

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

DİYABETİK MAKÜLER ÖDEMDE İNTRAVİTREAL
ANTI-VEGF SONUÇLARIMIZ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Rıza ÖZBEK

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ülkü ÇELİKER

ELAZIĞ
2020

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Fatma Ülkü ÇELİKER

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir

Prof. Dr. Fatma Ülkü ÇELİKER _____ Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Ülke Çeliker
Prof. Dr. Orhan Aydemir
Prof. Dr. Uğur Kocakaya
.....
.....

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve desteklerini esirgemeyen, cerrahi gelişimimde büyük emeği olan değerli hocam, aynı zamanda tez danışmanım olan Prof. Dr. Ülkü ÇELİKER' e,

Her zaman bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, desteklerini yanımda hissettiğim tüm değerli hocalarıma,

Beraber çok şey paylaştığımız, beraberce uzmanlık eğitimi almaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın her aşamasında beni destekleyen, hedeflerime ulaşmamda fedakârlık ve sabır gösteren aileme,

İş birlikleri ve her daim verdikleri destekten ötürü kliniğimiz hemşire, sekreter ve personellerine,

Sonsuz ve içten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Amaç: Diyabetik maküler ödemde intravitreal anti-VEGF tedavisinin etkinlik ve güvenliğinin retrospektif olarak değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2015 ile Ocak 2018 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Retina biriminde yeni tanıli diyabetik maküla ödemi için anti-VEGF (aflibercept(2mg), ranibizumab(0,5mg)) tedavisi önerilmiş 80 hastanın 113 gözü çalışmaya dahil edildi. Hastaların kayıtları dosya üzerinden retrospektif olarak incelendi. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasına ait görme keskinlikleri, santral maküla kalınlık değerleri ve optik koherans tomografi bulguları kayıt altına alındı.

Bulgular: 42-88 yaş aralığında olan 80 olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların 40' ı erkek (%50), 40' ı kadındı(%50). Olguların yaş ortalaması $61,47 \pm 9,28$ olarak tespit edildi. Olguların tedavi öncesi en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ortalaması $0,68 \pm 0,43$ logMAR iken takip süresi sonunda $0,55 \pm 0,39$ logMAR olarak bulundu. Görme keskinliğindeki artış istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p < 0,05$) Santral maküla kalınlığı takip süresi boyunca ortalama 425 ± 135 μm ' den 328 ± 132 μm ' ye istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde azalmış olarak saptandı. ($p < 0,05$) Seröz maküla dekolmanı saptanan olguların final görme keskinlikleri ve santral maküla kalınlıkları, saptanmayan grup ile benzer olarak bulundu. ($p < 0,05$)

Sonuç: İntravitreal anti-VEGF tedavisi, yeni tanı almış diyabetik maküla ödemi olgularında etkili ve güvenilir bir tedavi seçeneğidir ve birinci basamak tedavide kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: aflibercept, ranibizumab, anti-vegf, diyabetik maküla ödemi, epiretinal membran

ABSTRACT

OUR INTRAVITREAL ANTI-VEGF RESULTS IN DIABETIC MACULAR EDEMA

Purpose: The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of anti- vegf therapy in patients with diabetic macular edema without any prior treatment.

Materials and methods: Between January 2015 and January 2018, 113 eyes of 80 patients with newly diagnosed diabetic macular edema treated with anti-VEGF (aflibercept(2mg), ranibizumab(0,5mg)) were included in the study. Records of the patients were retrospectively reviewed. Visual acuity, central macular thickness and optical coherence tomography findings were recorded before and after treatment.

Results: Eighty patients with a range of 42-88 years were included in the study. 40 of the patients were male (50 %) and 40 were female (50%). The mean age of the patients was 61.47 ± 9.28 years. The best corrected visual acuity of the patients before treatment was 0.68 ± 0.43 logMAR and it was 0.55 ± 0.39 logMAR at the end of the follow-up period. ($p < 0,05$) The increase in visual acuity was statistically significant. Central macular thickness was found to be statistically significant decreasing from 425 ± 135 μm to 328 ± 132 μm during the follow-up period. ($p < 0,05$) The final visual acuity and central macular thickness of the cases with serous macular detachment were found to be similar to the group that was not detected. ($p < 0,05$)

Conclusion: Intravitreal anti-VEGF treatment is an effective and safe treatment option for newly diagnosed diabetic macular edema and can be used in first line therapy.

Keywords: aflibercept, ranibizumab, anti-vegf, diabetic macular edema, epiretinal membrane

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
TABLolar	x
ŞEKİLLER	xi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. RETİNA	3
2.1.1. Retina Pigment Epiteli	5
2.1.2. Nörosensoryal Retina Hücreleri	5
2.1.2.1. Fotoreseptörler	5
2.1.2.2. Bipolar Hücreler	6
2.1.2.3. Gangliyon Hücreleri	6
2.1.2.4. Amakrin ve Horizontal Hücreler	6
2.1.3. Nöral Retinanın Özgün Alanları	6
2.1.3.1. Arka Kutup Retina	6
2.1.3.2. Perifer Retina	7
2.1.3.3. Optik Disk	7
2.1.4. Retinanın Vasküler Yapısı	7
2.1.4.1. Arterler	7
2.1.4.2. Venler	8
2.1.4.3. Kapillerler	9
2.2. DİYABETİK RETİNOPATİ	10
2.2.1. Diyabetik Retinopatinin Epidemiyolojisi	10
2.2.2. Diyabetik Retinopatinin Tanısı ve Klinik Bulguları	11
2.2.3. Diyabetik Retinopatide ve Makular Ödemde Görüntüleme Yöntemleri ..	11
2.2.4. Diyabetik Retinopatide ve Makular Ödemde Sınıflama	12

2.2.5. Diyabetik Retinopatide ve Makular Ödemde Takip	13
2.2.6. Diyabetik Makular Ödemde Optik Koherens Tomografi Bulguları	13
2.2.6.1. Kistoid Makula Dejenerasyonu	14
2.2.6.2. Seröz Makula Dekolmanı	14
2.2.6.3. Eksudalar	15
2.2.6.4. Retina İçi Hiperreflektif Noktalar	15
2.2.6.5. Vitreomaküler Ara Yüzey Bozuklukları	16
2.2.6.6. Fotoresptör Elipsoid Zon Bozuklukları	17
2.2.6.7. DRIL (Disorganization of Retinal Inner Layers)	17
2.3. DİYABETİK RETİNOPATİ VE DİYABETİK MAKULA ÖDEMİ PATOGENEZİ	18
2.3.1. Kronik Hiperglisemi	18
2.3.2. Glikolize Hemoglobin (HbA1c)	19
2.3.3. Serbest Oksijen Radikalleri ve Antioksidan Ajanlar	20
2.3.4. Diyabet ve Oksidatif Stres	20
2.3.5. Oküler Kan Akımı Artışı ve Endotel Disfonksiyonu	21
2.3.6. VEGF ve Diğer Büyüme Faktörleri)	21
2.4. DİYABETİK MAKULER ÖDEMDE TEDAVİ	22
2.4.1. Laser	23
2.4.2. Steroidler	23
2.4.2.1. Peribulbar veya Subtenon steroid enjeksiyonu	23
2.4.2.2. İntravitreal Triamsinolon Asetonid	23
2.4.2.3. İntravitreal steroid implantlar	24
2.4.3. Anti VEGF Uygulamaları	25
2.4.3.1. Ranibizumab	25
2.4.3.2. Aflibercept (VEGF-Trap-Eye)	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
4.BULGULAR	29
5.TARTIŞMA	35
6.KAYNAKLAR	41

KISALTMALAR

EİDGK: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
DM: Diabetes Mellitus
DMÖ: Diyabetik Maküler Ödem
DR: Diyabetik Retinopati
DRCR: Diyabetik Retinopati Klinik Araştırma Grubu
ERG: Elektoretinografi
ETDRS: Diyabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışma Grubu
FFA: Fundus Floresein Anjiyografi
GİB: Göz İçi Basıncı
KAMÖ: Klinik Anlamlı Maküler Ödem
VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
NV: Neovaskülarizasyon
LFK: Lazer Fotokoagülasyon
MI: Myokard İnfarktüs
NO: Nitrik Oksit
NPDR: Nonproliferatif Diyabetik Retinopati
OKT: Optik Koherans Tomografi
PDR: Proliferatif Diyabetik Retinopati
İRMA: İntra Retinal Mikrovasküler Anormallikler
SMD: Seröz makula dekolmanı
ERM: Epiretinal membran
PRN: Pro Re Nata (gerektiğinde)
RPE: Retina Pigment Epiteli
SMK: Santral Makula Kalınlığı
SVO: Serebrovasküler Olay
TRD: Traksiyonel Retina Dekolmanı
VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
µm : Mikrometre
ICO: Uluslararası Oftalmoloji Konsülü
EURETINA: Avrupa Retina Uzmanları Derneği

IS/OS: Fotoresseptör İç ve Dış segmenti

NVD: Neovasküler Disk

NVI: Neovasküler İris

READ-1: Diyabetlilerde Maküla Ödemi İçin Ranizumab: Faz 1 Çalışması



TABLÖLAR

Tablo 2.1: Diyabetik retinopati sınıflaması	12
Tablo 4.1: Hastaların sistemik ve oküler değerleri	29
Tablo 4.2: Hastalara ait ortalama değerler	30
Tablo 4.3: Hastalara ait SMK ve EİDGK değerleri	30
Tablo 4.4: SMK değişimi ve istatiksels anlamlılık değerleri	31
Tablo 4.5: EİDGK değişimi ve istatiksels anlamlılık değerleri	32
Tablo 4.6: EİDGK ve SMK korelasyonu	33
Tablo 4.7: Subretinal sıvı ve epiretinal membrana göre SMK değişimi	33
Tablo 4.8: Subretinal sıvı ve epiretinal membrana göre 12 aylık SMK değişimi.	34

ŞEKİLLER

Şekil 2.1: Retina embriyolojisi	3
Şekil 2.2: Retinanın histolojik tabakaları	4
Şekil 2.3: Makula topografisi	9
Şekil 2.4: Kistoid makula dejenerasyonu	14
Şekil 2.5: Seröz makula dekolmanı	15
Şekil 2.6: Retina içi hiperreflektif noktalar	16
Şekil 2.7: Epiretinal membran	17
Şekil 2.8: DRIL bulgusu	17
Şekil 4.1: Zamana göre SMK değişimi	31
Şekil 4.2: Zamana göre EİDGK değişimi	32
Şekil 4.3: Subretinal sıvı ve epiretinal membrana göre takip süresince santral makula kalınlığı değişimi	34

1.GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM), karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasının kronik bir hastalığı olup, hatalı glukoz kullanımına yol açan, defektif veya eksik insülin salgısı ile karakterize bir hastalıktır. Bu durum hiperglisemi ile sonuçlanır [1]. İnsanların fiziksel aktivitelerinin azalması ve obezitenin artması ile DM insidansı ve prevalansında ciddi anlamda bir artış olmuştur [2]. DM, metabolik anormalliklerin görüldüğü, gelişen ve sanayileşen ülkelerde morbidite ve mortaliteye neden olan bir hastalıktır [3]. DM' un uzun dönem komplikasyonlarının neden olduğu morbidite ve mortalite; kapiller bazal membran kalınlaşmasıyla birlikte olan mikrovasküler hastalık, hızlanmış arteriol sklerozu ile birlikte görülen makrovasküler hastalık, somatik ve otonom sinir sisteminin ikisini de içeren nöropati, kas zayıflığı ile birlikte görülen nöromusküler disfonksiyon ve enfeksiyonlara direncin azalması ile karakterizedir. Böyle kronik komplikasyonlar göz, böbrek, kalp, sinir ve kan damarlarını etkilerler [4].

Tüm dünyada 20–65 arası yaş grubunda görülen önlenabilir ve / veya tedavi edilebilir en önemli körlük nedeni olan diabetik retinopati (DR), diabetes mellitusun en önemli komplikasyonlarından biridir. Genel popülasyona göre körlük riski 25 kat daha fazladır. Dünya nüfusunun resmi olarak %1,5–2' sinde diyabet vardır. Türkiye' de tahmini rakam 2 milyon kişidir. Bu nüfusun %25' inde herhangi bir seviyede DR mevcuttur [5]. DR gelişiminde hastalığın süresi öncelikli kriterdir. İnsüline bağımlı olmayan diyabetli hastalarda DR insidansı 11–12 yılda %23, 16 ve üstü yılda %60, ve 16 ve üzeri yılda proliferatif diabetik retinopati (PDR) insidansı %3 bulunmuştur [6]. DR gelişiminde ana mekanizma uzun süren hiperglisemiye bağlı toksisitedir. DR esas olarak bir mikroanjiopatidir; iki temel değişiklik vasküler geçirgenliğin artması ve mikrovasküler oklüzyondur. Vasküler permeabilitenin artması lokal/yaygın ödeme, mikrovasküler oklüzyon ise retinal iskemiye ve daha ileri dönemde yeni damar oluşumlarına yol açar. Mikroanjiopati bulgularının yaygınlığı ve ağırlığı DR' nin evresini belirler.

Diabetik maküler ödem (DMÖ), diabetik retinopatinin her aşamasında gelişebilir ve diabetik retinopatideki en önemli görme azalması sebeplerinden biridir.

Diabetik makula ödemi prevalansı %10' dur. Diabetin süresiyle ilişkilidir ve 20 yılda prevalans %25' e yükselmektedir. DRP'nin şiddetiyle de doğrudan ilişkilidir. DR ilerledikçe makula ödemi insidansı artar [6].

Vasküler endotelyal büyüme faktörü, proliferatif diyabetik retinopatinin gelişiminde önemli rolü olan bir büyüme faktörüdür ve diyabette retina perfüzyon bozukluğuna katkıda bulunur. VEGF' nin retina perisit ve endotel hücrelerinde spesifik bağlanma reseptörleri bulunur. Bu reseptörlerin inhibisyonu neovaskülarizasyonu baskılar. Deneysel olarak VEGF' nin vitreus içine verilmesi retinada iskemi ve mikroanjyopati oluşturmaktadır. Erken diyabetik retinopati evresinde VEGF sentezi artmaktadır [7]. VEGF' den başka PDR patogenezinde rol oynayan PDGF, RPE hücre ve glial hücre göçü ve proliferasyonunu uyararak mikrovasküler yapıda anjiogenezis yapar. PDR' li hastalardan alınan vitreus örneklerinde VEGF düzeyi kadar PDGF düzeyi de yükselmiş olarak bulunmaktadır [7].

Diyabetik makula ödemi patogenezinde VEGF' ler kapiller geçirgenliği artırarak önemli rol oynar. Anti-VEGF ajanlar DMÖ tedavisinde en çok kullanılan ajanlar olmuştur. 4 farklı anti-VEGF molekülü bulunmaktadır. Bunlar; Pegaptanib sodyum, Bevacizumab, Ranibizumab, Aflibercept (VEGF Trap)' tir.

