta 15 (% 71,5) olgunun insülin kullanım öyküsü mevcuttu. Gruplar arası insülin kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,248$).

Gruplar lazer tedavisi açısından da değerlendirildiğinde 1. Grupta 78 göze (% 27), 2. grupta 7 göze (% 21,8), 3.grupta 11 gözün (% 35,4) göze lazer tedavisi uygulandığı görüldü. Son 6 ay içerisinde hiçbir olguya argon lazer fotokoagülasyon tedavisi yapılmadı ve hastalarda yeni argon lazer öyküsü yoktu.

Grupların lazer tedavi gereksinimi açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,384$) (Çizelge 4.5.).

Çizelge 4.5. : Çalışmaya dahil edilen bireylerin gruplar arası demografik özellikleri, tıbbi tedavileri ve istatistiksel olarak karşılaştırılması

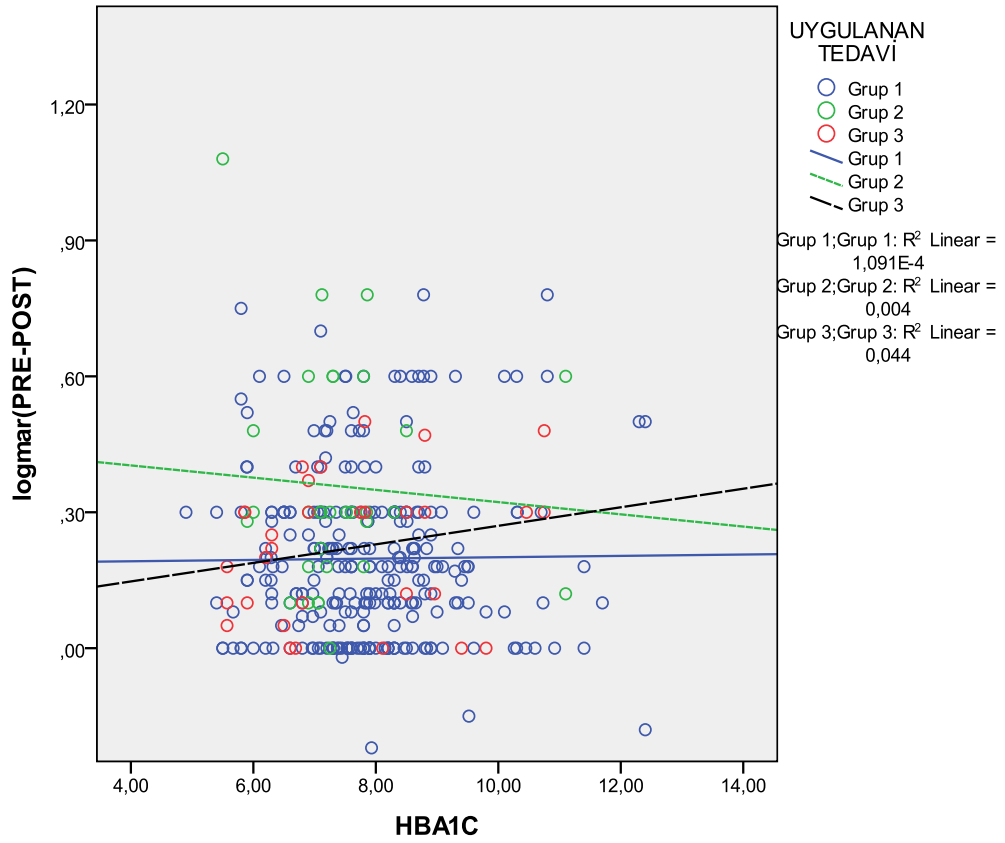
Özellik	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
Yaş (yıl)	62,8±7,9	63,5±8,2	60±7,5	p=0,075
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	96/ 113	13/13	9/13	p=0,921
Göz (Sağ / sol)	151/136	16/ 16	17/14	P=0,742
Oral AD kullanan n, (%)	83 (% 39,6)	12 (% 44,4)	6(% 28,5)	p=0,250
İnsülin n, (%)	126 (% 60,2)	15 (% 55,6)	15 (% 71,5)	p=0,248
Lazer n, (%)	78 (% 27)	7 (% 21,8)	11 (% 35,4)	p=0,384

Grup 1, grup 2 ve grup 3 hasta grupları için ortalama DM süreleri ve HbA1C değerleri Çizelge 4.6.'de verilmiştir. Ortalama DM süreleri ve HbA1C açısından gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür.

Gruplar arası tedavi sonrası görme keskinliği değişiminin HbA1C ile ilişkisi şekil 4.2.'de görülmektedir.

Çizelge 4.6. : Ortalama DM süre ve HbA1C değerleri

Özellik		Ortalama	En düşük	En yüksek	P
DM süreleri(yıl)	Grup 1	13.8 ± 4.5	3	25	> 0.05
	Grup 2	14.2 ± 4.9	2	25	
	Grup 3	14± 5.4	2	25	
HbA1c (%)	Grup 1	7,87±1,27	4,90	12,40	> 0.05
	Grup 2	7,40±1,17	5,50	11,10	
	Grup 3	7,53±1,58	5,57	10,15	



Şekil 4.2. : Gruplar arası tedavi sonrası görme keskinliği değişiminin HbA1C ile ilişkisi

Hastaların yapılan görme değerlendirmesinde; enjeksiyon öncesi ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliği grup 1’de $0,64 \pm 0,36$ logMAR olup enjeksiyonu takiben ortalama EDGK tedavi sonrasında $0,45 \pm 0,33$ olarak bulundu. (Çizelge 4.7.). Grup 1’de görme düzeyleri, kendi içinde karşılaştırıldığında preoperatif değer ortalamasına göre tedavi sonrasında elde edilen ortalamalar anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.01$). (Şekil 4.3.)

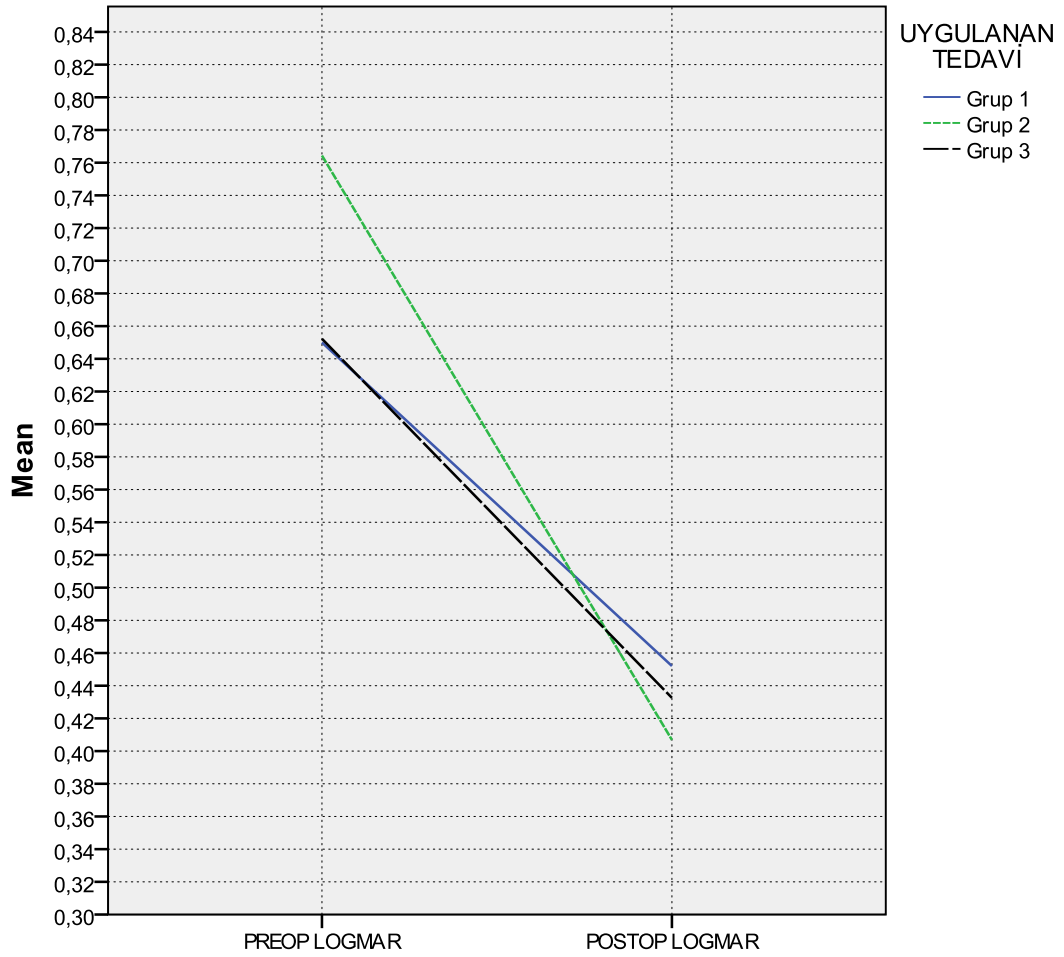
Grup 2’de enjeksiyondan önce ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliği $0,76 \pm 0,41$ logMAR olup enjeksiyonu takiben ortalama EDGK tedavi sonrasında $0,40 \pm 0,29$ olarak bulundu (Çizelge 4.7.). Grup 2’de görme düzeyleri, kendi içinde karşılaştırıldığında preoperatif değer ortalamasına göre tedavi sonrasında elde edilen ortalamalar anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.01$). (Şekil 4.3.)

Grup 3’de enjeksiyondan önce ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliği $0,65 \pm 0,35$ logMAR olup enjeksiyonu takiben ortalama EDGK tedavi sonrasında $0,43 \pm 0,35$ olarak bulundu (Çizelge 4.7.). Grup 2’de görme düzeyleri, kendi içinde karşılaştırıldığında preoperatif değer ortalamasına göre tedavi sonrasında elde edilen ortalamalar anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.01$). (Şekil 4.3.)

Gruplar arası tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki EDGK değerlendirildiğinde en fazla değişimin grup 2 olarak izlenmiştir ($p < 0,01$) (Şekil 4.4.)

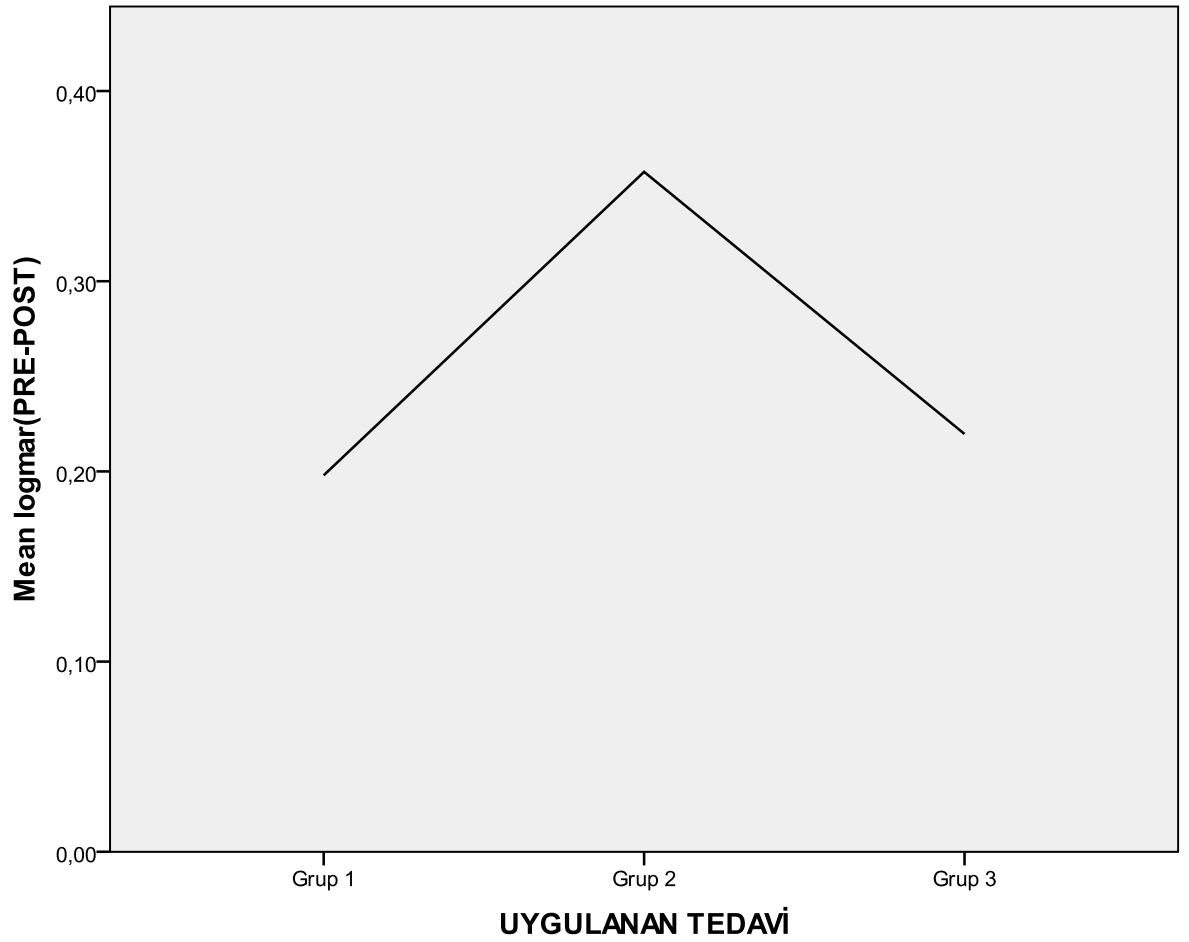
Çizelge 4.7. : Grupların görme keskinliği ortalamalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişimi

Preop Görme keskinliği (Logmar)	Tedavi Grupları	Ortalama Değer	Standart sapma	Minumum Değer	Maksimum Değer
	Grup 1 (n:287)	0,6483	0,36911	0,10	1,30
	Grup 2 (n: 32)	0,7644	0,41163	0,22	1,30
	Grup 3 (n:31)	0,6523	0,35349	0,05	1,30
Postop Görme keskinliği (Logmar)					
	Grup 1 (n:287)	0,4521	0,33537	0,00	1,30
	Grup 2 (n: 32)	0,4069	0,29919	0,00	1,00
	Grup 3 (n:31)	0,4326	0,34442	0,00	1,30
P		0,00			



Şekil 4.3. : Grupların ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliği değerlerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişimi

Görme keskinliği değişimi olarak gruplar incelendiğinde, tüm gruplarda lazer uygulanmış olan olgularda görme keskinliği değişiminin daha fazla olduğunu göstermiştir. Bu değişimlerin detaylı sunumu şekil 4.5.'de gösterilmiştir.



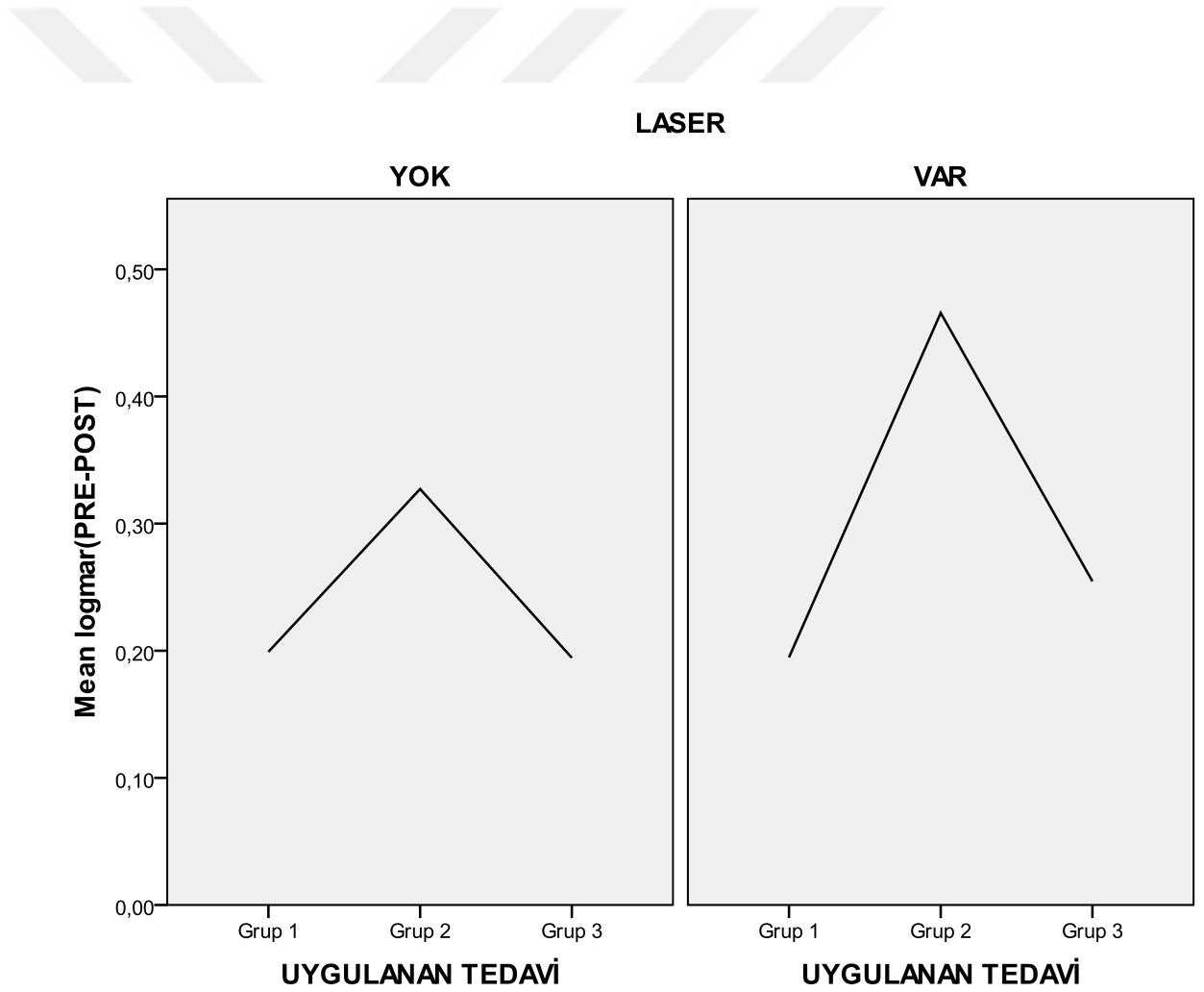
Şekil 4.4. : Gruplar arası ortalama görme keskinliği değerlerinin, tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki değişimi

Gruplar arası uygulanan enjeksiyon sayısının lazer tedavisiyle ilişkisi değerlendirildiğinde grup 1’de lazer uygulanan gözlerde ortalama enjeksiyon sayısı $4,12 \pm 1,96$ lazer uygulanmamış gözlerde ortalama enjeksiyon sayısı $4,42 \pm 1,92$ olarak bulunmuştur ($p > 0.05$).

