

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YENİ TANI ALMIŞ DİYABETİK MAKÜLER
ÖDEM OLGULARINDA İNTRAVİTREAL
AFLİBERCEPT TEDAVİSİ SONUÇLARI**

Dr. ŞEFİK CAN İPEK

UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2019

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YENİ TANI ALMIŞ DİYABETİK MAKÜLER
ÖDEM OLGULARINDA İNTRAVİTREAL
AFLİBERCEPT TEDAVİSİ SONUÇLARI**

Dr. ŞEFİK CAN İPEK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. NİLÜFER KOÇAK

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilimsel, klinik ve cerrahi eğitimimde emeği geçen anabilim dalı başkanımız Prof.Dr. F.Hakan ÖNER'e, değerli hocalarım Prof.Dr. Süleyman KAYNAK'a, Prof.Dr. Ahmet MADEN'e, Prof.Dr. Ali Osman SAATCİ'ye, Prof.Dr. İsmet DURAK'a, Prof.Dr. Üzeyir GÜNENÇ'e, Prof.Dr. Ayşe Tülin BERK'e, Prof.Dr. Meltem Söylev BAJİN'e, Prof.Dr. Zeynep ÖZBEK'e, Prof.Dr. Nilüfer KOÇAK'a, Prof.Dr. Aylin YAMAN'a, Doç.Dr. Gül ARIKAN'a, Doç.Dr. Canan Aslı YILDIRIM'a, Doç.Dr. Arif Taylan ÖZTÜRK'e, Yrd.Doç.Dr. Mahmut KAYA'ya ve Uzm.Dr. Ziya AYHAN'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamın planlanmasında, yürütülmesinde ve yorumlanmasında, bilgi ve deneyimlerini paylaşarak bana yol göstermesinin yanında; iletişimi, bakış açısı, insani ve ahlaki değerleri ile de her daim örnek aldığım, beraber çalışmaktan ötürü onur ve mutluluk duyduğum çok değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Süleyman KAYNAK'a ve Sayın Prof. Dr. Nilüfer KOÇAK'a ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık dönemim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan ve uzman olmuş doktor arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim. Ayrıca kliniğimiz hemşire, sekreter ve personellerine iş birlikleri ve her daim verdikleri destekten ötürü teşekkür ederim.

Yaşamımın her aşamasında bana destek olup sevgi ve ilgilerini hiçbir zaman eksik etmeyen, bugünlere ulaşmamda büyük emek ve desteği olan canım annem, canım babam ve canım kardeşime saygı, sevgi ve minnet duygularımı sunarım.

Son olarak da hayatımın her anında desteğinin ve sevgisini esirgemeyen, en büyük destekçim olan eşsiz ve kıymetli eşim Merve'ye en içten dileklerimle teşekkür ederim.

Saygılarımla,

Dr. Şefik Can İPEK

TABLO LİSTESİ	IV
ŞEKİL LİSTESİ	V
RESİM LİSTESİ	VI
KISALTMALAR.....	V
ÖZET.....	VII
ABSTRACT.....	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Retina Anatomisi.....	3
2.1.1. Santral Retina.....	4
2.1.1.a. Fovea.....	3
2.1.1.b Foveola.....	4
2.1.1.c Parafovea.....	4
2.1.1.d Perifovea.....	5
2.1.2. Periferik Retina.....	5
2.1.3. Vitreus.....	5
2.1.4. Retinanın Vasküler Anatomisi.....	5
2.1.4.a. Retinanın Arteriyel Dolaşımı.....	6
2.1.4.b. Retinanın Venöz Dolaşımı.....	6

2.1.4.c Retinal Kapiller Yatak.....	7
2.2. Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Maküla Ödemi Epidemiyolojisi	8
2.3. Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Maküla Ödemi Risk Faktörleri	9
2.4. Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Maküla Ödemi Patogenezi.....	11
2.5. Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Maküla Ödemi Klinik Tanısı	16
2.5.1. Klinik Bulgular	16
2.5.2. Fundus fotoğraflama	17
2.5.3. Fundus floresein anjiyografi	18
2.5.4. Optik koherans tomografi	19
2.5.5. Optik koherans tomografi anjiyografi	22
2.6. Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Maküla Ödemi Sınıflandırılması.....	23
2.7. Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Maküla Ödeminde Tedavi.....	24
2.7.1. Sistemik Faktörlerin Kontrolü.....	24
2.7.2. Bevacizumab	24
2.7.3. Ranibizumab	25
2.7.4. Aflibercept	26
2.7.5. Steroidler	29
2.7.6. Laser Tedavisi.....	31
2.7.7. Cerrahi Tedavi.....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
4. BULGULAR	35

5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇLAR	49
7.KAYNAKLAR.....	50
8.EKLER	63

EK 1: Etik Kurul Onayı



TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Diyabetik retinopati ve diyabetik maküla ödemi risk faktörleri

Tablo 2: Vitreustaki inflamatuvar sitokin düzeyleri

Tablo 3: Demografik veriler

Tablo 4: Başlangıç anatomik bulgular

Tablo 5: İlk ve son EİDGK ve SMK ortalamaları.

Tablo 6: Seröz maküla dekolmanlı olan ve olmayan olgulardaki EİDGK ve SMK değişimleri

Tablo 7: Ödem tiplerine göre EİDGK ve SMK dağılımı

Tablo 8: Kistoid ve diffüz ödem tipleri arasındaki EİDGK ve SMK farkları

Tablo 9: Kistoid ve mikst ödem tipleri arasındaki EİDGK ve SMK farkları

Tablo 10: Diffüz ve mikst ödem tipleri arasındaki EİDGK ve SMK farkları

Tablo 11 : Vitreoretinal arayüzey bozukluğu olan ve olmayan olgulardaki EİDGK ve SMK değişimleri

Tablo 12 : Vitreoretinal arayüzey bozukluğu olan olgulardaki EİDGK ve SMK bulguları

Tablo 13: ERM ve VMT izlenen olgular arasındaki EİDGK ve SMK farkları

Tablo 14: ERM ve VMA izlenen olgular arasındaki EİDGK ve SMK farkları

Tablo 15: VMT ve VMA izlenen olgular arasındaki EİDGK ve SMK farkları

Tablo 16: EURETINA 2018 intravitreal enjeksiyonlar ile ilgili uzman görüşleri

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Makülanın topografik anatomisi

Şekil 2: Diyabetik maküla ödemi patofizyolojisi

Şekil 3: Takip süresince EİDGK değişimi

Şekil 4: Takip süresince SMK değişimi

RESİM LİSTESİ

Resim 1: Diyabetik retinopatili bir olgunun renkli fundus fotoğrafı

Resim 2: Diyabetik retinopatili bir olgunun fundus floresein anjiyografisi

Resim 3: Diyabetik maküla ödemli bir olgunun OKT görüntüsü

Resim 4: Diyabetik maküla ödemli bir olgunun OKT-A görüntüsü

KISALTMALAR

DMÖ	Diyabetik Maküla Ödemi
DR	Diyabetik Retinopati
PDR	Proliferatif Diyabetik Retinopati
EİDGK	En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
LogMAR	Logaritmik Minimal Angle Resolution
SD-OKT	Spektral Domain Optik Kohorent Tomografi
SMD	Seröz Maküla Dekolmanı
SMK	Santral Maküla Kalınlığı
FFA	Fundus Florosein Anjiografi
OCT-A	Optik Kohorent Tomografi Anjiografi
VEGF	Vasküler Endotelyal Growth Faktör
FAZ	Foveal Avasküler Zon
RPE	Retina Pigment Epiteli
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
PIGF	Plasental Growth Faktör
ETDRS	Diyabetik Retinopatinin Erken Evre Tedavisi Çalışma Grubu

ÖZET

Amaç: Daha önce herhangi bir tedavi almamış diyabetik maküler ödem olgularında aflibercept tedavisinin etkinliği ve güvenilirliğinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır

Gereç ve Yöntem: Ocak 2017 ile Aralık 2018 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Retina biriminde yeni tanılı diyabetik maküla ödemi için aflibercept tedavisi önerilmiş 75 hastanın 127 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: 21-79 yaş aralığında olan 75 olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların 38'i erkek (%50,7), 37'si kadın (%49,3) idi. Olguların yaş ortalaması $61,17 \pm 10,37$ olarak tespit edildi. Ortalama takip süresi $10,24 \pm 6,27$ ay olarak bulundu. Olguların tedavi öncesi en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ortalaması $0,57 \pm 0,43$ logMAR iken takip süresi sonunda $0,34 \pm 0,35$ logMAR olarak bulundu. Görme keskinliğindeki artış istatistiksel olarak anlamlı idi. ($p < 0,001$) Santral maküla kalınlığı takip süresi boyunca ortalama $397,82 \pm 162,43$ μm 'dan $311 \pm 116,80$ μm 'a istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde azalmış olarak saptandı. ($p < 0,001$) Seröz maküla dekolmanı saptanan olguların final görme keskinlikleri ve santral maküla kalınlıkları, saptanmayan grup ile benzer olarak bulundu. Vitreoretinal arayüzey bozukluğu olan hasta grubunda ise tedaviye yanıt düşük olarak saptandı. Olgularda ciddi sistemik veya lokal yan etki izlenmedi.

Sonuç: İntravitreal aflibercept tedavisi, yeni tanı almış diyabetik maküla ödemi olgularında etkili ve güvenilir bir tedavi seçeneğidir ve birinci basamak tedavide kullanılabilir. Vitreoretinal arayüzey bozukluğuyla beraber seyreden vakalarda ise tedavi yanıtı daha düşük olmaktadır. Bu vakalarda ilave cerrahi veya medikal tedavilere ihtiyaç duyulabilir.

Anahtar Kelimeler: aflibercept, diyabetik maküla ödemi, görme keskinliği, santral maküla kalınlığı.

ABSTRACT

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

Materials and methods: Between January 2017 and December 2018, 127 eyes of 75 patients with newly diagnosed diabetic macular edema treated with aflibercept 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: Seventy - five patients with a range of 21-79 years were included in the study. 38 of the patients were male (50.7%) and 37 were female (49.3%). The mean age of the patients was 61.17 ± 10.37 years. The mean follow-up period was $10,24 \pm 6,27$ months. The best corrected visual acuity of the patients before treatment was 0.57 ± 0.43 logMAR and 0.34 ± 0.35 logMAR at the end of the follow-up period. ($p < 0,001$) The increase in visual acuity was statistically significant. Central macular thickness was found to be statistically significant decreasing from 397.82 ± 162.43 μm to 311 ± 116.80 μm during the follow-up period. ($p < 0,001$) 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. In patients with vitreoretinal interface disorder, the response to treatment was poor. No serious systemic or local side effects were observed.

Conclusion: Intravitreal aflibercept treatment is an effective and safe treatment option for newly diagnosed diabetic macular edema and can be used in first line therapy. Treatment response is lower in patients with vitreoretinal interface disorder. Additional surgery or medical treatment may be needed in these cases.

Keywords: aflibercept, central macular thickness, diabetic macular edema, visual acuity.

1.GİRİŞ VE AMAC

Diyabetes mellitus (DM), endojen insulin eksikliği veya insulin etkisindeki defektler nedeniyle ortaya çıkan kronik metabolik bir hastalıktır. Tüm dünyada görülme sıklığı hızla artmakta ve günümüz dünyasını etkisi altına almaktadır. Hastalığın uzun dönem komplikasyonları hastaların hayat kalitesini düşürmekte ve komplikasyonların tedavisi sağlık sistemlerine büyük finansal yükler oluşturmaktadır.

Ülkemizde 1997 yılında yapılan TURDEP-1 çalışmasının sonuçlarına göre prevalans %7,2 olarak bulunmuşken çalışma 2010 yılında tekrarlandığında prevalansın %13,2 'ye yükseldiği görülmüştür.¹ Türkiye'de 12 yılda diyabet sıklığının %90 arttığını gösteren bu çalışma durumun yarattığı toplum sağlığı riskini gösterir niteliktedir. 2018 yılında sonuçları yayınlanan “The Prospective Urban Rural Epidemiology” (PURE) çalışmasında ise Türkiye’de DM prevalansı %13,7 olarak bildirilmiştir.² Tüm dünyadaki diyabet prevalansının %7,2-11,3 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Eğer diyabet sıklığı benzer hızda artmaya devam ederse 2040 yılında her 10 kişinin 1'i diyabetli olacağı düşünülmektedir.³

Kronik hiperglisemi sonucunda ortaya çıkan mikrovasküler hasar, erken dönemden itibaren retinayı etkilemektedir bu nedenle diyabete bağlı olarak en sık görülen mikrovasküler komplikasyon diyabetik retinopati olmaktadır.⁴

Mikrovasküler hasar sonucunda kan-retina bariyeri bozulmakta, mikroanevrizmalar gelişmekte ve kapiller iskemi gelişmektedir. Bozulan denge sonrası ekstrasellüler sıvı maküla bölgesinde birikmekte, eksudasyonlar gelişmektedir. Gelişen maküla ödemi, diyabete bağlı oluşan görme kayıplarının en önemli nedenidir.⁵

Diyabetik maküler ödem tedavisinde ilk basamak olarak kan şekeri regülasyonu ve mevcut risk faktörlerinin eliminasyonu önerilmektedir. Bu nedenle her hastanın bir endokrinolog veya iç hastalıkları uzmanının takibinde olması önerilmektedir.

Çeşitli merkezlerden yapılan çalışmalarda DMÖ prevalansı, tip 1 DM hastalarında %4,2-7,9 , tip 2 DM hastalarında ise %1.4-12,8 arasında bildirilmiştir.⁶⁻⁸ Ülkemizden de Acan ve ark.'ları OKT tabanlı olarak yaptıkları prevalans çalışmasında 413 diyabetik hastada DMÖ prevalansını %15,3 olarak bulmuşlardır.⁹

1980'lerde yapılan Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) çalışmasının ışığında, diyabetik maküla ödemi (DMÖ) tedavisinde standart tedavi laser fotokoagülasyon olmuştur. Fokal laser tedavisi ile sızıntı yapan damarlar özellikle mikroanevrizmalar oklüde edilmektedir ancak laserin diyabetik maküler ödemdeki etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Laser fotokoagülasyon uygulanan hastaların 3 yıllık takiplerinde orta derecede görme kaybı(>15 harf) riski %50 azalmış olarak bulunurken, % 12'sinde 3 yıllık gözlem sonucunda ETDRS ölçeğine göre 15 harflik görme kaybı tespit edilmiş, hastaların sadece % 3'lük kısmında 15 harflik görme artışı izlenmiştir. Laser fotokoagülasyon ile klinik anlamlı maküla ödemi olan hastalarda görme kaybı önlenmiştir ancak görme kazancı sınırlı olmuştur. ¹⁰ Laser tedavisinin olası komplikasyonları ise renkli görme, kontrast görme ve gece görüşünde azalma, laser skarlarının genişlemesi, sekonder koroidal neovasküler membranlar, subretinal fibrozis ve görme alanında duyarlılık kayıpları olarak bildirilmiştir.

Artan hastalık yüküne karşılık yeni tedavi arayışları sonucunda yapılan araştırmalar, hastalığın patofizyolojisinde vasküler endotelyal büyüme faktörünün (VEGF) önemine dikkat çekmiştir. Bu molekülü hedef alan tedavi arayışları sonrasında anti-VEGF tedaviler kullanıma sunulmuştur. Yapılan klinik çalışmalar ile etkili ve güvenli olduğu gösterilen bu moleküller, günümüzde DMÖ tedavisinde ilk seçenek haline gelmişlerdir. ¹¹

Aflibercept, DMÖ tedavisinde ruhsat almış, 115 kDA ağırlığında yeni anti-VEGF molekülüdür. Füzyon protein yapısında olup, tüm VEGF izoformlarına ve plasental derived growth factor (PDGF) yüksek afinite göstermektedir. DMÖ tedavisinde etkili ve güvenli olduğunu gösteren ve ruhsat çalışmaları olan VIVID ve VISTA çalışmaları ile aflibercept tedavisinin laser tedavisine göre üstün olduğu gösterilmiştir. ⁴ Diyabetik Retinopati Klinik Araştırma Ağı (DRCR.net) Protocol T çalışması ile afliberceptin en az ranibizumab ve bevacizumab kadar etkili olduğu, özellikle düşük görme keskinliği olan (<0,4) olgularda bevacizumab grubuna göre 2 yıllık takipte daha üstün olduğu, ranibizumab grubuna göre ise ilk 1 yıl daha iyi görme sonuçları elde edildiği ancak bu gruptaki farkın 2. yıl takiplerinde eşitlendiği izlenmiştir. ¹²