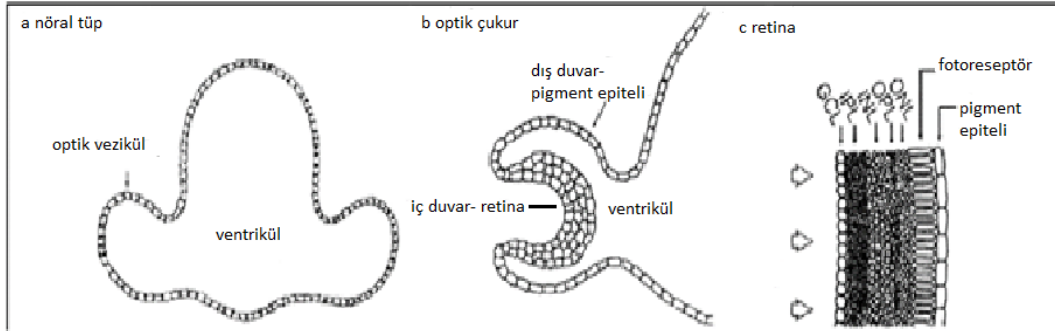
Anti-VEGF ajanlardan ranibizumab ve aflibercept kliniğimizde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmadaki amacımız, kullandığımız anti-VEGFlerin diyabetik makuler ödem üzerindeki anatomik (santral foveal kalınlık) ve fonksiyonel (görme keskinliği) yanıtlarını değerlendirmektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. RETİNA

Retina objelerin görüntülerinin odaklandığı sinir tabakası olup buradan kalkan nöronlar beynin görme tabakası olan oksipital kortekse kadar giderler. Retina nörosensöriyel tabaka ve retina pigment epitelinden oluşur. Retina pigment epiteli koryokapillaris tabakasının üstünde bulunan Bruch membranı üzerinde yerleşik olup, rejenere olma kapasitesi zayıftır ve retinanın fonksiyonel işleyişi için çok önemli görevleri vardır.

Embriyolojik olarak retina optik vezikülün distal bölümündeki nöral ektodermden invajinasyon sonucu gelişir. İntrauterin hayatın birinci ayında optik vezikül yüzey ektoderme yaklaşır ve lens vezikülü belirmeye başlar. Aynı anda optik vezikülün de kendi içine gömülmesi ile ikincil optik vezikül oluşur. İkincil optik vezikülün dış gömleği retina pigment epitelini, iç gömleği de retinanın diğer katlarını oluşturmaktadır [8]. (Şekil 2.1)



Şekil 2.1: Retina embriyolojisi

Retina dıştan içe doğru 10 tabakaya ayrılmıştır: (Şekil 2.2)

1. Retina pigment epiteli (RPE) nöral retina ile koroid arasında uzanır.

2. Fotoreseptör tabaka koni ve basilleri içerir [9].

3. 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 serratada pigment epiteli ile birleşir [10].

4. **Dış nükleer tabaka** koni ve basil çekirdeklerini içerir.

5. **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.

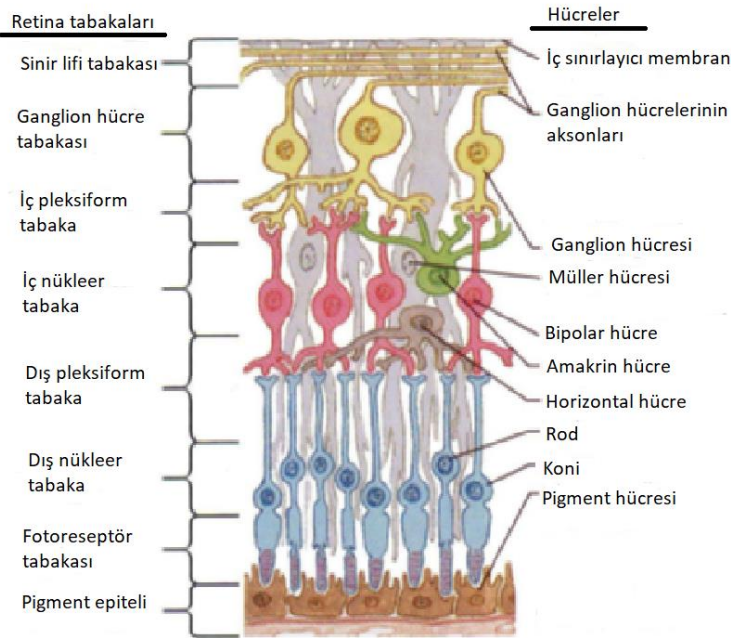
6. **İç nükleer tabaka** bipolar hücreler, Müller hücreleri, horizontal ve amakrin hücrelerin nükleuslarını içerir.

7. **İç pleksiform tabaka** bipolar ve amakrin hücre aksonları ile ganglion hücrelerinin dendritlerini ve bunların sinapslarını içerir.

8. **Gangliyon hücreleri tabakası** ganglion hücrelerinin nükleuslarından oluşur.

9. **Sinir lifi tabakası** ganglion hücrelerinin aksonlarından oluşur.

10. **İç limitan membran** gerçek bir membran değildir. Müller hücrelerinin uzantıları ve bazal laminaya yapışıklıklarından oluşur[10].



Şekil 2.2: Retinanın histolojik tabakaları

2.1.1. Retina Pigment Epiteli

Nöral retina ile koroid arasında uzanan melanin içeren epitelyal tabakadır ve fotoreseptör tabaka için hayati rol oynar. RPE' nin en önemli görevleri; dış kan-retina bariyerini oluşturmak ve devamlılığını sağlamak, A vitamini metabolizmasını ve vizüel pigment sentezini düzenlemek, elektriksel hemostaz ile ışık absorpsiyonunu, fotoreseptörlerin dış segment fagositozunu, subretinal alandaki sıvı ve besin kontrolünü ve retina adezyonunu sağlamaktadır [10]. RPE tek tabakalı hekzagonal hücrelerden oluşur. Komşu RPE hücreleri birbirlerine zonula okludens ve zonula adherens olarak adlandırılan bağlantı kompleksleri ile bağlanırlar ve bu kompleksler dış kan-retina bariyerini oluştururlar [10]. Zonula okludensler su ve iyonların serbest geçişini önlemektedirler.

2.1.2. Nörosensoryal Retina Hücreleri

1. Fotoreseptörler
2. Bipolar hücreler
3. Ganglion hücreleri
4. Amakrin ve horizontal hücreler
5. Nöronlar dışında nöroglial hücrelere benzeyen destek hücreleri

2.1.2.1. Fotoreseptörler

Koni ve basil olarak adlandırılan 2 tip fotoreseptör vardır ve bunlar RPE ile dış limitan membran arasında yer alırlar. Her bir fotoreseptörün iç ve dış olmak üzere iki segmenti vardır. Işığa duyarlı dış segment, mukopolisakkarit matriks ile sarılmış ve RPE apikal uzantıları ile temas halindedir.

Basiller: Çapları 2–5 μm , boyları 100–120 μm olan, alaca karanlıkta ve gece görmeden sorumlu olan basiller foveada hiç bulunmaz ve periferde doğru sayıları hızla artar, uç periferde hafifçe azalır [9]. Koniler: Boyları 65–75 μm olan, kalınlıkları 5–8 μm ve foveada 1,5 μm olan silindir şeklinde hücrelerdir. Toplam sayıları 6,3-6,8 milyon kadardır. Parlak ışıktaki görme, renkli görme ve keskin görmeden sorumludurlar. İnsan retinasındaki koniler 419 nm (mavi), 531 nm (yeşil), 558 nm (kırmızı) olmak üzere üç ışık spektrumu içindeki fotonları absorbe ederler [9].

2.1.2.2. Bipolar Hücreler

Radyal yerleşimli olan bu hücrelerin, dendritleri dış pleksiform tabakada koni ve basiller ile sinaps yapar, aksonları ise iç pleksiform tabakada gangliyon ve amakrin hücrelerle sinaps yapar [9].

2.1.2.3. Gangliyon Hücreleri

Retinanın iç kısmında bulunurlar ve görme yolunun 2. nöronlarıdır. Periferden makülaya doğru gangliyon tabaka sayısı artar, foveaya doğru tekrar azalır ve foveada tamamen kaybolur. Gangliyon hücreleri multipolar hücrelerdir, dendritleri bipolar hücreler aksonları ve amakrin hücreler ile sinaps yapar [9].

2.1.2.4. Amakrin ve Horizontal Hücreler

Horizontal hücreler basil ve konilerin terminal genişlemelerinin yakınlarında yer alan multipolar hücrelerdir, bir adet uzun ve çok sayıda kısa uzantıları retina yüzeyine paralel uzanır. Horizontal hücrelerin görme stimulusunun integrasyonunda ve horizontal iletide rol oynadıkları düşünülmektedir. Amakrin hücreler bol sitoplazmalı, parçalı nukleuslu ve çok sayıda dendritleri olan aksonsuz hücrelerdir [9].

2.1.3. Nöral Retinanın Özgün Alanları

2.1.3.1. Arka Kutup Retina

Umbo, makulanın tam santralindeki çukurluğa verilen isimdir. Retinanın en yüksek görme keskinliğine sahip bölgesidir. Oftalmoskopik olarak fovea reflesinden sorumludur. Foveola ve umboda başlıca fotoreseptörler konilerdir [11]. Foveola, fovea santralindeki depresyondur. Foveola merkezi optik disk santralinden 4 mm temporalde ve 0,8 mm altındadır. Retinanın en ince kısmıdır ve burada ganglion hücreleri yoktur [10]. Santral koni demetini çevreleyen foveola 350 µm çap ve 150 µm kalınlıktadır. Fovea, makulanın merkezinde 1500 µm çapında bir alandır. Parafovea fovea kenarını çevreleyen 0,5 mm kalınlığında olan bölgedir. Perifovea, parafoveyı çevreleyen 1,5 mm kalınlığında olan bölgedir [11]. Umbo, foveola, fovea, parafovea ve perifovea birlikte makulayı oluşturur. Makula sınırı; majör temporal arkatlar ile belirlenir ve çapı yaklaşık 5,5 mm dir. (Şekil 2.3)

2.1.3.2. Perifer Retina

Yakın, orta, uzak ve uç perifer olmak üzere 4 bölgeye ayrılır. Perifer retina ora serrataya yaklaştıkça incelişir ve pars plana nonpigmente epiteli ile devam eder. Ora serratadan optik sinire ortalama mesafe temporalde 32,5 mm, nazalde 27 mm ve üst ve altta 31 mm'dir. Perifer retina patolojileri genellikle saat kadranına göre belirlenir. Posterior vitreus tabanı nedeniyle çoğu periferik patoloji bu segmentte olur. Ora serrata ve pars plana uç perifer olarak tanımlanır [11].

2.1.3.3. Optik Disk

1,5 mm çapında soluk pembe-beyaz renkli ve çevre retinadan daha soluk olan optik disk makulanın 3 mm medialinde bulunur. Optik sinir lifleri sklerayı delerek geçer ve bu bölge lamina kribrosa olarak tanımlanır. Göreceli olarak zayıf bir bölgedir, göz içi basıncının artması ile dışarıya protrude olabilir. Optik disk ganglion hücrelerinin aksonlarından oluşur ışığa duyarsızdır ve bundan dolayı bu bölge görme alanında "kör nokta" olarak tanımlanır [9].

2.1.4. Retinanın Vasküler Yapısı

Retinanın drenajı büyük oranda santral retinal ven (SRV) ve dalları ile olmaktadır [9]. Retina birim ağırlık başına oksijen tüketimi yüksektir. Bu metabolik dolaşımı sağlamak için iki ayrı dolaşım sistemi mevcuttur. Retinanın 1/3 dış kısmı koroid dolaşımından, 2/3 iç kısmı ise santral retina arterinden beslenir. 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 [8].

2.1.4.1. Arterler

İnternal karotid arterden ayrılan oftalmik arterin dalı olan santral retina arter (SRA) globun 8–15 mm gerisinden optik sinire penetre olur ve optik sinirin ortasından geçerek glob içine doğru uzanır [9]. SRA optik sinir başında SRV'nin nazalindedir ve optik sinire SRV ile aynı düzeyde veya önünde penetre olur [9]. Santral retina arterinin optik sinir içindeki seyri sırasında iç çapı 200 mikron, duvar kalınlığı 35 mikrondur. Diğer musküler arterlerde olduğu gibi aterom plakları ve dev hücreli arterit, arterin

sinir içindeki bölümünde kısmi veya tam tıkanma meydana getirebilirler. Ateroskleroz, arterin hem sinir içi, hem de göz içi bölümlerinde ortaya çıkabilir. İkinci darlık olan lamina kribroza bölgesi trombosit agregasyonu yönünden önemli bir bölgedir. Retina boyunca sinir lifleri tabakasında iç limitan membranın hemen altında ve genellikle venlerin üzerinde seyrederler [9].

2.1.4.2. Venler

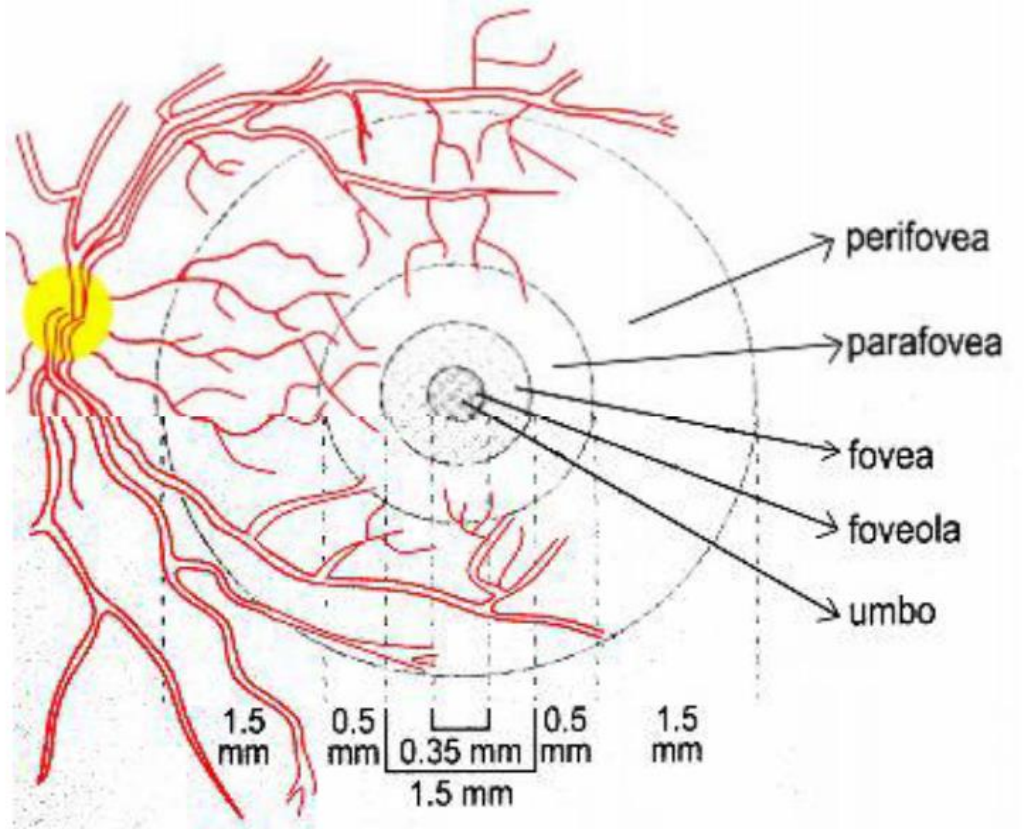
Optik sinir içinde arterin temporalinde yer alan santral retina veninin göz küresine giriş yerinde çapı 200 mikron ve duvar kalınlığı 35 mikrondur. Lamina kribrosa bölgesi tıkanmanın en sık rastlandığı bölgedir. Optik diskte retina ve koroid dolaşımları arasında potansiyel anastomozlar mevcuttur. Santral retinal ven tıkanıklığında bu anastomozlar genişleyerek oftalmoskopik olarak görülebilen optosilyer şantlar halini alırlar[11]. Venlerin çapı eşlik ettikleri arterlerin çapından daha büyüktür ve genellikle arterler daha yüzeysel seyreder ve venleri üstten çaprazlama eğilimindedirler [9]. Bu çaprazlaşma bölgelerinde arter ve ven tunika adventisya olarak adlandırılan ortak bir kılıf ile sarılır [11]. Venler de arterler gibi perifere gittikçe daralır ve venül halini alırlar. Arteriol ve venül arasında bağlantı kapillerler aracılığı ile olur [8]. Retina venleri santral retina venine drene olurlar. Santral retina veni ise ya superior oftalmik ven yolu ile veya direkt olarak kavernoöz sinüse drene olur [9].