Grup 2’de ortalama enjeksiyon sayısı sırasıyla $1,25 \pm 0,7$, $1,4 \pm 0,57$ olarak bulunmuştur ($p > 0.05$). Grup 3’de ise ortalama enjeksiyon sayısı sırasıyla $1,3 \pm 0,5$, $1,3 \pm 0,42$ olarak bulunmuştur ($p > 0.05$). (Çizelge 4.8.)

Çizelge 4.8. : Uygulanan ortalama enjeksiyon sayısı ile lazer tedavisinin ilişkisi

Özellik		Lazer uygulanmış	Lazer uygulanmamış (n)	Toplam	P
Ortalama enjeksiyon sayısı	Grup1	4,12±1,96	4,42±1,92	4,32±1,93	> 0.05
	Grup 2	1,25±0,7	1,4±0,57	1,34±0,60	> 0.05
	Grup 3	1,3±0,5	1,3±0,42	1,3±0,44	> 0.05



Şekil 4.5. : Gruplar arası preoperatif ve postoperatif görme keskinliği değişiminin lazer tedavisine göre değişimleri

Başlangıç görme keskinliğine göre, 1 sıra ve üzeri artan olgu sayısı grup 1 de 228, grup 2 de 27 olgu ve grup 3'de 24 olguydu. Grup 1 de 54, grup 2 de 5 olguda ve grup 3'de 7 olguda görme keskinliğinde artış saptanmadı. Başlangıca göre görme kaybı, 1 sıra olan olgu grup 1'de 3 olarak kaydedilirken grup 2 ve 3'de görme kaybı olan olgu saptanmadı. Görme kaybı 2 sıra ve üzeri olan olgu sayısı grup 1'de 2 olarak saptandı. (Çizelge 4.9.).

Çizelge 4.9. : Grupların görme keskinliği ortalamalarının preoperatif ve postoperatif değişimleri

	Grup 1 (EDGK) (n)	Grup2 (EDGK) (n)	Grup3 (EDGK) (n)
Artan	228 (% 80,4)	27 (% 84,3)	24 (% 77,4)
Azalan	5 (% 1,8)	0	0
Aynı kalan	54 (% 18,8)	5 (% 15,7)	7 (% 22,6)

Makula kalınlığının OKT ile değerlendirilmesinde; enjeksiyon öncesi ortalama makula kalınlığı, Grup 1'de 392±95 mikron olup enjeksiyondan sonra 295±81 mikron'du (Çizelge 4.10.). Grup 1'in makula kalınlığı ölçümleri, kendi içinde karşılaştırıldığında preoperatif değer ortalamasına göre postoperatif ortalamalar anlamlı olarak düşüktü ($p<0.01$) (Şekil 4.6.).

Enjeksiyon öncesi ortalama makula kalınlığı grup 2'de 487±119 mikron olup enjeksiyon sonrasında 284±64 mikrondu (Çizelge 4.10.). Grup 2'nin makula kalınlığı ölçümleri, kendi içinde karşılaştırıldığında preoperatif değer ortalamasına göre postoperatif elde edilen ortalamalar anlamlı olarak düşüktü ($p<0.01$) (Şekil 4.6.).

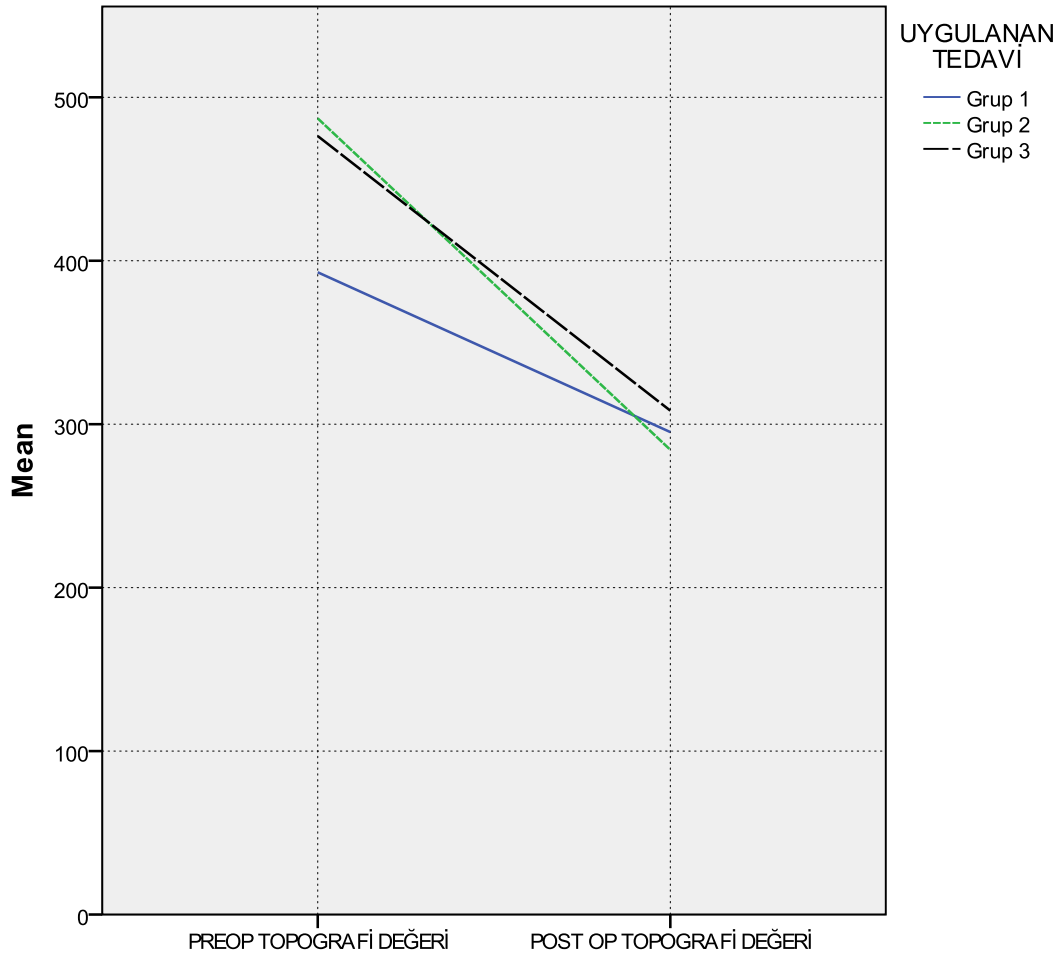
Enjeksiyon öncesi ortalama makula kalınlığı, Grup 3'de 476±170 mikron olup enjeksiyondan sonra 308±129 mikrondu (Çizelge 4.10.). Grup 3'ün makula kalınlığı ölçümleri, kendi içinde karşılaştırıldığında preoperatif değer ortalamasına göre postoperatif ortalamalar anlamlı olarak düşüktü ($p<0.01$) (Şekil 4.6.).

Çizelge 4.10. : Grupların makula kalınlığı ortalamalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrasına göre değişimi

Preoperatif Makula kalınlığı (μ)	Tedavi Grupları	Ortalama Değer (μ)	Standart sapma	Minumum Değer (μ)	Maksimum Değer (μ)
	Grup 1 (n:287)	392,93	95,408	257	739
	Grup 2 (n: 32)	487,09	119,912	300	764
	Grup 3 (n:31)	476,29	170,465	391	1121
Postoperatif Makula kalınlığı (μ)					
	Grup 1 (n:287)	295,17	81,436	128	653
	Grup 2 (n: 32)	284,34	64,443	178	476
	Grup 3 (n:31)	308,29	129,535	200	911
P		0,00			

Postoperatif ve preoperatif makula kalınlık değerleri arasındaki değişimin OKT ile değerlendirilmesinde; makula kalınlığı değişimi, Grup 1’de 97,29±69 mikron, Grup 2’de 200±118 mikron ve Grup 3’de 169±99 olarak bulundu (Çizelge 4.11.).

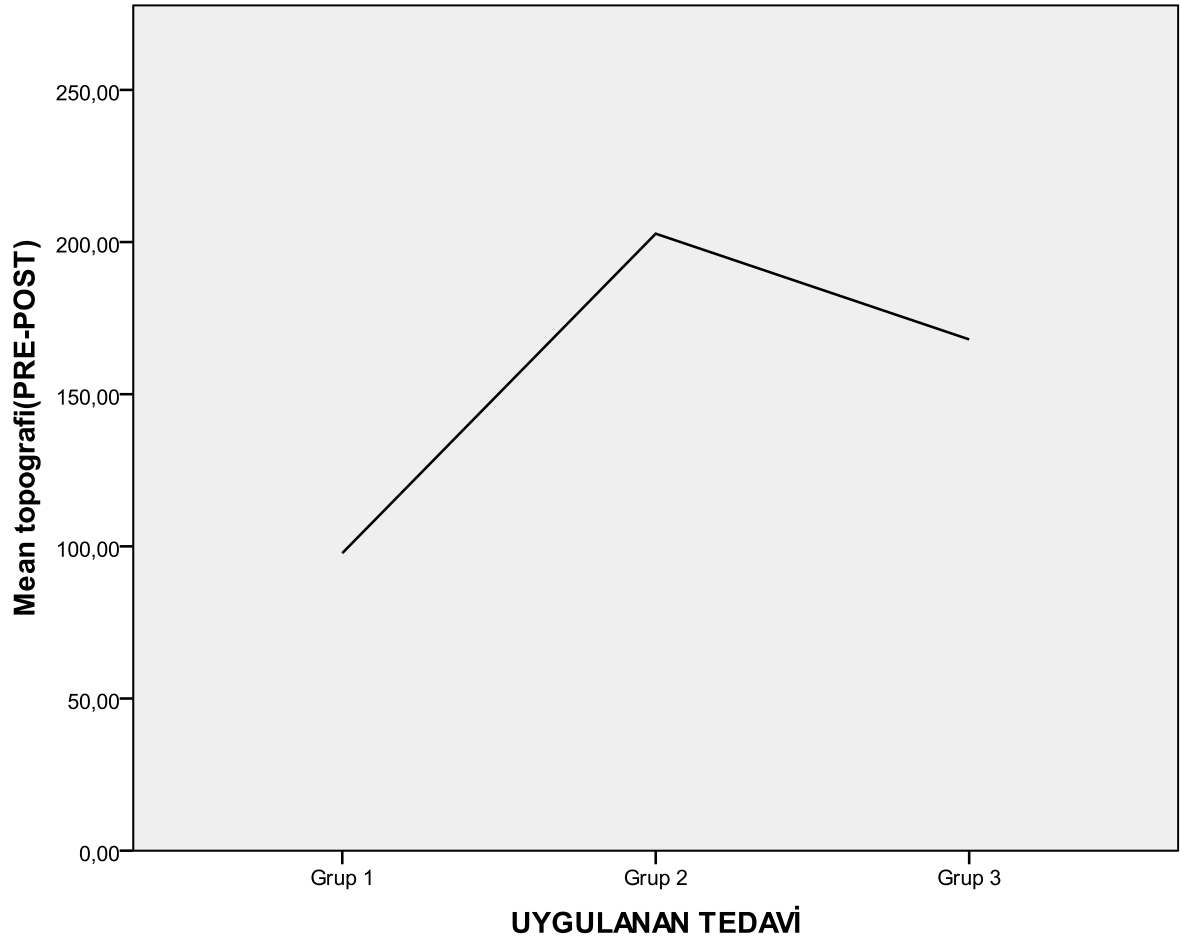
Gruplar, makula değişimleri açısından değerlendirildiğinde grup 2 tedavi grubunda anlamlı olarak ($p<0,01$) makula kalınlık değişiminin daha fazla olduğu bulundu (şekil 4.7.).



Şekil 4.6. : Grupların makula kalınlığı ortalamalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrasına göre değişimi

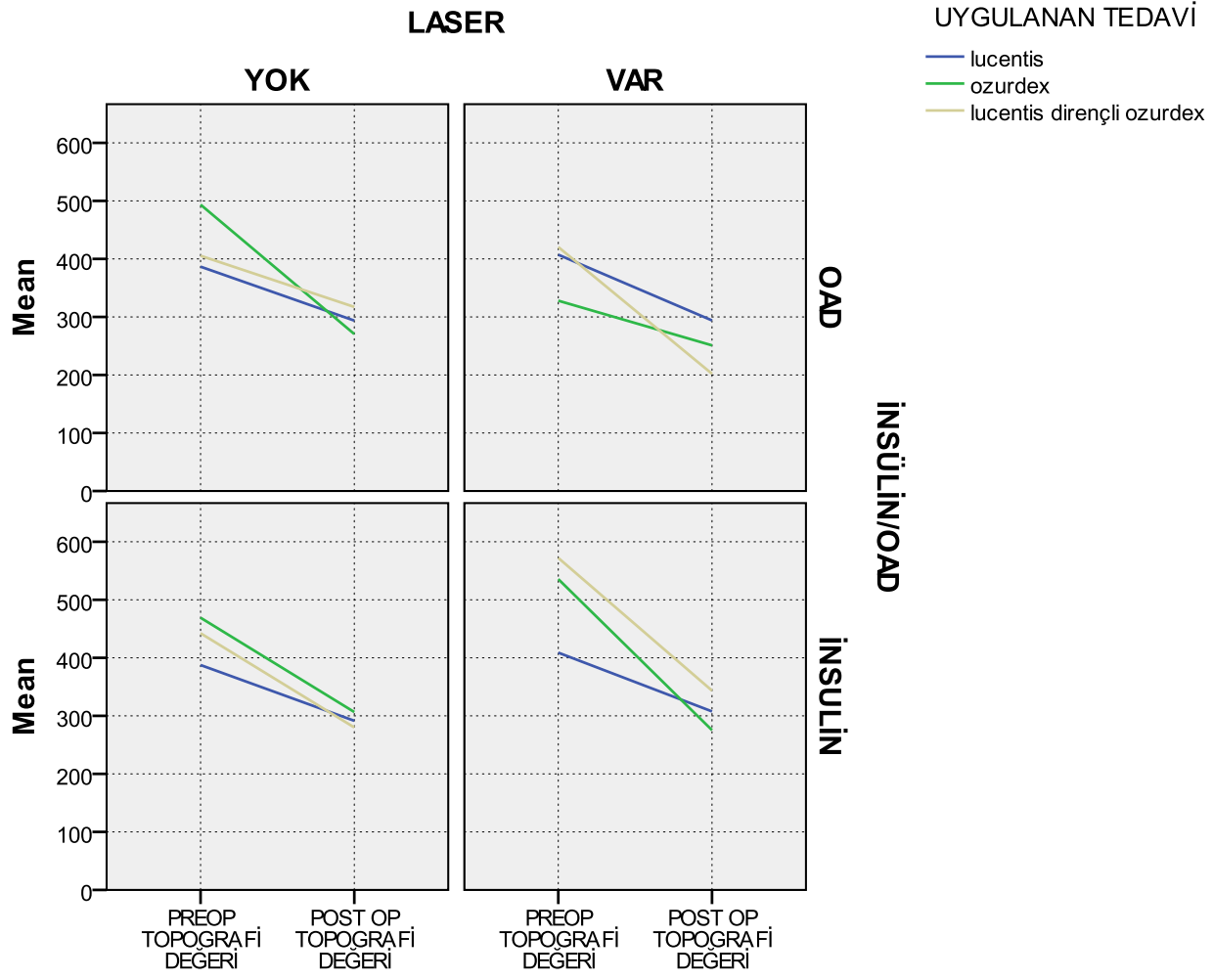
Çizelge 4.11. : Makula kalınlık değişimlerinin gruplara göre değerlendirmesi

Makula kalınlık değişimi (preoperatif-postoperatif) (µ)	Tedavi Grupları	Ortalama Değer (µ)	Standart sapma	Minumum Değer (µ)	Maksimum Değer (µ)
	Grup 1 (n:287)	97,29	69,025	50	355
	Grup 2 (n: 32)	200,56	118,766	51	475
	Grup 3 (n:31)	169,39	99,384	50	371
P		0,00			

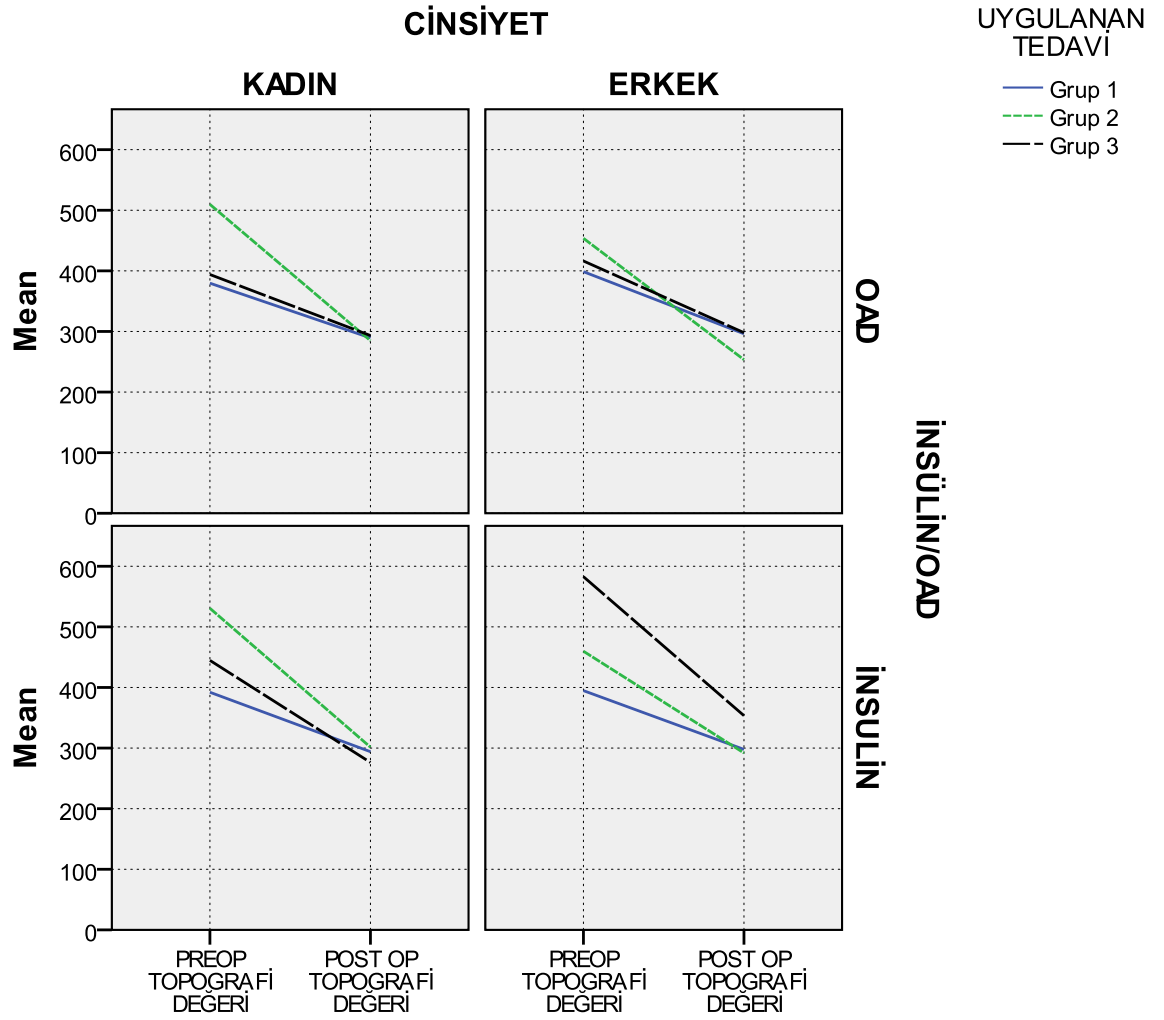


Şekil 4. 7. : Tedavi gruplarına göre ortalama makula kalınlık değışimi

Başlangıçtaki 3 grupta OAD kullanımı, insülin tedavisi, lazer durumuna ve cinsiyete göre alt gruplar oluşturuldu. Bu alt grupların kendi içerisinde intravitreal enjeksiyon sonrası görme değışimlerine bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Bu değışimlerin detaylı sunumu şekil 4.8. ve şekil 4.9.'da verilmiştir.