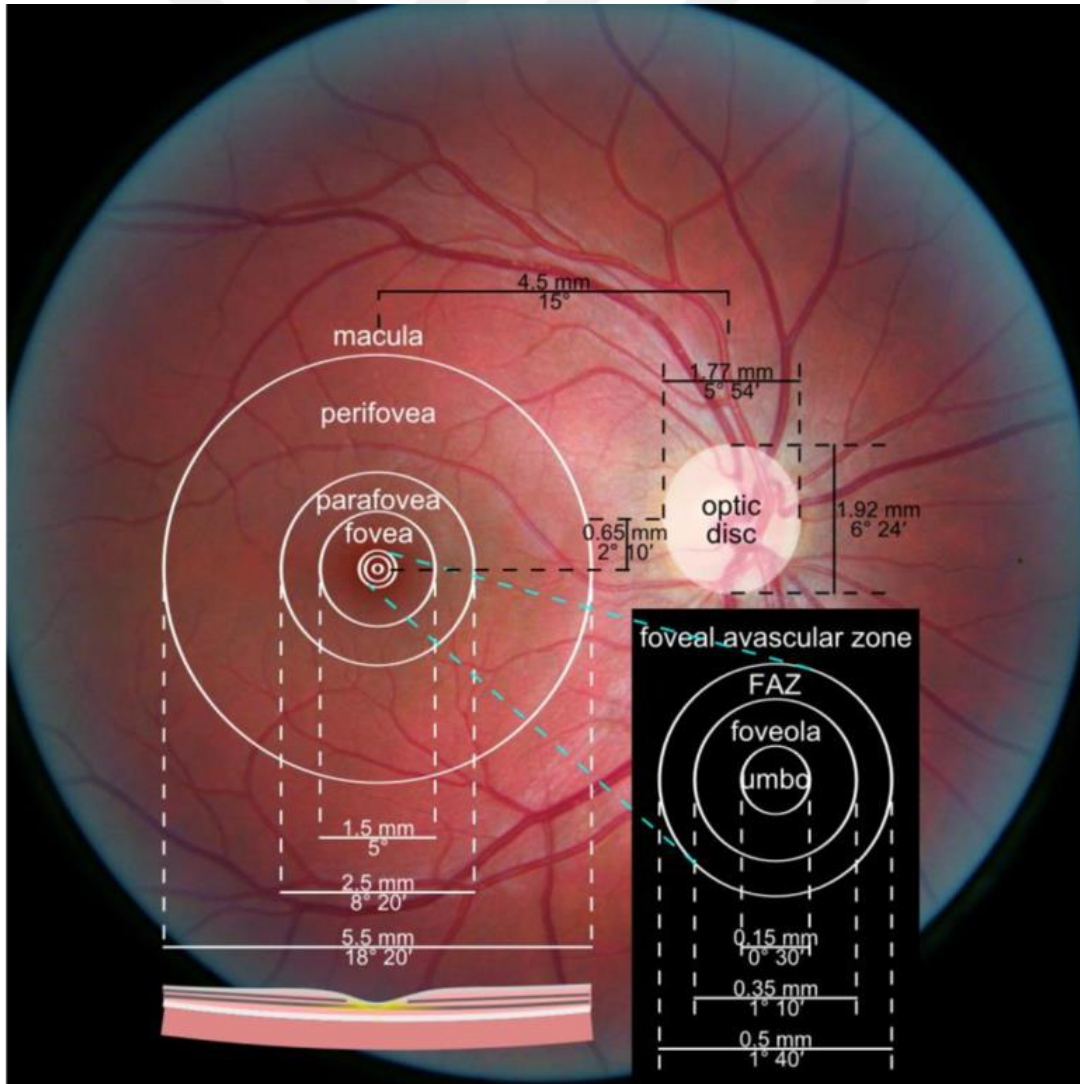
Bu çalışmada amaç naif diyabetik maküla ödemi olgularındaki aflibercept tedavisi sonuçlarını incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.RETİNA ANATOMİSİ

Retina, pars plananın pigmente olmayan silier epitel ile devamlılık göstererek ora serrataya kadar uzanan, ora serratada 0.1 mm, ekvatorunda 0.2 mm, optik sinir yakınında ise 0.56 mm kalınlığı olan ince, saydam bir dokudur. İç yüzeyi vitreus ile temasta olup dış yüzeyi, retina pigment epitelinden potansiyel bir boşluk ile ayrılmıştır. Retina, pigment epiteline iki bölgede sıkı yapışıklık gösterir. Bu bölgeler optik sinir ve ora serratadır.

Retina topografik olarak santral ve periferik retina olmak üzere iki bölümde incelenebilir.



Şekil 1: Makülanın topografik anatomisi

2.1.1.SANTRAL RETİNA

Santral retina (area centralis, arka kutup) superior ve inferior temporal arkadların arasında kalan , merkezinde foveanın bulunduğu 4,5- 6 mm çaplı bir alandır. Maküla, optik diskin yaklaşık 3 mm temporalinde bulunan ve yaklaşık 1,5 mm çaplı santralinde foveanın bulunduğu bölgedir. (Şekil 1) Sarı renkteki ksantofil pigmenti nedeniyle macula lutea (sarı nokta) adı verilmiştir. Histolojik olarak ganglion hücre tabakasında en az iki nukleus tabakası içeren bölge olarak tanımlanır.

2.1.1.a. Fovea

Makülanın santralindeki bölgeye fovea adı verilir. Santral retinanın iç yüzeyinde hafif bir çökük alan olarak izlenmektedir. Fovea, optik sinirin yaklaşık 4 mm temporalinde ve 0,8 mm inferiorunda yer alır. Yaklaşık 1.5 mm çaplı bir alandır. Foveada sinir lifi tabakası, ganglion hücre tabakası ve iç pleksiform tabaka yoktur. Foveal çukurluğun merkezinde yer alan fotoreseptörler sadece konilerden oluşmuşlardır ve yüksek görme keskinliğini sağlamak için çok sıkı şekilde dizilmişlerdir.

2.1.1.b. Foveola

350 mikron çaplı ve 150 mikron kalınlığında sadece konilerin yer aldığı fovea çukurluğudur. Avasküler foveola kapillerlerinin oluşturduğu bir halka ile çevrilidir. Bu damarlar iç nükleer tabaka düzeyindedir ve 250-600 mikron genişliğinde avasküler zona oluştururlar. Foveola merkezine umbo ismi verilmektedir ve en keskin görmeyi bu bölge sağlar. Umbonun çapı 150-200 mikrondur. Foveolada 1. ve 2. Nöronlar kenara itildiğinden dış pleksiform tabakadaki lifler, iç nükleer tabakayı oluşturan hücrelerin uzantıları ile sinaps yapmadan önce iç limitan membrana paralel seyir gösterirler. Bu bölgeye Henle tabakası ismi verilir.

2.1.1.c. Parafovea

Foveayı çevreleyen 0.5 mm genişliğinde bir bölgedir. İç retina tabakalarında, özellikle iç nükleer ve ganglion hücre tabakasında belirgin artış ile karakterizedir. Sinir lifi tabakası rölatif olarak özellikle nazal kenarda kalın olarak izlenir. Koni: basil oranı 1:1'dir

2.1.1.d Perifovea

Maküla bölgesinin en dışında yer alan zondur. Parafoveal alanı çevreleyen 1,5 mm genişliğinde bir kuşaktır. Çok sayıda ganglion hücre tabakası ve 6 tabaka bipolar hücre tabakası içerir. Bu bölgede koni:basil oranı 2:1'dir.

2.1.2 PERİFERİK RETİNA

Periferik retina ora serrataya yaklaştıkça inceliyor ve pars plana non pigmente epiteli ile devam eder. Ora serrata , temporalde 2.1 mm, nazalde 0.8 mm genişliğindedir. Nazal kadranda, temporal kadrana kıyasla daha öndedir. Nazal ora, limbusun 6 mm arkasında, temporal ora 7mm arkasındadır. Ekvator, ora serratanın 6-8 mm arkasında yer alır. Ora serratadan optik sinire olan mesafe ortalama olarak temporalde 32,5 mm nazalde 27 mm üst ve altta ise 31 mm'dir.

2.1.3 VİTREUS

Hacmi 4cc'dir ve ve volümü glob hacminin 2/3'ünü oluşturmaktadır. Berrak, şeffaf, jel benzeri bir maddedir.%99 su içeriği mevcuttur. Refraktif indeksi 1.334'tür. Genç insanlarda vitreusun %80'i jel, %20'si sıvı yapıdadır. Yaşlandıkça sıvı vitreusun hacmi artarak %50'ye ulaşır. Vitreusun iki bölgede sıkı yapışıklığı bulunmaktadır; anteriorda siliyer cismin pigmentsiz epiteline sıkıca tutunur, posteriorda ise optik disk çevresine yapışıkır. Maküla çevresine ve damarlara da sıkı yapışıklıklar bulunabilir. Vitreusun sıkı yapıştığı periferik retina ve ora serrataya vitreus bazı adı verilir.

2.1.4.RETİNANIN VASKÜLER ANATOMİSİ

Gözün arteriyel dolaşımı, internal karotis arterden ayrılan oftalmik arter ve bunu çeşitli dalları ile sağlanmaktadır. Retinanın dış 2/3 kısmını besleyen santral retinal arter, oftalmik arterin dalıdır. Retinanın iç 1/3'lük kısmı ise koroid dolaşımından diffüzyon ile beslenmektedir. Oftalmik arterin santral retina arterden sonraki dalları olan kısa ve uzun arka siliyer arterler optik sinir etrafından globa girerler. Posterior koriokapillaris kısa arka siliyer arterlerden, anterior koriokapillaris ise uzun arka siliyer arterlerden ve ön siliyer arterlerden beslenir.

Retinadaki venüller ve venlerin birleşimi ile oluşan santral retinal ven, retinanın venöz drenajından sorumludur. Optik sinirden çıkarak gözü terk eden santral retinal ven, üst ve alt oftalmik venle birleşerek kavernoöz sinüse dökülür.

2.1.4.a Retinanın arteriyel dolaşımı

Retinanın ana arteriyel beslenmesini santral retinal arter sağlar. Bazı gözlerde silioretinal arter makülanın bir kısmını besleyerek dolaşıma destek sağlar.

Santral retinal arter, oftalmik arterin ilk dalıdır. Optik sinirin altında seyreder ve globa yaklaşık 10-15 mm uzaklıkta, dura ve araknoidi penetre ederek glob içine kadar optik sinirin merkezinde, santral retinal ven ile beraber ilerler. Optik sinir başında genellikle alt ve üst dala ayrılır, daha sonra her biri bir retinal kadranı besleyen dallarını verir. Santral retinal arterin optik disk başındaki çapı 200 mikrondur.

Silioretinal arter ise genellikle posterior silier arterin direkt dalıdır, bazen peripapiller koroidden de çıkabilir. Retinaya genellikle optik diskin temporalinden girer. Çeşitli yayınlara göre sıklığı %6 ile %25 arasında görülmektedir. Boyut, sayı ve dağılımında birçok varyasyon bulunması nedeniyle beslediği alan kişiden kişiye değişiklik göstermektedir. Santral retinal arter oklüzyonlarında, silioretinal arterin suladığı alan koroidal dolaşımdan beslendiği için etkilenmez.

Retinal arterlerde vücuttaki diğer arterlerden farklı olarak internal elastik lamina ve devamlı düz kas bulunmaz. Bu yüzden retinal arterler anatomik olarak arteriol olarak adlandırılır. Santral retinal arter, retinal kadran dallarını verdikten sonra, periferik retinada üçüncü ve dördüncü bifurkasyonlardan sonra prekapiller arterioller olarak sonlanmaktadır.

Retinal arteriyel sistemde intraarteriyel veya arteriovenöz anastomozlar normal şartlar altında bulunmaz. Bu nedenle retinal arteriyel sistem bir end arteriyel sistem olarak sınıflandırılır.

2.1.4.b Retinanın venöz dolaşımı

Retinal terminal arteriyollerden gelen kan, retinal kapiller yataktan geçtikten sonra post kapiller retinal venüller tarafından drene edilir. Retinal venüller sırasıyla, retinal ven dallarına ve son olarak santral retinal vene drene olurlar. Santral retinal venin çapı 300 mikrondur.

Merkezi retinada retinal ven ve arteriyol dalları yakın komşulukta seyrederek. Çaprazlama bölgelerinde bazal membranları belli noktalarda ortaktır ve damarları çevreleyen ortak bir fibröz kılıf mevcuttur. Aterosklerozis nedeniyle arteriyol duvarlarındaki sertleşme sonucu venöz lümende distorsiyon ve akım düzensizlikleri meydana gelebilir.

Retinal ven kadran dalları üst ve alt yarıda birleşerek santral retinal venin üst ve alt gövdesine son olarak da santral retinal vene drene olurlar. Üst ve alt gövdenin birleşmesi çoğunlukla optik diskin retinal yüzeyinde gerçekleşse de, yaklaşık %20 olguda üst ve alt dal, optik sinire ayrı ayrı girer ve optik sinir içerisinde birleşir.

Santral retinal ven globun yaklaşık 10mm posteriorunda, optik sinirin alt yarısından optik sinir dura ve araknoidini penetre ederek dışarı çıkar. Santral retinal ven süperior oftalmik vene ya da direkt olarak kavernöz sinüse drene olur.

2.1.4.c Retinal kapiller yatak

Terminal arterioller yaklaşık 10-20 adet kapiller pleksus ile sonlanmaktadır. Bu kapillerlerin çapı 15-20 mikrondur ve oftalmoskopik muayenede görülmezler. Son yıllarda gelişen optik koherans tomografi anjiyografi yöntemiyle bu pleksuslar in vivo olarak gösterilebilmektedir.

Kapillerler besleyici arteriyol ile venüllerin arasında yer alırlar. Retina içerisinde ana olarak sinir lifi - ganglion hücre tabakasında yerleşen pleksusa yüzeyel vasküler pleksus denilir. İç nükleer tabakanın üstünde ve altında yerleşen pleksuslar ise orta ve derin vasküler pleksus olarak adlandırılmaktadır. Orta ve derin vasküler pleksus, yüzeyel vasküler pleksusdan gelişen vertikal anastomozlar ile beslenmektedir.

Radyal peripapiller kapiller pleksus, diğer kapiller tabakalardan daha yüzeyeldir, radyal olarak organize olmuş düz kapillerlerden meydana gelmiştir. Bu kapillerler arasında anastomoz nadir olarak görülmektedir. Peripapiller retinal arteriollerden beslenirler ve optik diskin retinal venüllerine drene olurlar. Bu pleksus, sinir lifi tabakası ile paralel seyretmektedir. Sinir lifi tabakasındaki iskemiye sekonder gelişen atılmış pamuk manzarasının patogenezinde bu tabakanın rolü olduğu düşünülmektedir.

Retinal kapiller duvarın en iç kısmında, ardışık olarak sıkı bağlantılarla birbirine bağlanarak iç kan retina bariyerini oluşturan endotel hücreleri bulunmaktadır. Endotel

hücreleri vazoaaktif maddelerin salınımı ile retinal kan akımının otoregülasyonunda önemli görev almaktadırlar. Endotel hücreleri ile ortak bazal membranı paylaşan perisitlerin kontraktıl özellikleri nedeniyle kan akımının otoregülasyonundan sorumlu oldukları düşünölmektedir.

2.2 DİYABETİK RETİNOPATİ VE DİYABETİK MAKÜLA ÖDEMİ EPİDEMİYOLOJİSİ

Özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan toplumlarda olmak üzere tüm dünyada bir epidemi haline gelen diyabet gittikçe artan sayıda insanı etkilemektedir. 2013 yılı itibari ile tüm dünyada diyabetli hasta sayısı 382 milyon iken bu sayının 2035 yılında %55 artarak 592 milyona ulaşacağı öngörülmektedir.¹³

Diyabetik retinopati insidansını saptamak için Wisconsin ve Framingham gruplarını içeren popölasyon tabanlı çalışmalar temel epidemiyolojik verileri oluşturmaktadır. Wisconsin Epidemiyolojik Diyabetik Retinopati Çalışmasında (WESDR) olgular diyabetin başlangıç yaşına göre erken(<30 yaş) ve geç (>30yaş) başlangıçlı grup olarak ikiye ayrılmışlardır. Erken başlangıçlı insüline bağımlı grupta diyabetik retinopati(DR) prevalansı %70, 20 yıl sonrası proliferatif diyabetik retinopati (PDR) prevalansı %50 ve 15 yıl sonrası diyabetik maküler ödem(DMÖ) prevalansı %18 olarak bulunmuştur. 5 yıldan daha az diyabeti olan grupta DMÖ prevalansı %0 olarak saptanırken, 20 yıldan daha fazla diyabeti olan grupta prevalans %29 olarak bulunmuştur. Geç başlangıçlı insüline bağımlı grupta ise DR prevalansı %62, 20 yıl sonrası PDR prevalansı %25 ve 15 yıl sonrası DMÖ prevalansı %20 olarak bulunmuştur. Geç başlangıçlı insüline bağımsız diyabetik grubunda ise DR prevalansı %36, 20 yıl sonrası PDR prevalansı %5 ve 15 yıl sonrası DMÖ prevalansı %12 olarak saptanmıştır.¹⁴⁻¹⁷

Framingham çalışma grubunda ise 52-85 yaş arası 2477 kişinin değeriendirilmesi sonucunda DR prevalansı %3,1 olarak saptanmıştır. Yapılan alt grup analizlerinde 52-64 yaş arasında prevalans %2,1, 65-74 yaş arasında %2,9, 75-85 yaş arasında ise % 7 olarak bulunmuştur.¹⁸

Beaver Dam grubu çalışmasında ise 48-86 yaş arası 445 diyabetik hasta incelenmiş olup, DR prevalansı %36,8, PDR prevalansı %1,8, DMÖ prevalansı ise %3 olarak bulunmuştur.¹⁹

Yau ve ark. yaptıkları, tüm dünyadan 22,896 hastanın incelendiği bir çalışmada ise DMÖ prevalansı %6,81 olarak saptanmıştır.²⁰

Ülkemizde yapılmış olan 413 hastayı içeren bir prevalans çalışmasına göre optik koherans tomografiye(OKT) dayalı DMÖ prevalansı %15,3 olarak saptanmıştır.⁹

2.3. DİYABETİK RETİNOPATİ VE DİYABETİK MAKÜLA ÖDEMİ RİSK FAKTÖRLERİ

Diyabetik retinopati gelişiminde tanımlanmış olan risk faktörleri değiştirilemeyen ve değiştirilebilir faktörler olarak ikiye ayrılabilir. (Tablo 1)

Değiştirilemeyen risk faktörleri	Değiştirilebilir risk faktörleri
Diyabet tipi ve süresi	Hiperglisemi
Cinsiyet	Sistemik kan basıncı
Genetik faktörler	Serum lipidleri
İrk ve etnik köken	Renal yetmezlik
Gebelik	Obezite
	Sigara

Tablo 1: Diyabetik retinopati ve diyabetik maküla ödemi risk faktörleri

Diyabetin tipi ve süresi: Değiştirilemeyen en önemli risk faktörü diyabetin tipi ve süresidir. Hastalık süresi arttıkça retinopati sıklığı ve şiddeti artmaktadır. WESDR grubunun sonuçları incelendiğinde diyabet süresi arttıkça DR, PDR ve DMÖ insidansı artmaktadır.¹⁶ Broe ve ark.'nın pediatrik grupta yaptıkları bir çalışmada 16 yılda kümülatif DR insidansı %95,1 olarak saptanmıştır.²¹

Bu çalışmalar ışığında yeterli süre hastalığa maruz kalan tüm tip 1 diyabetiklerde, diyabetik retinopati bulguları görülebileceği düşünülmektedir.