2.1.4.3. Kapillerler

Arter ve ven arasında bağlantıyı sağlayan yapı kapiller damarlardır. Retinada kapillerlerin olmadığı 3 bölge mevcuttur:

- 1- Ora serratadan 1,5 mm gerisine kadar olan bölge
- 2- Fovea santralinde ortalama 0,5 mm'lik bölge (foveal avasküler zon)

Kapiller duvarı tek katlı endotel hücre tabakası, perisit ve bazal membrandan oluşur. Endotel hücreleri birbirleri ile sıkı bağlantı yaparlar. Bu sıkı bağlantı iç kan-retina bariyerini oluşturur.



Şekil 2.3: Makula topografisi

2.2. DİYABETİK RETİNOPATİ

Diabetes mellitus, klinik tablo ve patogenezi açısından heterojen, kendine özgü hümmoral ve dokusal bulgu ve değışimlerle karakterize, kronik hiperglisemi tablosuyla seyreden bir metabolizma hastalığıdır. Tüm dünyada 20–65 arası yaş grubunda görülen önlenabilir ve / veya tedavi edilebilir en önemli körlük nedeni olan diyabetik retinopati (DR), diabetes mellitusun en önemli komplikasyonlarından biridir.

2.2.1. Diyabetik Retinopatinin Epidemiyolojisi

Genel popölasyona göre körlük riski 25 kat daha fazladır. Dünya nüfusunun resmi olarak %1,5–2’ sinde diyabet vardır. Türkiye’ de tahmini rakam 2 milyon kişidir. Bu nüfusun %25’ inde herhangi bir seviyede DR mevcuttur [12]. DR gelişiminde hastalığın süresi öncelikli kriterdir. Diyabetli hastalarda DR insidansı 10 yılda %23, 16 ve üstü yılda %60, 16 ve üzeri yılda proliferatif diyabetik retinopati (PDR) insidansı %3 bulunmuştur [6]. DR, 20–75 yaşlarında tüm insanlarda körlük nedenleri arasında önemli bir yer tutar. Körlük nedeni genelde, çözülemeyen vitre içi kanaması, traksiyonel retina dekolmanı veya diyabetik makula ödemiştir. Diyabete ait tüm komplikasyonların gelişiminde, diyabetin süresinin en önemli risk faktörü olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Tip II diabetes mellitus’ lu hastalarda, diyabet süresi 5 yıldan az olanlarda nadiren diyabetik retinopatiye ait bulgular saptanır. 5 - 10 yıl arasında %27, 10 yıldan fazla diyabetiklerde %71- 90 oranında diyabetik retinopati görülür. 20-30 yıl arasında insidans %95’ e çıkar ve bunların %30- 50’ si proliferatif diyabetik retinopatidir [6, 13, 14]. Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışma Grubu’ nun sonuçları ve deneysel çalışmalar iyi bir glikoz kontrolünün diyabetin komplikasyonlarını azaltıcı etkisinin olduğunu göstermiştir. Glikolize hemogloblin (HbA1c) değeri normalin üstünde olanlarda, normal olan olgulara göre retinopatinin 2,5 kat yüksek oranda görüldüğü bildirilmiştir. Hipertansiyon, diyabetik retinopati gelişme riskini arttıran bir başka faktördür. Travma ve enflamatuvar hastalıklar nedeniyle geniş korioretinal skarlaşması olan hastalarda, diyabetik retinopati prevalansı ve şiddetinin az olduğu saptanmıştır [6, 13, 14].

2.2.2. Diyabetik Retinopatinin Tanısı ve Klinik Bulguları

Diyabetik retinopati tanısında altın standart dilate fundus muayenesi ve fundus fotoğraflarıdır. İnternational Council of Ophtalmology (ICO) 2017 kılavuzunda neovaskülarizasyon riski nedeniyle her hastanın göz içi basıncının ölçülmesi, pupil dilatasyonu öncesi rubeozis iridise bakılması ve gerekli durumlarda gonyoskopi ile açının değerlendirilmesinin önemi vurgulanmıştır [15].

Non-proliferatif diyabetik retinopatide (NPDR) mikroanevrizmalar, retinal kanamalar, intraretinal mikrovasküler anomaliler, venöz değişiklikler, lipid eksudasyonu, cotton-wool spotlar ve papillopati görülür. Proliferatif diyabetik retinopatide (PDR) iskemiye bağlı oluşan neovaskülarizasyonlar görülür. Bunlar iskemik doku sınırında oluşan neovaskülarizasyonlar(NVE), optik disk üzerinde veya 1 disk çapı içinde oluşan neovaskülarizasyonlar(NVD) ve ilerleyen dönemde iris üzerindeki neovaskülarizasyonlardır(NVI) [16].

2.2.3. Diyabetik Retinopatide ve Makular Ödemde Görüntüleme Yöntemleri

Diyabetik retinopatiye bağlı oluşan iskemiye ve neovaskülarizasyonu göstermesi nedeniyle diyabetik retinopati tanı ve takibinde fundus fluorescein anjiyografi(FFA) önerilmektedir. Diyabetik makular ödem tedavisinde makulayı daha hassas ve ayrıntılı değerlendirilebildiği için optik koherans tomografi(OKT) önerilmektedir. Avrupa Retina Uzmanları Derneği (EURETINA) kılavuzunda tedaviye başlamadan önce DR ve DMÖ evresinin saptanması için OKT' ye ek olarak FFA yapılmasını, tedaviye yanıtızlığı değerlendirmede veya uzun sürede takip amacıyla FFA' nın belli aralıklarla tekrarını önerilmektedir [17].

Uluslararası Oftalmoloji Konsülü (ICO) 2017 kılavuzunda DMÖ tanısında en duyarlı yöntem OKT olarak belirtilmiştir. Kistik değişiklikler, subretinal sıvı, intraretinal kistler, iç-dış segment ve ELM bozukluğu, DRIL, vitreoretinal traksiyon gibi yapısal değişikliklerin OKT ile görülebileceği ve bu parametrelerin görme keskinliği prognoz açısından belirteç olabileceği vurgulanmaktadır [15].

2.2.4. Diyabetik Retinopatide ve Makular Ödemde Sınıflama

Uluslararası Oftalmoloji Konsülü (ICO), diyabetik retinopati sınıflandırmasında; ETDRS ve Uluslararası Diyabetik Retinopati Hastalık Şiddeti Skalası'yla uyumlu olarak hafif, orta ve ağır NPDR şeklinde sınıflandırmıştır. Hafif NPDR' de sadece mikroanevrizmalar bulunur. Orta NPDR' de mikroanevrizmalar ve ilaveten hemorajiler, sert eksudalar ve atılmış pamuk lekeleri bulunur. Ağır NPDR' de bir kadranda 20 veya daha fazla intraretinal hemoraji, 2 veya daha fazla venöz değişiklik ve 1 veya daha fazla intraretinal mikrovasküler anomaliler (IRMA) bulgularından en az birinin orta NPDR' ye eşlik etmesi gerekir. Çok ağır (şiddetli) NPDR' de ağır NPDR bulgularından en az ikisinin eşlik etmesi gerekir. PDR ise neovaskülarizasyon(NV), preretinal ve vitreus içi hemorajiler bulunur [16]. (tablo2.1)

DR Evresi	Bulgular
Hafif NPDR	Mikroanevrizma
Orta NPDR	Mikroanevrizma+ diğerleri (NV yok)
Ağır NPDR	Bulgulardan biri (4:2:1 Kuralı) Orta NPDR+ 4 kadranda intraretinal hemoraji En az 2 kadranda venöz boncuklanma En az 1 kadranda IRMA (NV yok)
Çok ağır (Şiddetli) NPDR	Ağır NPDR bulgularından en az ikisi 4 kadranda intraretinal hemoraji En az 2 kadranda venöz boncuklanma En az 1 kadranda IRMA (NV yok)
PDR	NV Preretinal / Vitreus içi Hemoraji

Tablo 2.1: Diyabetik retinopati sınıflaması

Diyabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışma Grubu (ETDRS) tarafından klinik anlamlı makula ödemi tanımı yapılmıştır. Bu tanıma göre; makulanın santral 500 mikronluk alanında kalınlaşma, komşu retinada kalınlaşma eşliğinde santral 500 mikronluk alanda eksuda varlığı, santral bir disk çap alanın bir parçası olacak şekilde bir disk çapında kalınlaşma klinik anlamlı makula ödemidir[16]. ICO kılavuzuna göre diyabetik göz genel olarak makula ödemi yok, santral 1 mm dışında kalınlık artışı var ve santral 1 mm içinde kalınlık artışı var şeklinde tanımlanmıştır. Literatürde bunlara ek olarak fokal-diffüz ödem, kistoid makula ödemi, traksiyonel ödem, foveal seröz dekolman, iskemik makula ödemi gibi farklı tanımlamalar da yapılmıştır [18]. Fokal ödemde mikroanevrizmalardan sızıntı vardır. Diffüz ödemde kan retina bariyerinde diffüz bozukluk nedeniyle süngerimsi diffüz kalınlaşma görülmekte ve dış retina tabakalarında daha belirgin olarak izlenmektedir. Kistoid makula ödemi iç nükleer ve dış pleksiform tabakada tek veya multiple olarak görülmektedir. Traksiyonel ödemde posterior hyaloidi içine alan traksiyonla birlikte diğer ödem tipleri bir arada görülebilmektedir. Seröz makula dekolmanı ise fovea altı sıvı birikimi ile karakterize ödem tarif etmektedir[18].

2.2.5. Diyabetik Retinopatide ve Makular Ödemde Takip

Takip sıklığının belirlenmesinde, DR sınıflaması kullanılır. Takip sıklığının hafif NPDR' de 6-12 ay, orta NPDR' de 3-6 ay, ağır NPDR' de 3 ayı geçmemesi gerekir . PDR' de laser ve anti-VEGF ile kontrol sağlanmadıysa takip aralıkları 1 aya kadar düşürülür. Stabil olan PDR hastaları 6-12 ay aralığında takip edilir. DMÖ gelişen hastalarda ödem santral makulayı içermiyorsa 3 ay, santral tutulumda ise 1 ay aralıklarla takip edilmesi tavsiye edilir. Daha fazla tedavi düşünülmeyen stabil DMÖ' lerde süre 3-6 aya kadar uzatılabilmektedir [15].

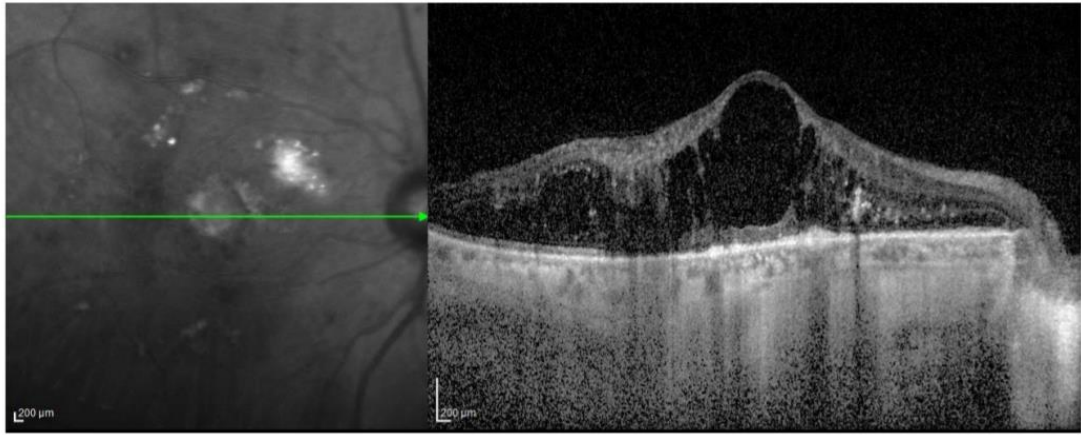
2.2.6. Diyabetik Makular Ödemde Optik Koherens Tomografi Bulguları

Diyabetik retinopatide en sık saptanan OKT bulgusu makula ödemidir. DMÖ' nün ilk OKT sınıflandırmalarından biri 1999' da Otani ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu sınıflandırmaya göre üç çeşit sıvı birikimi tanımlanmıştır. Bu sınıflar; diffüz kalınlaşma, kistoid maküler ödem ve seröz retinal dekolmanı olarak belirlenmiştir [19]. Kistoid maküler ödemde, genellikle foveada kalınlık artışına ve

foveada düzleşmeye yol açan hiporeflektif kistoid boşluklar görülmektedir. Kistler daha çok dış retina katmanlarında (Henle tabakası, dış pleksiform tabaka) görülmekle birlikte iç pleksiform tabakada da yer alabilir [19]. Diffüz retinal ödemde, retina içi kistik boşluklar olmadan retinal kalınlık artışı görülür. Diffüz retinal kalınlaşmada retina yüzeyinde fibrotik değişiklikler ve sekonder epiretinal membrana daha sık rastlanmakta olup aynı zamanda bu tip ödem mevcut olan olgularda tedaviye yanıt daha düşüktür [20]. Kombine tip ödemde hem retina içi kistik boşluklar hem de diffüz kalınlaşma beraber görülür. Diffüz kalınlaşmaya göre daha sık saptanmaktadır.