Şekil 4.8. : Preoperatif ve postoperatif makula kalınlık değerlerinin diyabet tedavisi ve lazer tedavisine göre değişimleri



Şekil 4.9. : Preoperatif ve postoperatif makula kalınlık değerlerinin diyabet tedavisi ve cinsiyete göre değişimleri

Göz içi basınçlarının değerlendirilmesinde; enjeksiyondan sonra grup 2 ve 3’de, 3. ayda 20 gözde GİB’ı 21 mmHg’dan yüksek bulundu. 6.ayda ise hiçbir gözde GİB’ı 21 mmHg’dan yüksek tespit edilmedi. Grup 1’de ise GİB’ında önemli bir değişiklik izlenmedi (Çizelge 4.12.). Enjeksiyon öncesi ortalama göz içi basıncı grup 1’de $14,28 \pm 2,1$ mmHg olup enjeksiyonu takiben 3.ayda $16,82 \pm 0,9$ mmHg idi (Çizelge 4.12.). Grup 2 ve 3’ de, preoperatif GİB’ ına göre postoperatif ölçülen GİB değerleri anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.05$) (Çizelge 4.12.). Antilogkomatözler ile hepsi kontrol altına alındı. Grup 1 de ise preoperatif GİB’ına göre postoperatif ölçülen GİB değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Çizelge 4.12. : Gruplar arası GİB ortalamalarının preoperatif ve postoperatif döneme göre değişimi

Göz içi basınç değerleri mmHg (Preoperatif)	Tedavi Grupları	Ortalama Değer	Standart sapma	Minumum Değer	Maksimum Değer	p
	Grup 1 (n:287)	14,28	2,15	11	21	>0,05
	Grup 2 (n: 32)	16,56	3,1	12	20	<0,05
	Grup 3 (n:31)	16,1	2,58	11	20	<0,05
Göz içi basınç değerleri mmHg (Postoperatif)						
	Grup 1 (n:287)	16,82	0,9	10	21	>0,05
	Grup 2 (n: 32)	21,59	3,19	19	27	<0,05
	Grup 3 (n:31)	21,03	3,18	14	30	<0,05

Grup 2 ve grup 3 kendi aralarında tedavi öncesi ve sonrasında; görme keskinliği değişikliği, ortalama makula kalınlığı değişikliği ve GİB değişikliği açısından değerlendirildi. Görme keskinliği değişikliğinin grup 2’de grup 3’e göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Ortalama makula kalınlığı değişikliği ve GİB arasında fark saptanmadı (Çizelge 4.13.).

Çizelge 4.13. : Grup 2 ve grup 3 arasında GK, MK, GİB değişimleri

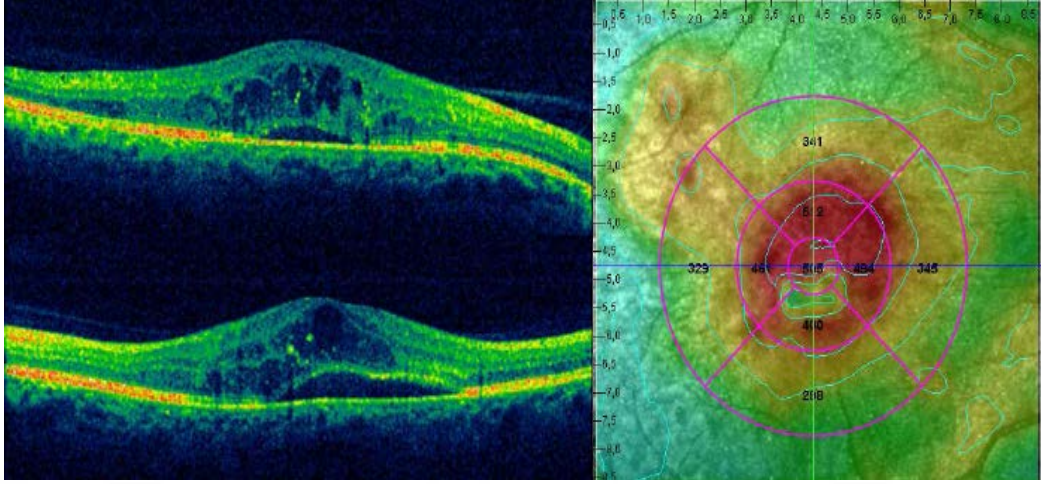
UYGULANAN TEDAVİ		N	P
logmar(PRE-POST)	Grup 2	32	,039
	Grup 3	31	
	Toplam	63	
topografi(PRE-POST)	Grup 2	32	,316
	Grup 3	31	
	Toplam	63	
GİB	Grup 2	32	,616
	Grup 3	31	
	Toplam	63	

Çalışmamızdaki komplikasyonlar değerlendirildiğinde, katarakt gelişimi ya da var olan katarakta artış grup 1de görülmezken grup 2 ve 3'te ikişer gözde görülmüştür. Enjeksiyon yerinde subkonjonktival hemoraji, grup 1'de 66 gözde (% 23) görülürken grup 2 de 25 (% 78) ve grup 3'te 21 gözde (% 67) izlenmiştir. Grup 2 ve grup 3 de hiçbir gözde Ozurdex implantın ön kamaraya geldiği izlenmemiştir. Enjeksiyondan sonra yara yerinden sızıntı meydana gelmesi grup 1'de 7 gözde (% 2) meydana gelirken grup 2 ve grup 3'te izlenmemiştir. GİB artışı grup 1' de izlenmezken grup 2' de 12 gözde (% 37,5) ve grup 3' de 8 gözde (% 25,8) izlenmiştir (Çizelge 4.14.).

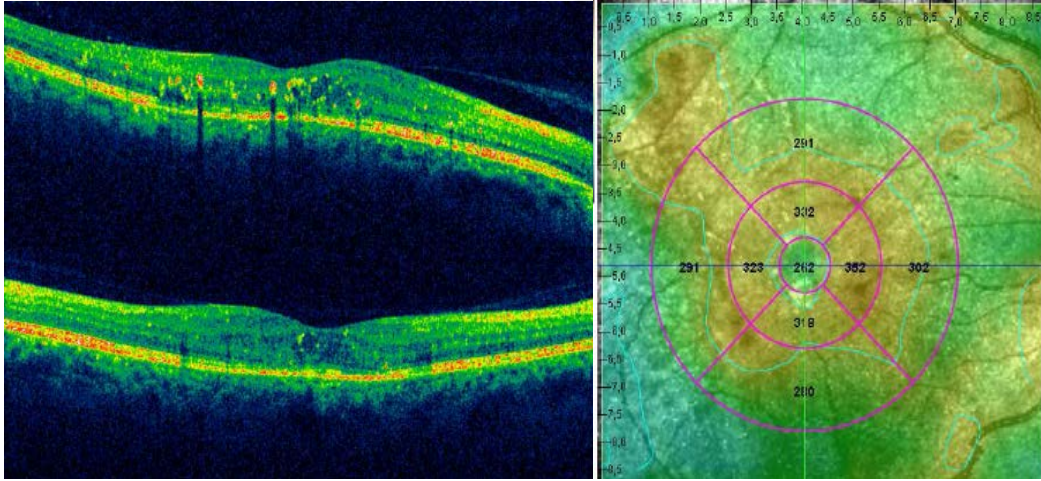
Çizelge 4.14. : Çalışmamızda meydana gelen komplikasyonlar

Komplikasyonlar	Grup 1 (%)	Grup 2 (%)	Grup 3 (%)
Katarakt	0	2	2
Subkonjonktival hemoraji	23	78	67
Yara yeri sızıntısı	2	0	0
GİB artışı	0	37,5	25,8

a)

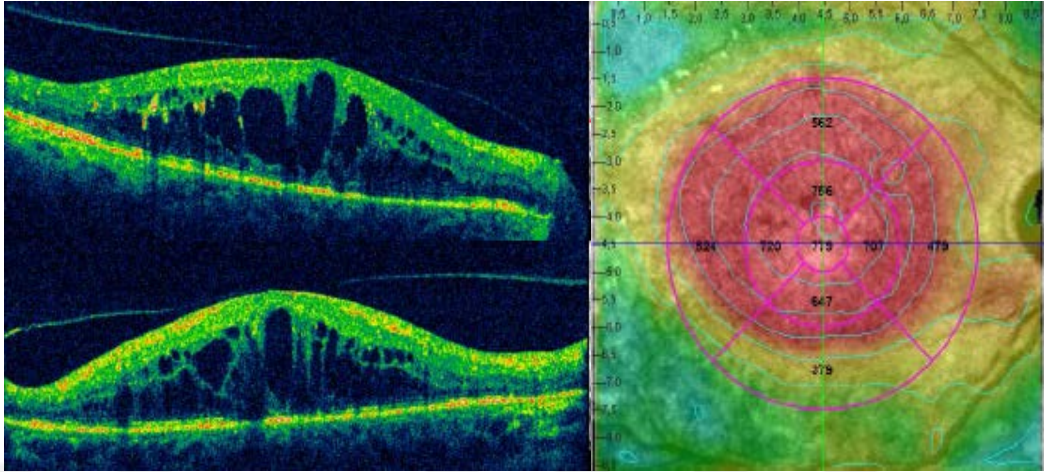


b)

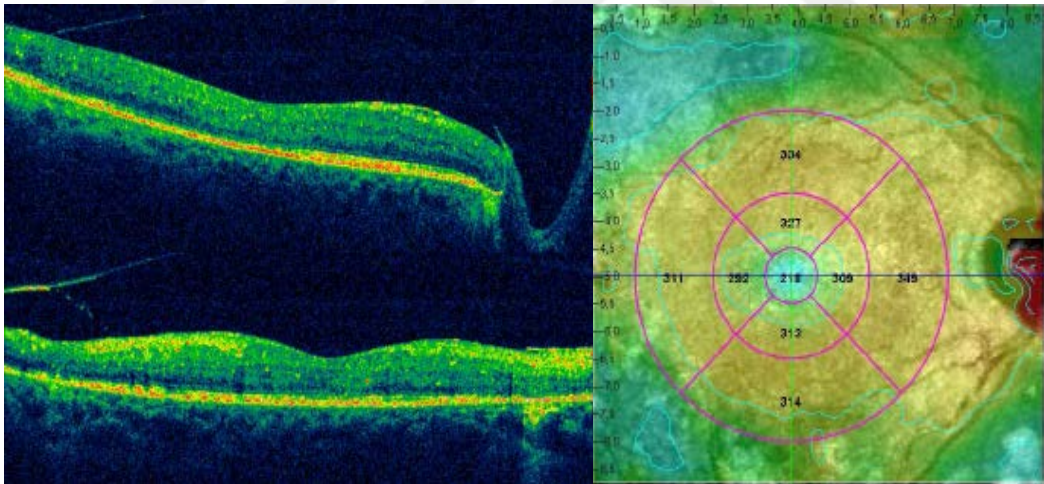


Şekil 4.10. : Ranibizumab enjeksiyonları yapılan bir hastanın tedavi öncesi (A) ve tedavi sonrası (B) makula kalınlık değişimlerinin gösterimi

a)



b)



Şekil 4.11. : Deksametazon implant enjeksiyonu yapılan bir hastanın tedavi öncesi (A) ve tedavi sonrası (B) makula kalınlık değişimlerinin gösterimi

5. TARTIŞMA

Diyabet görme kaybına neden olan hastalıkların başında gelmektedir. Diyabetik olgularda görme kaybının en önemli nedenleri diyabetik makula ödemi, preretinal ve intraretinal hemoraji, vitre içi hemoraji ve traksiyonel retina dekolmanıdır. Diyabetik makula ödemi, bu etkenlerden en sık görme azlığına neden olanıdır(163). Tip 1 diyabetik hastalarda 10 yılda diyabetik makular ödem gelişim sıklığı % 20,1 iken tip 2 insülin kullanmayan diyabetik hastalarda % 13,9 ve tip 2 insülin kullanan diyabetik hastalarda ise % 25,4 olarak bildirilmiştir(164). Bu nedenle çalışmalar giderek makula ödeminin tedavisine yoğunlaşmaktadır. Grid lazer fotokoagülasyon ve intravitreal triamsinolon bu durumun tedavisinde sıklıkla tercih edilen seçenekler iken bugün artık intravitreal yavaş salınım gösteren depo steroidler ve intravitreal anti-VEGF tedavi ajanları daha ön planda tutulan tedavi seçenekleri haline gelmiştir.

Diyabet süresi arttıkça makula ödem sıklığı ve ciddiyeti artmaktadır(165). Wisconsin Epidemiyolojik Diyabetik Retinopati Çalışma grubunda diyabet süresi arttıkça 4 yıllık ve 10 yıllık retinopati insidanslarında artış görülmüştür(20). Aynı çalışmanın 25 yıllık sonuçları değerlendirildiğinde diyabetik hastaların % 29'unda DMÖ geliştiği gözlemlenmiştir(24). Bizim çalışmamızda DMÖ'ü olan olgularda ortalama DM süresi 14yıl $\pm$ 4,2 olarak bulunmuştur (Çizelge 4.6.). Gruplar arası ortalama DM süreleri ise grup 1'de 13,8 yıl $\pm$ 4.5, grup 2'de 14.2 yıl $\pm$ 4.9 ve grup 3'de 14 yıl $\pm$ 5.4 olarak bulunmuştur. Gruplar arası ortalama DM süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p>0,05$)

Diyabetik makula ödeminin etkileyen sistemik faktörlerin başında ise kan glukoz seviyesi gelmektedir. Wisconsin Epidemiyolojik Çalışması HbA1c seviyesi % 9.4'ün altında olanlarda 14 yıllık makula ödemi insidansını % 12.7, HbA1c % 12.1'in üstünde olanlarda ise % 36.8 şeklinde bildirmektedir(36). Kan glukozunun tam olarak kontrol altında tutulmasıyla hem diyabetik retinopati hem de makula ödeminin oluşması ve ilerlemesi azalmaktadır. Ancak sıkı glukoz kontrolü yapıldığında ilk 1-2 yılda makula ödemi oluşması artmaktadır, bu özellikle başlangıçta çok yüksek HbA1c seviyeleri söz konusu olduğunda gerçekleşmektedir. Ayrıca yüksek kan basıncı, yüksek serum kolesterol seviyesi, nefropati ve hamileliğin de makula ödemi oluşmasına etkisi söz konusudur. UKPDS yeni tanı almış diyabetliler incelemiş ve 12 yıl sonunda HbA1C değerinin kontrol altına alınmasının DRP progresyon hızını % 21 ve LFK ihtiyacını % 29 oranında azalttığını bildirmiştir(166).

Kan şekeri regülasyonu ile retinopati gelişimi arasında ilişkinin saptanmadığı yayınlarda mevcuttur. Diyabet ve Vasküler Hastalıkta Hareket Çalışması'nda (ADVANCE) agresif kan şekeri regülasyonu (<7 mmol/L) sağlanmış fakat retinopati gelişimi üzerinde herhangi bir etkisi gösterilememiştir(167). Aynı zamanda Diyabette Kardiyovasküler Risk Kontrol Hareketi (ACCORD) çalışma grubunda da agresif kan şekeri kontrolünün retinopati üzerinde etkisi gösterilememiş ve aynı zamanda artmış mortalite hızı nedeniyle çalışma sonlandırılmak zorunda kalmıştır(168).

Bizim çalışmamızda tüm hastaların ortalama HbA1C değeri $7,79 \pm 1,34$ olarak bulunmuştur. Gruplar arası HbA1C değerlerine bakıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Çizelge 4.6.). Ancak gruplar arası tedavi incelendiğinde HbA1C değerinin $\% 6-8$ arasında tutulmasının tedaviye verilen cevabı (görme keskinliği değişimi) arttırdığı saptanmıştır (Şekil 4.2.).