Cinsiyet:DR'de erkek cinsiyetin de negatif bir risk faktör olduğu düşünölmektedir. WESDR çalışmasına göre erkeklerde DR prevalansı daha yüksek bulunmuştur.¹⁷ Ülkemizde yapılmış ve DMÖ prevalansını inceleyen bir çalışmada da erkeklerde DMÖ daha sık olarak görölmüştür.⁹

Ancak Varma ve ark. yaptıkları 1083 hastayı içeren bir çalışmada DMÖ prevalansının cinsiyet ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. Bu çalışmada özellikle Afro-Amerikalılarda, yüksek HbA1c seviyesi olanlarda ve >10 yıl üzeri diyabetik olanlarda DMÖ riski daha yüksek olarak saptanmıştır.²²

Genetik faktörler: Diyabetik retinopati patofizyolojisinde rol oynayan aldoz redüktaz²³, vasküler endotelyel growth faktör (VEGF) ²⁴, tümör büyütme faktörü beta-1 (TGF-B1)²⁵ gibi genlerdeki polimorfizmlerin de DR ve DMÖ gelişiminde önemli olduğu düşünölmektedir.

Gebelik: WESDR çalışmasında gebeliğin DR progresyonunu 2,3 kat arttırdığı tespit edilmiştir.²⁶ Ancak bu etkinin geçici olduğu ve gebeliğin sonlanması ile retinopatinin gerilediğı gösterilmiştir.²⁷

Metabolik kontrol: Sıkı metabolik kontrol ile diyabetin daha az mikrovasküler komplikasyonlara yol açtığı gösterilmiştir. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) çalışmasında 1441 tip 1 diyabetli hasta toplam 6,5 yıl boyunca takip edilmiş olup, konvansiyonel ve intensif insülin tedavi grupları olarak iki gruba ayrılmışlardır. Yoğun tedavi grubunda DR gelişme riskinde %76 azalma, retinopati progresyonunda %54 azalma, ciddi NPDR veya PDR gelişme riskinde ise %47 azalma saptanmıştır. Bu koruyucu etkinin yoğun tedavi alan grupta uzun yıllar boyunca korunduğı da saptanmıştır.²⁸ Klein ve ark. yaptıkları bir çalışmaya göre HbA1c seviyesindeki %1'lik artışın DMÖ görölme riskinde 1.44 'lük bir rölatif bir risk artışına neden olduğu gösterilmiştir.²⁹

Sistemik kan basıncı: Literatürde sistemik kan basıncı kontrolünün diyabetikretinopati gelişim ve progresyon oranlarını azalttığını belirten bir çok çalışma mevcuttur. Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması'nda (UKPDS) sistolik kan basıncında 10mmHg azalma ve diyastolik kan basıncında 5mmHg azalma sonucunda laser tedavi gereksiniminde %35 azalma olduğunu, düşük kan basıncı olan grupta mikroanevrizma, sert eksuda ve yumuşak eksuda sayısında anlamlı azalma olduğunu tespit etmiştir.³⁰

Renal yetmezlik: Özellikle tip 1 DM’de retinopati progresyonunun en önemli prediktörü nefropati mevcudiyeti olarak bildirilmiştir. Hammes ve ark. yaptıkları bir çalışmada mikro ve makroalbuminüri ciddi retinopati için kuvvetli prediktör olarak bildirilmiştir.³¹

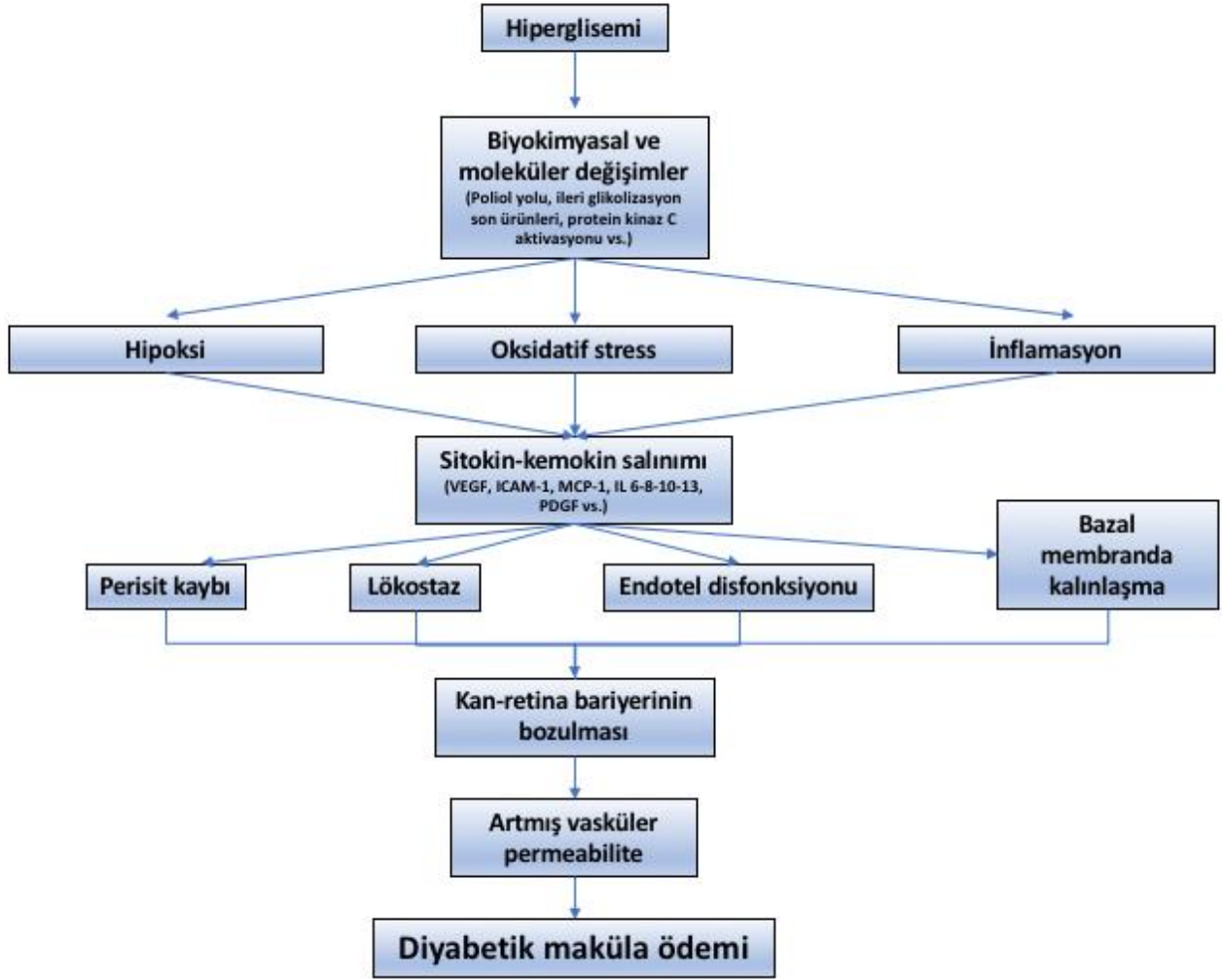
Serum lipidleri: Yüksek kolesterol düzeyleri (> 240mg/dl) olan olgular ile düşük kolesterol düzeyleri (<200mg/dl) olan olgular kıyaslandığında, ilk grupta daha fazla sert eksudasyon görüldüğünü bildiren çalışmalar mevcuttur.³² Yakın tarihli yapılan bir meta analizde de DMÖ görülen olgularda, görülmeyen olgulara göre serum kolesterol, düşük dansiteli lipoproteinler(LDL) ve serum trigliseritlerinde anlamlı yükseklik olduğu bildirilmiştir.³³

Obezite: Obezite ve DR gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar halen tartışmalıdır. Yakın zamanda yapılan bir meta analizde, vücut kitle indeksi (VKİ) ile DR gelişimi arasında bir ilişki saptanamamıştır.³⁴

Sigara:DR gelişimi üzerine etkisi net olarak gösterilememiştir. Tip 1 DM’da progresyon için risk faktörü olabileceğini belirten yayınlar olmasına rağmen^{35,36}, tip 2 DM’da etkisi tartışmalıdır ve koruyucu etkisi olduğunu gösteren yayınlarda mevcuttur.³⁷

2.4 DİYABETİK RETİNOPATİ VE DİYABETİK MAKÜLA ÖDEMİ PATOGENEZİ

Diyabetin vasküler komplikasyonları mikrovasküler ve makrovasküler olarak ikiye ayrılmaktadır. Retinopati, mikrovasküler komplikasyonlar içerisinde sınıflandırılmaktadır ve en sık görülen mikrovasküler komplikasyondur. Diyabetik retinopatideki vasküler değişiklikleri açıklamak için çeşitli biyokimyasal, hemodinamik ve immünolojik mekanizmalar tanımlanmıştır.³⁸ Araştırmalarda üzerinde en çok durulan konulardan birisi, inflamasyondur.³⁹ İnflamasyon, organizmanın eksojen veya endojen herhangi bir tehdide karşı verdiği koruyucu yanıttır. Akut dönemde yararlı iken, kronik süreçte doku hasarı ile istenmeyen etkilere yol açmaktadır. Diyabetik retinopati gelişiminde inflamasyonun etkisi uzun süredir üzerinde çalışılan bir konudur. İlk olarak 1960’larda Powell ve Field’in yaptıkları çalışmalarda⁴⁰ diyabetiklere anfi-inflamatuar ajanlar verilmesi ile diyabetik retinopati insidansında azalma gösterilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalar ile diyabetik retinopati gelişiminde lökositlerin rolü gösterilmiş^{41,42}, diyabetik retinopati inflammatuar bir hastalık olarak tanımlanmıştır.⁴³



Şekil 2: Diyabetik maküla ödemi patofizyolojisi

Klinik çalışmalar ile diyabetik retinopatili hastaların vitreusunda proinflatuar sitokin seviyelerinin arttığı ve bu artışın retinal hasarın şiddetli ile korele olduğu gösterilmiştir.⁴⁴ Yoshimua ve ark. hastaların vitreusundan aldıkları örneklerde 20 inflamatuvar sitokini incelemişler ve interlökin-6 (IL-6), monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) seviyelerini yüksek bulmuşlardır.⁴⁵ Suzuki ve ark. yaptıkları çalışmada diyabetik retinopatili grupta IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, MIP-1B (Makrofaj inflamatuvar protein 1B), VEGF, PDGF gibi pro-inflatuar sitokinleri yüksek oranda tespit etmişlerdir.⁴⁶ (Tablo 2)

	Kontrol grubu	DR grubu
VEGF	215.17 ± 201.52	6737.18 ± 7482.90
IL-6	188.24 ± 167.78	1512.24 ± 2314.35
IL-8	193.61 ± 184.02	2432.94 ± 3638.10
IL-10	30.22 ± 22.84	47.52 ± 43.18
IL-13	24.98 ± 21.14	49.03 ± 59.27
IP-10	1166.39 ± 1589.52	7943.74 ± 7780.43
MCP-1	4167.85 ± 3503.72	13493.47 ± 9337.57
MIP-1B	358.02 ± 336.57	757.67 ± 741.40
PDGF	35.30 ± 29.48	73.65 ± 75.26

Tablo 2: Suzuki ve ark.'nın çalışmasında DR'li gözlerin vitreusunda saptanan sitokin ve kemokin düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması.⁴⁶ DR grubunda tüm düzeyler istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

VEGF, embriyolojik vaskülogenezi regüle eden ve patolojik anjiyogeneze neden olan bir büyüme faktörüdür. Retinada, başta Müller hücresi ve retina pigment epiteli olmak üzere, endotel hücreleri, perisitler, glial hücreler ve ganglion hücrelerinden salınır. VEGF ailesi, VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E ve plasental kaynaklı büyüme faktöründen (PDGF) oluşmaktadır. VEGF-A'nın 9 izo formu olup, oküler hastalıklarda en çok sorumlu tutulan form VEGF-A165 formudur. VEGF etkisini, VEGFR-1 ve VEGFR-2 olarak adlandırılan, tirozin kinaz ailesi üyesi reseptörler aracılığı ile göstermektedir. Özellikle VEGFR-2 aktivasyonu sonrasında vasküler geçirgenlik arttırıcı, mitojenik ve anjiogenik etkileri ortaya çıkmaktadır. Yapılan çok sayıda klinik çalışma ile VEGF'in diyabetik retinopati ve makülopati gelişiminde ana anjiogenik faktör olduğunu ortaya koymaktadır, VEGF seviyeleri ile retinopati seviyesi arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir.

Hiperglisemiye sekonder gelişen lökostat, nötrofil ve monosit ağırlıklı olmaktadır. Aktive olan nötrofiller ortama reaktif oksijen ürünleri salarak endotel disfonksiyonu ve vasküler oklüzyona neden olurlar. Ortama salınan pro-inflamatuar sitokinlerin etkisiyle endotelial sıkı bağlantılar gevşer.

Perisit kaybı, diyabetik retinopatinin en erken ve en spesifik histolojik bulgusudur. Normal retinada perisitler endotel hücrelerin etrafında yer alan, kontraktıl özelliği olan hücrelerdir ve kan dolaşımının otoregülasyonunda görev alırlar. Perisit kaybı venöz boncuklanmaya ve kan-retina bariyerinin bozulmasına neden olur. Perisitlerin endotel

hücreleri üzerindeki anti proliferatif etkisinin ortadan kalkması ile endotel proliferasyonu ve hipersellüler mikroanevrizma oluşumu görülür.⁴⁷ Endotel ve perisitlerin apoptozu sonucu ise asellüler mikroanevrizmalar meydana gelir.⁴⁸

Diyabetik retinopatide, kapiller bazal membranda kalınlaşma görülür. Bazal membran kalınlaşması perisit- endotel ilişkisini bozar. Bazal membran kalınlaşmasından aldoz redüktaz ve sorbitol yolağı sorumlu tutulmaktadır.⁴⁹

Diyabetik retinopatide görülen bir diğer vasküler değişiklik ise iç kan retina bariyerinin bozulmasıdır. Bariyer fonksiyonunu sağlayan okludin, klaudin ve zonula okludens-1 proteinlerinin sentezinin azalması ve buna bağlı olarak endotel hücreleri arasında sıkı bağlantıların gevşemesi ile iç kan retina bariyeri bozulur.⁵⁰⁻⁵²

Hipergliseminin diyabetik retinopati ve makülopati ile ilişkisi gösterilmiş olmakla beraber bu sürece aracılık eden mekanizmalar halen net olarak tanımlanabilmiş değildir. Bu süreçte rol oynadığı düşünülen önemli biyokimyasal mekanizmalar; ileri glikasyon son ürünleri oluşumu, poliol birikimi, oksidatif stres hasarı ve protein kinaz C yolu aktivasyonudur.

Diyabet hastalarında uzun süreli hiperglisemiye bağlı olarak, glukoz ve fruktoz, protein, lipid ve nükleik asitlerle enzimatik olmayan şekilde kompleksler oluşturmaktadır. (Maillard reaksiyonu) Bu komplekslerin oksidasyonu ile ortama ileri glikasyon son ürünleri çıkar. Bu kompleksler endotel membranında bulunan reseptörleri uyarak adezyon molekülleri, inflamatuvar sitokinler ve VEGF ekspresyonlarını artırır. Reaktif oksijen ürünlerinin artışına ve oksidatif hasara yol açarlar. Bu şekilde ortamdaki inflamatuvar sitokinler artar ve lökostat gelişir.⁵²⁻⁵⁴

Hiperglisemi durumunda aldoz redüktazın aktive olmasıyla hücre içinde sorbitol birikimi görülür. Hücre içindeki sorbitol birikimi, mitokondrial ozmotik hasara yol açar. Aldo redüktaz enzimi, glukozdan sorbitol ve früktoz oluştururken kofaktör olarak hücre içindeki nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) ve nikotinamid adenin dinükleotid (NADH)'leri kullanmaktadır. Bunun sonucunda hücre içi oksidan/anti-oksidan denge bozulur ve oksidatif stres hasarı ortaya çıkar. Poliol yolu son ürünü olan früktoz, ileri glikasyon son ürünlerinin oluşmasına yol açarak mevcut hasarı artırır.^{23,55}

Protein kinaz C spesifik hormonal, nöronal ve büyüme faktörleri uyarılarının hücre içine iletiminde rol alan sinyal iletim mekanizmasında bulunan bir enzimdir. Hiperglisemi sonucunda artan glikoliz ile diaçilgliserol sentezi artar. Diaçilgliserol, protein kinaz C'nin aktivasyonunda görev alır. Böylece lökosit adezyonu, anjiogenez ve vasküler permeabilite artar, kan retina bariyeri disfonksiyonu gelişir.^{56,57}

Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin artması ile meydana gelen proinflamatuvar sitokin salınımı, lökosit adezyonu, protein ve nükleik asid hasarı ve hücre kaybı ile ilişkilidir. Hiperglisemi ile artan reaktif oksijen ürünlerinin retinal inflamasyon ve vasküler permeabiliteyi arttırdığı düşünülmektedir.^{58,59}

Yukarıda sayılan mekanizmalar ile sonuç olarak kan-retina bariyerinde hasarlanma meydana gelir ve diyabetik maküla ödemi ortaya çıkar. (Şekil 2) Normal şartlar altında kan retina bariyerinden moleküllerin ve proteinlerin geçişine kısıtlı olarak izin verilmekte iken patolojik mekanizmalar ile artan geçirgenlik sonucu sıvı ve büyük moleküller damar dışına çıkmaktadırlar. Nöral interstisyel alanda artan plazma proteini birikimi sonucu yüksek onkotik basınç oluşur. Starling prensibine gören artan onkotik basınç dokuda ödem gelişimine neden olur. Diyabette artan kan akımı ve sistemik hipertansiyonu etkisi de bu ödemin gelişmesine kapiller hidrostatik basıncı arttırarak etki eder.

Retinal parankime sızan sıvının tekrar retinal dolaşıma transportundan Müller hücreleri sorumludur. Su transportu Müller hücreleri üzerinde bulunan potasyum ve klor iyonları yoluyla olur. Diyabetiklerde Müller hücrelerinde intrasellüler ödem ve hücre disfonksiyonu görülür. Hücresel şişme sonucu apoptozis izlenir.⁶⁰

Diyabetik retinopatide kan retina bariyerinde diffüz bir bozulma olmasına rağmen, ödem maküla bölgesinde birikmektedir. Bunun nedeni bu bölgede yüksek hücresel yoğunluk ve metabolik aktivite olması, Henle liflerinin foveadan periferde yatay olarak uzanması, dış pleksiform tabakadaki hücreler arası bağlantıların zayıf olması ve santralde avasküler bir bölge bulunması nedeniyle beslenmenin kritik olması ile açıklanır.