2.2.6.1. Kistoid Makula Dejenerasyonu

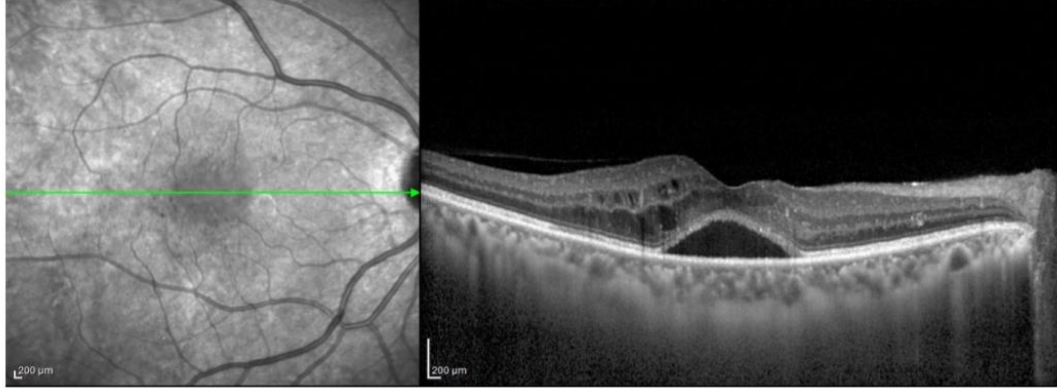
Genel olarak uzun süren ya da sık tekrar eden kistoid makula ödeminde görülen bir kalınlaşma biçimidir. Fovea bölgesinde büyük bir kist bulunması ile kistoid maküler ödemden ayrılır. Görsel prognozu kötüdür. (Şekil 2.4)



Şekil 2.4: Kistoid makula dejenerasyonu

2.2.6.2. Seröz Makula Dekolmanı (SMD)

Seröz makula dekolmanı, fovea altında tepesini genelde fovea çukurluğun oluşturduğu, içinde yansıma bulunmayan, tavanını retina tabanındaki yüksek yansıma çizgisinin oluşturduğu yapıdır. İçerisinde kistoid boşluklar içermez. Diyabetik makülopatiye özgü bir bulgu olmayıp makula ödeminde sebep olan birçok patolojide oluşabilmektedir. Seröz makula dekolmanı tanısı FFA ile konulamazken, OKT tanıda önemli bir yere sahiptir. (Şekil 2.5)



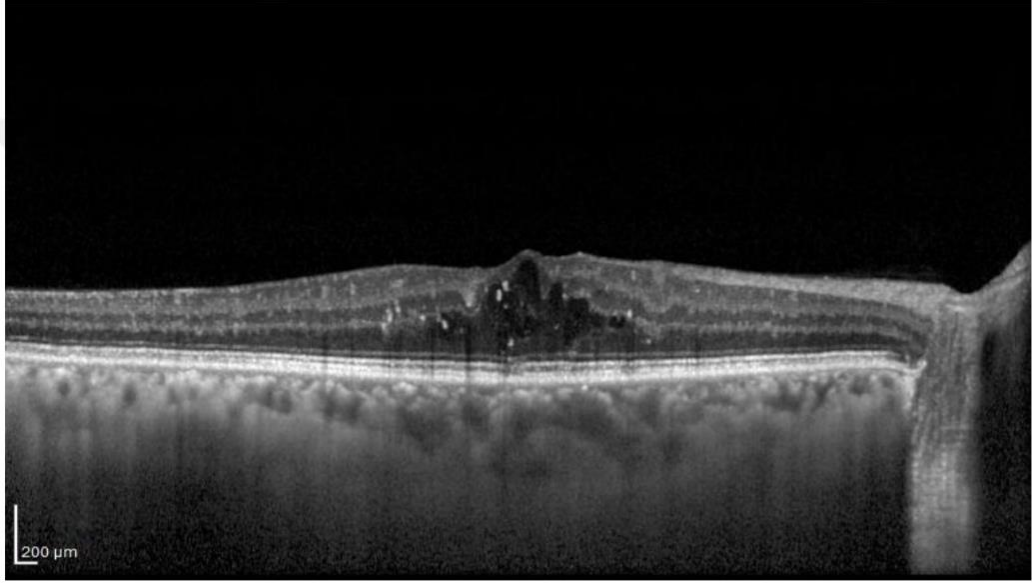
Şekil 2.5: Seröz makula dekolmanı

2.2.6.3. Eksudalar

Eksudalar OKT’ de iyi sınırlı ve yüksek yansımaya özelliğine sahip alanlar şeklinde görülür. OKT eksudaların lokalizasyonunu (retina içi veya retina altı) göstermede oldukça yararlı bir görüntüleme yöntemidir. Eksuda ayırımında, eksudaların arkasında oluşturduğu gölgelenme koridoru önemlidir.

2.2.6.4. Retina İçi Hiperreflektif Noktalar

Oldukça küçük boyutlu, nokta şeklinde, dağınık yapılar olup renkli fundus fotoğrafları ve FFA’ da görülememektedirler. Retinanın derin katmanlarda yer alıp inflamatuvar hücre birikimine bağlı olduğu düşünülmektedir. DMÖ’ de prognostik faktör olduğu yönünde çalışmalar mevcuttur. (Şekil 2.6)



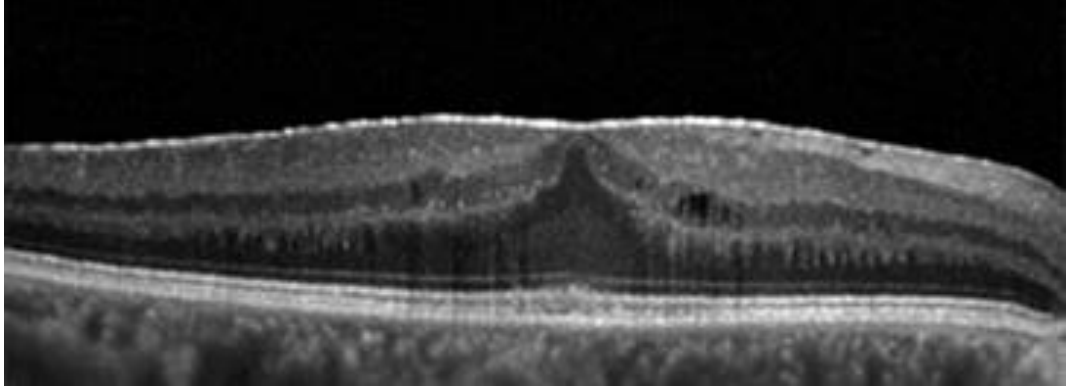
Şekil 2.6: Retina İçi Hiperreflektif Noktalar

2.2.6.5. Vitreomaküler Ara Yüzey Bozuklukları

Diyabetik retinopatide epiretinal membran (ERM), vitreomaküler traksiyon, makular hole, lameller maküler defekt gibi vitreomaküler patolojilere sıkça rastlanmaktadır.

Optik koherans tomografide anlamlı maküler traksiyon tespitinin, traksiyona bağlı diyabetik makula ödeminin tedavi protokolünün belirlenmesinde oldukça önemli bir yeri vardır. Bu olgularda vitreomaküler traksiyonun serbestleştirilmesi gerekmektedir. Vitreomaküler adezyonda periferel vitreus ayrılmış, kalan maküler kısım intakttır. Vitreomaküler traksiyonda ise anormal arka vitreus ayrılması nedeniyle anatomik distorsiyona neden olan foveal traksiyon mevcuttur.

Epiretinal membran, erken dönemde retina yüzeyinde ince hiperreflektif bir çizgi şeklinde görülür. Primer ERM’ de farklı olarak retinada sadece diffüz kalınlaşma görülmektedir. DR’ e bağlı gelişen sekonder ERM’de kistik boşluklara sıkça rastlanmaktadır [21]. (Şekil 2.7)



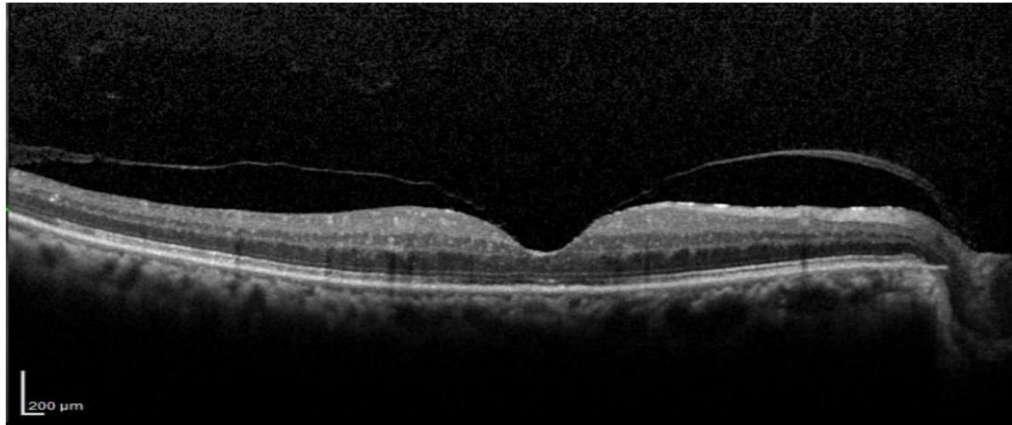
Şekil 2.7: Epiretinal membran

2.2.6.6. Fotoresseptör Elipsoid Zon Bozuklukları

Elipsoid zon, fotoresseptör iç ve dış segment (IS/OS) bandındaki yüksek hiperreflektif kısma karşılık gelen alandır. Bu tabakalardaki bozulma ve düzensizlikler DR' nin şiddeti ile doğru orantılı olup tedaviye yanıt açısından önemli bir prognostik faktördür [22].

2.2.6.7. DRIL (Disorganization of Retinal Inner Layers)

DRIL yeni tanımlanan bir OKT bulgusu olup, mikrometre cinsinden ölçülen, yatay planda gangliyon hücre-iç pleksiform tabaka, iç nükleer tabaka ve dış pleksiform tabakanın sınırlarının seçilemediği alanlardır. DRIL, retinal ödem, intraretinal kist veya herhangi başka bir patolojiden etkilenmeden bağımsız olarak değerlendirilmektedir. Soliman ve ark, DRIL' in, merkezi tutan DMÖ' de görme prognozu ile korele olduğunu bildirmişlerdir [23]. Foveal DRIL' in daha kötü görme keskinliğine eşlik ettiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur [23, 24]. (Şekil 2.8)



Şekil 2.8: DRIL bulgusu

2.3. DİYABETİK RETİNOPATİ VE DİYABETİK MAKULA ÖDEMİ PATOGENEZİ

Retina kapillerlerinde oluşan hastalığa sekonder olarak gelişen iskemik retina oluşumu, yeni damar oluşumunu teşvik edici anjiojenik madde salınımını uyarır. 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 kabarır. Optik disk üstünde gelişen damarlar, optik disk bölgesinde internal limitan membranın olmaması yüzünden çok daha erken dönemlerde vitreusa doğru ilerler [25].

2.3.1. Kronik Hiperglisemi

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde en önemli faktör hiperglisemidir. İn-vivo ve in vitro çalışmalar hipergliseminin genetik ve çevresel faktörler eşliğinde biyokimyasal değişiklikleri başlattığını, oluşan metabolik yollar ve yıkım son ürünlerinin organ ve dokularda fonksiyonel hasar oluşturduğunu ortaya koymaktadır.

Kronik Hiperglisemiye Bağlı Oluşan Değişiklikler:

A) Biyokimyasal

- 1-Glikozilasyon- İlerlemiş glikozilasyon son ürünü (AGE) üretimi
- 2-Polyol (sorbitol) yolunun aktivasyonu
- 3-Protein kinaz C aktivasyonu
- 4-Oksidatif stres
- 5-Gen ekspresyonunun değişmesi

B) Fonksiyonel

- 1- Sinirsel iletimin bozulması
- 2-Kapiller sızıntı
- 3-Büyüme faktörlerinin artışı

C) Yapısal

- 1-Matriks değişimi
- 2-İntimal proliferasyon
- 3-Endotel değişiklikleri

Kronik hipergliseminin bu sonuçlara yol açmasında glikozillenmiş son ürünlerin (advanced glycation end products-AGEs) artışı önemli rol oynar. Bu yapı, katıldığı metabolik olaylarda önemli değişikliklere yol açar ve inaktif metabolitler oluşamaz.

Sorbitol yolu; hiperglisemi durumunda aldoz redüktaz, glikozu sorbitole çevirir. Sorbitol, daha sonra sorbitol dehidrogenaz yardımıyla fruktoza okside olabilir, fakat bu reaksiyon yavaş gelişen bir reaksiyondur. Bu nedenle sorbitol konsantrasyonu hücre içinde yüksek düzeylere çıkabilir [26]. Sorbitol neden olduğu hücre içi artmış olan ozmolarite, oksijen taşınmasını bozarak hücrenin yaşamsal fonksiyonlarına devam edebilmesine engel olur. Sorbitol yolunun aktivasyonu, hiperglisemik psödohipoksi denilen ve iskeminin hücrede neden olduğu fonksiyonel ve yapısal bozukluklara benzer değişikliklere neden olur. Hücre içinde artan indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid (NADH) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADP), başta serbest oksijen radikallerinin yapım artışı olmak üzere, diyabetik retinopatinin patogenezinde sorumlu olduğu düşünülen, birbiriyle ilişkili ve karmaşık mekanizmalı pek çok yolun aktive olmasına zemin hazırlar.

Hiperglisemik durumda birçok hücrede protein kinaz C aktivitesinin arttığı ve Na-K ATPaz aktivitesinin azaldığı saptanmıştır [27]. Bunun sonucu olarak da serbest oksijen radikali üretiminde artış, nitrik oksit sentezinde azalma, prostaglandin metabolizmasında bozukluk gibi diyabetin mikroanjiopatik komplikasyonlarına yol açabilecek bozukluklar meydana gelmektedir.

2.3.2. Glikolize Hemoglobin (HbA1c)

Retinal vasküler bozukluğa neden olan faktörlerden biri de, hemoglobin yapısında meydana gelen değişikliklerdir. Glukohemoglobinin en fazla bulunan komponenti olan HbA1c, hemoglobinin 6 zincirindeki son valin aminoasidinin glikozillenmesi sonucu meydana gelir. Bu reaksiyon, ancak hiperglisemi durumunda gerçekleşir, nonenzimatik ve tek yönlüdür. Hemoglobin glikozillendikten sonra içinde bulunduğu eritrosit ile beraber ortalama 90 gün dolaşımda kalır ve son 3 ayı içeren dönem için hastanın hiperglisemik durumu hakkında bilgi verir. Normal popülasyonda HbA1c seviyesi % 5- 6 düzeyindeyken diyabetiklerde bu oran % 14- 20' ye kadar çıkabilmektedir. Diyet, egzersiz ve ölçüm zamanından etkilenmez.

2.3.3. Serbest Oksijen Radikalleri ve Antioksidan Ajanlar

Serbest radikal molekülleri, belirli bir düzeyde kaldıkları sürece organizmanın yabancı maddelere ve enfeksiyöz ajanlara karşı savunmasında önemli rol oynarlar. Ancak belirli düzeyin üzerinde oluşur ve antioksidanlar yetersiz kalırsa hücrenin yapı elemanları olan protein, lipit, nükleik asit ve bazı enzimleri bozarak zararlı etkilere neden olurlar. Serbest radikallerin, etkiler şu şekilde özetlenebilir [27]:

1. DNA' nın tahrip olması,
2. Nükleotid yapılı koenzimlerin yıkımı,
3. Tiollere bağımlı enzimlerin yapı ve fonksiyonlarının bozulması,
4. Protein ve lipitlerle kovalan bağlar yapması,
5. Enzim aktiviteleri ve lipit metabolizmasında değişiklikler,
6. Mukopolisakkaritlerin yıkımı,
7. Membran proteinlerinin tahribi, taşıma sistemlerinin bozulması,
8. Kollajen gibi proteinlerin yapısını bozarak, aterofibrotik değişikliklerin oluşması,
9. Lipit peroksidasyonu, membran yapı ve fonksiyonlarının değişmesi.

2.3.4. Diyabet ve Oksidatif Stres

Diyabette oksidatif stres pek çok mekanizmaya bağlı olarak artabilmektedir.