Epidemiyolojik çalışmalarda ve birçok klinik araştırmada hipertansiyonun diyabetik retinopati gelişiminde önemli bir modifiye edilebilen risk faktörü olduğu gösterilmiştir(169). Wisconsin Epidemiyolojik Diyabetik Retinopati Çalışması'nda tip 2 DM olgularda sistolik ya da diyastolik kan basıncı değeri ile retinopati insidansı arasında bir ilişki saptanmamıştır. Ancak diyastolik kan basıncındaki her 10 mmHg artışın 4 yıllık DMÖ gelişim riskini, tip 1 diyabetik olgularda $\% 330$ ve tip 2 diyabetik olgularda $\% 210$ oranında arttırdığı gözlemlenmiştir.

Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması, sıkı kan basıncı kontrolü ($<150/85$ mmHg) sağlanan tip 2 diyabetik olgularda konvansiyonel tedavi alan ($180/105$ mmHg) olgulara göre fotokoagülasyon ihtiyacının $\% 35$ azaldığını göstermiştir(29).

Diyabetik retinopatide ortaya çıkan sert eksudaların lipid kökenli olduğu düşünüldüğünde dislipideminin diyabetik retinopati patogenezinde rolü olabileceği akla gelmektedir. Wisconsin Epidemiyolojik Diyabetik Retinopati Çalışması'nda insülin kullanan diyabetik olgularda, yüksek serum total kolesterol seviyesinin, yüksek sert eksuda prevalansı ile ilişkili olduğu görülmüştür(34).

Diyabetik nefropati, hastalık progresyonunda ortaya çıkan ciddi mikrovasküler komplikasyonlardan biridir. Bir çok çalışmada nefropati prevalansı ve retinopati arasında ilişki gösterilmiştir(31). Pittsburgh'da diyabetik katılımcıların olduğu başka bir çalışmada mikroalbuminüri ya da aşikar nefropatisi olan olgular 2 yıl içerisinde proliferatif retinopati geliştirdiği izlenmiştir(170).

Bizim çalışmamızda 97 hastada DM yanında hipertansiyon ve hiperlipidemi, 20 hastada DM ve hipertansiyon, 15 hastada DM ve hiperlipidemi, 6 hastada DM ve kronik böbrek yetmezliği saptandı. Gruplar arası DM'ye eşlik eden hastalık açısından istatistiksel anlamda farklılık izlenmedi ($p > 0,05$). Hipertansiyon ve hiperlipideminin DMÖ'ye olan etkisini tedavi öncesi değerleri olmadığı için değerlendiremedik.

ABD'de yapılan en geniş epidemiyolojik çalışmalardan biri olan WESDR verilerine göre 25 yılda kümülatif DMÖ riski yaşla birlikte artmaktadır(36). Hastanın yaşı arttıkça, kan-retina bariyerindeki değişiklikler ve retinanın pompa fonksiyonlarının zayıflaması gibi etmenler nedeniyle DMÖ'nün seyri ve prognozu daha da kötüleşmektedir. Otuz yaş ve üstü DM tanılı olan hastalarıda DMÖ prevalansının daha yüksek olması, bu hastalarda diyabet tanısının 30 yaş altı olanlara göre genellikle daha geç konması ve yaşlılığa bağlı olarak damar dışına olan sızıntıya daha yatkın olmaları ve geri emilimin yetersiz olması ile

açıklanabilir. Bizim çalışmamızda hastaların ortalama yaşı $62,67 \pm 8,9$ (38-90) idi. Erkeklerde ortalama yaş $62,55 \pm 9,23$ (38-90), kadınlarda ise ortalama yaş $62,81 \pm 8,68$ (44-84) olarak bulundu. Gruplar arasındaki yaş ortalaması 1. grupta $62,8 \pm 7,9$, 2. grupta $63,5 \pm 8,2$, 3. Grupta ise $60 \pm 7,5$ yıl olarak bulundu. Gruplar arası yaş açısından yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmesede ($p > 0,05$), literatürde olduğu gibi hastaların yaşı arttıkça tedavide DMÖ'ne verilen cevabın azaldığı izlendi (Şekil 4.1.). Bu durumda hastaların diyabet sürelerinin uzun olmasına bağlandı.

Orta yaşlı erkeklerde benzer yaştaki kadınlara göre diyabet prevalansı daha yüksektir, tersine prevelans yaşlı kadınlarda erkeklerden daha yüksektir. Bu durumun nedeni olarak da yaşam değişikliği olarak gösterilmiştir(171). Ziemssen ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada DMÖ'yi bulunan hastaları sınıflandırmış ve erkek hastaların sayısını 698 (% 57.6), kadın hastaların sayısını 507 (% 41.9) olarak bulmuştur. Ayrıca bu çalışmada erkek/kadın oranını 1,3/1 olarak bulunmuştur(172). Ülkemizde Eldem ve ark. yapmış olduğu bir çalışma da ise 945 hasta (1888 göz) çalışmaya alınmış olup % 55.2 erkek, % 44.8 kadın olarak bulunmuştur. (E/K 1,2/1) (173). Bizim çalışmamızda erkek/kadın oranı 1,17/1 olarak bulunmuş olup literatür ile uyumludur. (Çizelge 4.1.). Ayrıca çalışmamızda DMÖ'nün gözlere göre dağılım oranı; % 33,6 (n=84) sağ göz, % 26,4 (n=66) sol göz ve % 40 (n=100) her iki göz olarak belirlenmiştir (Çizelge 4.2.). Gruplar ayrı ayrı incelendiğindeyse 1. grupta 151 sağ göz, 136 sol göz, 2. grupta bu oran sırasıyla 16 sağ göz, 16 sol göz ve 3. grupta da sırasıyla 17 ve 14 olarak bulunmuştur (Çizelge 4.4.). Hastalığın göz seçimi ve cinsiyet ayrımı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

İnsülinin 1921'de keşfedilmesi DM tedavisindeki en önemli gelişme olmuş ve buna bağlı olarak hastaların yaşam kalitesi ve süresi artmıştır. İnsülinin karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması etkilerinin yanı sıra retina kan akımı, damar tonusu ve anjiyogenezis üzerinde de etkileri mevcuttur(174). Yoğun insülin tedavisi, uzun dönemde DRP ve görme keskinliği üzerinde olumlu etkileri olmakla birlikte ilk iki yıl içerisinde DRP'de kötüleşme izlenmektedir(25). Bu durum, uzun dönem DM hastalarında daha sık izlenmektedir.

Diyabetik retinopati ve DMÖ epidemiyolojisi hakkında en önemli bilgileri veren WESDR'ye göre 15 yıllık bilinen DM'yi takiben DMÖ prevalansı Tip I DM'de yaklaşık % 20, insülin kullanan Tip II DM'li hastalarda % 25, insülin kullanmayan Tip II DM'li hastalarda ise % 14 olarak bildirilmiştir(36).

Bizim çalışmamızda gruplar arası oral anti diyabetik tedavi ve insülin kullanımı açısından birbirinden farklı değildi ($p > 0,05$). Grup 1'de oral anti diyabetik tedavi kullanımı 83 hastada (% 39,6), insülin kullanımı 126 hastada (% 60,2) mevcuttu. Grup 2'de OAD kullanımı 15 hastada (% 55,6), insülin kullanımı 12 hastada (% 44,4) mevcuttu. Grup 3'de ise OAD kullanımı 15 hastada (% 71,5) insülin kullanımı 6 hastada (% 28,5) mevcut olarak izlendi (Çizelge 4.5.), (şekil 4.9.).

DMÖ'de geniş çalışma serileriyle kendini kanıtlamış altın standart tedavi yaklaşımı lazer fotokoagülasyondur. Fokal DMÖ'de ilk tedavi tercihinin fokal lazer tedavisi oluştururken, diffüz DMÖ'de ise birçok merkezde grid lazer tedavisi hala tek başına ilk tedavi seçeneği ya da kombine tedavi olarak uygulanmaktadır. ETDRS'nin sonuçlarına göre argon lazer tedavisi alanların almayanlarla kıyaslandığında 3 yıl içerisinde % 50 daha az oranda görme kaybı yaşadıklarının saptanmasından beri, makula ödeminin tedavisinde lazer uygulanması son yıllarda intravitreal farmakoterapilerin klinik uygulamalara giresine kadar hem fokal hemde diffüz ödemin tedavisinde altın standart olmuştur. Fokal ödemde ise hala altın standarttır(86).

Lee ve arkadaşları grid lazer uyguladıkları 302 gözün 3 yıllık takibinde, % 60,9 gözde görme keskinliğinin korunduğunu % 14,5 gözde ise görme keskinliğinin iyileştiğini belirtmişlerdir(113).

Ohkoshi grid lazer uyguladığı 150 gözü 1 yıl takip etmiş ve işlem sonrası ilk 3 ay görmenin arttığını ve sonrasında sabit seyrettiğini belirtmişlerdir(175).

Lazer fotokoagülasyonu yanıklara bağlı retina pigment epitelinde yıkım ve çevre hücrelerde apoptozise sebep olabilen yan etkilere sahiptir. Shatz ve arkadaşları grid lazer uygulanması sonrasında 203 gözün 11'inde lazer izlerinin fovea merkezine ulaştığını rapor etmişlerdir(176).

Fakat termal lazer bazı komplikasyonları beraberinde getirir. Başlıca komplikasyonlar :

- geçici görme bulanıklığı/görme kaybı,
- renk görme kaybı,
- parasantral skotom,
- koroid neovasküler membran gelişimi,
- submakular fibrozis
- skar genişlemesi ile foveanın etkilenmesidir(176).

Panretinal fotokoagülasyon tedavisi DRP progresyonunu önlemek ve periferde VEGF üretimine neden olacak iskemik alanların yok edilmesi için etkindir(177). Fakat kısa dönem içinde panretinal fotokoagülasyon sonrası makula ödeminin artış olabilmesi nedeniyle son 6 ay içerisinde lazer uygulanmış olgular çalışmamıza dahil edilmemiştir.

Çalışmamızdaki gruplar lazer tedavisi açısından da değerlendirildiğinde 1. Grupta 78 göze (% 27), 2. grupta 7 göze (% 21,8), 3.grupta 11 gözün (% 35,4) göze lazer tedavisi uygulandığı görüldü. Son 6 ay içerisinde hiçbir olguya argon lazer fotokoagülasyon tedavisi yapılmadı ve hastalarda yeni argon lazer öyküsü yoktu. Gruplar lazer tedavi gereksinimi açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$) (Çizelge 4.5.), (Şekil 4.8.)

DMÖ'de hipoksi nedeniyle inflamatuvar mediatörlerin artması ve bunların damar geçirgenliğini arttırması sonucu kısır döngü içerisinde sıvı sızıntısı artmaktadır. Steroidler, antiinflamatuvar, anti ödem, antiproliferatif etkileriyle DMÖ tedavisinde yerini almıştır. İntravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonları DMÖ'de uygulanmış ve yapılan çok sayıda randomize klinik çalışma ile morfolojik ve fonksiyonel iyileşme gösterilmiştir(178). Ancak tekrarlayan enjeksiyonlara bağlı olarak katarakt ve göz içi basınç artışı gibi komplikasyonların gösterilmesi yavaş salınlı steroid implantları gündeme getirmiş ve bu konuda çeşitli randomize klinik çalışmalar başlatılmıştır(3).

VEGF, anjiyogenezisi uyaran ve damar geçirgenliğini arttıran çok etkili vozoaktif sitokindir. Damar geçirgenliğini arttırma etkisi histamından ortalama 50000 kat daha fazladır. Ayrıca endotel sıkı bağlantı proteinlerini etkileyerek kan retina bariyerinin yıkımına neden olur. DMÖ olan olgularda VEGF seviyelerin anlamlı olarak daha fazla olduğu gösterilmiştir(122). VEGF proinflamatuvar mediatördür. Tüm bu özelliklerinden dolayı günümüzde DMÖ tedavisinde anti-VEGF ajanlar kullanılmaktadır.

Yavaş salınlı depo steroidler ve göz içi anti-VEGF tedavilerinin tedavide kullanıma girmeleri hastaların daha etkin tedavi edilmesine olanak sağlamıştır. Depo steroidlerden deksametazonun göz içi implant etkisinin 5 aya kadar sürmesi ve triamsinolona göre daha az komplikasyona neden olması bu ilacı çok önemli bir tedavi seçeneği haline getirmiştir. Özellikle kan şekeri regülasyonu kötü olan, hastaneye sık gelemeyen hastaların bu sayede daha az muayene ile tedavi edilebilme imkânı ortaya çıkmakta ve hekime daha az ziyaret ile hastasını takip olanağı sunmaktadır. Fakat glokom ve fakik hastalarda katarakt gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır. Günümüzde diyabetik makula ödemi tedavisinde neredeyse altın standart hale gelen intravitreal anti-VEGF tedavisi, deksametazon göz içi implant tedavisi gibi, hastaların anatomik ve fonksiyonel başarılarını artıran önemli bir etken olmuştur. Diyabetik retinopati ve diyabetik makula ödemi gelişimi fizyopatolojisinde yer alan vasküler oklüzyon, iskemi ve VEGF sekresyonunda artış göz önüne alındığında anti-VEGF tedavi ile hastalığın oluşumuna neden olan etkenler minimize edilebilmektedir. İntravitreal anti-VEGF enjeksiyonu yapılan hastalarda proliferatif DRP ile vitreus hemorajisi gelişimi daha az olmakta ve lazere olan ihtiyacın azaldığı bildirilmektedir(132). Bu kapsamda piyasada bulunan bevacizumab, ranibizumab ve aflibercept üç farklı alternatif tedavi seçeneğinin oluşturmaktadır. Bunlardan ranibizumab ve aflibercept ülkemizde diyabetik makula ödemi için sağlık bakanlığı izni almıştır. Günümüzde intravitreal anti-VEGF kullanımı, hem görme azlığına doğrudan neden olan makula ödemi regresyonunu sağlamayı hem de DRP progresyonunu önleyici etkileri nedeniyle intravitreal uygulaması giderek artış göstermektedir.

DMÖ tedavisinde ranibizumab ile ilgili ilk çalışmalardan biri Chun ve arkadaşlarına aittir(179). DMÖ'lü 10 olgunun 10 gözüne 3 ay ardışık olarak 0,3 mg veya 0,5 mg ranibizumab uygulanmış ve olgular 24 ay süreyle izlenmiştir. 3 ayda olguların % 40'ı 15 harften fazla % 50'si 10 harften fazla, % 80 ise en az 1

harf artışı kazanmıştır. Bununla paralel olarak da santral makula kalınlığı 0,3 mg ranibizumab grubunda 45,3µ, 0,5 mg ranibizumab grubunda ise 197,8µ azalmıştır.

Randomize olmayan diğer bir çalışmada Nguyen ve arkadaşları tarafından yapılan READ-1 çalışmasıdır(180). Bu çalışmada kronik DMÖ'sü olan 10 olguya 0, 1, 2, 4 ve 6 aylarda 0,5 mg ranibizumab uygulanmış ve 7. ayda Fovea kalınlığı ölçülmüştür. Başlangıca göre Fovea kalınlığında % 85 oranında azalma izlenmiş, EDGK' de ortalama 12,3 harf artış olmuştur.

DRCR.net protokol S'ye göre diyabetik makula ödemi varlığında intravitreal ranibizumab tedavisi verilenlerde panretinal fotokoagülasyonun geciktirilebilmesi söz konusudur. Aynı zamanda anti VEGF'ler ile daha iyi bir görme keskinliği daha az görme alanı kaybı, daha seyrek DMÖ gelişimi ve daha az vitrektomiye gidiş ortaya konulmuştur(181).

RESOLVE çalışmasında foveayı etkileyen DMÖ' de ranibizumabın etkililik ve güvenilirliğini saptamak için yapılmış sham kontrollü faz II çalışmasıdır. Hastalar 3 gruba ayrılmıştır. Birinci grup 0,3 mg ranibizumab, ikinci grup 0,5mg ranibizumab ve üçüncü grup sham enjeksiyon tedavisi almıştır. Onikinci ayda başlangıca göre EDGK ranibizumab ile 10,3 harf artarken sham grubunda 1,4 harf azalmıştır.(p<0,0001). Sonuç olarak ranibizumab monoterapisinin etkinliği ve güvenilirliği gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışma da santral makula kalınlığında ranibizumab kollarında yaklaşık 190 µ inceleme sağlanmıştır(128).

RESTORE çalışması faz III çalışmadır. Hastalar Ranibizumab + sham lazer, ranibizumab + lazer ve sham enjeksiyon + lazer olarak 3 gruba ayrılmıştır. Ranibizumab kollarının primer sonlanım noktasında lazer monoterapiye göre anlamlı üstünlük sağlamıştır (p<0,0001). Santral retinal kalınlık azalmasında ranibizumab kollarının daha etkin olduğu izlendi(129). Çalışmanın süresi 24 aya uzatıldığında tüm hastalara 0,5mg ranibizumab ilave edilmiştir. Birinci yılda sağlanan santral retinal kalınlıklar ranibizumab gruplarında korunmuş, ilk yıl sadece lazer alan hastalarda da ranibizumab başlandığı için ikinci yılın sonunda diğer iki gruba benzer santral retinal kalınlıklar düzeylerine ulaşmıştır(130).

Sonuç olarak 3 yıllık RESTORE çalışması, diyabetik makular ödem ranibizumab ranibizumab gruplarının ortalama 13-14 dolayındaki enjeksiyonla en az 6-8 harf kazanımı sağladığı gösterilmiştir(131).

RISE ve RIDE çalışmaları, sham kontrollü faz III ve üç kollu (sham, 0,3mg ve 0,5 mg) çalışmalardır. Gruplar arası santral retinal kalınlık farklı anlamlı bulunmuştur. Ranibizumab gruplarında birinci haftadan itibaren hızla gerileyen santral retinal kalınlık değerleri 24. ayda başlangıca göre 250 mikrondan fazla azalmıştır. Aynı dönem için sham kollarındaki azalma ise 12- 133 mikrometre olarak bulunmuş. Ranibizumab kullanan hastalarda daha az proliferatif DRP ile vitreus kanaması görülmüş ve daha az lazer gereksinimi olmuştur(132).