2.5 DİYABETİK RETİNOPATİ VE DİYABETİK MAKÜLA ÖDEMI KLİNİK TANISI

Günümüzde diyabetik retinopati ve diyabetik maküla ödemi tanısında altın standart pupiller dilatasyonlu fundus muayenesidir. Mevcut bulguların fundus fotoğrafı ile kayıt altına alınması önemlidir.⁶¹

2.5.1 KLİNİK BULGULAR

Diyabetik retinopati terimi klinik muayene ya da renkli fundus fotoğrafında diyabetik hastaların fundusunda bulunan mikrovasküler anormallikleri tariflemek için kullanılır.

Klinik muayenede fundusun görülebilmesi için en ideal yöntem biomikroskoik indirekt oftalmoskopidir. Kontakt veya non kontakt lensler ve biomikroskop yardımı ile yapılan bu muayenede makülanın stereoskopik bir görünütüsü yüksek büyütme altında incelenebilir ve maküla ödemi tanısı konulabilir.

İlk ve en hafif bulgusu, kapiller duvarında lokalize kese şeklinde çıkıntılar olan ve keskin kenarlara sahip küçük kırmızı noktalar olarak görülen noktasal mikroanevrizmalardır. Retinal hemorajiler de diyabetik retinopatinin önemli bir bulgusudur ve fundusun her yerinde görülebilir. Sinir lifi tabakasındaki hemorajiler mum alevi olarak isimlendirilirken, retinanın orta katlarında olanlara dot-blot hemoraji adı verilir. Retina içerisinde perfüzyon olmayan bölgelere perfüzyon sağlamak için retina içerisindeki mevcut kapillerlerin anormal dallanması ve genişlemesi, intraretinal mikrovasküler anormallikler (IRMA) olarak tanımlanır. Neovaskülarizasyon ile kıyaslandığında, IRMA'lar daha büyük kalibrededirler ve her zaman intraretinal tabakalara katılırlar. Floresein anjiyografide, neovaskülarizasyonlar genellikle geç sızıntı gösterirken, IRMA'lar geleneksek olarak sızdırmazlar. Venöz dilatasyon ve boncuklanma da diyabetik retinopatiye özgü değişikliklerdendir. Sert eksudalar diyabetik retinopatinin bir diğer bulgusudur ve retinal damarlardan kronik lokalize sızıntılar sonucu oluşur. Sert eksudalar genellikle lipidden oluşurlar, keskin kenarlı sarımsı beyaz lezyonlardır ve mikroanevrizma kümelerinin yanında bulunur. Yumuşak eksudalar ise fokal iskemiye bağlı olarak sinir lifi tabakasındaki aksoplazmik akımın durması sonucu gelişir.

Proliferatif diyabetik retinopati ise retinal kan damarlarından vasküler ve fibröz yumaklar gelişmesi veya retina içine yada retina- vitreus ara yüzeyine yayılan bir ağ şeklinde dallanması olarak tanımlanır. Neovaskülarizasyonun ana nedeni retinal hipoksidir, yeni gelişen bu retinal damarlar immatür oldukları ve az sayıda perisit içerdikleri için hassastırlar

ve kolayca kanayabilirler. Optik disk veya optik disk sınırından 1 disk çapı uzaklıktaki neovaskülarizasyonlar new vessels on disc (NVD) olarak tanımlanırken, optik diskten uzaktaki neovaskülarizasyonlar ise new vessels elsewhere (NVE) olarak tanımlanır.

2.5.2 FUNDUS FOTOĞRAFLAMA

Diyabetik retinopati tanısında altın standart yöntem olarak ETDRS'in önerisi stereoskopik olarak 7 kadranı içeren fundus fotoğrafıdır. Ancak çekim zorluğu ve hasta konforunu bozması nedeniyle yaygın kullanılamamaktadır. Yapılan çeşitli çalışmalarda 2 veya 3 kadran fotoğrafların DR tanısında da yüksek sensitivite ve spesifitede gösterdiği saptanmıştır.^{62,63} (Resim 1)



Resim 1: Diyabetik retinopati bir hastanın kompozit renkli fundus fotoğrafı. Makulada mikroanevrizmalar, dot-blot hemorajiler ve sert eksudalar dikkati çekmektedir.

2.5.3 FUNDUS FLORESEİN ANJİYOĞRAFI

Diyabetik retinopatisi için, fundus floresein anjiyografi (FFA) uzun yıllardır kullanılagelen bir tanı yöntemidir. İntravenöz olarak verilen floresein molekülünün, 465-490nm dalga boyundaki mavi ışık ile uyarılması ve lüminans vermesi sonucu 520-530nm dalga boyunda floresans yayar. Yayılan bu yeşil-sarı ışık dijital kamera sensörleri yardımıyla toplanarak anjiyografi görüntüsüne dönüştürülür. Hipofloresans, çekimdeki normal floresansın azalması ile tanımlanmış olup, görüntüde koyu veya karanlık alan olarak görülür. Vasküler dolum defektine bağlı yada maskelenme sonucu oluşur. Hiperfloresans, çekimdeki floresansın artışına bağlı olarak görülür. Otofloresans, pencere defektine, anormal damarlara, sızıntıya ve göllenmeye bağlı olarak görülür. (Resim 2)

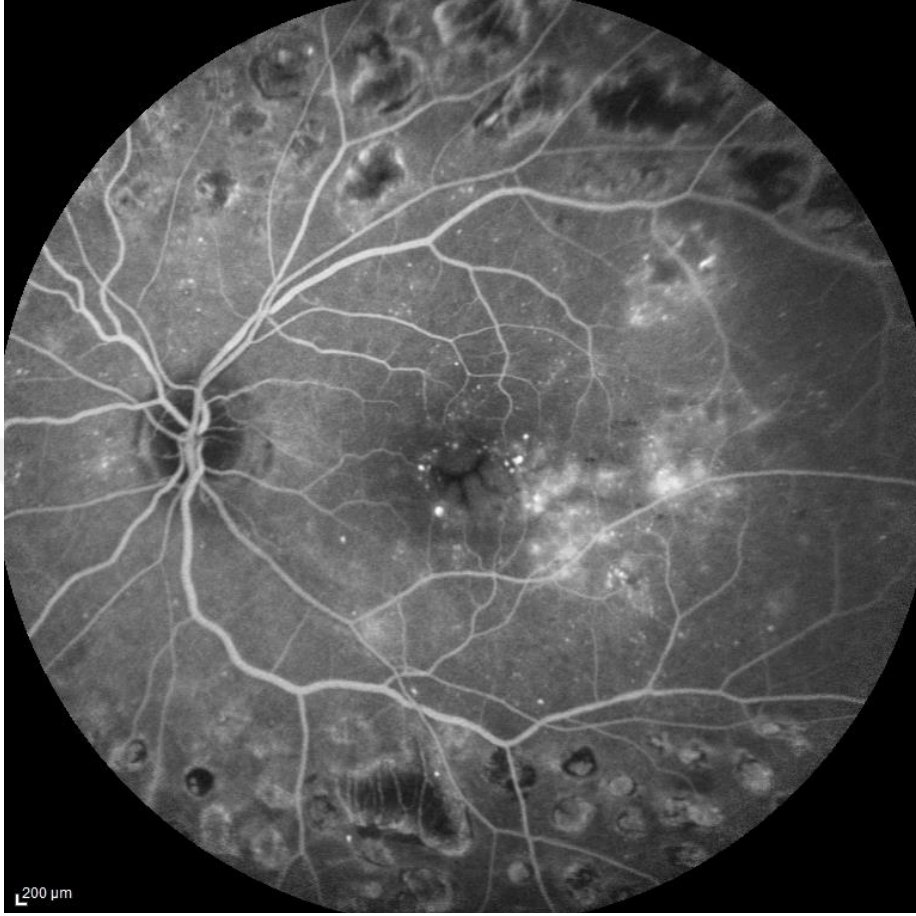
FFA'nın geç fazında ortaya çıkan floresein kaçağının, taç yaprak veya çiçek yaprağı görünümüne hiperfloresansa yol açması kistoid maküla ödeminin klasik bir bulgusudur.

Sızdıran ve sızdırmayan mikroanevrizmaların ayırıcı tanısında, IRMA'ların sınırlarının belirlenmesi ve neovaskülarizasyonlardan ayrılması konusunda, kapiller nonperfüzyon alanlarının belirlenmesinde, makülada foveal avasküler zonun belirlenmesi ve maküler iskemi tanısında, kistoid maküla ödeminin gösterilmesinde, NVE ve NVD'lerin saptanıp diyabetik retinopati ciddiyetinin belirlenmesinde önemli bir yere sahiptir. Son yıllarda OKT'nin günlük pratikte önemli bir rol almasıyla ve yeni teknolojilerin gelişimi ile beraber optik koherans tomografi anjiyografinin (OKT-A) kullanılmasıyla beraber konvansiyonel FFA kullanımı azalmaktadır. Ancak özellikle periferik retinadaki değişikliklerin ve periferik iskeminin saptanması, vasküler sızıntıların gösterilmesi gibi önemli prognostik markerlar için hala konvansiyonel anjiyografi altın standarttır.

İnvazif bir girişim olması nedeniyle çeşitli yan etkileri bulunmaktadır. Bu yan etkiler bulantı, kusma, enjeksiyon bölgesinde ağrı gibi hafif ve geçici etkiler olabileceği gibi nadir oranda da olsa anafilaksi, şok, miyokard infarktüsü ve hatta ölüm gibi ciddi olabilmektedir. İleri düzey karaciğer ve böbrek yetmezliği hastalarında ve hamilelerde kullanılması önerilmez.

DMÖ tedavisi öncesinde de FFA çekilmesi önemlidir. ETDRS sızdıran mikroanevrizmaların fokal tedavisinde, diffuz sızıntı ve kapiller non perfüzyon alanlarının tedavisinde ve maküler grid laser kullanımında FFA'yı rehber olarak tanımlamıştır. Klinisyenler de diyabetik retinopatili olguların sınıflandırılmasında, takip aralığının ve tedavi

yönteminin belirlenmesinde, tedaviye yanıtın saptanmasında, tedavi yanıtsızlığının nedenlerinin saptanmasında FFA'yı çok yaygın olarak kullanmaya devam etmektedirler.



Resim 2: Diyabetik retinopatili bir hastanın geniş açılı fundus floresein anjiyografisi. Makulada kistoid makula ödemi ve sızdıran mikroanevrizmalar izlenmektedir. Hastada panretinal fotokoagülasyon skarları görülmektedir.

2.5.4 OPTİK KOHERANS TOMOGRAFİ

Optik koherans tomografi, biyolojik dokularda yüksek çözünürlüklü, gerçek zamanlı kesitler sağlayan, invaziv olmayan bir görüntüleme yöntemidir. Son yıllarda birçok retina hastalığının tanı ve takibinde standart yöntem haline gelmiştir. Retinanın morfolometrik ve kantitatif ölçümlerini verebilen bu teknoloji ile adeta retinanın optik bir biyopsisi elde edilir.⁶⁴ (Resim 3)

DR tanısında tek başına yeterli olmamakla beraber, DMÖ tanısında altın standart tanı yöntemi haline gelmiştir. OKT bulgularına göre makula ödemi kistik, diffuz veya kombine ödem olarak sınıflandırılabilir. Kistoid kavitelerin boyutları, seröz retina dekolmanı,

vitreomaküler ara yüzey değişimlerini de içeren farklı sınıflandırma tipleri literatürde mevcuttur.⁶⁵⁻⁶⁷

Kistoid maküler ödem, foveada kalınlık artışı ve santral foveada düzleşmeye yol açan hiporeflektif kistoid kaviteler şeklinde görülür. Kistler daha çok dış retinada bazen de iç pleksiform tabaka seviyesinde yer alırlar.

Diffuz retinal ödem, retina içi kistoid boşluklar olmadan retinal kalınlık artışı görülmesi olarak tanımlanır. Diffuz retinal kalınlaşmada, retina yüzeyinde fibrotik değişimler ve sekonder epiretinal membranlar daha sık izlenir.

Kombine tip ödemde ise hem retina içi kistoid boşluklar hem de diffuz retina kalınlaşması beraber olarak görülür.

Kistoid maküla dejenerasyonu, genellikle uzun süren yada sık nüks eden kistoid maküla ödemi sonucu ortaya çıkan bir kalınlaşma biçimidir. Kist sayısının ve kistoid kavitelerin daha az sayıda ve düzensiz olması, fovea bölgesinde kist dışında kalan sağlıklı retina bölgesinin çok az olması, büyük boyutlarda ve septa içermeyen dev kist olması ile kistoid maküler ödemden ayrılır. Görsel prognozunun daha kötü olduğu bildirilmektedir.⁶⁸

Seröz maküla dekolmanı, fovea altında tepesi genelde fovea çukurluğuna denk gelen, üçgen veya oval şekilde, hiporeflektif boşluk olarak tanımlanır. Yapılan çalışmalarda sıklığı %11-30 arasında bulunmuştur.^{69,70} Seröz maküla dekolmanı tanısı sadece OKT ile konulabilmekte olup sadece DMÖ’de değil birçok farklı maküla ödemi yapan patolojilerde görülebilmektedir.

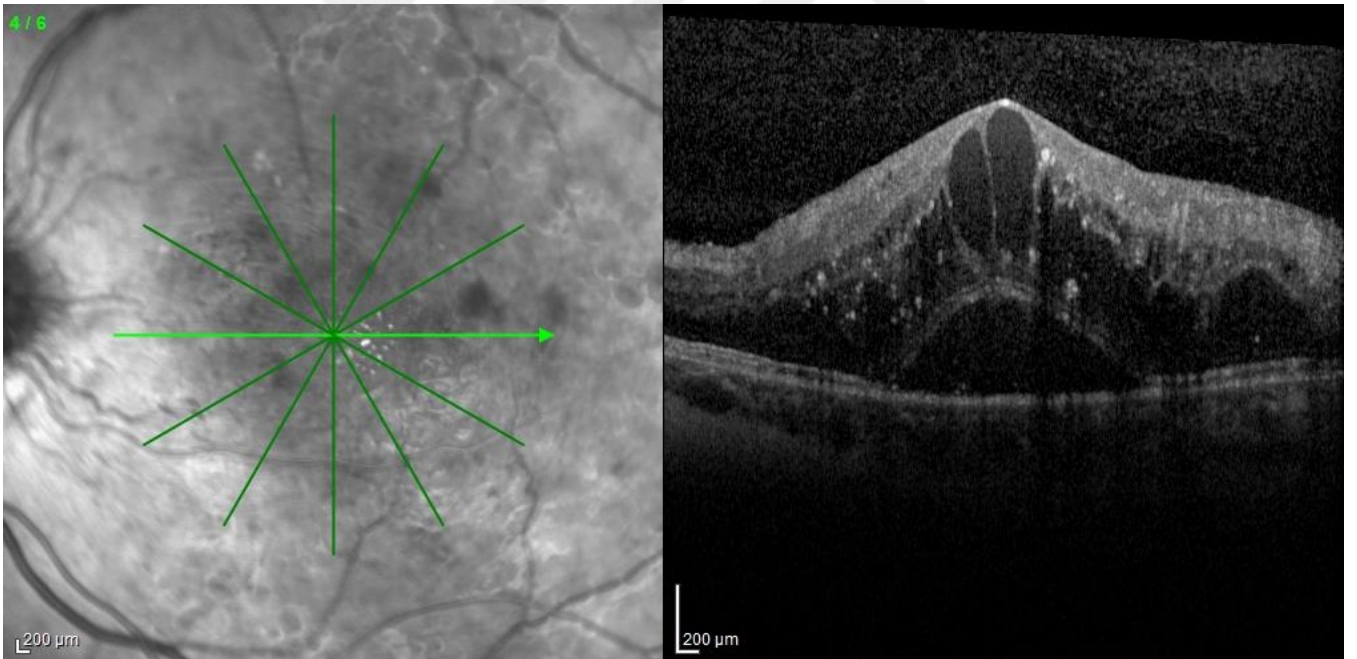
Sert eksudalar, OKT’de iyi sınırlı, yüksek hiperreflektivite gösteren alanlar olarak görülürler. OKT ile eksudanın retina içindeki yerleşim yerleri saptanabilir. Yüksek yansıtıcılık özellikleri olduğu için her zaman altlarında gölgelenme koridoru oluştururlar.

Retina içi hiperreflektif noktalar, küçük boyutlu, punktat, dağınık yapılar olup renkli fundus fotoğrafları ve FFA’da görülmemektedirler. Retinanın derin katlarında yer alıp inflamatuvar hücre birikimi sonucunda oluştuğu düşünülmektedir. Hastalığın inflamatuvar aktivitesi hakkında bilgi verici oldukları söylenmektedir.

Diyabetik retinopati ve diyabetik maküla ödemi olan hastalarda vitreomaküler traksiyon, epiretinal membran, maküla deliği ve lameller makuler defekt gibi vitreoretinal arayüz problemleri sıklıkla görülmektedir. Vitreomaküler adezyonda periferik vitreus ayrılmış ancak maküler kısım intakt kalmıştır. Vitreomaküler traksiyonda ise anormal arka vitreus yapışıklıklarına bağlı olarak anatomik distorsiyona neden olan foveal traksiyon mevcuttur. Epiretinal membran, erken dönemde retina yüzeyinde hiperreflektif bir çizgi olarak görülür. Genellikle foveal çukurlukta düzleşme de eşlik eder.

OKT ile retina dış katmanlarının detaylı olarak görüntülenmesi mümkün olmaktadır. Eksternal limitan membran ve elipsoid zondaki bozulmalar ve düzensizlikler, DR'nin şiddeti ile ilgili olup görsel prognoz ile ilgili bilgi verir.

İç retina katlarındaki organizasyon bozukluğu (DRIL), son yıllarda tanımlanmış bir OKT bulgusu olup, retina içi tabakaların sınırlarının ayırt edilememesi ile karakterizedir. Kötü görme prognozu olacağını gösterir.