Diyabette oksidatif stresin olası kaynakları:

1-Serbest radikal üretiminin artışı

- Hiperglisemi
- Karbonhidrat, yağ ve proteinlerin otooksidasyonu

2-Antioksidan savunma sisteminde bozulma

- Antioksidan enzim sistemlerinin inaktivasyonu
- Glutasyon gibi antioksidan maddelerin konsantrasyonunun azalması

3-Enzimatik yollardaki değişiklikler

- Polyol (sorbitol) yolunun aktivasyonu
- Mitokondriyal oksidatif metabolizmada değişiklikler
- Prostaglandin, lökotrien, NO metabolizmasında değişiklikler

4-Diğer

- İskemi-reperfüzyon hasarı
- Hipoksi ve psödohipoksi

2.3.5. Oküler Kan Akımı Artışı ve Endotel Disfonksiyonu

Retina kan akımı artışının damar lümeninde gerilme yaparak endotel hasarını artırdığı varsayılmaktadır. Sistemik hipertansiyon varlığında diyabetik retinopati sıklığı ve progresyon hızındaki artış bu hipotezi destekler.

2.3.6. VEGF (Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü) ve Diğer Büyüme Faktörleri

Anjiogenezis yeni damar büyümesidir ve vasküler hasar, tümör, lokal enflamasyon ve sitokinler ile başlatılabilir. Anjiogenezis vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), dönüştürücü büyüme faktörü (TGF) ve anjiotensin tarafından uyarılmakta, alfa interferon (INF α), anjiostatin ve endostatin tarafından baskılanmaktadır [28]. VEGF, PDR'nin gelişiminde önemli rolü olan bir büyüme faktörüdür ve diyabette retina perfüzyon bozukluğuna katkıda bulunur. VEGF' in retina perisit ve endotel hücrelerinde spesifik bağlanma reseptörleri bulunur. Bu reseptörlerin inhibisyonu neovaskülarizasyonu baskılar. Deneysel olarak VEGF' in vitreus içine verilmesi retinada iskemi ve mikroanjiyopati oluşturmaktadır. Erken diyabetik retinopati evresinde VEGF sentezi artmakta, fotokoagülasyon sonrası bazal düzeye geri dönmektedir [7]. VEGF' den başka PDR patogenezinde rol oynayan PDGF mikrovasküler yapıda anjiogenezis yapar. PDR' li hastalardan alınan vitreus örneklerinde VEGF düzeyi kadar PDGF düzeyi de yükselmiş olarak bulunmaktadır [29].

2.4. DİYABETİK MAKÜLER ÖDEMDE TEDAVİ

TEDAVİDE SEÇENEKLER

Temel olarak diyabetik maküler ödem gördüğümüz hastalarda, öncelikle ilk husus sistemik kontrol açısından, kan şekeri, kan basıncı, serum lipidleri ve proteinüri yönünden takibe alınması ve kontrol altında tutulmasının önemli olduğunun vurgulanmasıdır. HbA1c yükselmesi gösteren hastalarda ise, dahiliye uzmanı ile işbirliği yapılarak, yavaş bir düşme sağlanmasının önemi anlatılmalıdır. HbA1c' nin hem yüksek seyretmesi hem de hızlı düşürülmesi diyabetik retinopatiyi hızlandırır. HbA1c yüksekliği ile maküla ödemi arasında paralel bağlantılar gösterilmiştir [30, 31].

Diyabetik maküla ödeminde tedavi alternatifleri olarak, belirli yöntemler kullanılır. Bunları üç ana grup içinde toplamak mümkündür.

- **Laser**
 - Fokal laser fotokoagülasyon
 - Grid laser fotokoagülasyon
- **Steroidler**
 - İntravitreal enjeksiyonlar
 - İntravitreal yavaş salınım platformları
- **Anti VEGF Uygulamaları**
 - Ranibizumab
 - VEGF Trap (Aflibercept)

2.4.1. Laser

Fokal/Grid laser fotokoagülasyon

Fokal ve grid maküler laser fotokoagülasyon, diyabetik makular ödemde uzun yıllar standart tedavi yöntemi olarak kullanılmıştır. Grid laser retina dokusunu tahrip ederek dokunun oksijen ihtiyacını azaltır. Fokal laser ise sızıntı gösteren mikroanevrizmaların kapatılmasını sağlar [32]. Laser fotokoagülasyon sonucu oluşan hücre ölümü ve gliosis ile meydana gelen skar dokusu, koryopakillardan difüzyon yoluyla dış retina tabakalarına ulaşan oksijenin iç retina tabakalarına daha kolay geçmesini sağlar.

Diyabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışması'nda (ETDRS) Argon laser tedavisinin DMÖ üzerindeki sonuçları bildirilmiştir. Hafif veya orta şiddetli NPDR olan DMÖ olgularının 2 yıl izleminde; tedavi grubunda %16 gözde görme keskinliğinde artış, %77 gözde görme keskinliğinde sabit kalma ve %7 gözde görme keskinliğinde azalma görülürken, tedavi edilmeyen grupta bu yüzdeler sırasıyla %11, %73 ve %16 olarak bildirilmiştir. Üçüncü yılda görme keskinliğinde azalma olan göz oranı tedavi grubunda %12, kontrol grubunda %24'e ulaşmıştır.

Laser tedavisinin RPE atrofi, subretinal fibrozis, görme alanı değişiklikleri gibi potansiyel sonuçları yeni tedavi arayışlarına neden olmuştur[33].

2.4.2. Steroidler

2.4.2.1. Peribulbar veya Subtenon steroid enjeksiyonu

Retinada yeterli kortikosteroid seviyesine ulaşmak bu enjeksiyonların en büyük sorunu olsa da kısa dönem için görme keskinliğinde artış ve santral makula kalınlığında azalmaya sebep olmaktadır. Bu etkisi intravitreal tedavinin altında kalmaktadır. Diyabetik hastaların kan şekeri ve kortizol seviyelerini değiştirmedikleri için sistemik olarak kullanımının güvenli olduğu gösterilmiştir [34-36]

2.4.2.2. İntravitreal Triamsinolon Asetonid

Kortikosteroidler hücre membranından araşidonik asit salınımını bloke ederler ve prostaglandin sentezini azaltırlar. Ayrıca lökosit migrasyonunu, TNF- α ve VEGF gibi proinflatuvar mediatörlerin serbestleşmesini inhibe ederler [37]. İntravitreal steroid kullanımının subtenon ve peribulber enjeksiyonlara göre avantajları vardır.

İntravitreal enjeksiyon ile steroidler kan-retina bariyerine takılmadan retinayı etkilemektedirler. Etki ettikleri yerde daha yüksek doz miktarına ulaşabilir ve daha uzun süre etkilerini sürdürürler [38]. İntravitreal triamsinolon tedavisinin diyabetik maküler ödemli olgularda görme keskinliğini arttırdığı ve maküler kalınlıkta azalma sağladığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Triamsinolonun intravitreal uygulamadan sonraki etkisi yaklaşık altı ay sürmektedir. En etkin olduğu dönem enjeksiyondan sonraki 1. ve 3. aylar arasındır [39-46]. Yan etkilerinden en sık olanları katarakt gelişimi ve steroid ilişkili glokomdur [37, 38]. Yan etkilerinden dolayı günümüzde sınırlı vakalarda kullanılmaktadır.

2.4.2.3. İntravitreal steroid implantlar

Farklı amaçlar için kullanılması planlanan ve sayıları giderek artan yavaş salımlı intravitreal steroid implantları mevcuttur. Bunların başında, Fluocinolone Acetonid, Deksametazon gelmektedir.

İntravitreal triamsinolon asetonid(IVTA) enjeksiyonlarının yan etki ve komplikasyonların riskini azaltmak için yavaş salımlı intravitreal deksametazon (Ozurdex, Allergan) implantı geliştirilmiştir. FDA tarafından retinal ven oklüzyonu ve üveitlere sekonder maküler ödem tedavisi için onaylanmıştır [47]. Yapılan çalışmalarda DMÖ' de makular kalınlıkta azalma ve görme keskinliğinde artış elde edilmiştir. Her ne kadar IOP yükselmesi tespit edilse de bu oranlar IVTA ile meydana gelen IOP yüksekliği oranlarından düşük kalmıştır. Tekrarlayan enjeksiyonların da güvenilir olduğu ve makulanın tekrarlayan enjeksiyonlara da cevap verdiği, ancak makula kalınlığındaki incelmeye göre görme keskinliği artışından daha hızlı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [48]. Katarakt dışında sık görülen komplikasyonları subkonjunktival hemoraji ve göz içi basınç artışıdır. Göz içi basınç artışı en çok 2. ayda meydana gelmektedir [49]. Göz içi basınç artışı genellikle ilaçlarla kontrol edilebilmekte ya da tedavisiz kontrol altında tutulabilmektedir [49, 50]

2.4.3. Anti VEGF Uygulamaları

2.4.3.1. Ranibizumab

Humanize anti-VEGF antikorlarının, antijen bağlayan fragmanından oluşur (Fab) ve VEGF-A' nın aktif proteolitik fragmanları ve biyolojik olarak aktif izoformlarını inhibe eder. Ranibizumab, öncelikli olarak, yaşa bağlı maküla dejeneresansı için FDA tarafından 2006 'da onaylanmıştır. 2011 de ise diyabetik maküla ödemi ve ven tıkanıklıkları için FDA onayı almıştır. Şu anda ülkemizde bu üç endikasyon için ruhsat almış bulunmaktadır.

Yaşa bağlı maküla dejeneresansında, MARINA ve ANCHOR çalışmaları ile, etkinliği hem kendi başına hem de diğer tedaviler ile kıyaslanarak daha etkili olduğu gösterilmiş bir Anti VEGF molekül olarak bu alanda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu alandaki etkinliği nedeni ile diyabetik maküla ödemi ve ven tıkanıklıkları başta olmak üzere, diğer pekçok olguda kullanılmaktadır [51, 52].

Diyabetlilerde Maküla Ödemi İçin Ranizumab: Faz 1 (READ-1) çalışmasında kronik diyabetik maküla ödemi bulunan hastalara 0.5 mgr ranibizumab, ilk doz sonrası, 1,2,4,6. aylarda uygulanmıştır ve 7. Ayda görme keskinliği ve makülanın OKT ile kalınlık ölçümleri alınarak değerlendirme yapılmıştır. Görme keskinliğindeki artışın mean ve median değerleri, 12.3 ve 11 harf olarak saptanmıştır. Santral maküla kalınlığındaki azalma olarak da %85 lik bir azalma olduğu (503 ten 257 mikrona) tespit edildi ve lokal ya da sistemik bir yan etki görülmedi [53].

2.4.3.2. Aflibercept (VEGF-Trap-Eye)

Aflibercept 115 K Daltonluk rekombinan bir füzyon proteindir ve VEGF reseptörlerinin 1 ve 2 tipinin taklidi ile insan IgG' sinin Fc bölümünün bileşimidir. Tüm VEGF-A isoformlarına çok yüksek bir affinite göstermektedir. Böylece VEGF' lerin, ilgili reseptörlere ulaşmadan, kendisine bağlanmasını sağlayarak, VEGF'leri etkisiz hale getirmektedir. Bu maddenin uzun bir yarı ömrü vardır ve tüm VEGF ailesi yanı sıra, damar permeabilitesinde çok önemli bir rol oynamakta olan, plasental growth faktör 1 ve 2'yi de bağlamakta ve etkisizleştirmektedir. Bu yüksek affinite özelliği ile düşük doz ile uzun süreli etki göstermektedir [54-56].

Aflibercept ve diyabetik maküla ödemi ile ilgili olarak, Do ve ark., yaptığı çalışmada, 4 mgr'lik intravitreal uygulama sonrasında, biyoaktivite ve güvenlik açısından değerlendirmeye alınmıştır [57].

Maküla kalınlığındaki azalma çok belirgin olarak 4. hafta ile 6. hafta arasında ortaya çıkmıştır. Görme, ETDRS kartı uyarınca, 1. ayda 9 harf, 6. haftada ise 3 harf artış olarak ortaya çıkmıştır. Bu küçük hasta grubunda güvenlik açısından bir sorun kaydedilmemiştir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uyularak ve hastanemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile yapılmıştır. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Ocak 2015 - Ocak 2018 tarihleri arasında, DMÖ tanısı almış, intravitreal ranibizumab(0,5mg) veya aflibersept(2mg) tedavilerinden biri uygulanmış hastalar değerlendirilmiştir. Retrospektif olarak yürütülen bu çalışmada Tip 1 veya Tip 2 diyabetli 80 hastanın 113 gözü değerlendirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; Maküler ödemin diyabete bağlı olması, santral maküler kalınlık değerlerinin ≥ 260 μm olması, birer ay ara ile ardışık üç enjeksiyon yükleme dozunun uygulanmış olması, daha önce tedavi almamış olması, en az 12 ay süre takip olmasıdır.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri; DR dışında gelişen makula ödemleri (üveit, retinal ven oklüzyonları, YBMD vb.) ,tedavi gerektirecek aktif ek intraoküler hastalık tanısının olması, son 6 ay içerisinde herhangi bir intraoküler cerrahi geçirmiş olmasıdır.

Tüm hastaların tedavi öncesi en iyi düzeltilmiş görme keskinliği(EİDGK), göz içi basınç ölçümü (Goldmann aplanasyon yöntemi), detaylı fundus muayeneleri, Optik Kohorens Tomografi görüntülemeleri (Carl Zeiss Meditec Cirrus HD OCT MODEL 5000, Dublin, CA 94568 USA) ile santral makula kalınlıkları değerlendirilmiştir. Takip süreleri, demografik bilgileri, diyabet süreleri, ek sistemik hastalıkları hasta dosyaları ve hastane bilgi sistemi taranarak kaydedilmiştir. EİDGK istatistiksel olarak değerlendirilmeler için logmar birimine çevrilmiştir. Seröz makula dekolmanı (SMD) ve epiretinal membranın DMÖ' ye eşlik edip etmediği OKT ile değerlendirilmiştir. Epiretinal membranın ve SMD' nın SMK üzerine etkisi başlangıç ve 12. aydaki SMK değerleri karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. İzlem süresince yapılan vizit ve enjeksiyon sayıları kaydedilmiştir. Bilateral intravitreal enjeksiyon yapılan hastaların iki göz arası tedaviye başlangıç zaman farkı kaydedilmiştir.

OKT çekilme yöntemi olarak; Carl Zeiss Meditec Cirrus HD OCT MODEL 5000 cihazının Fast Macular thickness protokolü kullanılmıştır. En iyi ölçüm için en az 5mm pupil dilatasyonu sağlanmıştır. ILM-RPE arası makular kalınlık olarak

ölçülmüştür. Artefaklı çekimler ile güvenilirlik düzeyi 6/10 ve daha düşük çekimler kullanılmamıştır. Santral makular kalınlık; fovea merkezli 500 µm yarıçapındaki dairenin ortalama kalınlıklığı olarak belirlenmiştir.

Tüm enjeksiyonlar ameliyathanede, steril şartlarda, deneyimli hekimlerce yapılmıştır. Enjeksiyon öncesi tüm hastalar Kardiyoloji Anabilim Dalına konsülte edilmiştir. Başlangıç, 3, 6 ve 12. aylardaki EİDGK ve santral fovea kalınlıkları değerlendirilmiştir. Ayrıca EİDGK ve SMK değerleri çalışma süresi içinde karşılaştırılmıştır. Sistemik hipertansiyon varlığı ve demografik bilgiler değerlendirilmiştir. Yükleme dozu sonrasında doz tekrarları gerektiğinde uygulanmıştır (pro re nata). Ek doz anti-VEGF enjeksiyonuna karar verirken; üçüncü enjeksiyon sonrası yapılan aylık kontrollerde EİDKG 5 harf veya daha fazla azalma olması, OKT’de santral retina kalınlığında 100 µm ve üzerinde bir kalınlık artışı olması, İntraretinal veya subretinal sıvı varlığı göz önünde tutulmuştur.