Çalışmanın 24-36 ay sonuçlarında sham grubundaki hastaların da aylık 0,5 mg ranibizumab ile tedavi alabilmelerine izin verilmiştir. 36. ay sonuçlarına göre

15 harften fazla görme artışı, RIDE çalışmasında sham/ranibizumab grubunda % 19,2, 0,3 mg grubunda % 36,8 ve 0,5 grubunda % 40,2 saptanmış olup, RISE’da ise aynı rakamlar sırası ile % 22, % 51,2 ve % 41,6 olmuştur(133).

DRCR.net protokol I çalışması lazer monoterapisine karşı triamsinolon ve ranibizumab’ın lazerle kombinasyonu olarak tasarlanmıştır. 4 grup oluşturulmuştur. Lazer monoterapi, ranibizumab + erken lazer ve triamsinolon + lazer olarak oluşturulan 3 grup tedavi başlangıcından itibaren lazer tedavisi alırken, Ranibizumab + geç lazer kolunda hastalara ilk 24 hafta sadece ranibizumab, sonra gerekli görülürse de ek olarak lazer ilave edilmiştir. Sonuç olarak ranibizumab kolları lazer monoterapiye karşı, lazer monoterapi grubu da triamsinolon + lazer koluna üstünlük sağlamıştır.

DRCR.net çalışmasının ilk 2 yıllık sonuçları, ranibizumab ve lazerin kombine uygulandığı iki protokolün lazer monoterapisi ve steroid + lazere karşı üstünlüğünü göstermiştir. 3. yılda sadece iki ranibizumab grubundaki hastalar ile devam edilmiştir. Ranibizumab + geç lazer kolunda 3. yılsonunda ortalama 10 harflik kazanıma karşılık ranibizumab + erken lazer kolunda yaklaşık 7 harflik kazanım elde edilmiştir. Retinal kalınlıklar incelendiğinde görme keskinliğindeki anlamlı farklılık hastaların OKT verilerine yansımamıştır(134).

Steroid etkinliği ve potansiyeli açısından deksametazon, triamsinolon asetonide göre yaklaşık 5 kez daha güçlüdür ve bu konuda fluocinolon asetonid ile eşdeğerde olduğu söylenebilir. Deksametazonun intravitreal olarak uygulanması ile, çok düşük bir dozda çok yüksek bir göz içi konsantrasyon elde edilmektedir. Ozurdex, enjektabl intravitreal biyoçözünür deksametazon (700 µg) implantıdır. Özel bir aplikator ile vitreye enjekte edilir; suture gerektirmez. Etken maddenin implanttan diffüzyon ile salınımı bifaziktir, 6. haftaya kadar yüksek dozlarda, daha sonra 6. aya kadar daha düşük dozlarda devam etmektedir. Biyo-uyumlu ve biyo-çözünürlük özelliğe sahip olup göz içerisinde CO₂ ve suya metabolize olmaktadır. Deksametazon insan perisit hücrelerinden kaynaklanan proinflamatuvar mediatörlerin potent inhibitörüdür. Deksametazon, triamsinolon ve fluocinolon’a göre trabeküler ağa daha az afinite göstermekte ve suda erime özelliği nedeni ile göz içi basıncının yükselmesi üzerine daha sınırlı bir etkiye sahiptir.

Yapılan bir çalışmada tedavi alan ancak 90 günden fazla kalıcı DMÖ olan 315 hasta çalışmaya alınmıştır. Yüz Yetmiş İki hastaya 350 µg veya 700 µg implant uygulanmıştır. Altıncı ayın sonunda 2 sıralık görme artışı sırasıyla % 32,4 ve % 24,3 olarak bildirilmiştir(157). Başka bir çalışmada ise kalıcı DMÖ olan 171 göz 0,7 mg veya 0,35 mg Ozurdex ile tedavi edilmiş, santral foveal kalınlıkta ve FA’daki sızıntıda azalma ve 10 harf üzeri görme artışı 0,7 mg olan grupta daha fazla olarak saptanmıştır(3). Katarakt gelişimi açısından iki grup arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. İki grupta da GİB artışı izlenmiştir buna rağmen GİB artış oranı İVTA sonrası bildirilen oranlardan daha az saptanmıştır(3). Özellikle tedavide en zor ve dirençli grubu oluşturan vitrektomize gözlerde yapılan bir çalışmada Ozurdex’in etkili olduğu bildirilmiştir.

Prospektif bir çalışma olan CHAMPLAIN'de, vitrektomize gözler dahil edilmiştir. Tedaviye dirençli DMÖ olgularında 0,7 mg implantın vasküler sızıntı ve görme düzeyinde iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir(158). Pacella ve arkadaşlarının yaptığı 20 kişilik kronik DMÖ olan bir çalışmada Ozurdex'in etkisinin 3.günden itibaren başladığı ve bu etkinin yaklaşık 3 ay kadar sürdüğü gösterilmiştir.

Callanan ve arkadaşlarının 2013'te yayınladığı PLACID çalışmasında; 253 DMÖ hastası çalışmaya alınmıştır. Deksametazon implant+1.ayda lazer ile sham+lazer olarak iki gruba ayrılmıştır. Birinci ve dokuzuncu ayda gruplar değerlendirildiğinde 10 harf ve üzeri görme artışı, deksametazon implant+1. ayda lazer grubunda anlamlı olarak artış saptanmıştır. Ancak onikinci ayda gruplar arası belirgin fark saptanmamıştır(160).

DMÖ tedavisinde son zamanlarda sıklıkla tercih edilir hale gelen anti-VEGF tedavisi ve deksametazon göz içi implant tedavileri lazer tedavisine göre daha etkindir(182). Literatürde bu iki tedavi rejimini karşılaştırır ilk prospektif klinik çalışma olan BEVORDEX çalışmasında; 4 hafta sıklıkla uygulanan intravitreal bevacizumab ile 16 hafta sıklıkla uygulanan deksametazon implantın DMÖ üzerine etkisinin 1 yıllık sonuçları incelemiştir(183). Bu çalışmada her iki tedavi yönteminin anatomik ve görsel başarı açısından benzer olduğu, fakat deksametazon implant kullanan olgularda katarakt gelişimine bağlı görme azlığı geliştiği bildirilmiştir. Yine bu çalışmada ciddi bir göz içi basınç artışı rapor edilmezken makula kalınlığında azalmanın deksametazon implant grubunda daha iyi olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmadan daha sonra yapılan analizlerde, sert eksüdaların bu iki farklı tedavi seçeneğinde nasıl değiştiği analiz edilmiştir(184).

Her iki tedavi seçeneği ile sert eksüdaların gerilediği bildirilirken deksametazon implant kullananlarda foveadan sert eksüdaların uzaklaşmasının daha erken olduğu, bevacizumab kullananlarda sert eksüdaların yaklaşık 24 ay sonra kaybolmaya başladığı bildirilmiştir. Çalışmanın 24 aya tamamlanmış tedavi sonuçlarına göre deksametazon implant grubunda % 43, bevacizumab grubunda % 45 olguda görme keskinliği artışı elde edilmiştir(185). Yine bu çalışmanın 24 aylık takibinde deksametazon implant grubunda daha fazla oranda katarakt cerrahisi gerekli olmuştur (% 37 vs. % 6). Ayrıca 24 ay sonrası sonuçlarda, deksametazon implant grubunda 12. ayda daha yüksek oranda görülen santral makula kalınlık azalmasının iki grup arasında benzer hale geldiği gözlemlendi.

Bizim çalışmamızda hastaların yapılan görme keskinliği değerlendirmesinde; enjeksiyon öncesi ortalama EDGK grup 1'de $0,64 \pm 0,36$ logMAR olup enjeksiyonu takiben ortalama EDGK tedavi sonrasında $0,45 \pm 0,33$ olarak bulundu. Grup 2'de enjeksiyondan önce ortalama EDGK $0,76 \pm 0,41$ logMAR olup enjeksiyonu takiben ortalama EDGK tedavi sonrasında $0,40 \pm 0,29$ olarak bulundu. Grup 3'de enjeksiyondan önce ortalama EDGK $0,65 \pm 0,35$ logMAR olup enjeksiyonu takiben ortalama EDGK tedavi sonrasında $0,43 \pm 0,35$ olarak bulundu (Çizelge 4.7.).

Gruplar kendi içinde görme düzeyleri açısından değerlendirildiğinde, preoperatif değer ortalamasına göre tedavi sonrasında elde edilen ortalamalar anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.01$) (Şekil 4.3.). Tedavi sonrası EDGK artış literatür ile uyumlu olarak bulundu.

3 grup kendi aralarında tedavi öncesi EDGK açısından değerlendirildiğinde anlamlı farklılık izlenmedi. ($p>0.05$) (Çizelge 4.7.). Başlangıç görme keskinlik değerleri birbirine yakın olarak bulundu.

Literatürdeki PLACID ve BEVORDEX çalışmalarında erken dönemde EDGK değerlerinin deksametazon grubunda daha iyi olduğu ancak uzun dönemde anlamlı farklılık olmadığı izlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise literatürden farklı olarak gruplar arası tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki EDGK değerlendirildiğinde en fazla değişimin grup 2 (deksametazon) olarak izlenmiştir ($p<0.01$) (Şekil 4). Bunun nedeni olarak grup 2 ve grup 3 de bulunan hastaların daha fazla oranda psödo-fak hasta içermesi nedeniyle deksametazonun katarakt yapıcı yan etkisinin daha az ortaya çıkmış olması olarak yorumlandı.

RESTORE çalışmasında, toplam 345 olgu 12 ay süresince takip edilmiş ve 1. yıldaki sonuçlarına göre görme keskinliğinin 20/40'dan (Snellen) daha yüksek oranda olması ranibizumab alan grupta % 53, ranibizumab ve lazer kombinasyonunda % 44,9, sadece lazer tedavisi alan grupta ise % 23,6 oranında olduğu görülmüştür. Merkezi retina kalınlığındaki değişimin ise ranibizumab grubunda 118,7 mikron, kombinasyon grubunda ise 128,3 mikron ve lazer grubunda ise 61,3 mikron azalma şeklinde olduğu izlenmiştir(129).

READ 2 çalışmasında, 126 olgu 3 gruba göre ayrılmış ve ilk 6 ayda, grup 1'de 3 doz ranibizumab enjeksiyonu yapılmış, grup 2'de lazer tedavisi uygulanmış ve grup 3 de ise kombinasyon tedavisi gerçekleştirilmiştir. 6 aydan sonraki takipte ise tedavi gerektikçe enjeksiyon uygulanmıştır. İlk 6 aydan sonraki 18 aylık izlemde grupların enjeksiyon ihtiyacı sırasıyla 5,3, 4,4 ve 2,9 olduğu saptanmıştır. 2 yılın sonunda görme keskinliğinin 20/40'dan (Snellen) daha iyi olanların oranı sırasıyla % 45, % 44 ve % 35 olduğu izlenmiştir. Ek olarak 2. yıldaki merkezi fovea kalınlık ortalamalarının gruplarda 340, 286 ve 258 mikron olduğu ve gruplarda kalınlık değerlerinin 250 mikrondan daha az olanların oranlarının ise % 36, % 47 ve % 68 olduğu izlenmiştir. Bu çalışmada kombine tedavilerin makula ödemi daha fazla oranda geriletmediğini ve intravitreal enjeksiyona ihtiyacı ise azalttığını göstermiştir(126).

DRCR. Net çalışmasında 361 olgunun 3 yıllık takiplerine göre ranibizumab ve hemen lazer tedavisi kombinasyonuna göre lazer tedavisinin ertelendiği kombinasyonda daha iyi görsel sonuçlar alınabildiği bildirilmiştir. Ama lazer tedavisinin ertelendiği grupta 3 yılın sonunda 15 enjeksiyon ihtiyacı olurken lazerin hemen uygulandığı grupta ise 12 enjeksiyon ihtiyacı olduğu izlenmiştir(186).

Bizim çalışmamızda hastalara enjeksiyonla beraber lazer tedavisi uygulanmamıştır. 6 aydan önceki lazer uygulanmış hastalar çalışmamızda yer

almıştır. Gruplar arası uygulanan enjeksiyon sayısının lazer tedavisiyle ilişkisi değerlendirildiğinde grup 1’de lazer uygulanan gözlerde ortalama enjeksiyon sayısı $4,12 \pm 1,96$ lazer uygulanmamış gözlerde ortalama enjeksiyon sayısı $4,42 \pm 1,92$ olarak bulunmuştur ($p > 0.05$). Grup 2’de ortalama enjeksiyon sayısı sırasıyla lazer uygulanan gözlerde $1,25 \pm 0,7$, lazer uygulanmayan gözlerde $1,4 \pm 0,57$ olarak bulunmuştur ($p > 0.05$). Grup 3’de ise ortalama enjeksiyon sayısı sırasıyla lazer uygulanan gözlerde $1,25 \pm 0,7$, lazer uygulanmayan gözlerde $1,3 \pm 0,42$ olarak bulunmuştur ($p > 0.05$) (Çizelge 4.8.). Grupların kendi içinde lazer uygulanan ve lazer uygulanmayan gözlerdeki, ortalama enjeksiyon sayısında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık izlenmedi ($p > 0.05$). Çalışmamız literatürden farklı olarak izlenmiştir. Bunun nedeni, lazerin eş zamanlı olarak uygulanmaması ve çalışma süresinin kısa olmasıdır.

Ozurdex PLACID Çalışma Grubu DEX- implant lazer kombinasyonu ile sadece lazer tedavisini kıyasladıkları diffüz DMÖ çalışmalarında 9. aya kadar kombinasyon grubunda görme keskinliğinde daha fazla oranda iyileşme olduğunu belirtmelerine rağmen 12. aydan itibaren grupların benzer olduğunu göstermişlerdir(160).

Gilies ve arkadaşlarının triamsinolon lazer kombinasyonu ile lazeri kıyasladıkları çalışmalarında 84 gözü incelemişler 2 yılın sonunda kombinasyonda daha yüksek oranda görme artışı elde ettiklerini belirtmişlerdir(187).

Bizim çalışmamızda görme keskinliği değişimi (preoperatif logmar-postoperatif logmar) olarak gruplar incelenmiştir. Tüm gruplarda, lazer uygulanmış olan olgularda görme keskinliği değişiminin daha fazla olduğunu göstermiştir (şekil 4.5.). Çalışmamız literatür ile uyumlu bulundu.

RESTORE çalışmasında, merkezi retina kalınlığındaki değişimin ise ranibizumab grubunda 118,7 mikron, kombinasyon grubunda ise 128,3 mikron ve lazer grubunda ise 61,3 mikron azalma şeklinde olduğu izlenmiştir(129).

READ 2 çalışmasında, 2. yıldaki merkezi fovea kalınlık ortalamalarının ranibizumab grubunda 340, lazer tedavisi uygulanan grupta 286 ve kombinasyon grubunda ise 258 mikron olduğu ve gruplarda kalınlık değerlerinin 250 mikrondan daha az olanların oranlarının ise % 36, % 47 ve % 68 olduğu izlenmiştir. Bu çalışma da kombine tedavilerin makula ödemi daha fazla oranda gerilettiğini ve intravitreal enjeksiyona ihtiyacı ise azalttığını göstermiştir(126).

Diyabetik maküler ödemde deksametazon implantının etkinliğini değerlendirmek için MEAD çalışma grubu tarafından 1048 hastayla yapılan çalışmada ise hastalar 3 gruba ayrılmış; birinci grubu 0,7 mg deksametazon implantı enjekte edilenler, ikinci grubu 3.5 mg deksametazon implantı enjekte edilenler oluştururken; üçüncü grubu ise sham enjeksiyon grubu oluşturulmuştur. Üç yıllık sonuçları yayınlanan çalışmaya göre ortalama santral retinal kalınlık azalması gruplarda sırası ile 111, 108 ve 42 mikron seviyesinde olmuştur(188).

Bizim çalışmamızda makula kalınlığının OKT ile değerlendirilmesinde; enjeksiyon öncesi ortalama makula kalınlığı, Grup 1'de 392 ± 95 mikron olup enjeksiyondan sonra 295 ± 81 mikron olarak bulundu (Çizelge 4.10.). Enjeksiyon öncesi ortalama makula kalınlığı grup 2'de 487 ± 119 mikron olup enjeksiyon sonrasında 284 ± 64 mikron olarak bulundu (Çizelge 4.10.). Enjeksiyon öncesi ortalama makula kalınlığı, Grup 3'de 476 ± 170 mikron olup enjeksiyondan sonra 308 ± 129 mikron olarak bulundu (Çizelge 4.10.). Grupların makula kalınlığı ölçümleri, kendi içinde karşılaştırıldığında preoperatif değer ortalamasına göre postoperatif ortalamalar anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.01$). (Şekil 4.6.)

Çalışmamızda ortalama makula kalınlığı değerinin, tedavi sonrası azalması literatür ile uyumlu bulundu.

Ayrıca çalışmamızda postoperatif ve preoperatif makula kalınlık değerleri arasındaki değişim OKT ile değerlendirilmiştir. Makula kalınlığı değişimi, Grup 1'de $97,29 \pm 69$ mikron, Grup 2'de 200 ± 118 mikron ve Grup 3'de 169 ± 99 olarak bulundu (Çizelge 4.11.). Bütün gruplarda tedavi sonrası makula kalınlığı değeri ile tedavi öncesi makula kalınlığı değeri arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu ve literatür ile uyumluydu.

Gruplar, makula değişimleri açısından kendi aralarında değerlendirildiğinde grup 2 tedavi grubunda anlamlı olarak ($p < 0,01$) makula kalınlık değişiminin daha fazla olduğu bulundu (şekil 4.7.). Tedaviye verilen yanıt grup 2'de daha fazla izlendi. Bunun nedeni olarak da hasta sayısının az olması, hastaların enjeksiyon sonrası diyetlerine daha fazla dikkat göstermesi ve izlem süresinin kısa olması olarak yorumlandı.