Resim 3: Diyabetik maküla ödemli bir olgunun OKT görüntüsü. Retina içinde hiporeflektif kistoid kaviteler ve hiperreflektif noktalar izlenmektedir. Fovea altında üçgen hiporeflektif alan, seröz makula dekolmanı olarak tanımlanır.

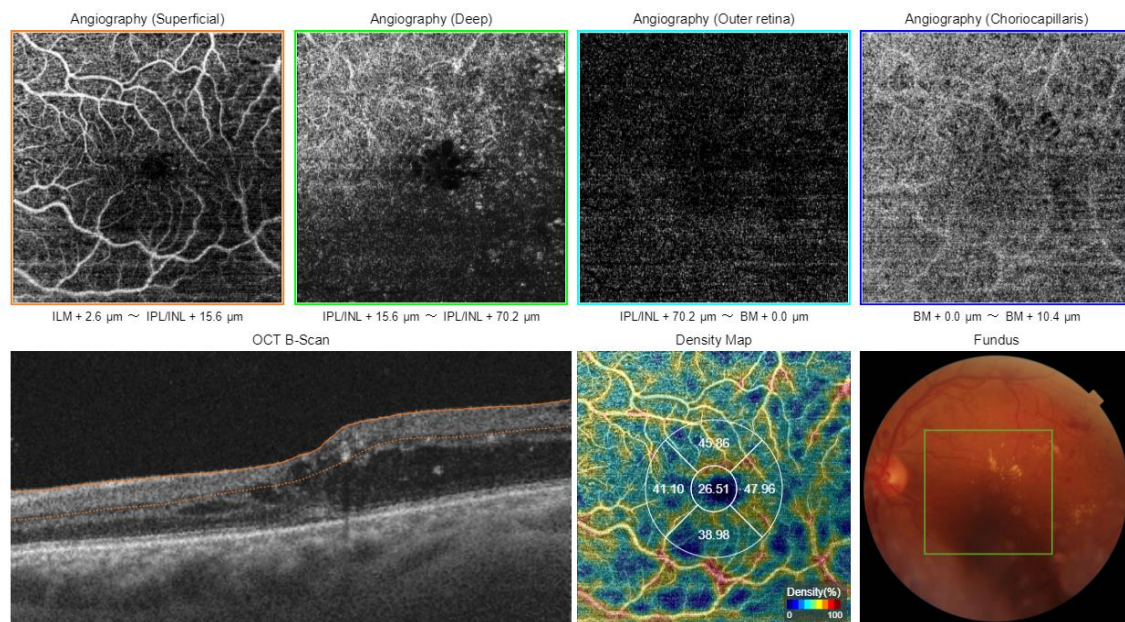
2.5.5 OPTİK KOHERANS TOMOGRAFİ ANJİYOĞRAFI

Optik koherans tomografi anjiyografi, son yıllarda kullanıma girmiş olan , retina koroid ve optik disk üzerindeki vasküler yapıların içerisindeki eritrosit hareketinin saptanması ile akımı gösteren, non invazif, OKT tabanlı bir görüntüleme sistemidir. Vasküler sistemin görüntülenmesi için boya kullanılmaması, hızlı çekim süresi ve farklı retina katlarındaki vasküler akımı segment şeklinde gösterebilmesi FFA'ya avantajlarındandır. Ancak boya kullanılmadığı için sızıntıyı ve göllenmeyi gösteremez.

DR tanı ve tedavisinde daha klinik bulgular ortaya çıkmadan önce retinal mikrodolaşım, OKT-A ile incelenerek vasküler patolojiler anlaşılabilmektedir.

Mikroanevrizmalar, OKT-A'de küçük, yuvarlak veya fusiform şekillerde görülebilmektedir. OKT-A ile kapiller iskemi bölgeleri gösterilebilir. İlerleyici kapiller tıkanıklık sonucu gelişen IRMA'ların tanısı bu yöntemle konulabilir. (Resim 4)

Derin kapiller plexusun analizleriyle, diyabeti olan hastaların DR varlığından bağımsız olarak foveal avasküler zon (FAZ) alanlarındaki genişleme, OKT-A yardımı ile gösterilebilmiştir. FAZ alanındaki bu değişikliklerin izlenebilmesi, tanı ve tedavide karar almaya yardımcı olmaktadır. OKT-A yardımı ile disk üzerindeki neovasküler damarlar gösterilebilmektedir.



Resim 4: DMÖ'lü bir hastanın OCT-A görüntüsü. Derin kapiller plexusda mikroanevrizmalar ve kapiller iskemi alanları izlenmektedir.

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

2.6 DİYABETİK RETİNOPATİ VE DİYABETİK MAKÜLA ÖDEMİ SINIFLANDIRILMASI

Diyabetik retinopati sınıflamalar için güncel kabul gören sınıflama sistemlerinden en önemlisi modifiye Airle House sınıflaması olarak bilinen ETDRS sınıflamasıdır. 7 farklı kadrandan çekilen stereo fundus fotoğraflarının değerlendirilmesi üzerine yapılan bir sınıflamadır.

Ancak değerlendirme için 7 farklı fotoğraf çekilmesi ve yorumlanması uzmanlık gerektirdiğinden kullanımı genellikle klinik çalışmalar ile sınırlı kalmıştır.

Günlük klinik hayatta ETDRS ve Uluslararası Diyabetik Retinopati Hastalık Şiddeti Skalası'yla uyumlu şekilde diyabetik retinopati, non-proliferatif DR(NPDRP) ve proliferatif DR (PDR) olmak üzere 2 ana grupta incelenmektedir.

NPDR, 3 grupta sınıflandırılır. Hafif NPDR'de, sadece mikroanevrizmalar görülürken, orta NPDR'de mikroanevrizmalara ilaveten dot-blot hemorajiler, sert ve yumuşak eksudalar izlenmektedir. Ağır NPDR ise bir kadranda 20 veya daha fazla intraretinal hemoraji, 2 veya daha fazla venöz değişiklik ve 1 veya daha fazla IRMA bulgularından en az birinin orta NPDR'ye eşlik etmesi olarak tanımlanır. Çok ağır NPDR tanısı için ağır NPDR bulgularından en az ikisinin beraber olarak görülmesi gerektiği bildirilmiştir.

PDR'nin ise neovaskülarizasyon, preretinal ve vitre içi hemorajiler ile karakterizedir.

ETDRS tarafından klinik anlamlı maküla ödemi tanımı aşağıdaki şekilde yapılmıştır;

- 1) Makülanın santral 500 mikronluk alanında retinal kalınlaşma
- 2) Santral 500 mikronluk makülada sert eksuda varlığı ile birlikte komşu retinada kalınlaşma

- 3) Santral bir disk çaplı alanda olacak şekilde en az bir disk çapı büyüklüğünde retinal kalınlaşma olarak tanımlanmıştır.

International Council of Ophthalmology (ICO) 2017 kılavuzunda günlük pratikte DMÖ teşhisinde en hassas yöntemi OKT olarak belirtilmiştir. Maküla ödemi santral 1mm içi kalınlık artışı veya santral 1 mm dışı kalınlık artışı olarak sınıflanmıştır. Kistik değişiklikleri, subretinal sıvı varlığı, intreretinal kistler, iç-dış segment ve eksternal limitan membran bozukluğu, retina iç katlarında disorganizasyon (DRIL) ve vitreoretinal traksiyon gibi çeşitli prognostik markerlar sadece OKT ile saptanabilmektedir.⁷¹

2.7 DİYABETİK RETİNOPATİ VE DİYABETİK MAKÜLA ÖDEMİNDE TEDAVİ

2.7.1 SİSTEMİK FAKTÖRLERİN KONTROLÜ

Sıkı metabolik kontrol ile daha az mikrovasküler komplikasyonlar izlendiği iki önemli çalışma ile gösterilmiştir. Bunlar DCCT çalışması ile UKPDS çalışmasıdır. Yukarıda da belirtildiği üzere sıkı metabolik kontrolün diyabetik retinopati progresyonunda etkili olduğu bilinmektedir. Hafif DMÖ'lü olgularda sadece takip ve metabolik kontrolün sağlanması ile ödemde gerileme olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır.

Daha öncede belirtildiği gibi sistemik kan basıncı kontrolü diyabetik retinopati gelişim ve progresyon oranlarını azaltmaktadır. Yakın zamanlı yapılan bir meta analizde, serum lipid yüksekliğini tedavi için verilen lipid düşürücü ajanlar ile DR progresyonunda koruyucu etki ve DMÖ gelişimini riskini azaltıcı etki sağlanabilmektedir.⁷²

2.7.2 BEVACİZUMAB

Bevacizumab, VEGF'ün tüm izoformlarına karşı etkili rekombinant humanize bir antikordur. Metastatik kolon kanserinin sistemik tedavisinde onay almış olmasına rağmen DMÖ'de, PDR'ye bağlı gelişen neovaskülerizasyonların geriletilmesinde, yaşa bağlı maküla dejenerasyonuna sekonder gelişen koroidal neovaskülerizasyonlarda, retinal ven oklüzyonlarında, prematür retinopatisinde ve herhangi bir nedenle gelişen koroidal neovaskülerizasyonların tedavisinde kullanılmaktadır.

DMÖ'lü hastalarda bevacizumab ile maküler laser tedavisini karşılaştıran prospektif ve randomize olarak dizayn edilmiş BOLT çalışmasında bevacizumab tedavisi ile 12.ayda laser grubuna kıyasla görme keskinliğinde artış ve maküla kalınlığında anlamlı azalma tespit edilmiştir. ⁷³ Aynı çalışmanın 24. ay sonuçlarında da azalan enjeksiyon sayısı ile görme keskinliğindeki artış ve maküla kalınlığındaki azalma sürdürülebilmektedir. ⁷⁴

İntravitreal bevacizumab tedavisi diğer tedavilere göre daha düşük maliyetli olmasına rağmen, ilacın off label kullanımı ve genellikle hekimler tarafından bölünerek kullanılması gerekliliği güvenilirlik açısından tartışmalar yaratmaktadır. Aflibercept ve ranibizumaba göre sistemik dolaşıma daha fazla geçtiği saptanmasına rağmen şu an için bunun klinik anlamı net olarak bilinmemektedir.

2.7.3 RANİBİZUMAB

Ranibizumab, VEGF-A'nın tüm izoformlarına karşı etkili, rekombinant, humanize bir antikordur. DMÖ tedavisinde FDA onayı alan ilk ajandır.

Tedavideki etkinlik ve güvenilirliğine dair literatürde bir çok çalışma mevcuttur. Bunlardan RESOLVE çalışması faz 2 çalışması olarak dizayn edilmiş olup çift kör ve çok merkezli olarak tasarlanmıştır. Sham enjeksiyona kıyasla ranibizumabın EİDGK üzerine etkisi incelenmiştir. 151 hasta çalışmaya alınmış ve ranibizumab 0,3 mg ve 0,5 mg dozlarda uygulanmıştır. Birinci yılın sonunda ranibizumab grubunda +10,3 harf görme kazanımı elde edilirken, sham enjeksiyon grubunda 1.4 harf kaybı görülmüştür. Benzer şekilde ranibizumab grubunda santral maküla kalınlığında 194,2 mikron azalma görülürken, sham grubunda ise 48,4 mikron azalma görülmüştür.

Tedavinin etkili ve güvenilir olduğunu gösteren bu çalışma sonrasında faz 3 çalışması olan RESTORE çalışması çift kör ve çok merkezli olacak şekilde tasarlanmış, laser tedavisi ile intravitreal ranibizumab tedavisi kıyaslanmıştır. DMÖ'i olan ve EİDGK 39-78 harf arasında olan 345 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar 1:1:1 olacak şekilde ranibizumab+ sham laser, ranibizumab + laser, sham enjeksiyon ve laser olacak şekilde randomize edilmiştir. Çalışmanın 1.yıl sonuçlarında gruptaki görme artışı sırasıyla +6,1 harf, +5,9 harf ve +0,8 harf olmuştur. Santral maküla kalınlığındaki azalma ise sırasıyla 118.7 mikron, 128,3 mikron ve 61,3 mikron olarak tespit edilmiştir. Sonuç olarak ranibizumabın

monoterapi veya laser ile kombinasyonunun, laser tedavisine kıyasla daha etkili olduğu gösterilmiştir.

2.7.4 AFLİBERCEPT

Aflibercept, VEGFR-1 ve VEGFR-2'nin ekstrasellüler parçası ile insan immunglobulin G1'in Fc parçasının füzyonuyla oluşturulmuş, 115 kDa ağırlığında rekombinant bir füzyon proteinidir. VEGF-A, VEGF-B ve PlGF'e yüksek afinite ile bağlanır. Yapılan çalışmalarda insan endotel hücrelerinde afliberceptin, bevacizumab ve ranibizumaba göre daha etkin bir şekilde VEGF blokasyonu yaptığı gösterilmiştir.⁷⁵

Yapılan faz 1 çalışmasında DMÖ'sü olan 5 hastada afliberceptin etkinlik ve güvenilirliği değerlendirilmiştir. Enjeksiyondan 4 hafta sonra ortalama EİDGK'de 9 harf kazancı ve SMK'da ortalama 49 mikronluk bir azalma saptanmıştır. Hastalarda ciddi oküler veya sistemik yan etki izlenmemiştir.⁷⁶

Faz 2 çalışması olarak planlanan randomize, çok merkezli "DA VINCI" çalışmasında, afliberceptin DMÖ'deki etkinliği ve güvenilirliği, fokal/grid laser tedavisi ile karşılaştırılmıştır. 221 göz çalışmaya dahil edilmiş olup, SMK'nın 250 mikron ve üzerinde olması ve EİDGK'nin ETDRS eşeline göre 24-73 harf arasında olması dahil edilme kriterlerini oluşturmuştur. Hastalar, her 4 haftada bir uygulanan 0.5 mg aflibercept, her 4 haftada bir uygulanan 2 mg aflibercept, ilk 3 ayda bir daha sonra 8 haftada bir uygulanan 2mg aflibercept, ilk 3 ayda bir daha sonra ihtiyaç duydukça uygulanan 2mg aflibercept ve maküler laser grubu olmak üzere beş gruba ayrılmışlardır. Aflibercept uygulanan gruplarda 24. haftada sırasıyla; 8,6 ,11,4 , 8,5 ve 10,3 harf kazanımı izlenirken, laser grubunda ise 2,5 harf kazanımı izlenmiştir. Ortalama SMK değişimi aflibercept grubunda 24. Haftada -127,3 ve -194,5 mikron arasında iken, laser grubunda -67,9 mikron olarak izlenmiştir.⁷⁷ Çalışmanın 52. haftalık sonuçları incelendiğinde ise, aflibercept grubundaki harf kazanımları sırasıyla 11,0, 13,1, 9,7 ve 12,0 harf olurken, laser grubunda ise 1.3 harf kaybı izlenmiştir. Ortalama SMK'da azalma 52. haftada aflibercept gruplarında 165,4 mikron ile 227,4 mikron arasında iken, laser grubunda ise 58,4 mikron olarak saptanmıştır. Tüm bu sonuçlar aflibercept lehine istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Aflibercept ile görülen yan etkilerin, diğer intravitreal ajanlar ile benzer olduğu açıklanmıştır.⁷⁸

VIVID ve VISTA çalışmaları ise çok merkezli, randomize ve çift kör olarak tasarlanmış faz 3 çalışmalarıdır. 872 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Birinci grupta 4 haftada bir 2 mg aflibercept, 2. gruba 5 aylık yükleme dozu sonrası 8 haftada bir 2mg aflibercept, 3. gruba ise maküler laser fotokoagülasyon uygulanmıştır. 52. hafta sonuçlarına göre VISTA kolunda başlangıca göre EİDGK'deki harf kazanımları 1.grupta +12,5 harf iken, 2. grupta +10,7 harf, laser grubunda ise +0,2 harf olmuştur. VIVID kolunda ise aflibercept gruplarında sırası ile harf kazançları +10,5 harf ve + 10,7 harf iken, laser grubunda +1,2 harf olarak saptanmıştır. Santral maküla kalınlığında azalma VISTA grubunda sırası ile 185,9µm, 183,1µm ve 73,3µm iken VIVID grubunda ise 195µm, 192,4µm ve 66,2µm olarak saptanmıştır. Çalışmada üç grup arasında oküler ve non oküler yan etkiler açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. Bu sonuçlara göre intravitreal aflibercept uygulaması anatomik ve fonksiyonel başarı yönünden laser tedavisine istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde üstün bulunmuştur.⁷⁹

Aynı çalışmanın 100. hafta sonuçları incelendiğinde ise VISTA kolunda sırası ile +11,5 harf ve +11.1 harf ile aflibercept grubunda görme kazanımları devam ederken, laser kolunda görme kazanımı +0,9 harf ile sınırlı kalmıştır. VIVID kolunda ise sırası ile +11,4 harf ve +9,4 harf kazanımı olurken laser grubunda +0,7 harf kazanımı olmuştur. Ayrıca çalışmada aflibercept grubundaki gözlerde diyabetik retinopati şiddet skorunda 2 basamak ve üzeri iyileşme %27,7-%33,8 oranında saptanmıştır.⁸⁰ Çalışmanın 148. hafta sonuçlarında da benzer şekilde görme kazanımının korunduğu görülmüştür.⁴

VISTA çalışmasının açık etiketli, uzatma çalışması olan ENDURANCE çalışmasında ise, VISTA çalışmasına katılmış olan 60 hastaya gerektiğinde tedavi uygulanarak 12 ay boyunca takip edilmişlerdir. 12 ayda ortalama enjeksiyon sayısı 4,5 enjeksiyon olmuştur. 18 hastada (%30) enjeksiyon tedavisi gerekmemiştir. VISTA çalışması ile elde edilen görme kazanımları 3.yılda da sürdürülmüş olup, enjeksiyon sayılarının azalmış olması önemlidir.⁸¹