Sonuçların istatistiksel analizi “SPSS for Windows 24.0” programı ile yapılmıştır. Verilerin normal dağılımını değerlendirmek için Kolmogorov- Smirnov testi kullanılmıştır. Çalışma verilerinin tanımlayıcı istatistikleri; sürekli değişkenler için ortalama($\pm$ standard sapma), kategorik değişkenler için n(%) olarak sunulmuştur. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında paired sample t testi kullanılmıştır. Verilerin biribiri ile korelasyonunu incelemek için Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. p değeri <0.05 olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmada 80 hastanın 113 gözü değerlendirilmiştir. 40 kadın ve 40 erkek hastadan oluşmaktadır. 35 hastada hipertansiyon mevcutken, 45 hastada hipertansiyon bulunmamaktadır. Hastalarımız 47' sine unilateral tedavi uygulanmışken, 33 hastaya bilateral tedavi uygulanmıştır. 113 gözün 53' ü sağ göz, 60' ı sol gözdür. İlaç olarak 17 göze aflibercept(2mg), 96 göze ranibizumab(0,5mg) uygulanmıştır. 91 göz fakik, 22 göz pseudofakik olarak belirlenmiştir. 12 gözde epiretinal membran izlenmiş, 101 gözde epiretinal membran izlenmemiştir. 37 gözde SMD izlenmiş, 76 gözde SMD izlenmemiştir. (Tablo4.1)

	N (%)	N (%)
CİNSİYET	40 (%50) kadın	40 (%50) erkek
HİPERTANSİYON	35 (%43,8) var	45 (%56,3) yok
UNİ/BİLATERAL	47 (%58,8) unilateral	33 (%41,3) bilateral
LATERALİZASYON	53 (%46,9) sağ	60 (%53,1) sol
KULLANILAN İLAÇ	17 (%15) aflibercept	96 (%85) ranibizumab
LENS DURUMU	91 (%80,5) fakik	22 (%19,5) psedofakik
EPİRETİNAL MEMBRAN	12 (%10,6) var	101 (%89,4) yok
SMD(SERÖZ MAKULA DEKOLMANI)	37 (%32,7) var	76 (%67,3) yok

Tablo4.1: Hastaların sistemik ve oküler değerleri.

Hastaların yaş ortalaması 61,47 ($\pm 9,28$) olarak saptanmıştır. 1 yıllık süre içinde yapılan ortalama intravitreal enjeksiyon sayısı ortalaması 4,21 ($\pm 1,16$) olarak saptanmıştır. Bilateral intravitreal enjeksiyon yapılan hastaların, iki göz arası tedaviye başlangıç zaman farkı 6,31 ($\pm 10,60$) ay olarak saptanmıştır. (Tablo4.2)

	ORTALAMA($\pm$ STANDARD SAPMA)	MİN-MAX DEĞER
-YAŞ(YIL)	61,47 ($\pm 9,28$)	42 - 88
-ORTALAMA ENJEKSİYON SAYISI (İLK BİR YIL İÇİN) (ADET)	4,21 ($\pm 1,16$)	3 - 7
-İKİ GÖZ ARASI TEDAVİYE BAŞLANGIÇ ZAMAN FARKI (BİLATERAL GÖZLER)(AY)	6,31 ($\pm 10,60$)	0-33

Tablo4.2: Hastalara ait ortalama değerler.

Hastaların başlangıç ortalama santral makula kalınlıkları 425(± 135) μ m, 3. ay ortalama santral makula kalınlıkları 285(± 72) μ m, 6. ay ortalama santral makula kalınlıkları 317(± 121) μ m, 12. ay ortalama santral makula kalınlıkları 328(± 132) μ m olarak saptanmıştır. Hastaların başlangıç ortalama EİDGK 0,68($\pm 0,43$) logmar, 3. ay ortalama EİDGK 0,52($\pm 0,36$) logmar, 6. ay ortalama EİDGK 0,54($\pm 0,39$) logmar, 12. ay ortalama EİDGK 0,55($\pm 0,39$) logmar olarak saptanmıştır. (Tablo4.3)

	BAŞLANGIÇ	3. AY	6. AY	12. AY
SMK	425(± 135) μ m	285(± 72) μ m	317(± 121) μ m	328(± 132) μ m
EİDGK (logmar)	0,68($\pm 0,43$)	0,52($\pm 0,36$)	0,54($\pm 0,39$)	0,55($\pm 0,39$)

SMK(santral makula kalınlığı) EİDGK(en iyi düzeltilmiş görme keskinliği)

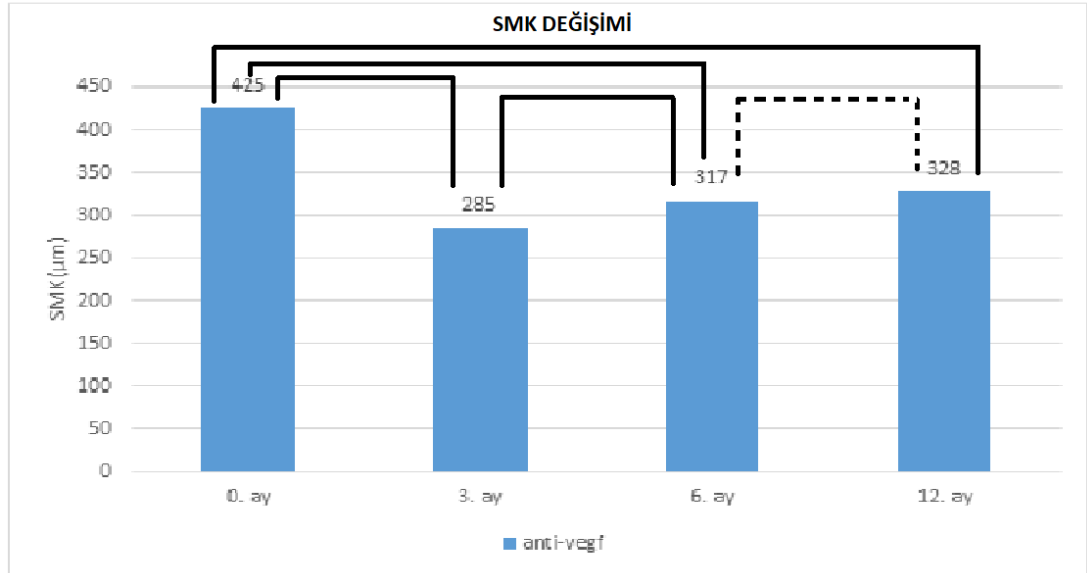
Tablo4.3: Hastalara ait SMK ve EİDGK değerleri.

Hastaların santral makular kalınlıkları incelendiğinde; başlangıçtan 3. aya ortalama 139µm olarak istatistiksel olarak anlamlı bir azalma, başlangıçtan 6. aya ortalama 107µm olarak istatistiksel olarak anlamlı bir azalma, başlangıçtan 12. aya ortalama 97µm olarak istatistiksel olarak anlamlı bir azalma, 3. aydan 6. aya ortalama 32µm olarak istatistiksel olarak anlamlı bir artma ve 6. aydan 12. aya ortalama 10µm olarak istatistiksel anlamlı olmayan bir artma gözlemlenmiştir . (Tablo 4.4)

	ORTALAMA SMK DEĞİŞİM	P DEĞERİ
BAŞLANGIÇ - 3. AY	139 µm azalma	p < 0,001
BAŞLANGIÇ - 6. AY	107µm azalma	p < 0,001
BAŞLANGIÇ- 12. AY	97 µm azalma	p < 0,001
3. AY - 6. AY	32 µm artma	p = 0,003
6. AY -12. AY	10 µm artma	p = 0,218

Paired samples t test kullanılmıştır

Tablo 4.4: SMK değişimi ve istatistiksel anlamlılık değerleri.



— p<0,05 - - - p>0,05

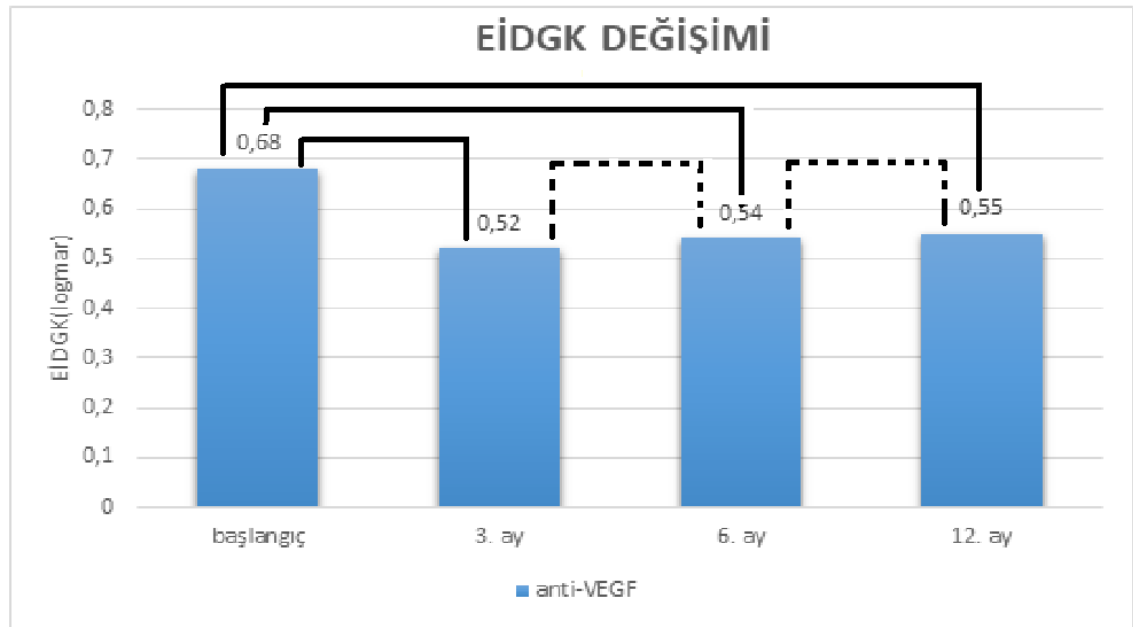
Şekil 4.1: Zamana göre SMK değişimi (µm).

Hastaların EİDGK incelendiğinde; başlangıçtan 3. aya ortalama 0,16 logmar olarak istatistiksel anlamlı bir azalma, başlangıçtan 6. aya ortalama 0,14 logmar olarak istatistiksel anlamlı bir azalma, başlangıçtan 12. aya ortalama 0,13 logmar olarak istatistiksel anlamlı bir azalma, 3. aydan 6. aya ortalama 0,02 logmar olarak istatistiksel anlamlı olmayan bir artma ve 6. aydan 12. aya ortalama 0,01 logmar olarak istatistiksel anlamlı olmayan bir artma gözlemlenmiştir. (Tablo 4.5)

	ORTALAMA DEĞİŞİM	EİDGK P DEĞERİ
BAŞLANGIÇ - 3. AY	0,16 logmar azalma	p < 0,001
BAŞLANGIÇ - 6. AY	0,14 logmar azalma	p < 0,001
BAŞLANGIÇ - 12. AY	0,13 logmar azalma	p < 0,001
3. AY - 6. AY	0,02 logmar artma	p = 0,164
6. AY - 12. AY	0,01 logmar artma	p = 0,922

Paired samples t test kullanılmıştır

Tablo 4.5: EİDGK değişimi ve istatistiksel anlamlılık değerleri.



— p < 0,05 - - - - p > 0,05

Şekil 4.2: Zamana göre EİDGK değişimi (logmar).

Görme keskinliği ve santral makula kalınlığı arasındaki ilişki incelendiğinde; başlangıç ve 6. ayda aralarında pozitif yönde ilişki varken, 3. ve 12. ayda ilişkili bulunamamıştır. (Tablo 4.6)

	BAŞLANGIÇ	3. AY	6. AY	12. AY
EİDGK İLE SMK İLİŞKİSİ (P DEĞERİ)	p < 0,001 r = 0,386	p = 0,175 r = -0,128	p < 0,001 r = 0,344	p = 0,513 r = 0,062

Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır.

Tablo 4.6: EİDGK ve SMK korelasyonu

SMD ve epiretinal membran varlığına göre yapılan sınıflamada Hem ERM' 1 hem SMD' 1 olan 2 kişi, sadece SMD olan 35 kişi, sadece ERM' 1 olan 10 kişi, her ikisi de olmayan(66) kişi olarak saptanmıştır. Bu hastalara ait SMK ortalamaları alttaki tabloda verilmiştir. (Tablo 4.7)

	BAŞLANGIÇ	3. AY	6. AY	12. AY
ERM+ SMD+ (2 göz)	373(±51) µm	365(±21) µm	439(±35) µm	605(±290) µm
SMD+ ERM- (35 göz)	494(±175)µm	279(±72) µm	281(±135) µm	272(±114) µm
ERM+ SMD- (10 göz)	402(±104)µm	302(±63) µm	397(±107) µm	414(±102) µm
ERM- SMD- (66 göz)	393(±100)µm	284(±73) µm	321(±109) µm	336(±124) µm

Tablo 4.7: Subretinal sıvı ve epiretinal membrana göre SMK değişimi.

Hastaların SMD varlığı ve epiretinal membran varlığının final vizitindeki SMK kalınlığı üzerindeki etkileri incelendiğinde; Hem ERM' 1 hem subretinal sıvısı olanlarda istatistiksel anlamlı olmayan bir artış, sadece subretinal sıvısı olanlarda istatistiksel anlamlı bir azalma, Sadece ERM' 1 olanlarda istatistiksel anlamlı olmayan bir artma, Her ikisi de olmayanlarda anlamlı bir azalma bulunmuştur. Bu hastalara ait SMK ortalamalarındaki değişim ve p değerleri alttaki tabloda verilmiştir. (Tablo 4.8)

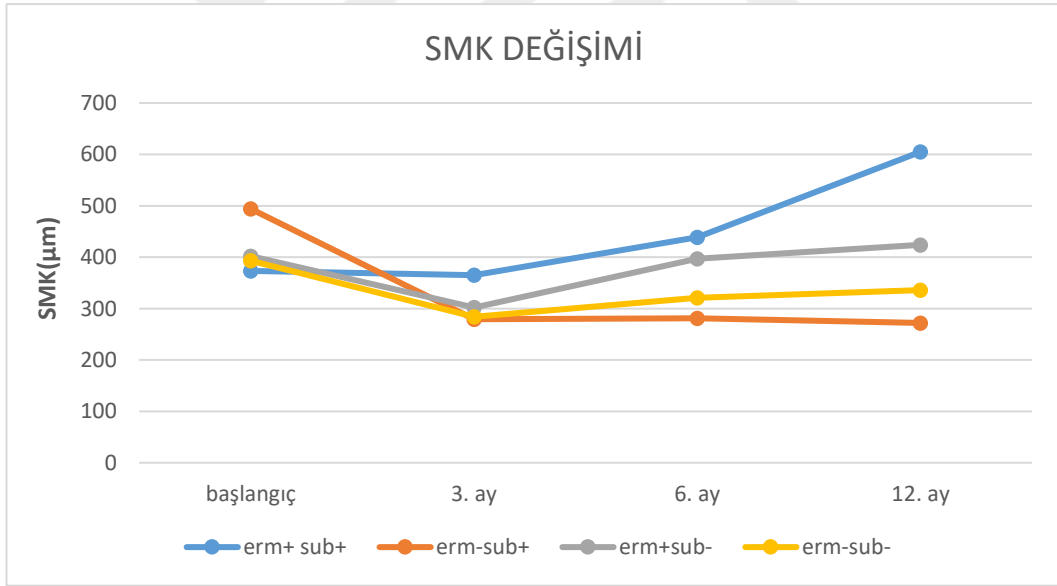
**BAŞLANGIÇ-12 AY SMK
ORTALAMA DEĞİŞİMİ**

P DEĞERİ

ERM+ SMD+ (2 göz)	232 µm artma	p = 0,401
SMD+ ERM- (35 göz)	221 µm azalma	p < 0,001
ERM+ SMD- (10 göz)	12 µm artma	p = 0,448
ERM- SMD- (66 göz)	57 µm azalma	p < 0,001

Paired samples t test kullanılmıştır.