Trabeküler ağ ve lenste GİB artışı ve katarakt gelişimini tetikleyen steroid reseptörleri bulunmaktadır. Ayrıca 11 B-hidroksi steroid dehidrogenaz tip 1 gibi steroid metabolizmasında rol oynayan enzimlerin, trabeküler ağ ve lens epitelinde yoğun biçimde bulunduğu da bilinmektedir. Steroide bağlı GİB artışı ve katarakt gelişiminin patofizyolojisi tam olarak bilinmese de Gillies ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, İVTA enjeksiyonu sonrasında GİB artışı olan gözlerde katarakt gelişim riskinin % 50 oranında arttığı belirtilmiştir.

Başka bir çalışmada da ise kalıcı DMÖ olan 171 göz 0,7 mg, veya 0,35 mg Ozurdex ile tedavi edilmiş, santral Foveal kalınlıkta ve FFA'daki sızıntıda azalma ve 10 harf üzeri görme artışı 0,7 mg olan grupta daha fazla olarak saptanmıştır(3). Katarakt gelişimi açısından iki grup arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. İki grupta da GİB artışı izlenmiştir buna rağmen GİB artış oranı İVTA sonrası bildirilen oranlardan daha az saptanmıştır(3).

Prospektif bir çalışma olan CHAMPLAIN'de, vitrektomize gözler de dahil edilmiştir. Tedaviye dirençli DMÖ olgularında 0,7 mg implantın vasküler sızıntı ve görme düzeyinde iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir(158). Güvenlik açısından bakıldığında ise glokom cerrahisi uygulanan hiçbir hasta olmamıştır. PLACID çalışmasında ise göz içi basınç değişimleri incelenmiş ve hastaların %

1'lik kesiminde 10mmHg ve daha yüksek değerlere ulaşan tansiyon değişimleri izlenmiştir(158)

MEAD çalışmasına göre; Göz içi basınç artışı en çok 2. ayda meydana gelmektedir(189). Göz içi basınç artışı genellikle ilaçlarla kontrol edilebilmekte ya da tedavisiz kontrol altında tutulabilmektedir(188-189). MEAD çalışmasının 3 yıllık sonuçlarına göre 0,7 mg deksametazon implantı enjekte edilenler de katarakt gelişme oranı, % 67.9 ikinci grubu 3.5mg deksametazon implantı enjekte edilen grupta % 64.1, sham enjeksiyon grubunda ise ve % 20.4 olarak bulunmuş(188).

BEVORDEX çalışmasında 12 aylık takipte deksametazon implant ile tedavi edilen 12 olguda takip veya topikal tedavi ile kontrole altında alınan geçici göz içi basıncı artışı gözlenmiştir. Yalnızca bir olgunun her iki gözüne selektif lazer trabeküloplasti (SLT) uygulama gereksinimi olmuştur(183).

Çalışmamızdaki katarakt gelişimi değerlendirildiğinde var olan katarakt da artış Grup 1de görülmezken grup 2 ve 3'te ikişer gözde görülmüştür. (Çizelge 4.14.).

Çalışmamızdaki göz içi basınç değerleri değerlendirildiğinde; enjeksiyondan sonra grup 2 ve 3 de , 3. ayda 20 gözde GİB'ı 21 mmHg' dan yüksek bulundu. 6.ayda ise hiçbir gözde GİB'ı 21 mmHg' dan yüksek tespit edilmedi. Grup 1'de ise GİB'ında önemli bir değişiklik izlenmedi (Çizelge 4.12.). Grup 2 ve 3' de, preoperatif GİB'ına göre postoperatif ölçülen GİB değerleri anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$). Antilogkomatözler ile hepsi kontrol altına alındı. Cerrahi uygulanan hasta olmadı. Grup 1 de ise preoperatif GİB'ına göre postoperatif ölçülen GİB değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Çalışmamızda Ozurdex uygulanan gözlerde GİB 3. ayda pik yaptığı ve sonrasında azalmış olduğu izlendi. Tüm olgular antiglokamatöz tedavi ile kontrol altına alındı ve 6. aydan sonra antiglokamatöz tedavileri kesildi. GİB artışı literatür ile uyumlu bulundu.

Escobar Barranco JJ ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada, daha önce DMÖ için tedavi almamış 36 hasta ve 2 veya daha fazla DMÖ tedavisi almış ancak yanıt vermeyen 40 hasta görme keskinliği, makula kalınlığı ve toplam makula volumü açısından karşılaştırılmıştır. Hastalara ilk gün deksametazon implant uygulanmış aylık kontrollere çağrılmış, aylık kontrollere makula kalınlığında 150 mikrondan fazla artış ve 10 harfdan fazla kayıp deksametazon implantı tekrarlama endikasyonu olarak belirlenmiş. Hastaların görme keskinliği, makula topografi ve makula volumünde ki maksimum etki 2.ayda ortaya çıkmıştır. 2. Ayın sonunda daha önceden tedavi almamış grupta 14 harf kazanç, daha önceden tedavi almış grupta 8 harf kazanç sağlanmıştır. Yeniden tedavi uygulanma zamanı daha önceden tedavi almamış grupta 4,7. ayda olurken daha önce tedavi almış grupta 4 ay olarak bulunmuştur. Daha önceden tedavi almayan hastalarla önceden tedavi alan hastalar görme keskinliği makula topografi ve

makula volumü açısından karşılaştırıldığında tedavi almayan grupta görme keskinliği artışı anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır. Makula topografi ve makula volum değişikliği açısından iki grupta anlamlı farklılık saptanmamıştır(190).

Bizim çalışmamızda grup 2 ve grup 3 kendi aralarında tedavi öncesi ve sonrasında; görme keskinliği değişikliği, ortalama makula kalınlığı değişikliği ve GİB değişikliği açısından karşılaştırıldı. Görme keskinliği değişikliği grup 2’de grup 3’e göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Ortalama makula kalınlığı değişikliği ve GİB arasında fark saptanmadı (Çizelge 4.13.).

Çalışmamız literatürde olduğu gibi daha önceden tedavi almamış deksametazon implant grubundaki görme keskinliği artışı, daha önceden tedavi almış deksametazon implant grubuna göre daha fazla bulunmuştur. Makula topografi değişikliği açısından bakıldığında, 2 grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Intravitreal enjeksiyonlar sonrası en çok çekinilen komplikasyon kültür pozitif endoftalmidir. Görülme sıklığı % 0,87’dir ve görme prognozu iyi değildir. Moshfeghi ve ark. enfeksiyöz endoftalminin ortalama 7 günden sonra ağrı, görme azalması ve hipopyon tablosu ile ortaya çıktığını bildirmişlerdir(191). Buna karşın Dinç ve ark. İVTA enjeksiyonu sonrası gelişen pseudomonas aeruginosa endoftalmisinin 2. günde görüldüğünü rapor etmişlerdir(192). Endoftalmi semptomlarının başlama süresi mikroorganizmanın virülansı ile de yakından ilgilidir. Çeşitli çalışmalar göstermiştir ki en sık kontaminasyon hastanın kendi florasından olmaktadır(193). Bu nedenle enjeksiyon öncesi povidon iyodin ile oküler yüzeyin, kapak ve kirpiklerin temizlenmesi çok önemlidir

Çalışmamızda üç grupta da hiçbir gözde kültür pozitif endoftalmi gelişmedi. Bu durumun enjeksiyonların ameliyathane şartlarında ve sterilizasyona tam uyarak yapmamızdan kaynaklandığı düşünüldü.

Wong ve ark.’nın çalışmasında anti VEGF enjeksiyonu sonrası VİH gelişimi % 0.6 oranında bulunmuştur(194). Ladas’ın 2000 anti-VEGF enjeksiyonunu içeren serisinde subkonjunktival hemoraji oranı % 10 bulunmuştur. Subkonjunktival hemoraji aspirin kullanan olgularda anlamlı bir şekilde daha yüksektir(195).

Bizim çalışmamızda gözlerden 112 tanesinde (% 32) (Grup 1’de 66 gözde, grup 2’de 25 gözde ve grup 3’de 21 gözde) enjeksiyon yerinde subkonjunktival hemoraji gelişmiştir. Çalışmamızda subkonjunktival hemoraji literatürden fazla izlenmiştir. Bunun nedeni olarak, hastaların aspirin kullanıyor olması ve deksametazon implantın 22 G enjektörden yapılmasına bağlandı. 7 gözde (Grup 1’de 7 gözde, grup 2 ve 3’de yara yerinden sızıntı izlenmedi.) enjeksiyondan sonra yara yerinden sızıntı meydana geldi. Yapılan kapama tedavisi sonrasında mevcut sızıntı yeri kapandı.

İntravitreal enjeksiyon sonrası uygulama tekniğinden bağımsız olarak vitreusta fibrotik değişiklikler gelişebilmekte ve bu durum mevcut traksyonel güçleri artırarak önce arka vitre ve sonrasında ise retina dekolmanına neden olabilmektedir. İntravitreal anti VEGF enjeksiyonu sonrasında retina dekolmanı gelişim insidansı MARINA, ANCHOR ve VISION çalışmalarında %0-0,08 olarak belirtilmiştir. Bu oranın altta yatan vitreoretinal hastalığı olanlarda, yüksek miyoplarda, periferik retina dejenerasyonu olanlarda proliferatif diyabetik retinopatili hastalarda, retina deliğı olanlarda daha fazla olduğu bildirilmektedir(196).

Bizim çalışmamızda hiç bir gözde retinal yırtık ve retina dekolmanı gibi olası komplikasyonlar görülmedi (Çizelge 4.14.).



6. SONUÇLAR

Çalışmamızda DMÖ nedeniyle intravitreal ranibizumab, intravitreal deksametazon implant ve intravitreal ranibizumab'a dirençli kabul edilip intravitreal deksametazon uygulanan hastaların görme keskinliği düzeylerinde ve OKT ile ölçülen maküla kalınlıklarında önemli gelişmeler gözlemlendi.

Tüm gruplarda enjeksiyondan sonra elde edilen görme keskinliği düzeylerinde enjeksiyondan önceki görme keskinliği düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış görüldü ($p<0.01$).

Tüm gruplarda enjeksiyondan sonra OKT ile ölçülen maküla kalınlığı değerlerinde enjeksiyondan önceki maküla kalınlığı değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görüldü ($p<0.01$). Ayrıca grupların makula kalınlık değişimi değerlendirildiğinde makula kalınlığı değişimi, Grup 1'de $97,29\pm69$ mikron, Grup 2'de 200 ± 118 mikron ve Grup 3'de 169 ± 99 olarak bulundu. Deksametazon tedavi grubunda anlamlı olarak ($p<0,01$) makula kalınlık değişiminin daha fazla olduğu bulundu.

Grup 2 ve grup 3 kendi aralarında tedavi öncesi ve sonrasında; görme keskinliği değişikliği ve ortalama makula kalınlığı değişikliği açısından karşılaştırıldı. Görme keskinliği değişikliği grup 2'de grup 3'e göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Ortalama makula kalınlığı değişikliğinde fark saptanmadı.

Çalışmamızda tüm grupların ortalama HbA1C değerlerinde bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamasına rağmen HbA1C değerinin % 6-8 arasında tutulması tedaviye verilen cevabı (görme keskinliği değişimi) arttırdığı saptanmıştır.

Olgular daha önce yapılmış lazer tedavisi, kullanılan oral antidiyabetik ve insülin tedavileri açısından analiz edildiğinde bu etkenlerin tedavi başarısını önemli ölçüde etkilemediği gözlenmiştir.

Çalışmamızda hastalara enjeksiyonla beraber lazer tedavisi uygulanmamış olmasına rağmen 6. aydan önceki lazer uygulanmış hastalar çalışmamızda yer almıştır. Grupların kendi içinde lazer uygulanan ve lazer uygulanmayan gözlerdeki, ortalama enjeksiyon sayısında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık izlenmedi ($p> 0.05$).

Çalışmamızdaki göz içi basınç değerleri değerlendirildiğinde; Grup 1'de GİB'ında önemli bir değişiklik izlenmezken Grup 2 ve 3' de, preoperatif GİB'ına göre postoperatif ölçülen GİB değerleri anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$). Grup 2 ve grup 3'de enjeksiyondan sonra 3. ayda 20 gözde GİB'ı 21 mmHg' dan yüksek bulundu. 6.ayda ise hiçbir gözde GİB'ı 21 mmHg' dan yüksek tespit edilmedi. Topikal antilogkomatöz ilaçlar ile hepsi kontrol altına alındı. Cerrahi uygulanan hasta olmadı.

Çalışmamızda Deksametazon implantlı gözlerde GİB'nın 3. ayda pik yaptığı ve sonrasında azaldığı izlendi. Tüm olgular antiglokamatöz tedavi ile kontrol altına alındı ve 6. aydan sonra antiglokamatöz tedavileri kesildi

Çalışmamızda üç grupta da hiçbir gözde kültür pozitif endoftalmi gelişmedi. Gözlerden 112 tanesinde (Grup 1'de 66 gözde, grup 2'de 25 gözde ve grup 3'de 21 gözde) enjeksiyon yerinde subkonjonktival hemoraji gelişmişti. Hiç bir gözde retinal yırtık ve retina dekolmanı gibi olası komplikasyonlar görülmedi.

Tüm bu veriler ışığında foveayı içeren diyabetik makular ödem azaltma ve görme kazanımı açısından anti-VEGF ve steroid tedavilerinin yeri ve önemi günümüzde giderek artmaktadır. Steroid tedavisinin uzun vadeli kullanımında katarakt ve göz içi basınç artışı temel problemler olmakla birlikte, inme ve ani ölüm gibi anti-VEGF'e bağlı olduğu düşünülen komplikasyonların görülmemesi önemli bir avantajdır. Ayrıca steroidlerin endoftalmi açısından daha fazla bir risk oluşturabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Refrakter diyabetik makula ödeminde anti VEGF ve steroid kombinasyonları umut vadedicidir.

7. ÖZET

Diyabetik Makuler Ödem Tedavisinde İntravitreal Enjeksiyon Sonuçlarımız

Diyabetli hastalarda görme kaybının en sık nedeni diyabetik makular ödemdir (DMÖ). DMÖ kan retina bariyerinin bozulması sonucunda makula iç katmanlarda sıvı birikmesi ile oluşur. Diyabet ile ilişkili vazokonstrüksiyon ve kapiller kaybın neden olduğu hipoksi ve inflamasyon vasküler endotelial büyüme faktör (VEGF) üretiminde ve vasküler permeabilitede artışa yol açar. Lazer fotokoagülasyon tedavisi standart tedavi yöntemi olmakla birlikte tam bir kür sağlamamaktaydı.

DMÖ patofizyolojisinde birçok faktör ve biyokimyasal yollar bulundurmasından dolayı hastalığın tedavisinde çeşitli modaliteler kullanılmaktadır. Ranibizumab (Lucentis®) şu anda DMÖ'ine bağlı görme kaybının tedavisinde kullanılan bir intravitreal ajandır. Ranibizumab selektif olarak insan VEGF-A aktif izoformlarının reseptörlere bağlanmasını inhibe eder. Deksametazon intravitreal implant (Ozurdex®)'ın düzenli uygulanan anti-VEGF tedavisine cevap vermeyen DMÖ tedavisinde etkili ve güvenli bir diğer tedavi seçeneği olduğu bildirilmektedir.

Çalışmamızda diyabetik makular ödem tedavisinde en az 3 doz intravitreal ranibizumab, en az tek doz deksametazon intravitreal implant ve 3 doz intravitreal ranibizumab tedavisine dirençli kabul edilip deksametazon intravitreal implant uygulanan tedavileri kısa zamanda etkinlik ve güvenlik açısından karşılaştırmak ve görme keskinliği, retina kalınlığı, göz içi basınçları (GİB) üzerine etkilerini, kıyaslamayı amaçladık.

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina biriminde, Ocak 2014 ile Ağustos 2016 tarihleri arasında diyabetik retinopati tanısıyla takip edilen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastalara DMÖ tanısı fundus muayenesi, OKT ve FFA ile konuldu. DMÖ tanısı alan 365 olgunun 475 gözüne ait kayıtlar incelendi. Ancak takip ve/veya veri yetersizliği nedeniyle; 250 hastanın 350 gözü çalışmaya dahil edildi.

Grup 1'de 287 göz, grup 2'de 32 göz ve grup 3'de 31 göz mevcuttu. Hastaların yapılan görme değerlendirmesinde; enjeksiyon öncesi ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliği sırasıyla grup 1'de $0,64 \pm 0,36$ logMAR, grup 2'de $0,76 \pm 0,41$ logMAR ve grup 3'de $0,65 \pm 0,35$ logMAR olarak bulundu. Tedavi sonrasında sırasıyla grup 1'de EDGK tedavi sonrasında $0,45 \pm 0,33$ logMAR, grup 2'de $0,40 \pm 0,29$ logMAR ve grup 3'de $0,43 \pm 0,35$ logMAR olarak bulundu. Tüm gruplarda EDGK değerleri tedavi öncesine göre anlamlı olarakda yüksek bulundu. ($p < 0,01$). Gruplar arası tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki EDGK değerlendirildiğinde en fazla değişimin grup 2 olarak izlenmiştir ($p < 0,01$).

Tüm gruplarda OKT ile ortalama makula kalınlığı değerlendirilmesinde enjeksiyon sonrası ortalama makula kalınlığı değerinin enjeksiyon öncesi ortalama makula kalınlığı değerine göre anlamlı olarak düşük bulundu. ($p<0.01$).

Gruplar, makula değişimleri açısından değerlendirildiğinde grup 2 tedavi grubunda anlamlı olarak ($p<0,01$) makula kalınlık değişiminin daha fazla olduğu bulundu.

Grup 2 ve 3’de göz içi basınç değerlerinde, istatistiksel olarak anlamlı bir artış görüldü. ($p<0,05$).

Tüm tedavi gruplarında enjeksiyonlara bağlı ciddi bir yan etki izlenilmedi. Sonuç olarak tedavi gruplarında kısa sürede diyabetik makular ödemde azalmayla birlikte görme keskinliğinde artış izlenir.

Refrakter diyabetik makular ödeminde anti VEGF ve steroid kombinasyonları umut vadedicidir.