DMÖ tedavisinde kullanılan güncel anti-VEGF ilaçların birebir karşılaştırıldığı çalışma olarak dizayn edilen, DRCT-net protokol T çalışmasında santral retinayı tutarak görme kaybına yol açan DMÖ tedavisinde bevacizumab, ranibizumab ve afliberceptin etkinlik ve güvenilirlikleri incelenmiştir. Birinci yılın sonunda aflibercept ile tedavi edilen hastaların ortalama EİDGK skoru 13,3 harf, ranibizumab ile tedavi edilen hastaların 11,2 harf, bevacizumab ile tedavi edilen hastaların ise 9,7 harf kazanımları saptanmıştır. İlk görme keskinliği skoru 69 harf ve üzeri olduğunda, ortalama EİDGK skoru aflibercept için

8,0±7,7harf , bevacizumab için 7,5± 7,4 harf, ranibizumab için 8,3±6,8 harf olarak belirlenmiştir ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak ilk görme keskinliği skoru 69 harf altında olan grupta ise, aflibercept için 18,9±11,5 harf, bevacizumab için 11,2±12,0 harf, ranibizumab için ise 14,2 ±10,6 harf olarak saptanmıştır. Bu sonuca göre daha düşük başlangıç görme keskinliği olan grupta aflibercept tedavisi birinci yılda ranibizumab ve bevacizumaba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha başarılı bulunmuştur. 1. yılda aflibercept,, ranibizumab ve bevacizumab için median enjeksiyon sayıları sırayla 9,10,10 olarak saptanmıştır.¹²

Protokol T'nin 2. yıl sonuçları incelendiğinde ise EİDGK kazancı aflibercept ile 12,8 harf, ranibizumab ile 12,3 harf, bevacizumab ile ise 10,0 harf olarak saptanmıştır. (aflibercept vs bevacizumab: p=0,02, aflibercept vs ranibizumab: p=0.47, ranibizumab vs bevacizumab: p=0,11) Bu sonuçlar ile 2. yılın sonunda ranibizumab tedavisi aflibercept tedavisi sonuçlarına yetiştirebilmekteyken, bevacizumab bu başarıyı gösterememektedir. Hastalar başlangıç görme keskinliğine göre gruplara ayrıldıklarında ise 69 harf skoru ve üstündeki iyi gören hasta grubunda ilaçlar arasında istatistiksel bir fark yok iken, 69 harf altında gören grupta ise aflibercept ve ranibizumab tedavisi, bevacizumab tedavisine göre istatistiksel olarak daha anlamlı şekilde başarılıdır.⁸²

Anti-VEGF tedavi çoğu olguda başarılı sonuçlar vermesine rağmen bazı vakalarda yanıtızsızlık izlenebilmektedir. Persistan DMÖ, en az 6 ay boyunca aylık anti-VEGF tedavi uygulanmasına rağmen görmede azalma ve OKT'de santral retina kalınlığının 250 mikron üzerinde olması olarak tanımlanmaktadır. Literatürde kaç doz sonrası yanıtızsızlık tanımı yapılabileceği üzerine bir konsensüs mevcut değildir. Çeşitli klinik çalışmalarda değişik anti-VEGF'ler ile persistan DMÖ %34-64 arasında saptanmıştır.^{83,84} Tedaviye yanıtızsızlık veya dirençli vakalarda tedaviye diğer bir anti-VEGF ajan ile devam etmek switch olarak tanımlanmıştır. Literatürde aflibercepte switch sonrası anatomik ve fonksiyonel başarıyı gösteren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır.

Bahrami ve ark. yapmış oldukları bevacizumab tedavisine yetersiz yanıt veren 43 hastanın incelendiği bir çalışmada, aflibercepte switch sonrasında 24. haftada SMK'da anlamlı ölçüde azalma ve EİDGK'de anlamlı ölçüde iyileşme saptanmıştır.⁸⁵

Lim ve ark.'nın retrospektif olarak inceledikleri, bevacizumab veya ranibizumab tedavisine yanıtı olmayan toplam 21 DMÖ'lü gözde aflibercepte değişimden sonra ilk enjeksiyondan itibaren anatomik ve fonksiyonel olarak anlamlı iyileşme tespit etmişlerdir.⁸⁶

Mira ve ark.'da 2017 yılında yaptıkları bir çalışmada daha önce ortalama 5.34 ranibizumab enjeksiyonu olmuş ve persistans gösteren 32 gözde, aflibercept tedavisine geçiş sonrası anatomik ve fonksiyonel başarı bildirmişlerdir.⁸⁷

2.7.5 STEROİDLER

DMÖ patogenezinde inflamasyonun önemi üzerine yapılan çalışmalarda, artmış damar geçirgenliği, endotel hücre hasarı, sıkı bağlantıların hasar görmesi ve serbest radikal son ürünleri ile kan retina bariyer bozukluğu gelişmektedir. Çok çeşitli inflamatuvar mediatörler bu kaskatta görev almaktadırlar. Bu mediatörlerin glukokortikoidler aracılığı ile inhibisyonu ile retinal kapiller ağdaki hasarın sınırlanabileceği görülmüştür.

Mineralokortikoid aktivitesi bulunmayan triamsinolon asetonidin(TA) DMÖ'de intravitreal kullanımı ile ilgili ilk çalışma 2001 yılında yayınlanmıştır. Etkinliğinin görülmesi üzerine yapılan çalışmalar ve kullanım yaygınlığı hızla artmıştır. DRCR.net tarafından yürütülen Protokol B çalışması, DMÖ'te TA'nın rolünün belirlenmesinde önemli bir çalışma olmuştur. Bu çalışmada 1mg ve 4 mg TA ile fokal ve grid laser etkinlik ve güvenilirlik açısından karşılaştırılmıştır. Dördüncü ayda, 4mg TA uygulanan grupta görme keskinliği sonuçları daha iyi bulunurken, 1.yıl sonunda gruplar arasında görme açısından anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Onaltıncı ay ve ikinci yılda ise laser grubunun görme keskinliği, TA grubuna göre anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur. TA uygulanan grupta katarakt ve glokom sıklığı daha fazla olarak saptanmıştır. Yüksek katarakt ve glokom gelişim oranları nedeniyle suboptimal tedavi sonuçları, daha düşük doz steroid salınımı yapan preparatların gelişmesi için bir neden oluşturmuştur.

Deksametazon, TA'den 5 kat daha potent etki gösteren bir ajandır. Arka segmente 20 G transskleral insizyon ile yavaş salımlı, biyoeriyen bir intravitreal implant olarak yerleştirilmektedir. İlacın sabit ve yavaş salınımı ile vitreus ve retinada sabit bir konsantrasyonda uzun süre etkili olmasını sağlamaktadır. Randomize, çok merkezli ve çift kör olarak dizayn edilmiş MEAD çalışması 0.7 mg deksametazon, 0.35 mg deksametazon ve sham enjeksiyon grubu 1:1:1 olarak randomize edilmiş 1048 hastadan oluşmaktadır. 0.7 mg

steroid tedavisi alan grupta görme keskinliği artışı ve santral maküla kalınlığında azalma, sham grubuna göre anlamlı olarak daha fazla olmuştur. Ancak yan etki olarak steroid tedavisi alan grupta belirgin bir göz içi basıncı artışı görülmüştür. Bu etkinin geçici olduğu ve ilaç tedavisi ile kontrol altına alınabildiği vurgulanmıştır. Pars plana vitrektomi geçiren hastalarda, vitreusun ilaç rezervuarı görevini yitirmesi sonucu diğer intravitreal ajanların yarılanma ve etki süreleri çok kısa sürerken , deksametazon implantının bu hastalarda tercih nedeni olabileceği CHAMPLAIN çalışması ile gösterilmiştir.

Özellikle 6 aya varan etki süresiyle deksametazon implantı, anti-VEGF'lerin artan enjeksiyon sayılarına karşı bir alternatif olmaktadır. BEVORDEX çalışmasında deksametazon implant ile bevacizumab birebir olacak şekilde karşılaştırılmıştır. Görme keskinliğindeki artış benzer düzeyde iken, bevacizumab ile ortalama 8,9 enjeksiyon gerekmiş, deksametazon grubunda ise sadece 2.9 enjeksiyon gerekmiştir. Ayrıca bu çalışmadan maküladan sert eksudaların temizlenmesinde, deksametazon implantın 12.ayda bevacizumabdan daha başarılı olduğu ancak bu farkın 24.ayda ortadan kalktığı saptanmıştır.

Özellikle psödotakik veya vitrektomize gözlerde tercih önceliği olan bir ajan olan deksametazon implant, DMÖ tedavisinde halen kullanımda olan bir seçenektir. Özellikle anti-VEGF tedaviye yanıtız vakalarda yada anti-VEGF tedavinin kısmı kontrendike olduğu iskemik olay geçirmiş hastalarda ilk seçenek olarak kullanılabilir. 88

Persistan DMÖ'lü olguların incelendiği bir meta analizde anti-VEGF tedavisine yanıtız 3859 hastanın verileri incelenmiş ve deksametazon implant ile görmede iyileşme sağlanabileceği bildirilmiştir. 88

Son olarak fluosinolon asetonidin (FA) sabit salınımına izin veren bir implant geliştirilmiştir. Bu implant vitreus boşluğuna 25 G enjektör ile yerleştirilir ve etkinliği 36 aya kadar devam eder. DMÖ tedavisindeki etkinlik ve güvenilirliğinin araştırıldığı FAME çalışmasında 0.2 µg/gün ve 0.5 µg/gün dozda salınım yapan iki implant ile sham grubu karşılaştırılmıştır. 24. Ay ve 36. aylık sonuçlarında görme keskinliğinde sham grubuna göre anlamlı artış olduğu görülmüştür. EİDGK'de 15 harf ve üzeri kazanç ikini yılda düşük doz FA grubunda %27.8 hastada, yüksek doz FA grubunda %28.6 hastada sham grubunda ise %16.2 hastada saptanmıştır. Takip süresi sonunda glokom cerrahisi ve katarakt cerrahisi sıklığı sham grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. 89

2.8.6 LASER TEDAVİSİ

DMÖ'de anevrizmalara bağlı kaçaklar fokal laser ile tedavi edilebilirken, kapiller sistemden oluşan kaçaklar grid laser ile tedavi edilmektedir. Ancak bu tedavi genellikle görmeyi korumakta, görme keskinliğinde artış sağlayamamaktadır. ETDRS'in yayınladığı raporda, DMÖ'ne bağlı görme kaybında erken laser tedavisi ile, geciktirilmiş tedaviye kıyasla %50 hastada 15 harften daha az kayıp olduğu bildirilmiştir.⁹⁰ Tedavide kullanılan laserin etki mekanizması halen tam olarak bilinmese de aşırı oksijen tüketen fotoreseptörlerin harabiyeti ve oksijenin laser skarından retinaya daha rahat ulaşması sonucu retinal hipoksiyi azalttığı, inflamasyona neden olan mediatörlerde azalma olduğu düşünülmektedir.⁹¹

Fokal laser tedavisi, sızdıran mikroanevrizmalar üzerinde orta derecede beyazlaşma olacak şekilde yapılır. Maküla bölgesine yapılan laserler zamanla genişleyip parasantral skotom, görme alanında eşik değerde yükselme, skar, subretinal fibrozis, ve koroidal neovaskülarizasyon oluşturabilmektedir. DMÖ tedavisinde ilk randomize ve çok merkezli laser çalışması ETDRS tarafından yayınlanmıştır. Laser, maküla içerisindeki 2 disk genişliğindeki alana uygulanmıştır.

DMÖ'de başka bir laser tekniği ise düşük şiddette ve geniş boşluklu olacak şekilde atımlar yapılmasıdır. Bu teknikte bazı atımlar ile sağlam retina da vurulmaktadır. Yaygın uygulanmasının oksijenasyonu düzelttiği, RPE hücrelerini uyararak daha sağlıklı RPE gelişimine neden olduğu düşünülmektedir.

DRCR.net'in yayınladığı bir çalışmada, bir grup hastaya modifiye ETDRS laser uygulanmış, diğer gruba ise maküler grid laser uygulanmıştır. 12. Ay sonunda grid laser uygulanan grupta retinal kalınlığın, fokal laser uygulanan gruba kıyasla daha az azaldığını ancak görme keskinlikleri arasında fark olmadığını bildirmişlerdir.⁹²

Anti-VEGF'lerin santrali tutan DMÖ'de tedavide ilk seçenek olarak kullanıldığı günümüzde, laser tedavisine halen ihtiyaç duyulmaktadır. Protokol T çalışmasında DMÖ'lü hastaların anti-VEGF ile tedavisi sırasında %50 hastada 24 hafta sonrasında ilave laser tedavisi kullanılmıştır.⁸²

Günümüzde yaygın kullanılan 514nm argon ve 532nm solid laserler dışında , son yıllarda popüleritesi gittikçe artan 577nm sarı laser, pattern scanning laser, (PASCAL) navige laser (NAVILAS) ve eşik altı laser (Subthreshold laser) gibi yeni teknolojiler

geliştirilmektedir. Özellikle DMÖ’de herhangi bir yanık oluşturmada RPE pompa sisteminin uyarak etki ettiği düşünölen mikropulse sistemli laserler ile tedavide anatomik ve fonksiyonel olarak başarılı yanıtlar alındığını gösteren yayınlar mevcuttur.^{93,94}

Özellikle periferik iskeminin incelendiği ultra geniş açılı anjiyografi çalışmalarıda persistan DMÖ’li olgularda periferde yaygın kapiller non perfüze alanlar gösterilmiştir.⁹⁵⁻⁹⁷ Bu alanların laser fotokoagölasyonu ile dirençli olgularda tedaviye yanıt alınabileceği ve enjeksiyon sayılarının düşürölebileceğine dair sonuçlar mevcut olmasına rağmen bu alanda halen bir konsensus mevcut değildir. Bu konuda geniş çaplı randomize ve kontrollü çalışmalar ihtiyaç duyulmaktadır.

2.8.7 CERRAHİ TEDAVİ

Diyabetik maköler ödem tedavisinde elimizde laser, intravitreal anti VEGF ve intravitreal steroid enjeksiyonları gibi birçok etkili tedavi seçeneği olmasına rağmen bir grup hastada bu tedavilere yeterli yanıt alınamamaktadır. Bu olguların bir bölümü pars plana vitrektomiden yarar görebilmektedirler. Pars plana vitrektomi sonucunda anormal vitreus traksiyonları serbestleştirilir, vitreus alındığı için retinal oksijenasyon artar ve vitreusta bulunan VEGF ve diğer serbest sitokinler temizlenmiş olur. Vitreusun uzaklaştırılmasına sekonder olarak vitreusun ilaç rezervuarı etkisi yok olmaktadır. Buna bağlı olarak intravitreal ilaçların yarılanma ömürleri kısalabileceğini belirten yayınlar olmasına rağmen⁹⁸, yarılanma ömründe anlamlı bir etki olmadığını gösteren yayınlar da mevcuttur.⁹⁹

DMÖ’li hastalar cerrahi açıdan değerlendirilirken, vitreus ve vitreoretinal arayüzeyin durumu dikkatle incelenmelidir. OKT, vitreoretinal arayüzeyin değerlendirilmesinde çok önemli rol oynamaktadır. Standart cerrahide arka hyaloidin kaldırılması, epiretinal membran soyulması ve iç retinal membranın(İLM) soyulması önerilmektedir. 2013 yılında Patel¹⁰⁰ tarafından DMÖ’de cerrahi endikasyonları şu şekilde sıralanmıştır;

1. Anormal vitreoretinal adezyonla birlikte DMÖ

a. Gergin hyaloid

b. Vitreomaküler ve/veya vitreofoveal traksiyon

c. Epi-retinal membran

2. Postvitrektomi gergin İLM sendromu

3. Anormal vitreomaküler adezyon olmadan dirençli DMÖ

DMÖ'nin cerrahi tedavisi genellikle ödemin mekanik nedenleri (VMT,ERM, gergin arka hyaloid gibi) için alternatif bir tedavi seçeneğidir. 2010 yılında DRCR.net grubunun yapmış olduğu VMT ile beraber görülen DMÖ'li olgularda cerrahi tedavinin başarısını inceleyen bir çalışmada, post-operatif 6. Ayda %68 olguda SMK'da en az %50 azalma, post operatif 1. Yılda ise %47 olguda SMK'nın 200 mikronun altında olduğu gösterilmiştir.¹⁰¹ Literatürde küçük ölçekli, prospektif, randomize olarak dizayn edilmiş, PPV ile diğer tedavileri kıyaslayan çalışmaların çoğunda anatomik olarak başarı gösterilmiş olsa bile fonksiyonel olarak anlamlı sonuçlar izlenememiştir. Bu nedenle halen hangi olgularda cerrahi tedaviden fayda sağlanabileceği net olarak belli değildir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları ABD. Retina birimine 1.1.2017 ile 30.12.2018 tarihleri arasında diyabetik maküler ödem tanısıyla takip edilen, daha önce herhangi bir tedavi almamış ve intravitreal aflibercept tedavisi önerilmiş olan olgular çalışmaya dahil edildi. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 2018/10-14 numaralı onayı ile mevcut hasta dosyaları, optik koherans tomografi ve fundus floressein anjiyografi bulguları retrospektif olarak kayıt altına alındı Daha önceden geçirilmiş katarakt cerrahisi dışındaki oküler cerrahiler, oküler travma öyküsü ve glokom öyküsü olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Olguların görme keskinlikleri ETDRS eşeli ile değerlendirildi ve istatistiksel değerlendirmeler için logMAR eşeline çevrildi. Olguların ilk başvurularında ve kontrol vizitlerinde detaylı oftalmolojik muayeneleri yapıldı, Göz içi basınçları (GİB) Goldmann aplanasyon tonometresi ile ölçüldü, arka segment muayeneleri 90D non- kontakt lens ve indirekt binoküler oftalmoskop ile yapıldı.

Her hastaya ilk başvuruda fundus floresein anjiyografi çekildi. Hastalarda pupiller dilatasyon sonrası optik koherans tomografi çekilerek maküla ödemi tipi ve santral maküla kalınlığı belirlendi.

Hastalara diyabetik maküla ödemi hakkında bilgi verildi. Hastalığın olası seyri, tedavisiz bırakılırsa gelişebilecek muhtemel sonuçlar, mevcut tedavi yöntemleri ve beklenen etkileri, önerilen tedavinin olası komplikasyonları ve beklenen yan etkileri ile ilgili detaylı bilgi verildi. İşlemin gerçekleştirilmesi için aydınlatılmış onam alındı.