Tablo 4.8: Subretinal sıvı ve epiretinal membrana göre 12 aylık SMK değişimi.



Şekil 4.3: Subretinal sıvı ve epiretinal membrana göre takip süresince SMK değişimi (µm).

5.TARTIŞMA

Diyabetik maküler ödem, DR' nin yaygın komplikasyonlarından biridir. Gelişmiş ülkelerde erişkin çağındaki bireylerin başlıca görme kaybı nedenidir. DMÖ' de kronik hiperglisemi zemininde protein kinaz C aktivasyonu, ileri glikasyon son ürünleri birikimi, serbest radikallerin aşırı üretimini de içeren bir dizi biyokimyasal değişiklik oluşur. Bunların sonucunda proinflamatuvar sitokinler, kemokinler ve diğer enflamatuvar mediyatörlerin salınmasına, lökostatiz ve damar geçirgenliğinin artmasına yol açar. DR'nin herhangi bir aşamasında DMÖ gelişebilir. DMÖ' nün, tüm diyabet tanılı hastalarda görülme sıklığı yaklaşık %10' dur ve olguların %40' ında fovea tutulumu bulunur [58].

Diyabetik maküler ödem tedavisinde fokal/grid laser uygulamaları uzun süre başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Son yıllarda DMÖ patogeneğinde VEGF ve inflamatuvar sitokinlerin önemi anlaşılmıştır. VEGF inhibitörleri ve kortikosteroidler gibi intravitreal farmakolojik ajanlar günümüzde önemli ölçüde kullanılmaktadır. Güncel tedavide kullanılan bu intravitreal ajanlar bir takım farklılıklar göstermektedir. Ortak fayda ve kullanım amaçları ise DMÖ' de fonksiyonel ve anatomik düzelmeyi sağlamaktadır[59]. Tedavi düzenlenmesinde; tedavi yöntemlerinin birbirlerine göre üstünlüklerini bilmek, tedavi sonucunu etkileyebilecek faktörleri bilmek etkili tedaviyi oluşturabilmek için önem taşır. Bu amaçla diyabetik makular ödemli hastalarda yapılan gerçek yaşam çalışmaları yol gösterici olabilmektedir.

Çalışmamızın demografik sonuçlarını değerlendirdiğimizde ortalama tedavi başlama yaşı 62 olarak bulunmuştur. Bu daha önce DMÖ ile ilgili yapılan çalışmalara paralellik göstermektedir. 62 yaş çalışır yaş grubunda değerlendirdiğimizde bu hastaları uygun tedavi etmememiz sonucunda iş gücü kaybına da yol açmaktadır. Çalışmamızda kadın/erkek oranı eşit olarak saptanmıştır. Daha önceki yapılan çalışmalarda da cinsiyetin hastalık üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir. Çalışmada bilateral tedavi ihtiyacı %41 olarak bulunmuş, tedavi zaman farkı ortalama 6,3 ay olarak tespit edilmiştir.

İntravitreal tedavinin sıklığının en uygun şekilde belirlenmesi tedavinin başarısı açısından çok önemlidir. Tedavinin başarısını etkilemeyecek şekilde enjeksiyon sıklığını azaltmak hasta uyumunu artırmakta ve maliyetleri düşürmek açısından önemlidir. READ-2 çalışmasında; tek başına ranibizumab ve ranibuzumabla beraber laser uygulanan hastaların 18 aylık süredeki yapılan intravitreal enjeksiyon sayıları kıyaslanmıştır. Buna göre tek başına ranibizumab uygulanan hastalara 18 aylık süre boyunca toplam ortalama 5,3; ranibizumab ile birlikte laser uygulanan hastalara 18 aylık süre boyunca toplam ortalama 2,9 intravitreal enjeksiyon yapılmıştır. Bu sonuçla birlikte; araştırmacılar tarafından bazı olgularda beklenen görme keskinliği hedefine ulaşamadığı için tedavinin sıklaştırılması gerektiği vurgulanmıştır [60]. Hodzic- Hadzibegovic ve ark. Danimarka toplumu üzerinde yaptığı bir çalışmada, pro re nata tedavi protokolü uygulan hastalara ilk 1 yılda toplam ortalama 6,1 ranibizumab uygulamışlardır. Tedaviye devam eden hastalara 4. yılda yapılan enjeksiyon sayısı 1.8 olduğu bildirilmiştir [61]. DRCR.net çalışmasında Aflibercept ve ranibizumab etkinliğinin karşılaştırıldığı Protocol T' de ilk bir yılda toplam ortalama enjeksiyon sayıları aflibercept grubunda 9, ranibizumab grubunda 10 olarak belirlenmiştir [62]. Reich ve ark. İsviçre toplumu üzerinde yaptığı bir çalışmada, hastalara ilk 1 yılda toplam ortalama intravitreal enjeksiyon sıklığı ranibizumab için 5,7 ve aflibercept için 6,2 olarak belirlenmiştir [63].

Çalışmamızda yapılan ortalama enjeksiyon sayıları diğer çalışmalar ile kıyaslandığında düşük kalmaktadır. Bunun başlıca nedenlerinin; hastaların tedavi zamanlamalarına dikkat etmemeleri, önerilerimize uymamaları ve ekonomik nedenler olduğunu düşünmekteyiz. Yaşanan bu gecikmeler ve tedavi yetersizlikleri sonucunda tedavi verimin düştüğünü ve yeterli, tatmin edici sonuçların azaldığını düşünmekteyiz.

Diyabetik maküler ödemde intravitreal tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde genellikle anatomik ve fonksiyonel kriterler kullanılır. Fonksiyonel yanıtı değerlendirirken görme keskinliğindeki değişim kullanılır. Anatomik yanıtı değerlendirirken ise santral makula kalınlığını gösteren OKT sıklıkla kullanılmaktadır.

Diyabetik maküler ödemde intravitreal enjeksiyon tedavisinin EİDGK etkisini gösteren çalışmalar yapılmıştır. Bunların sonucunda anlamlı bir iyileşme olduğu gösterilmiştir. Ranibizumab tedavisinin faz 2 çalışması olan RESOLVE çalışmasında

grublar sham, 0,3mg ve 0,5 mg olacak şekilde eşit sayıda birey içerecek şekilde bölünmüştür. 1 yılın sonunda veriler incelendiğinde sham grubunda 1,4 harf kayıp izlenirken, ranibizumab tedavisi uygulanan grublarda 10,3 harf artışı izlenmiştir [64]. DMÖ' de ranibizumab etkinliğinin değerlendirildiği diğer çalışmalardan biri olan protokol I çalışmasında 1 yıl sonucunda 9 harf kazanımı, protokol T çalışmasında 9,7 harf kazanımı olduğu belirtilmiştir[62, 65]. Patrao ve ark. yapmış olduğu retrospektif bir çalışmada 164 hastanın 200 gözü değerlendirildiğinde 1 yıllık süre boyunca 6,6 harf kazanımı olduğu gösterilmiştir [66].

Diyabetik maküler ödemde ranibizumab, bevacizumab ve aflibersept tedavi etkinliklerinin karşılaştırıldığı Protokol T çalışmasında EİDGK' de ortalama 1. yılda sırayla 11,2, 9,7 ve 13,3 harf kazanımı saptandığı tespit edilmiştir [62]. Campos Polo ve ark. 15 hastanın 29 gözünü dahil ettikleri 12 ay süreli progresif bir çalışması bulunmaktadır. Çalışmaya katılan hastalara yükleme tedavisi olarak 4 hafta arayla 5 doz 2 mg aflibersept, sonrasında 8 haftada bir 2mg aflibersept uygulanmıştır. Başlangıç ortalama EİDGK 47,3 harf olarak saptanmışken 12 aylık takip sonunda ortalama EİDGK 62,2 harf olarak saptanmıştır. Ortalama olarak 14, 9 harf kazanımı olmuştur [67]. Afliberseptin DMÖ üzerindeki etkisinin laser tedavisi ile karşılaştırıldığı 52 haftalık Da Vinci faz 2 çalışması yapılmıştır. Çalışmaya 221 göz dahil edilmiştir. Gruplar her 4 haftada bir uygulanan 0,5 mg aflibersept; her 4 haftada bir uygulanan 2 mg aflibersept; ilk 3 ay ayda bir, daha sonra 8 haftada bir 2 mg aflibersept; ilk 3 ay ayda bir, daha sonra ihtiyaç oldukça uygulanan 2 mg aflibersept ve maküler laser fotokoagulasyon olmak üzere ayrılmıştır. 52. hafta sonunda ortalama harf kazanımı sırasıyla 11, 13,1, 9,7, 12 olurken maküler laser grubunda ise 1,3 harf kaybı olmuştur [68]. Afliberseptin maküler laser tedavisi ile kıyaslandığı VISTA ve VIVID isimli faz 3 çalışmaları bulunmaktadır. Çalışmada 872 hasta 3 gruba ayrılmıştır. 1. gruba 4 haftada bir 2 mg aflibersept, 2.gruba ilk 5 ay ayda bir, daha sonra 8 haftada bir 2 mg aflibersept, 3. gruba maküler laser uygulanmıştır. VISTA grubunda 52 hafta sonunda sırasıyla 12,5, 10,7 ve 0,2 harf kazanımı olmuştur. VIVID grubunda ise sırasıyla 10,5, 10,7 ve 1,2 harf kazanımı olmuştur [69].

Çalışmamızda EİDGK ölçümleri değerlendirildiğinde anti-VEGF tedavisinin içeren grupta 1 yıllık süre sonunda ortalama 0,13 logmarlık bir iyileşme görülmektedir. Başlangıçtan 3. aya kadar 0,15 logmar iyileşme, başlangıçtan 6. aya kadar 0,14 logmar

iyileşme, başlangıçtan 12. aya kadar 0,13 logmar iyileşme tespit edilmiştir. Bu iyileşme en hızlı tedavinin ilk 3 ayında gözlenlenmektedir. 3. aydan 12. aya anlamlı değişiklik izlenmemektedir. Bunun sebebi retinada VEGF düzeylerinin ilk 3 aydaki yoğun hücum anti-VEGF tedavisiyle bazal seviyeye gerilemesi, daha sonraki aylarda ise ek dozlarla bu bazal seviyeyi idame ettirmemiz olabilir.

İntravitreal tedavinin başarısının belirlenmesinde bazı faktörler önemli yer tutmaktadır. Bunların başında epiretinal membran varlığı, seröz makula dekolmanı varlığı, elipsoid zonun durumu gibi faktörler yer almaktadır. Romano ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada traksiyonel epiretinal membran varlığının anatomik ve fonksiyonel düzelmeyi engellediğini yönünde olmuştur. Epiretinal membranın makulanın iç katlarına uyguladığı baskının foveal mikroanatomiye bozduğu şeklinde açıklamışlardır[70].

Bizim çalışmamızda epiretinal membran varlığının ilaç etkinliğini azalttığını görmektediriz. Bu doğrultuda epiretinal membranı bulunan olgularda tedavide tam etkinlik görülmeyeceği sonucuna ulaşabiliriz.

Literatürde DMÖ hastalarının seröz makula dekolmanı sıklığı %11-45 olarak bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda literatürlerle uyumlu olarak SMD sıklığı %32,7 olarak bulunmuştur. Gaucher ve ark. seröz makula dekolmanının bulunduğu DMÖ' lü hastaları incelediklerinde %67,5 hipertansiyon oranında bildirmişlerdir. Diğer bir çalışmada yüksek sistolik ve diyastolik kan basıncının seröz makuler dekolman gelişimi için bağımsız ve önemli bir risk faktörü olduğu ifade edilmiştir [71]. Bizim çalışmamızın amaçlarında SMD ve hipertansiyon birlikteliği olmadığı için bu şekilde bir analiz yapmadık. SMD' nın EİDGK üzerine etkisine yönelik yapılan bir analizde başlangıçta iki grup arasında EİDGK' nde herhangi bir farklılık olmamasına rağmen, SMD bulunan hastalarda bulunmayanlara göre birinci yıl sonunda EİDGK' de daha fazla kazanım elde edilmiş [72]. Reznicek ve ark. yapmış olduğu çalışmada SMD grubunda daha iyi görme kazanımı olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir [73]. Gerendas ve ark. yaptıkları bir çalışmada SMD bulunan olgular ile SMD bulunmayan olguları tedaviye göre 3 grupta kıyaslamışlar. Buna göre SMD bulunan olgular bulunmayanlara göre sadece ranibizumab tedavisi alan grupta daha iyi

yanıt, sadece laser tedavisi alan grupta daha kötü yanıt almışlardır, kombine tedavi alan grupta ise anlamlı farklılık izlenmemiştir[72].

Çalışmamızda seröz makula dekolmanı bulunan hastalardaki anti-VEGF etkinliğinin 12 ay sonunda anlamlı şekilde fazla olduğunu görmekteyiz. Bu doğrultuda SMD bulunan olgularda tedaviye yanıtın yüksek olacağı sonucuna ulaşabiliriz. Fakat her zaman anatomik düzelmeye fonksiyonel düzelme eşlik etmemektedir.

Diyabetik maküler ödemde anti-VEGF etkinliğinin belirlenmesinde santral makula kalınlığı önemli bir yer tutmaktadır. Her zaman tam beraberlik göstermese de görme keskinliği üzerine belirleyici rol oynadığını bilmekteyiz. Yapılan çalışmalarda anti-VEGFlerin santral makula kalınlığı üzerine olumlu etkisini görmekteyiz. RESOLVE çalışmasında ranibizumab ve sham grubu kıyaslandığında 1 yıl sonunda ranibizumab grubunda SMK' nda 194 µm azalma, sham grubunda 48,4 µm azalma olduğu bildirilmiştir[64]. RESTORE çalışmasında grupları sadece ranibizumab uygulananlar, sadece laser uygulananlar ve laserle kombine ranibizumab uygulanan şeklinde ayırmışlar. 1 yıl sonunda SMK azalmasına baktıklarında sadece ranibizumab alan grupta 118 µm , kombine tedavi alan grupta 128 µm ve sadece laser tedavisi alan grupta 61 µm olduğu bildirilmiştir [74]. Diğer bir gerçek yaşam çalışmasında ranibizumab tedavisiyle 1 yıllık süre sonunda 133 µm azalma bildirilmiştir [66].