Anahtar Kelimeler: Ranibizumab, Deksametazon implant, Ranibizumab dirençli olgularda deksametazon implant, ortalama makular kalınlık, diyabetik makular ödem, intraoküler basınç, en iyi görme keskinliği

8. ABSTRACT

Results of Intravitreal Injection in the Treatment of Diabetic Macular Edema

Diabetic macular edema (DME) is the most common cause of visual impairment in patients with diabetes mellitus. DME occurs as a result of disruption of the blood–retinal barrier, by accumulation of fluid within the intraretinal layers of the macula. Hypoxia and inflammation due to diabetes related vasoconstriction and capillary loss leads to up-regulation in expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and increases vascular permeability. Although laser photocoagulation is the standard care of-treatment, it was not curable.

As pathophysiology of DME consists of a variety of factors and biochemical pathways, many different modalities are being used in its treatment. Ranibizumab (Lucentis®) is an intravitreal agent that is currently licensed for the treatment of visual impairment due to DME. Ranibizumab selectively inhibits the binding of active isoforms of human vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) to its receptors. It is suggested that dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex®) may be an effective and safe alternative in treatment of chronic DME nonresponsive to regular intravitreal anti-VEGF injection.

In our study, at least 3 doses of intravitreal ranibizumab, at least one dose of dexamethasone intravitreal implant and 3 doses of intravitreal ranibizumab were considered to be resistant to treatment with diabetic macular edema, and we aim to compare the efficacy and safety of treatment with dexamethasone intravitreal implant in a short time and compare it's effects to visual acuity, retinal thickness, intra ocular pressure (IOP).

The files of the patients who were diagnosed with diabetic retinopathy between January 2014 and August 2016 were retrospectively reviewed in the retina unit of Department of Ophthalmology, Akdeniz University Medical Faculty. The disease was diagnosed with fundus examination, OCT and FFA. The records of 475 eyes of 365 patients diagnosed with DME were reviewed. However, due to follow-up and / or data insufficiency; 350 eyes of 250 patients were included in the study.

There were 287 eyes in group 1, 32 eyes in group 2 and 31 eyes in group 3. In the visual evaluation of the patients; Mean best corrected visual acuity before injection was 0.64 ± 0.36 logMAR in group 1, 0.76 ± 0.41 logMAR in group 2 and 0.65 ± 0.35 logMAR in group 3 respectively. After treatment, group 1 was found to be 0.45 ± 0.33 logMAR after best corrected visual acuity, 0.40 ± 0.29 and 0.43 ± 0.35 logMAR in group 2 and 3, respectively. In all groups, best corrected visual acuity values were significantly higher than before treatment. (p

<0,01). When best corrected visual acuity was evaluated before and after treatment between groups, the most change was observed in group 2 ($p < 0,01$).

Mean macular thickness was assessed by OCT in all groups. Mean macular thickness value after injection was significantly lower than mean macular thickness before injection. ($p < 0,01$)

When the groups were evaluated in terms of macular changes, it was found that the change in macular thickness was significantly higher in the group 2 treatment group ($p < 0.01$).

There was a statistically significant increase in intraocular pressure values in groups 2 and 3. ($P < 0.05$).

No significant adverse effects due to injections were observed in all treatment groups. As a result, there is an increase in visual acuity with a decrease in diabetic macular edema in the treatment groups in the short term.

Combinations of anti-VEGF and steroids are promising in refractory diabetic macular edema.

Key words: Ranibizumab, Dexamethasone implant, dexamethasone implant in Ranibizumab resistant cases, mean macular thickness, diabetic macular edema, intraocular pressure, best corrected visual acuity

9. KAYNAKLAR

1. Misra GP, Imai H, Singh RJ, Lowe T, Gardner TW. Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema. In: Nguyen Q Rodriues E, Farah M, Mieler W, eds. Retinal Pharmacotherapy. Elsevier: Saunders; 2010. p. 133-6.
2. Adamis AP, Berman AJ. Immunological mechanisms in the pathogenesis of diabetic retinopathy. Semin Immunopathol, 2008; 30(2): 65-84.
3. Haller JA, Kupperman BD, Blumenkraz MS, Williams GA, Weinberg DV, Chou C. Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. Arch Ophthalmol, 2010; 128(3): 289-96.
4. Moore KL, Persaud TVN. The Developing Human 8th. Philadelphia, USA: Saunders, 1993. p. 423-429.
5. Bengisu Ü. Göz Hastalıkları 3th. Ankara: Palme Yayıncılık, 1989. p. 161-166.
6. Tripathi RC, Wond M. The eye. In: Basic and clinical science course. American Academy of Ophthalmology Section 2. San Francisco, CA: The foundation of the American academy of ophthalmology, 1999. p. 47-92.
7. Weitter JJ, Ernest JT. Anatomy of the choroidal vasculature. Am J Ophthalmol 1974; 78(4): 583-90.
8. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. Ophthalmology, 2009; 116(3): 497-503.
9. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. Ophthalmology, 1995; 102(1): 7-16.
10. Machemer R, Williams JM. Pathogenesis and therapy of traction detachment in various retinal vascular diseases. Am J Ophthalmol, 1988; 105(2): 170-81.
11. Snell RS, Lemp MA. Clinical anatomy of the eye. The orbital blood vessels. 2nd Edition. Oxford, UK: Blackwell Science Ltd, 1998: 277-89.
12. Snell RS, Lemp MA. Clinical anatomy of the eye. The eye ball. 2nd Edition. Malden, Mass: Blackwell Science Inc, 1998: 132-213.
13. Duker J, Weitter JJ. Duane's foundations of clinical ophthalmology. In: Tasman W, Jaeger EA, editors. Ocular circulation. New York: JB Lippincott, 1991: 1-34.
14. Green WR. Retinal ischemia: vascular and circulatory conditions and diseases In: Spencer WH, editors. Ophthalmic pathology. 3th Edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1985: 655-710.
15. Justice JJ, Lehmann RP. Cilioretinal arteries: a study based on review of stereo fundus photograph and fluorescein angiographic findings. Arch opthalmol 1976; 94(8): 1355-8.
16. Yamada E. Some structural features of the fovea centralis in the human retina. Arch Ophthalmol 1969; 82(2): 151-9.
17. Fine BS Limiting membranes of the sensory retina and pigment epithelium: an electron microscopic study. Arch Ophthalmol 1961; 66: 847-60.

18. Moss SE, Klein R, Klein BE. Ten-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology*, 1994; 101(6): 1061-70.
19. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, Milton RC, Kini MM, Kahn HA, et al. The Framingham Eye Study Monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration and visual acuity in general population of adults. *Surv Ophthalmol* 1980; 24: 335-610.
20. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XIV. Ten years incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994; 112(9): 1217-28.
21. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*, 2012; 35(3): 556-64.
22. Özçetin H. Pratik göz hastalıkları. 2nci Baskı, Bursa: F. Özsan Matbaacılık Ltd Şti, 2000: 111-2.
23. Harris MI, Klein R, Cowie CC, Rowland M. Is the risk of diabetic retinopathy greater in non-Hispanic blacks and Mexican Americans than in non-Hispanic whites with type 2 diabetes? A US Population study. *Diabetes care* 1998; 21(8): 1230-5.
24. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*, 2008; 115(11): 1859-68.
25. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol*, 1998; 116(7): 874-86.
26. Klein R, Klein BE. Are individuals with diabetes seeing better? : a long-term epidemiological perspective. *Diabetes* 2010; 59(8): 1853-60.
27. Ong KL, Cheung BM, Wong LY, Wat NM, Tan KC, Lam KS prevalence, treatment, and control of diagnosed in the U.S. National Health and nutrition Examination Survey 1999-2004. *Ann Epidemiol* 2008; 18(3): 222-9.
28. Suh DC, Choi IS, Plauschinat C, Kwon J, Baron M, Impact of comorbid conditions and race/ethnicity on glysemic control among the US population with type 2 diabetes, 1988-1994 to 1994-2004. *J Diabetes Complications* 2010; 24(6): 382-91.
29. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*, 1998; 317(7160): 703-13.
30. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363(3): 233-44.
31. Klein R, Moss SE, Klein BE. Is gross proteinuria a risk factor for the incidence of proliferative diabetic retinopathy? *Ophthalmology*, 1993; 100(8): 1140-6.
32. Henricsson M, Nyström L, Blohmé G, Ostman J, Kullberg C, Svensson, et al. M. The incidence of retinopathy 10 years after diagnosis in young adult people with diabetes: results from the nationwide population-based Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetes Care*, 2003; 26(2): 349-54.

33. Klein R, Klein BE, Moss SE. Is obesity related to microvascular and macrovascular complications in diabetes? The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Arch Intern Med* 1997; 157(6): 650-6.
34. Klein BE, Moss SE, Klein R, Surawicz TS. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology*, 1991; 98(8): 1261-5.
35. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370(9600): 1687-97.
36. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 1984; 91: 1464-74.
37. Günalp I. Diabetik retinopatide son gelişmeler. *TKlin Oftalmoloji* 1993; 2(1): 1-2.
38. Engerman RL. Pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes* 1989; 38(10): 1203-6.
39. Abu El-Asrar AM. Changing paradigms in the treatment of diabetic retinopathy. *Saudi J Ophthalmol*, 2011; 25(2): 97-8.
40. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet*, 2010; 376(9735): 124-36.
41. Ido Y, Kilo C, Williamson JR, Cytosolic NADH/NAD, free radicals and vascular dysfunction in early diabetes mellitus. *Diabetologia* 1997; 40 Suppl 2: 115-7
42. Ola MS, Berkich DA, Xu Y, King MT, Gardner TW, Simpson I, et al. Analysis of glucose metabolism in diabetic rat retinas. *Am J Physiol Endoc M* 2006; 290: 1057-67.
43. Kern TS, Kowluru RA, Engerman RL. Abnormalities of retinal metabolism in diabetes or galactosemia: Atpases and glutathione. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35(7): 2962-7.
44. Bohlen HG, Lash JM. Topical hyperglycemia rapidly suppresses EDRF-mediated vasodilation of normal rat arterioles. *Am J Physiol*, 1993; 265(1 Pt 2): H219-25 .
45. Mayes PA. Glukoneogenez ve kan glukozunun kontrolu. In: Harper'ın biyokimyası. Murray RK, Mayes PA, Granner DK, editors. Barış/ Appleton, Lange. 1993: p. 225-236.
46. Kador PF, Akagi Y, Terabayashi H, Wyman M, Kinoshita JH. Prevention of pericycle ghost formation in retinal kapilleries of galactose-fed dogs by aldose reductase inhibitors. *Arch Ophthalmol* 1988; 106: 1099-1102.
47. Wong TY, Klein R, Islam FM, Cotch MF, Folsom AR, Klein BE, et al. Diabetic retinopathy in a multi ethnic cohort in the US. *Am J Ophthalmol* 2006; 141(3): 446-55.
48. Das Evcimen N, King GL, The role of protein kinase C activation and the vascular complications of diabetes. *Pharmacol Res*, 2007; 55(6): 498-510.
49. Kador PF, Akagi Y, Takahashi Y, Ikebe H, Wyman M, Kinoshita JH. Prevention of retinal vessel changes associated with diabetic retinopathy in galactose-fed dogs by aldose reductase inhibitors. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 1301-1309.

50. Barnet AH. Origin of the microangiopathic changes in diabetes. *Eye* 1993; 223-227.
51. Hattori T, Matsubara A, Taniguchi K, Ogura Y. Aldose reductase inhibitor fidarestat attenuates leukocyte-endothelial interactions in experimental diabetic rat retina in vivo. *Curr Eye Res*, 2010; 35(2): 146-54.
52. Ola MS, Nawaz MI, Siddiquei MM, Al-Amro S, Abu El-Asrar AM. Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic retinopathy. *J Diabetes Complicat* 2012; 26(1): 56-64.
53. Sherrill JW., Diabetes mellitus and diabetic retinitis; factors influencing regulation. *Calif Med*, 1953; 78(3): 197-203.
54. Kern TS. Contributions of inflammatory Processes to the Development of the Early Stages of Diabetic Retinopathy. *Exp Diabetes Res* 2007; 2007: 95-103.
55. Joussen AM, Poulaki V, Qin W, Kirchhof B, Mitsiades N, Wiegand SJ, et al. Retinal vascular endothelial growth factor induces intercellular adhesion molecule-1 and endothelial nitric oxide synthase expression and initiates early diabetic retinal leukocyte adhesion in vivo. *Am J Pathol*, 2002; 160(2): 501-9.
56. Mocan MC, Kadayifcilar S, Eldem B. Elevated intravitreal interleukin-6 levels in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Can J Ophthalmol*, 2006; 41(6): 747-52.
57. Distler JH, Hirth A, Kurowska-Stolarska M, Gay RE, Gay S, Distler O. Angiogenic and angiostatic factors in the molecular control of angiogenesis. *Q J Nucl Med*. 2003 Sep; 47(3): 149-61.
58. Aiello LP. Angiogenic pathways in diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2005; 3(8): 839-41
59. Schmetterer L, Wolzt M. Ocular blood flow and associated functional deviations in diabetic retinopathy. Review. *Diabetologia* 1999; 42(4): 387-405.
60. Tawfik A, Sanders T, Kahook K, Akeel S, Elmarakby A, Al-Shabrawey M. Suppression of retinal peroxisome proliferator-activated receptor gamma in experimental diabetes and oxygen-induced retinopathy: role of NADPH oxidase. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009; 50(2): 878-84.
61. Treacy MP, Hurst TP. The case for intraocular delivery of PPAR agonists in the treatment of diabetic retinopathy. *BMC Ophthalmol*, 2012; 12: 46.
62. Poulaki V, Joussen AM, Mitsiades N, Mitsiades CS, Iliaki EF, Adamis AP. Insulin-like growth factor-I plays a pathogenetic role in diabetic retinopathy. *Am J Pathol*, 2004; 165(2): 457-69.
63. Aly A, Gamal AB, Soheir S, Ahmed AM. Serum growth hormone (GH) insulin like growth factor one (IGF-1) and insulin growth factor binding protein three (IBGFBP3) in diabetic retinopathy. *Diabetes* 1999; 48(suppl 1): A386.
64. Goldberg MF, Jampol LM. Knowledge of diabetic retinopathy before and 18 years after the Airlie House Symposium on Treatment of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology*, 1987; 94(7): 741-6.
65. Diabetic retinopathy study. Report Number 6. Design, methods, and baseline results. Report Number 7. A modification of the Airlie House classification

of diabetic retinopathy. Prepared by the Diabetic Retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1981; 21(1 Pt 2): 1-226.

66. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Ophthalmology, 1991; 98(5 Suppl): 786-806.
67. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. Ophthalmology, 2003; 110(9): 1677-82.
68. Aiello LM. Diagnosis, management and treatment of nonproliferative diabetic Practice of Ophthalmology, WB. Saunders Company 1994: 747-760.
69. Sahel JA, Brini A, Albert DM. Pathology of the Retina and Vitreous. In Albert TM and Jakobiec FA editors. Principles and Practice of Ophthalmology, W.B. Saunders Company 1994; vol 4: 2239-2280.
70. Friendwald JS. Diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol 1950; 33(8): 1199.
71. Patz A. Clinical and experimental studies on retinal neovascularization. XXXIX Edward Jackson Memorial Lecture. Am J Ophthalmol, 1982; 94(6): 715-43.
72. Cunha-Vaz JG. Studies on the permeability of the blood-retinal barrier: II. Breakdown of the blood-retinal barrier by injury. Br J Ophthalmol 1966; 50: 454.
73. Augustin A, Loewenstein A, Kuppermann BD. Macular edema. General pathophysiology. Dev Ophthalmol, 2010; 47: 10-26.
74. Aroca PR, Salvat M, Fernández J, Méndez I. Risk factors for diffuse and focal macular edema. J Diabetes Complications, 2004; 18(4): 211-5.
75. Miljanovic B, Glynn RJ, Nathan DM, Manson JE, Schaumberg DA. A prospective study of serum lipids and risk of diabetic macular edema in type 1 diabetes. Diabetes, 2004; 53(11): 2883-92.
76. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. Association of ocular disease and mortality in a diabetic population. Arch Ophthalmol, 1999; 117(11): 1487-95.
77. Jampol LM. Macular edema. In Ryan SJ, Retina, The CV Mosby Company, St Louis, Baltimore, Toronto 1989; 2: 81-88.
78. Jampol LM. Aphakic cystoid macular edema: a hypothesis. Arch Ophthalmol 1985; 103: 1134-1135.
79. Bresnick GH. Diabetic maculopathy: a critical review highlighting diffuse macular edema. Ophthalmol 1983; 90: 1301-1317.
80. Tso MOM. Pathology of cystoid macular edema. Ophthalmol 1982; 89: 902-915.
81. Scholl S, Augustin A, Loewenstein A, Rizzo S, Kupperman B. General pathophysiology of macular edema. Eur J Ophthalmol, 2011; 21 Suppl 6: 10-9.
82. Bresnick GH. Diabetic macular edema: a review. Ophthalmology 1986; 93(7): 989-97.
83. Menteş J. Diabetik Makülopati Tedavi Edilebilir Makula Hastalıkları. TOD VIII. Yaz Sempozyumu Kitabı. İzmir 1995. S. 33, 8-11.