Intravitreal enjeksiyonlar ameliyathane koşullarında uygulandı. Olgulara proparakain hidroklorid (Alcaine, Alcon, Türkiye) topikal anestezisi uygulandıktan sonra, %5'lik povidon-iyodür damlatılarak 5 dakika beklendi. Daha sonra steril koşullarda %10'luk povidon-iyodür ile cilt antisepsisi sağlanıp steril drape örtüldü. Steril blefarosta yerleştirildi. Fakik gözlerde limbustan 4mm, psödo fakik gözlerde limbustan 3,5 mm geride olacak şekilde, üst temporal kadrandan 30 G iğne ile girilerek orta vitreusa 2 mg/0,05 ml aflibercept enjekte edildi. Enjeksiyon sonrası iğne geri çekilirken enjeksiyon noktasına steril pamuklu çubuk ile basınç uygulandı. %5'lik povidon-iyodür damlatılarak göze kapama uygulandı. Olgulara 4 gün süre ile fusidik asid (Fucithalmic, Abdi İbrahim, Türkiye) 2x1 damla tedavisi önerildi. Tüm olgulara enjeksiyondan 24 saat sonra olacak şekilde biyomikroskop ile ön segment muayenesi yapıldı. Olgular 1.hafta ve 1.ayda tekrar kontrole çağırıldı.

Enjeksiyondan sonraki aylık vizitlerde EİDGK, GİB ve OKT ölçümleri uygulandı.

Hastaların görme keskinlikleri stabilize olana kadar veya optik koherans tomografideki anatomik bulgular düzelinceye kadar aylık tedavi önerildi.

Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı özellikleri için ortalama, minimum, maksimum ve SD değerleri kullanıldı. Verilerin dağılımı “Shapiro-Wilk” testi ile kontrol edildi. Gruplardaki verilerin normal dağılmadığı izlendiğinden non-parametrik testler kullanıldı. Grupların tedavi öncesi ve sonrası santral maküla kalınlıkları ve görme keskinlikleri arasında farklılığın olup olmadığı ‘Wilcoxon Signed Ranks Test’ ile karşılaştırıldı. Gruplar arasındaki değişkenler “Mann-Whitney U” testi ile incelendi. Karşılaştırılma sonuçları ilgili tablolarda verildi. İstatistiksel analizler SPSS 22,0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL ,USA) istatistik paket programı ile yapıldı. Kategorik karşılaştırmalar için ki kare testi uygulandı. Analizler yapılırken $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya DMÖ'ü olan 37'si kadın (%49,3), 38'i (%50,7) erkek olmak üzere 75 hastanın 127 gözü dahil edildi. Hastalara ait demografik veriler Tablo 3'de sunulmuştur.

DEMOGRAFİK VERİLER	ÇALIŞMA GRUBU
YAŞ	61,17±10,37
CİNSİYET (ERKEK (%))	38 (%50,7)
DİYABET SÜRESİ (YIL)	13,87±7,43 (1-40)
TAKİP SÜRESİ (AY)	10,24±6,27 (1-24)

Tablo 3: Demografik veriler

Çalışmaya katılan gözlerin başlangıç anatomik parametreleri incelendiğinde; maküla ödemi tipine göre hastaların 23'ünde(%18,1) diffüz, 55'inde(%43,3) kistoid ve 49'unda (%38,6) mikst tipte ödem saptandı. Çalışmaya katılan gözlerin başlangıç muayenesindeki OKT bulguları Tablo 4'de sunulmuştur.

Başlangıç Anatomik Bulgular		n	n %
Ödem tipi	Kistoid	55	43,3%
	Diffüz	23	18,1%
	Mikst	49	38,6%
	Toplam	127	100,0%
Vitreoretinal arayüzey bozuklukları	Yok	97	76,4%
	ERM	16	12,6%
	VMT	3	2,4%
	VMA	11	8,7%
	Toplam	127	100,0%
Seröz maküla dekolmanı	Yok	91	71,7%
	Var	36	28,3%
	Toplam	127	100,0%

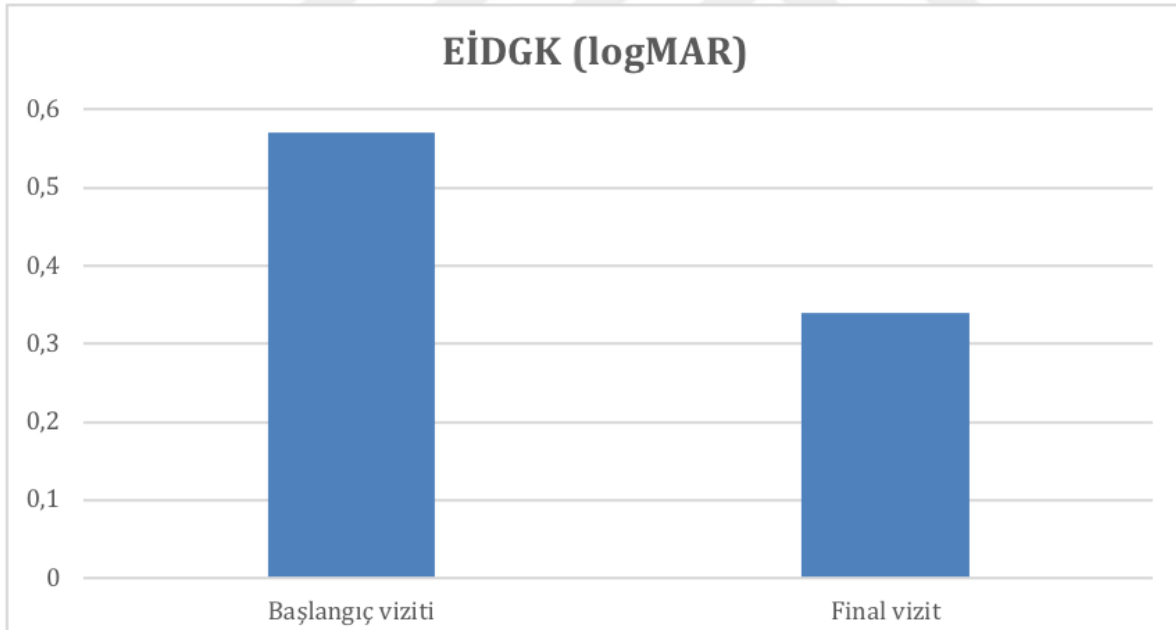
Tablo 4: Başlangıç anatomik bulgular

Hastaların başlangıç vizitinde EİDGK ortalaması $0,57 \pm 0,43$ logMAR olarak bulundu. Final vizitinde ortalama EİDGK ortalaması $0,34 \pm 0,35$ logMAR olarak saptandı. Takip süresince görme keskinliğinde istatistiksel anlamlı artış saptandı. ($p < 0,001$) (Tablo 5 ve Şekil 3)

	BAŞLANGIÇ VİZİTİ	FİNAL VİZİTİ	P değeri
EİDGK (logMAR)	$0,57 \pm 0,43$	$0,34 \pm 0,35$	$< 0,001$
SMK (μm)	$397,82 \pm 162,43$	$311 \pm 116,80$	$< 0,001$

Tablo 5: İlk ve son EİDGK ve SMK ortalamaları.

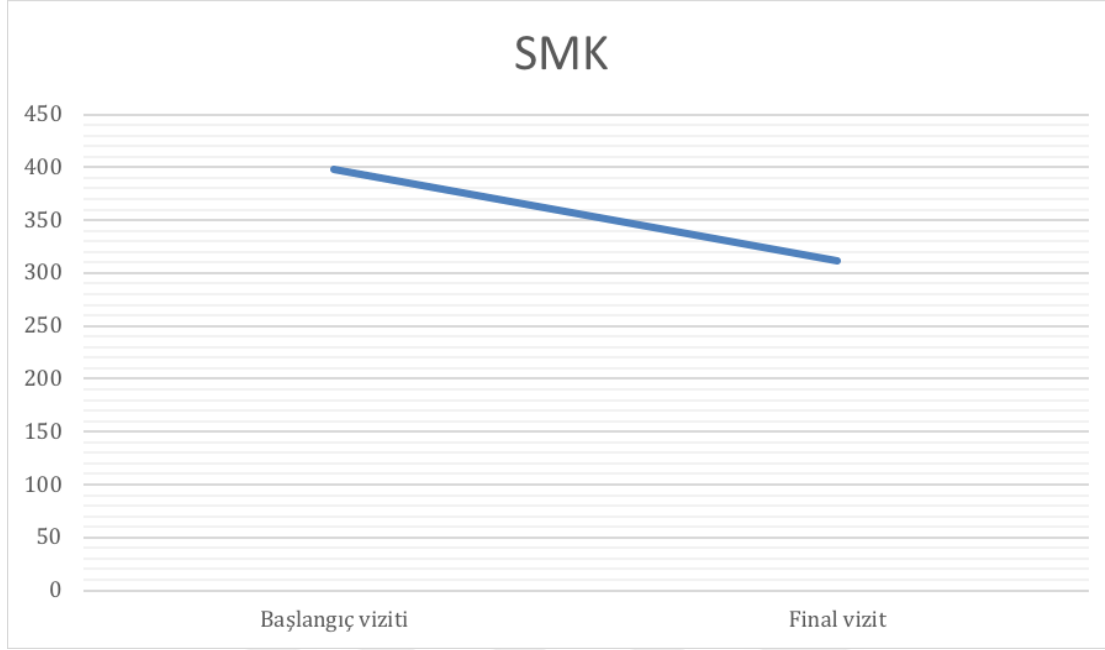
*Wilcoxon signed rank testi ile



Şekil 3: Takip süresince EİDGK değişimi

Hastaların başlangıç vizitinde ortalama SMK $397,82 \pm 162,43$ μm (194-1227) olarak saptandı. Final vizitinde ortalama SMK $311 \pm 116,80$ μm (108-702) mikron olarak bulundu. Takip süresi boyunca SMK’da istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma saptandı. ($p < 0,001$) (Tablo 5 ve Şekil 4)

Takip süresi boyunca ortalama enjeksiyon sayısı $4,59 \pm 2,40$ (1-14) olarak saptandı.



Şekil 4: Takip süresince SMK değişimi

Gözlerin 36'sında (%28,3) başlangıç vizitinde seröz maküla dekolmanı(SMD) saptandı. SMD saptanan gruptaki başlangıç görme keskinliği ortalaması $0,73 \pm 0,42$, final görme keskinliği ortalaması $0,44 \pm 0,40$, başlangıç SMK ortalaması $490,88 \pm 171,40 \mu\text{m}$ (280-888) ve final SMK ortalaması $345,86 \pm 135,33 \mu\text{m}$ (183-702) olarak saptanırken, SMD saptanmayan gruptaki başlangıç görme keskinliği ortalaması $0,51 \pm 0,41$, final görme keskinliği ortalaması $0,30 \pm 0,31$, başlangıç SMK ortalaması $361,01 \pm 143,80 \mu\text{m}$ (194-1227) ve final SMK ortalaması $297,20 \pm 106,29 \mu\text{m}$ (108-670) olarak bulundu. (Tablo 6)

	SMD (+) (n=36)	SMD (-) (n=91)	P değeri
İlk			
EİDGK (logMAR)	0,73±0,42	0,51±0,41	p=0,002
Final			
EİDGK(logMAR)	0,44±0,40	0,30±0,31	p=0,05
İlk SMK (µm)	490,88±171,40	361,01±143,80	p<0,001
Final SMK (µm)	345,86±135,33	297,20±106,29	p=0,067

Tablo 6: Seröz maküla dekolmanı olan ve olmayan olgulardaki EİDGK ve SMK değişimleri

*Mann-Whitney U testi ile

Hastaların başlangıç OKT muayenelerinde 55 gözde (43,3%) kistoid tipte ödem, 49 gözde (38,6%) mikst tipte ödem ve 23 gözde (18,1%) diffüz tipte ödem izlendi.. Kistoid tipte ödem izlenen grupta başlangıç görme keskinliği ortalaması 0,51±0,41 , final görme keskinliği ortalaması 0,23±0,27 , başlangıç SMK ortalaması 329,47±101,29µm (194-650) ve final SMK ortalaması 271,36±105,47µm (108-702) olarak bulundu. Mikst tipte ödem izlenen grupta başlangıç görme keskinliği ortalaması 0,75±0,44 , final görme keskinliği ortalaması 0,51±0,41, başlangıç SMK ortalaması 507,36±185,92µm (211-1227) ve final SMK ortalaması 360,9±118,14µm (190-642) olarak bulundu. Diffüz tipte ödem izlenen grupta başlangıç görme keskinliği ortalaması 0,33±0,25 , final görme keskinliği ortalaması 0,22±0,20, başlangıç SMK ortalaması 327,91±83,63µm (226-539) ve final SMK ortalaması 299,34±103,67µm (190-670) olarak bulundu. (Tablo 7)

	Kistoid (n=55)	Mikst (n=49)	Diffuz (n=23)
İlk			
EİDGK(logMAR)	0,51±0,41	0,75±0,44	0,33±0,25
Final			
EİDGK (logMAR)	0,23±0,27	0,51±0,41	0,22±0,20
İlk SMK(µm)	329,47±101,29	507,36±185,92	327,91±83,63
Final SMK(µm)	271,36±105,47	360,9±118,14	299,34±103,67

Tablo 7: Ödem tiplerine göre EİDGK ve SMK dağılımı

Ödem tiplerine göre hastalar gruplandırıldığında; kistoid ödem ve diffüz ödem grupları arasında başlangıç EİDGK, final EİDGK, başlangıç SMK ve final SMK arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir. (sırasıyla $p=0,33$, $p=0,761$, $p=0,730$ ve $p=0,47$) (Tablo 8)

	Kistoid (n=55)	Diffuz (n=23)	p değeri
İlk EİDGK(logMAR)	0,51±0,41	0,33±0,25	$p=0,33$
Final EİDGK (logMAR)	0,23±0,27	0,22±0,20	$p=0,761$
İlk SMK(μm)	329,47±101,29	327,91±83,63	$p=0,730$
Final SMK(μm)	271,36±105,47	299,34±103,67	$p=0,47$

Tablo 8: Kistoid ve diffüz ödem tipleri arasındaki EİDGK ve SMK farkları

*Mann-Whitney U testi ile

Ödem tiplerine göre hastalar gruplandırıldığında; kistoid ödem ve mikst ödem grupları arasında başlangıç EİDGK, final EİDGK, başlangıç SMK ve final SMK arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmiştir. (tüm gruplarda $p<0,001$) (Tablo 9)

	Kistoid (n=55)	Mikst (n=49)	p değeri
İlk EİDGK(logMAR)	0,51±0,41	0,75±0,44	$p<0,001$
Final EİDGK (logMAR)	0,23±0,27	0,51±0,41	$p<0,001$
İlk SMK(μm)	329,47±101,29	507,36±185,92	$p<0,001$
Final SMK(μm)	271,36±105,47	360,9±118,14	$p<0,001$

Tablo 9: Kistoid ve mikst ödem tipleri arasındaki EİDGK ve SMK farkları

*Mann-Whitney U testi ile

Ödem tiplerine göre hastalar gruplandırıldığında; diffüz ödem ve mikst ödem grupları arasında başlangıç EİDGK, final EİDGK, başlangıç SMK arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmiştir. Ancak bu iki grup arasında final SMK açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir. (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,01$, $p<0,01$ ve $p=0,10$) (Tablo 10)

	Mikst (n=49)	Diffuz (n=23)	p değeri
İlk EİDGK(logMAR)	0,75±0,44	0,33±0,25	$p<0,001$
Final EİDGK (logMAR)	0,51±0,41	0,22±0,20	$p=0,01$
İlk SMK(μm)	507,36±185,92	327,91±83,63	$p<0,001$
Final SMK(μm)	360,9±118,14	299,34±103,67	$p=0,10$

Tablo 10: Diffüz ve mikst ödem tipleri arasındaki EİDGK ve SMK farkları

*Mann-Whitney U testi ile

Hastaların başlangıç OKT muayenesinde 30 (23,62%) gözde vitreoretinal arayüzey bozukluğu tespit edildi. VRA bozukluğu olan grup genel olarak incelendiğinde başlangıç görme keskinliği ortalaması $0,71\pm0,54$, final görme keskinliği ortalaması $0,48\pm0,46$, başlangıç SMK ortalaması $469,66\pm195,91\mu\text{m}$ (237-1227) ve final SMK ortalaması $396,93\pm152,95\mu\text{m}$ (186-702) olarak bulundu. VRA bozukluğu olmayan grup incelendiğinde ise; başlangıç görme keskinliği ortalaması $0,53\pm0,38$, final görme keskinliği ortalaması $0,30\pm0,29$, başlangıç SMK ortalaması $375,60\pm144,65\mu\text{m}$ (194-880) ve final SMK ortalaması $284,42\pm88,41\mu\text{m}$ (108-552) olarak bulundu. VRA bozukluğu olan grup ile olmayan grup karşılaştırıldığında final EİDGK, başlangıç SMK ve final SMK arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı. (Sırasıyla $p=0,027$, $p=0,003$ ve $p<0,001$) (Tablo 11)

	VRA (+) (n=30)	VRA (-) (n=97)	p değeri
İlk			
EİDGK (logMAR)	0,71±0,54	0,53±0,38	p=0,141
Final			
EİDGK(logMAR)	0,48±0,46	0,30±0,29	p=0,027
İlk SMK (µm)	469,66±195,91	375,60±144,65	p=0,003
Final SMK (µm)	396,93±152,95	284,42±88,41	p<0,001

Tablo 11: Vitreoretinal arayüzey bozukluğu olan ve olmayan olgulardaki EİDGK ve SMK değişimleri