Afliberceptin etkinliğinin araştırıldığı faz 2 çalışması olan DA VINCI çalışmasında 52 hafta sonunda sadece aflibercept grubunda SMK' nda ortalama 196 µm azalma olurken, laser grubunda 58 µm azalma olmuştur [68]. Afliberceptin etkinliğinin araştırıldığı faz 3 çalışmaları olan VISTA ve VIVID çalışmaları incelendiğinde de benzer sonuçlar görülmektedir. VISTA araştırmasında ortalama santral makula kalınlığı azalması 4 haftada bir 2 mg aflibersept uygulanan grupta 185 µm azalma, ilk 5 ayda ayda bir, daha sonraki zaman diliminde 8 haftada bir 2 mg aflibersept uygulanan grupta 183 µm azalma olurken, laser grubunda 73 µm azalma tespit edilmiştir. VIVID çalışmasında da benzer şekilde aflibersept uygulanan gruplarda sırası ile 195 µm ve 192 µm azalma olurken, laser grubunda 66 µm azalma olmuştur [69]. Campos Polo ve arkadaşlarının aflibercept etkinliğine yönelik yaptığı 12 aylık prospektif çalışma sonucunda da SMK üzerine olumlu etkiler gösterilmiştir. Bu çalışmadaki SMK azalması 231 µm olarak saptanmıştır [67].

Daha önceden belirttiğim gibi tamamen fonksiyonel düzelmeyi birebir yansıtmasa bile anatomik düzelmeyi göstermesi açısından SMK çok önemli bir belirleyicidir. Her zaman EİDGK bize objektif sonucu vermeyebilir. SMK ise insan faktöründe bağımsız olduğu için objektiflik açısından EİDGK' nden öndedir. Bizim çalışmamızda SMK' nda belirgin iyileşme olmuştur. Hem aflibercept grubunda hem de ranibizumab grubunda bu değişimi görmekteyiz. Tedavide ilk 3 ayda daha hızlı bir iyileşme görürken 3. aydan 12. aya belirgin bir iyileşme görmemekteyiz. Bunun sebebi ilk 3 aydaki yoğun anti-VEGF tedavisiyle VEGF düzeyinin bazal seviyeye inmesi olabilir. Bu sonuçlarda anti-VEGF tedavisinin etkinliğini görmekteyiz.

SMK ile EİDGK arasında ilişkiye baktığımızda 3. ayda aralarında korelasyon varken bu korelasyonun daha sonraki aylarda azaldığını görmekteyiz. Bunun sebebi anti-VEGF tedaviyle SMK kalınlığında belirgin azalma olmasına karşı EİDGK' nde o oranda bir iyileşme görülmemesi olabilir. EİDGK' nin SMK kadar iyileşmemesinin nedeni ise DMÖ' in retinaya hücrel veya moleküler düzeyde geri dönüşümsüz hasar vermesi olabilir.

6.KAYNAKLAR

1. DOĞAN, M.M., et al., Deneysel Diyabetin Sıçan Böbrek Dokusunda Meydana Getirdiği Değişiklikler Üzerine Enalapril ve Losartan'ın Etkilerinin İncelenmesi. Fırat Tıp Dergisi, 2011. 16(2): p. 46-50.
2. Songer, T.J. and P.Z. Zimmet, Epidemiology of type II diabetes. Pharmacoeconomics, 1995. 8(1): p. 1-11.
3. Hawa, M., et al., Frequency of diabetes and thyroid autoantibodies in patients with autoimmune endocrine disease from Cameroon. Clinical immunology, 2006. 118(2-3): p. 229-232.
4. Martínez-Sánchez, G., et al., Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot. European Journal of Pharmacology, 2005. 523(1-3): p. 151-161.
5. Sibel, İ., Diabetik Retinopati ve Etiyopatogenezi. Kocatepe Tıp Dergisi. 15(2): p. 207-217.
6. Klein, R., et al., The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy: XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. Archives of Ophthalmology, 1994. 112(9): p. 1217-1228.
7. Schmetterer, L. and M. Wolzt, Ocular blood flow and associated functional deviations in diabetic retinopathy. Diabetologia, 1999. 42(4): p. 387.
8. Sigelman, J., Retinal diseases: pathogenesis, laser therapy, and surgery. 1984: Little, Brown Medical Division.
9. Snell, R.S. and M.A. Lemp, Clinical anatomy of the eye. 2013: John Wiley & Sons.
10. Liesegang, T.J., L.S. Gregory, and L.B. Cantor, Basic and Clinical Science Course-American Academy of Ophthalmology. San Francisco, ed, 2007. 2008.
11. Sibel, İ., Retina anatomisi. Kocatepe Tıp Dergisi, 2014. 15(3): p. 355-359.
12. Özçetin, H., Pratik Göz Hastalıkları, 2. baskı. 2000, Bursa.
13. Bresnick, G.H., Diabetic macular edema: a review. Ophthalmology, 1986. 93(7): p. 989-997.
14. Klein, R., B.E. Klein, and S.E. Moss, Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. Diabetes care, 1992. 15(12): p. 1875-1891.
15. Wong, T.Y., et al., Guidelines on diabetic eye care: the International Council of Ophthalmology Recommendations for screening, follow-up, referral, and treatment based on resource settings. Ophthalmology, 2018. 125(10): p. 1608-1622.
16. Group, E.T.D.R.S.R., Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs—an extension of the modified Airlie House classification: ETDRS report number 10. Ophthalmology, 1991. 98(5): p. 786-806.
17. Schmidt-Erfurth, U., et al., Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). Ophthalmologica, 2017. 237(4): p. 185-222.

18. ÖZDEK, Ş. and G. YALÇIN, Diyabetik Makula Ödeminde Yeni İsimlendirme ve Sınıflama. *Türkiye Klinikleri Ophthalmology-Special Topics*, 2013. 6(1): p. 43-50.
19. Otani, T., S. Kishi, and Y. Maruyama, Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *American journal of ophthalmology*, 1999. 127(6): p. 688-693.
20. Özdemir, H., S. Arf, and M. Karaçorlu, Maküla hastalıklarında optik koherens tomografi. *Güneş Tıp Kitabevi*, 2014.
21. Shah, S., et al., Factors predicting outcome of vitrectomy for diabetic macular oedema: results of a prospective study. *British Journal of Ophthalmology*, 2006. 90(1): p. 33-36.
22. Staurengi, G., et al., Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: the IN•OCT consensus. *Ophthalmology*, 2014. 121(8): p. 1572-1578.
23. Soliman, A.Z., et al., Spectral domain optical coherence tomography parameters associated with visual acuity in patients with resolved center-involved diabetic macular edema. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2012. 53(14): p. 1338-1338.
24. Sun, J.K., et al., Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema. *JAMA ophthalmology*, 2014. 132(11): p. 1309-1316.
25. Engerman, R.L., Pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes*, 1989. 38(10): p. 1203-1206.
26. Grant, M., et al., Insulin-like growth factors in vitreous: studies in control and diabetic subjects with neovascularization. *Diabetes*, 1986. 35(4): p. 416-420.
27. Nakazawa, H., C. Genka, and M. Fujishima, Pathological aspects of active oxygens/free radicals. *The Japanese journal of physiology*, 1996. 46(1): p. 15-32.
28. SPRANGER, J., et al., High Levels Of Angiostatin In The Vitreous Of Patients With Proliferative Diabetic Retinopathy After Previous Laser Coagulation. *Diabetes*, 1999. 48(5): p. SA20-SA20.
29. SIMO, R., et al., Lack of relationship between increased IGF-1 and VEGF intravitreal concentrations in proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes*, 1999. 48(5): p. SA156-SA156.
30. Chou, T., et al., Relationship of diabetic macular oedema with glycosylated haemoglobin. *Eye*, 2009. 23(6): p. 1360.
31. Do, D.V., et al., Persistent diabetic macular edema is associated with elevated hemoglobin A1c. *American journal of ophthalmology*, 2005. 139(4): p. 620-623.
32. Mathew, C., A. Yunirakasiwi, and S. Sanjay, Updates in the management of diabetic macular edema. *Journal of diabetes research*, 2015. 2015.
33. Bhagat, N., et al., Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Survey of ophthalmology*, 2009. 54(1): p. 1-32.
34. Bakri, S.J. and P.K. Kaiser, Posterior subtenon triamcinolone acetate for refractory diabetic macular edema. *American journal of ophthalmology*, 2005. 139(2): p. 290-294.
35. Kaderli, B., et al., Effect of posterior subtenon injection of 40 mg of triamcinolone acetate on glycemic control and serum cortisol and

- adrenocorticotrophic hormone in diabetic patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014. 18(18): p. 2609-2614.
36. Yalcinbayir, O., et al., Intravitreal versus sub-tenon posterior triamcinolone injection in bilateral diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmologica*, 2011. 225(4): p. 222-227.
 37. Wilson, C.A., et al., Treatment with intravitreal steroid reduces blood-retinal barrier breakdown due to retinal photocoagulation. *Archives of ophthalmology*, 1992. 110(8): p. 1155-1159.
 38. Quiram, P.A., C.R. Gonzales, and S.D. Schwartz, Severe steroid-induced glaucoma following intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *American Journal of Ophthalmology*, 2006. 141(3): p. 580-582.
 39. Bonini-Filho, M.A., et al., Intravitreal injection versus sub-Tenon's infusion of triamcinolone acetonide for refractory diabetic macular edema: a randomized clinical trial. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2005. 46(10): p. 3845-3849.
 40. Gillies, M.C., et al., Efficacy and safety of multiple intravitreal triamcinolone injections for refractory diabetic macular oedema. *British Journal of Ophthalmology*, 2007. 91(10): p. 1323-1326.
 41. Patelli, F., et al., Time course of changes in retinal thickness and visual acuity after intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema with and without previous macular laser treatment. *Retina*, 2005. 25(7): p. 840-845.
 42. Batioğlu, F., et al., Two-year results of intravitreal triamcinolone acetonide injection for the treatment of diabetic macular edema. *International ophthalmology*, 2007. 27(5): p. 299-306.
 43. Rudnisky, C.J., V. Lavergne, and D. Katz, Visual acuity after intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema refractory to laser treatment: a meta-analysis. *Canadian Journal of Ophthalmology*, 2009. 44(5): p. 587-593.
 44. Yilmaz, T., et al., Intravitreal triamcinolone acetonide injection for treatment of refractory diabetic macular edema: a systematic review. *Ophthalmology*, 2009. 116(5): p. 902-913.
 45. Desatnik, H., et al., The transient efficacy of a single intravitreal triamcinolone acetonide injection for diabetic macular edema. *IMAJ-RAMAT GAN*, 2006. 8(6): p. 383.
 46. Larsson, J., et al., Relation between reduction of foveal thickness and visual acuity in diabetic macular edema treated with intravitreal triamcinolone. *American journal of ophthalmology*, 2005. 139(5): p. 802-806.
 47. Al Dhibi, H.A. and J.F. Arevalo, Clinical trials on corticosteroids for diabetic macular edema. *World journal of diabetes*, 2013. 4(6): p. 295.
 48. Scaramuzzi, M., et al., Repeated intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex) for diabetic macular edema. *Retina*, 2015. 35(6): p. 1216-1222.
 49. Kivanc, S.A., et al. Complications of Intravitreal Dexametasone Implant Injections. in *OPHTHALMOLOGICA*. 2014. KARGER ALLSCHWILERSTRASSE 10, CH-4009 BASEL, SWITZERLAND.
 50. Boyer, D.S., et al., Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2014. 121(10): p. 1904-1914.

51. Rosenfeld, P.J., et al., Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine*, 2006. 355(14): p. 1419-1431.
52. Brown, D.M., et al., Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine*, 2006. 355(14): p. 1432-1444.
53. Nguyen, Q.D., et al., Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *American journal of ophthalmology*, 2006. 142(6): p. 961-969. e4.
54. Economides, A.N., et al., Cytokine traps: multi-component, high-affinity blockers of cytokine action. *Nature medicine*, 2003. 9(1): p. 47.
55. Holash, J., et al., VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2002. 99(17): p. 11393-11398.
56. Stewart, M.W. and P.J. Rosenfeld, Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap. *British Journal of Ophthalmology*, 2008. 92(5): p. 667-668.
57. Do, D., et al., An exploratory study of the safety, tolerability and bioactivity of a single intravitreal injection of vascular endothelial growth factor Trap-Eye in patients with diabetic macular oedema. *British Journal of Ophthalmology*, 2009. 93(2): p. 144-149.
58. Klein, R., et al., The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: XI. The incidence of macular edema. *Ophthalmology*, 1989. 96(10): p. 1501-1510.
59. Küçümen, R.B. and N.M. Yenerel, Diyabetik Makula Ödemi ve Tedavi Yaklaşımları. *Turkish Journal of Ophthalmology/Turk Oftalmoloji Dergisi*, 2012. 42(1).
60. Nguyen, Q.D., et al., Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*, 2010. 117(11): p. 2146-2151.
61. Hodzic-Hadzibegovic, D., et al., Diabetic macular oedema treated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor—2–4 years follow-up of visual acuity and retinal thickness in 566 patients following Danish national guidelines. *Acta ophthalmologica*, 2018. 96(3): p. 267-278.
62. Wells, J.A., et al., Association of baseline visual acuity and retinal thickness with 1-year efficacy of aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab for diabetic macular edema. *JAMA ophthalmology*, 2016. 134(2): p. 127-134.
63. Reich, O., et al., Injections frequency and health care costs in patients treated with aflibercept compared to ranibizumab: new real-life evidence from Switzerland. *BMC ophthalmology*, 2017. 17(1): p. 234.
64. Massin, P., 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): p. 2399-2405.
65. Gonzalez, V.H., et al., Early and long-term responses to anti-vascular endothelial growth factor therapy in diabetic macular edema: analysis of protocol I data. *American journal of ophthalmology*, 2016. 172: p. 72-79.

66. Patrao, N.V., et al., Real-world outcomes of ranibizumab treatment for diabetic macular edema in a United Kingdom National Health Service setting. *American journal of ophthalmology*, 2016. 172: p. 51-57.
67. Polo, R.C., et al., Aflibercept for clinically significant diabetic macular edema: 12-month results in daily clinical practice. *Clinical ophthalmology* (Auckland, NZ), 2018. 12: p. 99.
68. Do, D.V., et al., The DA VINCI Study: phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2011. 118(9): p. 1819-1826.
69. Korobelnik, J.-F., et al., Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2014. 121(11): p. 2247-2254.
70. Romano, M.R., et al., Vitreous and intraretinal macular changes in diabetic macular edema with and without tractional components. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 2019. 257(1): p. 1-8.
71. Yaya, O., et al., Diyabetik Makuler Ödemde Seröz Makula Dekolmanı Sıklığı. 2015.
72. Gerendas, B.S., et al., Predictive imaging biomarkers relevant for functional and anatomical outcomes during ranibizumab therapy of diabetic macular oedema. *British Journal of Ophthalmology*, 2018. 102(2): p. 195-203.
73. Reznicek, L., et al., Evaluation of the new "SAVE" protocol in diabetic macular edema over the course of anti-VEGF treatment. *Current eye research*, 2016. 41(8): p. 1082-1086.
74. Schmidt-Erfurth, U., et al., Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology*, 2014. 121(5): p. 1045-1053.