84. Brown JC, Solomon SD, Bressler SB, Schachat AP, DiBernardo C, Bressler NM. Detection of diabetic foveal edema; contact lens biomicroscopy compared with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2004; 122(3): 330-5.
85. Elman MJ, Aiello LP, Back RW, Bressler NM, Bressler SB, Edwards AR, 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(6): 1064-77.
86. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 1. *Arch Ophthalmol* 1985; 103(12): 1796-806.
87. Bresnick GH. Background diabetic retinopathy. *Retina*. The CV Mosby Company, St Louis, Baltimore, Toronto. 1994: 1277-1318.
88. Bayraktar MZ. Diyabetik makula ödemi ve tedavisi. Makula hastalıkları. TOD Ankara Şubesi XXI. Ulusal Oftalmoloji Kursu. 2001: 119-128.
89. Bresnick GH. Diabetic Maculopathy: a critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology* 1983; 90(11): 130-17.
90. Novotny HR, Alvis DL. A method of photographing fluorescence in circulating blood in the human retina. *Circulation*, 1961. 24: p. 82-6.
91. Kohner EM, Dollery CT, Paterson JW, Oakley NW. Arterial fluorescein studies in diabetic retinopathy. *Diabetes* 1967; 16:1– 10.
92. Bandello F, Lattanzio R, Zucchiatti I, Del Turco C. Pathophysiology and treatment of diabetic retinopathy. *Acta Diabetol*, 2013; 50(1): 1-20.
93. Behboudi H, Pourhabibi A, Heidarzade A, Haghbin A. Slow versus Rapid Fluorescein Injection in Angiographic Studies for Retinal Vascular Disorders. *J Ophthalmic Vis Res*, 2009; 4(4): 228-31.
94. Lira RP, Oliveira CL, Marques MV, Silva AR, Pessoa Cde C. Adverse reactions of fluorescein angiography: a prospective study. *Arq Bras Oftalmol*, 2007; 70(4): 615-8.
95. Kwan AS, Barry C, McAllister IL, Constable I. Fluorescein angiography and adverse drug reactions revisited: the Lions Eye experience. *Clin Experiment Ophthalmol*, 2006; 34(1): 33-8.
96. Baskin DE. Optical coherence tomography in diabetic macular edema. *Curr Opin Ophthalmol*, 2010; 21(3): 172-7.
97. Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*, 1999; 127(6): 688-93.
98. Wu PC, Lai CH, Chen CL, Kuo CN. Optical coherence tomographic patterns in diabetic macula edema can predict the effects of intravitreal bevacizumab injection as primary treatment. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2012; 28(1): 59-64.
99. Ozdek SC, Erdiñç MA, Gürelik G, Aydın B, Bahçeci U, Hasanreisoglu B. Optical coherence tomographic assessment of diabetic macular edema: comparison with fluorescein angiographic and clinical findings. *Ophthalmologica*, 2005; 219(2): 86-92.

100. Kim M, Lee P, Kim Y, Yu SY, Kwak HW. Effect of intravitreal bevacizumab based on optical coherence tomography patterns of diabetic macular edema. *Ophthalmologica*, 2011; 226(3): 138-44.
101. Kim BY, Smith SD, Kaiser PK. Optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, 2006; 142(3): 405-12.
102. Alkuraya H, Kangave D, Abu El-Asrar AM. The correlation between optical coherence tomographic features and severity of retinopathy, macular thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Int Ophthalmol*, 2005; 26(3): 93-9.
103. Vitale S, Maguire MG, Murphy RP, Hiner CJ, Rourke L, Sackett C, et al. Clinically significant macular edema in type I diabetes incidence and risk factors *Ophthalmology*. 1995. Aug; 102 (8): 1170-6.
104. Chew EY, Klein ML, Ferris FL, Remaley NA, Murphy RP, Chantry K, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. ETDRS. Report no: 22. *Arch. Ophthalmol*. 1996. Sep;. 114 (9): 1079-84.
105. Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE, Barton F, Aiello LM, Chew EY, et al. Risk factors for high risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: ETDRS Report 18. *Invest. Ophthalmol Vis. Sci*. 1998. Feb;. 39 (2): 233-52.
106. Browning DJ, Zhang Z, Benfield JM, Scott AO. The effect of patient characteristics on response to focal laser treatment for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 1997. Mar; 104 (3): 466-72.
107. Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, Michaelides M, Hamilton RD, Esposti SD, et al. A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24-month data: report 3. *Arch Ophthalmol*, 2012; 130(8): 972-9.
108. Ford JA, Elders A, Shyangdan D, Royle P, Waugh N. The relative clinical effectiveness of ranibizumab and bevacizumab in diabetic macular oedema: an indirect comparison in a systematic review. *BMJ*, 2012; 345:5182.
109. 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.
110. Gottfredsdottir MS, Stefansson E, Jonasson F, Gislason I. Retinal vasoconstriction after laser treatment for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 1993; 115: 64-7.
111. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. ETDRS Report 2. *Ophthalmology*. 1987; 94: 761-774.
112. Blakenship GW. Diabetic macular edema and argon laser photocoagulation. A prospective randomized study. *Ophthalmology* 1979; 86: 69-75.
113. Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Long-term visual results. *Ophthalmology*, 1991. 98(10): 1594-602.

114. Ishii H, Jirousek MR, Koya D, Takagi C, Xia P, Clermont A, et al. Amelioration of vascular dysfunctions in diabetic rats by an oral PKC beta inhibitor. *Science*. 1996; 272: 728-731.
115. Strom C, Sander B, Klemp K, Aiello LP, Lund-Andersen H, Larsen M. Effect of ruboxistaurin on blood-retinal barrier permeability in relation to severity of leakage in diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 46: 3855-3858.
116. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 6th ed. Brussels, Belgium: international Diabetes Federation, 2013. <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
117. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. TURDEP-II Study Group. Twelve –year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013; 28(2): 169-80.
118. Williams R, Airey M, Baxter H, Forrester J, Kennedy-Martin T, Girach A. Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review. *Eye (Lond)*, 2004; 18(10): 963-83.
119. Henricsson M, Berntorp K, Berntorp E, Fernlund P, Sundkvist G. Progression of retinopathy after improved metabolic control in type 2 diabetic patients. Relation to IGF-1 and hemostatic variables. *Diabetes Care*, 1999; 22(12): 1944-9.
120. Taş A, Bayraktar MZ, Erdem Ü, Sobacı G, Durukan AH, Karagul S, et al. Diyabetik hastalarda retinopati sıklığı ve risk faktörleri *Gulhane Med J* 2005; 47(4): 164-7.
121. Boyer DS, Hopkins JJ, Sorof J, Ehrlich JS. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2013; 4(6): 151-69.
122. Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, Mimura T, Eguchi S, Hori S. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2003; 110(9): 1690-6.
123. Cunningham ET Jr, Adamis AP, Altaweel M, Aiello LP, Bressler NM, D'Amico DJ, et al. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2005; 112(10): 1747-57.
124. Adamis AP, Altaweel M, Bressler NM, Cunningham ET Jr, Davis MD, Goldbaum M, et al. Changes in retinal neovascularization after pegaptanib (Macugen) therapy in diabetic individuals. *Ophthalmology*, 2006; 113(1): 23-8.
125. Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, Do DV, Lim J, Boyer D, et al. Primary End Point (Six Months) Results of the Ranibizumab for Edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*, 2009; 116(11): 2175-81.
126. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, Channa R, Hatef E, Do DV, et al. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*, 2010; 117(11): 2146-51.
127. Do DV, Sepah YJ, Boyer D, Callanan D, Gallemore R, Bennett M et al. Month-6 primary outcomes of the READ-3 study (Ranibizumab for Edema

- of the macula in Diabetes-Protocol 3 with high dose). *Eye (Lond)*, 2015 Jul 31; 12): 1538–1544.
128. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, 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(11): 2399-405.
 129. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2011; 118(4): 615-25.
 130. Lang GE, Berta A, Eldem BM, Simader C, Sharp D, Holz FG, et al. Two-year safety and efficacy of ranibizumab 0.5 mg in diabetic macular edema: interim analysis of the RESTORE extension study. *Ophthalmology*, 2013; 120(10): 2004-12.
 131. Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, Schlingemann RO, Lanzetta P, et al. The RESTORE extension study group. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology*, 2014; 121(13): 2167-76.
 132. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*, 2012; 119(4): 789-801.
 133. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. 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(10): 2013-22.
 134. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, Edwards AR, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2010; 117(6): 1064-1077.
 135. AAO Congress Retina Subspecialty day syllabus 2013; Nov15-15, New Orleans.
 136. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2006; 113(3): 363-372.
 137. Spaide RF, Fisher YL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina*, 2006; 26(3): 275-8.
 138. Park SC, Su D, Tello D. Anti-VEGF therapy for the treatment of glaucoma: a focus on ranibizumab and bevacizumab. *Expert Opin Biol Ther*, 2012; 12(12): 1641-7.
 139. Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, Wolf A, Priglinger S, Strauss R, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina*, 2006; 26(9): 999-1005.
 140. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, Fraser-Bell S, Rajendram R, Quhill F, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology*, 2010; 117(6): 1078-1086.

141. Scott IU, Edwards AR, Beck RW, Bressler NM, Chan CK, Elman MJ, et al. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2007; 114: 1860-7.
142. Arevalo JF, Fromow-Guerra J, Quiroz-Mercado H, Sanchez JG, Wu L, Maia M, 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.
143. Arevalo JF, Sanchez JG, Wu L, Maia M, Alezzandrini AA, Brito M, 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.
144. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Vitti R, et al. One-year outcomes of the da Vinci Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2012; 119(8): 1658-65.
145. Schmidt-Erfurth U. Efficacy and safety of intravitreal aflibercept in DME: results of two phase III studies (VIVID-DME and VISTA-DME). Paper presented at: the 13th Euretina Congress; september 27. 2013; Hamburg Germany.
146. Sarao V, Veritti D, Boscia F, Lanzetta P. Intravitreal steroids for the treatment of retinal diseases. *ScientificWorldJournal*, 2014. 2014: p. 989501.
147. Kang BS, Chung EY, Yun YP, Lee MK, Lee YR, Lee KS, et al. Inhibitory effects of anti-inflammatory drugs on interleukin-6 bioactivity. *Biol Pharm Bull* 2001; 24(6): 701-3.
148. Floman N, Zor U. Mechanism of steroid action in ocular inflammation: Inhibition of prostaglandin production. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1977; 16(1): 69-73.
149. Bakri SJ, Kaiser PK. Posterior subtenon triamcinolone acetate for refractory diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, 2005; 139(2): 290-4.
150. Yalcinbayir O, Gelisken O, Kaderli B, Avci R. Intravitreal versus subtenon posterior triamcinolone injection in bilateral diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2011; 225 (4): 222-7.
151. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Chew E, Strauber S, Beck R, Aiello LP, Antoszyk A, Bressler N, et al. Randomized trial of peribulbar triamcinolone acetate with and without focal photocoagulation for mild diabetic macular edema: a pilot study. *Ophthalmology* 2007; 114(6): 1190-6.
152. Chew EY, Glassman AR, Beck RW, Bressler NM, Fish GE, Ferris FL, et al., Ocular side effects associated with peribulbar injections of triamcinolone acetate for diabetic macular edema. *Retina*, 2011; 31(2): 284-9.
153. Lam DS, Chan CK, Mohamed S, Lai TY, Li KK, Li PS, et al. A prospective randomised trial of different doses of intravitreal triamcinolone for diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*, 2007; 91(2): 199-203.
154. Gillies MC, Simpson JM, Gaston C, Hunt G, Ali H, Zhu M, et al. Five-year results of a randomized trial with open-label extension of triamcinolone acetate for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2009; 116(11): 2182-7.

155. Isaac DL, Abud MB, Frantz KA, Rassi AR, Avalia M. Comparing intravitreal triamcinolone acetonide and bevacizumab injections for the treatment of diabetic macular oedema: a randomized double-blind study. *Acta Ophthalmol*, 2012; 90(1): 56-60.
156. Tamura H, Miyomoto K, Kiryu J, Miyahara S, Katsura H, Hirose F, et al. Intravitreal injection of corticosteroid attenuates leukostasis and vascular leakage in experimental diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005; 46(4): 1440-4.
157. Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA, Williams GA, Weinberg DV, Chou C et al. Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch Ophthalmol*, 2007; 125(3): 309-17.
158. Boyer DS, Faber D, Grupta S, Patel SS, Tabandeh H, Li XY, et al. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina*, 2011; 31(5): 915-23.
159. Pacelle E, Vestri AR, Muscella R, Carbotti MR, Castellucci M, Coi L, et al. Preliminary results of an intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex) in patients with persistent diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol* 2013; 7: 1423-8.
160. Callanan DG, Grupta S, Boyer DS, Ciulla TA, Singer MA, Kuppermann BD, et al. Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2013; 120(9): 1843-51.
161. Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo RW. Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology*, 1992; 99(5): 753-9.
162. Nasrallah FP, Jalkh AE, VanCoppenolle F, Kado M, Trempe CL, McMeel JW, et al. The role of vitreous in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1988; 95(10): 1335-9.
163. Moss SE, Klein R, Klein BE. The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology*, 1998; 105(6): 998-1003.
164. Klein R. The epidemiology of diabetic retinopathy: findings from the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Int Ophthalmol Clin*, 1987; 27(4): 230-8.
165. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984; 102(4): 520-6.
166. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352(9131): 854-65.
167. Patel A, Macmahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patient with type 2 diabetes. *N Eng J Med* 2008; 358(24): 2560-72.
168. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2545-59.

169. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: systematic review. *Jama* 2007; 298(8): 902-16.
170. Lloyd CE, Klein R, Maser RE, Kuller LH, Becker DJ, Orchard TJ. The progression of retinopathy over 2 years: Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications (EDC) Study. *J Diabetes Complications* 1995; 9(3): 140-8.
171. Qiao Q, Hu G, Tuomilehto J, et al. *Diabetes Care* 2003 Jun; 26: 1770-1780
172. Ziemsen F, Feltgen N, Holz FG, et al. Demographics of patients receiving Intravitreal anti-VEGF treatment in realworld practice: healthcare research data versus randomized controlled trials. *BMC Ophthalmol* 2017 Jan 19; 17(1): 7
173. Eldem B, Ozdek S, Saatci AO, et.al. Clinical Characteristics of Patients with Newly Diagnosed Diabetic Macular Edema in Turkey: A Real-Life Registry Study—TURK-DEM. *J Ophthalmol.* 2017; 2017: 3596817.
174. Anfossi G, Russo I, Doronzo G, Trovati M, Relavance of the vascular effects, of insülin in the rationale of its therapeutical use. *Cardiovasc. Hematol Disord Drug Targets* 2007; 7(4): 228-49.
175. Ohkoshi K. Visual prognosis and prognostic risk factors after photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi* 2005; 109(4): 210-7.
176. Schatz H, Madeira D, McDonald HR, Johnson RN. Progressive enlargement of laser scars following grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 1991; 109(11): 1549-51.
177. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*, 1991; 98(5 Suppl): 823-33.
178. Sutter FKP, Simpson JM, Gilies MC. Intravitreal triamsinolone for diabetic macular edema that persist after laser treatment: three-month efficacy and safety results of a prospective, randomized, double- masked plesebo controlled clinical trial. *Ophthalmology* 2004; 111(11): 2004-9.
179. Chun DW, Heier JS, Topping TM, Duker JS, Bankert JM. A pilot study of multipl intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2006; 113(10): 1706-12.
180. Nguyen QD, Tatlıpınar S, Shah SM, Haller JA, Quinlan E, Sung J, et al. Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2006; 142(6): 961-9.
181. Gross JG, Glassman AR, Jampol LM, Inusah S, Aiello LP, Antoszyk AN, et al. Panretinal Photocoagulation vs Intravitreal Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2015; 314(20): 2137-46.
182. Mehta H, Gillies M, Fraser-Bell S. Perspective on the role of Ozurdex (dexamethasone intravitreal implant) in the management of diabetic macular edema. *Ther Adv Chronic Dis*, 2015; 6(5): 234-45.
183. Gillies MC, Lim LL, Campain A, Quin GJ, Salem W, Li J, et al. A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal

- dexamethasone for diabetic macular edema: the BEVORDEX study. *Ophthalmology*, 2014; 121(12): 2473-81.
184. Mehta H, Fraser-Bell S, Yeung A, Campain A, Lim LL, Quin GJ, et al. Efficacy of dexamethasone versus bevacizumab on regression of hard exudates in diabetic maculopathy: data from the BEVORDEX randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol*, 2015; Jul;100(7): 1000-1004.
 185. Fraser-Bell S, Lim LL, Campain A, Mehta H, Aroney C, Bryant J, et al. Bevacizumab or Dexamethasone Implants for DME: 2-year Results (The BEVORDEX Study). *Ophthalmology*, 2016; Jun;123(6): 1399-401.
 186. Elman MJ, Qin H, Aieollo LP, Beck RW, Bressler NM, Ferris FL, et al. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results. *Ophthalmology* 2012; 119(11): 2312-8,
 187. Gilies MC, McAllister IL, Zhu M, Wong W, Louis D, Arnold JJ, et al. Intravitreal triamcinolone prior to laser treatment of diabetic macular edema:24- month results of a randomized controlled trial. *Ophthalmology* 2011; 118(5): 866-72.
 188. Alimera Sciences. Alimera announces positive 36-month results from the completed phase 3 FAME (TM) study of ILUVIEN (R) in patients with diabetic macular edema. http://files.shareholder.com/downloads/ABEA-4IAIIR/1155939062x0x439015/988173ac-c628-453d-a73be52aa088c7e9/ALIM_News_2011_23_General_Releases.pdf. Accessed February 3, 2011. doi: 10.1016/j.opthta.2011.11.034
 189. Singh A, Stewart JM. Pathophysiology of diabetic macular edema. *Int Ophthalmol Clin* 2009; 49: 1-11.
 190. Escobar-Barranco JJ, Pina-Marin B, Fernandez-Bonet M. Dexamethasone Implants in Patients with Naive or Refractory Diffuse Diabetic Macular Edema. *Ophthalmologica* 2015; 233(3-4): 176-85.
 191. Moshfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU, Sears JE, Benz M, Sinesterra JP, et al. Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetate injection. *Am J Ophthalmol*. 2003; 136: 791-796.
 192. Dinç UA, Özdek Ş, Gürel G. İntravitreal triamsinolon enjeksiyonu sonrasında psödomonas aeruginosa endoftalmisi. *Ret-Vit*. 2006; 14: 311-313.
 193. Ta CN. Minimizing the risk of endophthalmitis following intravitreal injections. *Retina*. 2004; 24: 699-705.
 194. Wong LJ, Desai RU, Jain A, Feliciano D, Moshfeghi DM, Sanislo SR, et al. Surveillance for potential adverse events associated with the use of intravitreal bevacizumab for retinal and choroidal vascular disease. *Retina*. 2008; 28: 1151- 1158.
 195. Ladas ID, Karagiannis DA, Rouvas AA, Kotsolis AI, Liotsou A, Vergados I. Intravitreal injections of bevacizumab versus ranibizumab: our experience after 2,000 injections. *Retina*. 2009; 29: 313-318.
 196. Meyer CH, Michels S, Rodrigues EB, Hager A, Mennel S, et al. Incidence of rhegmatogenous retinal detachments after intravitreal antivascular endothelial factor injections. *Acta Ophthalmol* 2011; 89(1): 70-5