*Mann-Whitney U testi ile Vitreoretinal arayüzey bozuklukları kendi aralarında incelendiğinde ise 16 gözde ERM (12,6%), 3 gözde VMT (2,4%) ve 11 gözde VMA(8,7%) saptandı. ERM saptanan grupta başlangıç görme keskinliği ortalaması 0,79±0,58 , final görme keskinliği ortalaması 0,64±0,51, başlangıç SMK ortalaması 513,87±237,35µm (260-1227) ve final SMK ortalaması 433,93±151,51µm (186-670) olarak bulundu. VMT saptanan grupta başlangıç görme keskinliği ortalaması 0,46±0,47 , final görme keskinliği ortalaması 0,23±0,15 , başlangıç SMK ortalaması 358±109,23µm (290-484) ve final SMK ortalaması 415±251,36µm (234-702) olarak bulundu. VMA saptanan grupta başlangıç görme keskinliği ortalaması 0,66±0,50 , final görme keskinliği ortalaması 0,30±0,35 , başlangıç SMK ortalaması 435,81±127,64µm (237-597) ve final SMK ortalaması 338,18±121,20µm (200-617) olarak bulundu. (Tablo 12)

	ERM (n=16)	VMT (n=3)	VMA (n=11)
İlk			
EİDGK(logMAR)	0,79±0,58	0,46±0,47	0,66±0,50
Final			
EİDGK (logMAR)	0,64±0,51	0,23±0,15	0,30±0,35
İlk SMK(µm)	513,87±237,35	358±109,23	435,81±127,64
Final SMK(µm)	433,93±151,51	415±251,36	338,18±121,20

Tablo 12: Vitreoretinal arayüzey bozukluğu olan olgulardaki EİDGK ve SMK bulguları

VRA bozuklukları tiplerine göre hastalar gruplandırıldığında; ERM ve VMT grupları arasında başlangıç EİDGK, final EİDGK, başlangıç SMK ve final SMK arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir. (sırasıyla $p=0,359$, $p=0,064$, $p=0,211$ ve $p=0,793$) (Tablo 13)

	ERM (n=16)	VMT (n=3)	p değeri
İlk EİDGK(logMAR)	0,79±0,58	0,46±0,47	$p=0,359$
Final EİDGK (logMAR)	0,64±0,51	0,23±0,15	$p=0,064$
İlk SMK(μm)	513,87±237,35	358±109,23	$p=0,211$
Final SMK(μm)	433,93±151,51	415±251,36	$p=0,793$

Tablo 13: ERM ve VMT izlenen olgular arasındaki EİDGK ve SMK farkları

*Mann-Whitney U testi ile

VRA bozuklukları tiplerine göre hastalar gruplandırıldığında; ERM ve VMA grupları arasında başlangıç EİDGK, başlangıç SMK ve final SMK arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir. (Sırasıyla $p=0,645$, $p=0,577$ ve $p=0,99$) Ancak final EİDGK açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark mevcuttur. ($p=0,023$) (Tablo 14)

	ERM (n=16)	VMA (n=11)	p değeri
İlk EİDGK(logMAR)	0,79±0,58	0,66±0,50	$p=0,645$
Final EİDGK (logMAR)	0,64±0,51	0,30±0,35	$p=0,023$
İlk SMK(μm)	513,87±237,35	435,81±127,64	$p=0,577$
Final SMK(μm)	433,93±151,51	338,18±121,20	$p=0,99$

Tablo 14: ERM ve VMA izlenen olgular arasındaki EİDGK ve SMK farkları

*Mann-Whitney U testi ile

VRA bozuklukları tiplerine göre hastalar gruplandırıldığında; VMT ve VMA grupları arasında başlangıç EİDGK, final EİDGK, başlangıç SMK ve final SMK arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir. (sırasıyla $p=0,456$, $p=0,885$, $p=0,368$ ve $p=0,885$) (Tablo 15)

	VMT (n=3)	VMA (n=11)	p değeri
İlk EİDGK(logMAR)	0,46±0,47	0,66±0,50	$p=0,456$
Final EİDGK (logMAR)	0,23±0,15	0,30±0,35	$p=0,885$
İlk SMK(μm)	358±109,23	435,81±127,64	$p=0,368$
Final SMK(μm)	415±251,36	338,18±121,20	$p=0,885$

Tablo 15: VMT ve VMA izlenen olgular arasındaki EİDGK ve SMK farkları

*Mann-Whitney U testi ile

5. TARTIŞMA

DMÖ, diyabetik hastalarda en sık görülen görme kaybı nedenidir ve özellikle gelişmiş ülkelerdeki çalışma çağındaki genç nüfusu etkiler.¹⁰² Kan- retina bariyerinin inflamasyona sekonder olan bozulması ve artmış vasküler permeabilite ile retinada ödem meydana gelmektedir.¹⁰³

Uzun yıllar boyunca maküler fokal ve grid laser uygulaması DMÖ tedavisinde altın standart tedavi olarak uygulanmıştır.¹⁰⁴ Ancak laser tedavisinin görme keskinliğini arttırmada yeterli etkisi olmaması ve olası komplikasyonları nedeniyle yeni tedaviler araştırılmıştır.

DMÖ patogenezinde inflamatuvar sitokinlerin ve özellikle VEGF'in etkisinin gösterilmesi üzerine tedavide anti-VEGF ajanlar geliştirilmiştir. Günümüzde yapılan çalışmalar ile anti-VEGF ajanların laser tedavisine kıyasla görme keskinliğini arttırmada ve maküla kalınlığının azaltılmasındaki üstün etkileri nedeniyle, bu ajanla DMÖ tedavisinde standart tedavi olmuşlardır.¹⁰⁵

VIVID ve VISTA çalışmaları ile, intravitreal afliberceptin, DMÖ tedavisinde maküler laser tedavisine kıyasla fonksiyonel ve anatomik açıdan daha etkili olduğu gösterilmiştir. Bu etkinin uzun dönemde de devam ettiği uzatma çalışmaları ile saptanmıştır. ⁴ Bu çalışmalarda yıllık ortalama 9-12 arasında enjeksiyon tedavisi uygulanmıştır. Ancak randomize klinik çalışmalar dışındaki gerçek yaşam verilerine bakıldığında enjeksiyon sayılarının daha düşük olduğu bilinmektedir. Kaiho ve ark.'larının aflibercept ile yaptıkları 1 yıllık gerçek yaşam çalışmasında ortalama enjeksiyon sayısı 3.8 ± 2.4 olarak bildirilmiştir. Az sayıda enjeksiyona rağmen hastalarda anatomik ve fonksiyonel olarak başarılı yanıt alındığını bildirmişlerdir. ¹⁰⁶

Bizim çalışmamızda da naif DMÖ hastaları ortalama $10,24 \pm 6,27$ ay süre ile takip edilip, ortalama $4,59 \pm 2,40$ sayıda enjeksiyon olmuşlardır. Başlangıç görme keskinliği ortalaması $0,57 \pm 0,43$ olarak saptanırken, son kontroldeki görme keskinliği ortalaması $0,34 \pm 0,35$ olarak saptanmıştır. ($p < 0,001$) Başlangıç santral maküla kalınlığı ortalaması $397,82 \pm 162,43 \mu m$ olarak saptanırken, son kontroldeki görme keskinliği ortalaması $311 \pm 116,80 \mu m$ olarak saptanmıştır. ($p < 0,001$) Sonuçlar aflibercept tedavisi ile naif DMÖ'lü hastalarda kısa dönemde anatomik ve fonksiyonel yanıt alınabileceğini destekler niteliktedir.

Diğer anti-VEGF ajanlar ile kıyaslandığında, aflibercept tedavisi ile başlangıçta kötü görme keskinliğine sahip hastalarda, bevacizumab ve ranibizumaba göre görme keskinliğindeki artışın anlamlı derecede daha yüksek olduğu bilinmektedir. Aradaki bu fark, çalışmanın 2.yılında ranibizumab lehine kapanırken, aflibercept tedavisine üstün herhangi bir tedavi gösterilememiştir. ⁸² Bizim çalışmamızda sadece aflibercept tedavisi uygulanan naif DMÖ'lü hastalar incelendiği için böyle bir kıyaslama yapılmamıştır.

DMÖ tedavisinde özellikle tedavinin ilk yılında çok sayıda intravitreal enjeksiyon uygulaması gerekmektedir. Artan enjeksiyon sayıları ile ziyaret ve ilaç maliyetleri artmakta, hasta konforu düşmektedir. Ayrıca artan sayıda enjeksiyonlar ile endoftalmi riski kümülatif olarak artmaktadır. ¹⁰⁷ Bu nedenle tedavi rejimleri arasındaki farklar , ilaç seçiminde önemli rol oynayabilir. Afliberceptin yükleme dozu sonrasında iki aylık aralarla uygulanması sonucunda ziyaret ve enjeksiyon sayıları azalabilmektedir. ¹⁰⁸

Schwarzer ve ark. yaptıkları bir çalışmada, tedavi naif olan DMÖ hastalarına yükleme dozu yapılmaksızın tedavi et ve uzat rejimi uygulanmıştır. 61 hastanın 75 gözü 1 yıl boyunca takip edilmiştir. Tedavi süresi sonunda görmede ve maküla kalınlığında istatistiksel anlamlı olarak düzelme olmuştur. Ortalama enjeksiyon sayısı $10,0 \pm 1,6$ olarak bulunmuştur. %17

hastada 3 doz yükleme yapılmamasına rağmen anatomik ve fonksiyonel bulgularda düzelme olduğu için enjeksiyonlar arasındaki süre arttırılabilmektedir.¹⁰⁹

Bizim çalışmamızda 17 gözde (%13,4) 3 dozun altında enjeksiyon yapılabilirdi. Yükleme dozunun yapılamamasının en büyük nedeni olarak hastaların tedaviye uyumsuzluğudur. 3 dozun altında enjeksiyon yapılan grup ile daha fazla enjeksiyon yapılan grup arasında anatomik ve fonksiyonel düzelme açısından istatistiksel anlamlı bir fark takip süresince saptanmadı. Bunun nedeni olarak takip süresinin kısa olması, örneklem grubunun küçük olması, enjeksiyon sonrası takipten çıkan hastaların uzun dönem sonuçlarının olmaması düşünülebilir.

Literatürde de yapılan çalışmalarda DMÖ hastalarında tedaviye uyumunun daha düşük olduğu ve tedaviyi bırakma oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Tedaviyi bırakma sonrasındaki tekrar başvurularda görme keskinliğinin belirgin derecede daha düşük olduğu saptanmıştır.¹¹⁰⁻¹¹¹

Optik koherans tomografinin günlük pratiğe girmesiyle retinanın kantitatif ölçümleri saptanabilmekte, kistoid makula ödemi, seröz makula dekolmanı, vitreoretinal arayüzey özellikleri ve fotoreseptör tabakası değişiklikleri gibi morfolojik bilgiler elde edilebilmektedir. DMÖ’de OKT biyobelirteçleri üzerine yapılan bir çalışmada, deksamteazon implant ile tedavide subretinal sıvı mevcudiyetinin, hiperreflektif nokta sayısının az olmasının ve IS/OS bandının intakt olmasının görsel prognozu olumlu olarak etkilediği saptanmıştır.¹¹² Retina iç katlarındaki düzensizlik (DRIL) olarak tanımlanan OKT bulgusu görme keskinliği ile yakından ilişkili bir biyobelirteçtir. Yapılan bir çalışmada santral 1mm zonda %50 ve daha fazla alanı etkileyen DRIL, kötü görme prognozu ile ilişkili bulunmuştur.¹¹³ Fotoreseptör tabakasındaki bozulmayı gösteren IS/OS ve ELM bandındaki kırılmalar da görme keskinliği ve diyabetik retinopati şiddeti ile ilişkilidir. Jain ve ark. yaptıkları bir çalışmada ELM ve IS/OS bandındaki bozulma ile serum VEGF ve ICAM-1 seviyeleri korele olarak bulunmuştur. Bu bantlardaki bozulmanın şiddeti ile görme keskinliği ters orantılıdır.¹¹⁴ Sadece OKT ile saptanabilen bir bulgu olan hiperreflektif noktalar(HRN) ise aktive mikrogial hücreler olarak kabul edilmektedir. HRN sayısının artmasının inflamasyonun bir bulgusu olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur.¹¹⁵

Seröz makula dekolmanı(SMD) ve subretinal sıvı mevcudiyetinin, DMÖ’de artmış inflamatuvar yükü gösterdiğini ve bu hastalarda görme artışının sınırlı olabileceğini gösteren

çalışmalar literatürde mevcuttur. ^{116,117} Özdemir ve ark.'ları DMÖ'lü 78 gözün OKT ile incelendiği bir çalışmada SMD sıklığını %31 olarak bildirmişlerdir⁷⁰. Aggarwal ve ark.'ları yaptıkları bir çalışmada SMD ile kistoid tip ödemin ve SMK yüksekliğinin ilişkili olduğunu saptamışlardır.¹¹⁸ Ranibizumab ile yapılan bir çalışmada ise 12 aylık tedavi ile SMD olan grup ile olmayan grup arasında anatomik ve fonksiyonel kazanım yönünden bir fark saptanmamıştır. Yazarlar, SMD grubundaki görme keskinliğinin daha fazla artışı, başlangıç görme keskinliğinin düşük olmasına bağlamışlardır¹¹⁹

Bizim çalışmamızda yapılan ilk vizitte 36 gözde (%28,6) seröz maküla dekolmanı tespit edilmiştir. Seröz maküla dekolmanı olan hastaların başlangıç GK'leri, olmayan gruba göre daha düşük bulunmuştur. ($p=0,002$). SMD'li hastaların başlangıç SMK'ları, olmayan gruba göre daha yüksek bulunmuştur. ($p<0,001$) Ancak SMD olan grup ile olmayan grup arasında final görme keskinliği ve maküla kalınlığı yönünden bir fark saptanmamıştır. Bulgular, SMD olan hastalarda görme kazancının ve SMK'daki azalmanın daha belirgin olacağını destekler niteliktedir. Bu etki, başlangıç görme keskinliğinin düşük olmasına ve başlangıç maküla kalınlığının yüksek olmasına bağlı olabilir.

Vitreoretinal arayüzey bozukluklarının, anti-VEGF tedavisinde başarıyı etkiledikleri bilinmektedir. Bu grup bozukluklara sahip hastaların anatomik ve fonksiyonel olarak daha kötü prognoza sahip oldukları literatürde bildirilmiştir. Kulikov ve ark'larının 105 gözde yaptıkları bir çalışmada VRA bozukluklarının anti-VEGF tedavisine anatomik yanıtı azalttıklarını bildirmişlerdir. ¹²⁰Parodi ve ark. yaptıkları bir çalışmada DMÖ olan olguları OKT tabanlı olarak patogeneze göre sınıflamışlardır. Çalışmaya göre DMÖ tipleri vazojenik, non vazojenik, traksiyonel ve mikst olarak sınıflandırılmıştır.¹²¹ Çalışma sonuçlarına göre vitreoretinal arayüz bozuklukları olan ve vitreoretinal traksiyon olan grup, görme keskinliği en düşük olan grup olarak dikkat çekmektedir.

Bizim çalışmamızda da vitreoretinal arayüz bozukluğu olan grupta final görme keskinliği ortalaması $0,48\pm0,46$ olarak saptanırken, VRA bozukluğu olmayan grupta final görme keskinliği $0,30\pm0,29$ olarak saptandı. Aradaki bu fark VRA bozukluğu olmayan grup lehine istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p=0,027$) Anatomik açıdan bakıldığında da VRA bozukluğu olan grupta başlangıç santral maküla kalınlığı anlamlı derecede fazladır. ($469,66\pm195,91$ vs $375,60\pm144,65$) ($p=0,003$) Tedavi sonrasında anatomik düzleme VRA bozukluğu olan grupta daha az olmaktadır. ($396,93\pm152,95$ vs $284,42\pm88,41$) ($p<0,001$) VRA bozuklukları alt gruplar olarak incelendiğinde ise ERM grubunda istatistiksel anlamlı olarak

diğer gruplara göre daha kötü anatomik ve fonksiyonel sonuçlar izlenmiştir. Ancak bu alt gruplardaki hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel anlamlı olacak sonuçlar elde edilememiştir.

DMÖ'in OKT tabanlı olarak sınıflandırılması ilk kez Otani ve ark. tarafından bildirilmiştir. Bu çalışmada DMÖ 3 alt grupta sınıflandırılmıştır. Süngerimsi kalınlaşma %88, kistoid ödem %47 ve seröz retina dekolmanı %15 oranında tespit edilmiştir. Yazarlar bu patolojilerin aynı hastada birlikte de bulunabileceğini belirtmişlerdir.⁶⁵ OKT teknolojisini gelişmesi ile literatürde çok sayıda OKT tabanlı sınıflama sistemi bildirilmiştir. Bu sınıflandırmalarda maküla kalınlığı, retinal morfolojik değişimler, retinal topografi, vitreoretinal arayüzey bozuklukları ve dış retina katlarındaki değişimler göz önünde bulundurulmuştur.^{66,67,122}

Bizim çalışmamızda OKT'de diffüz şekilde retinal kalınlaşması olan olgular diffüz ödem grubunda, intraretinal kistoid boşluklar ile seyreden olgular kistoid ödem grubunda, iki grup arasında ayrım net olarak ayrım yapılamayanlar ise mikst ödem grubunda incelenmiştir. Özellikle mikst ödem olarak sınıflandırdığımız grupta başlangıç ve final görme keskinlikleri diğer gruplara göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük benzer şekilde başlangıç ve final santral maküla kalınlıkları da istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar ile mikst tip ödem grubuna giren hastaların anatomik ve fonksiyonel yanıtının daha kötü olacağı düşünülmektedir.

Intravitreal ajanlara bağlı gelişebilecek komplikasyonlardan en korkulunu endoftalmidir. Literatürde farklı merkezden ve farklı ajanlar ile yapılan bir meta analizde insidansı %0.056 oranında bildirilmiştir.¹²³ Kullanılan üç anti VEGF ajanı endoftalmi oranları açısından kıyaslayan Rayess ve ark.'nın çalışmasında endoftalmi oranları açısından ajanlar arasında bir fark gösterilmemiştir.¹²⁴ Yakın tarihli benzer bir çalışmada da anti-VEGF ajanlar arasında endoftalmi oranları arasında bir fark saptanamamıştır.¹²⁵ Endoftalmi oranının azaltılmasında genel kabul görmüş olan en önemli etken enjeksiyon öncesi topikal %5 povidon-iyodür uygulamasıdır.¹²⁶ EURETINA tarafından 2018 yılında yayınlanmış olan uzman görüşlerinde intravitreal enjeksiyonlarda uyulması gereken güvenlik önlemleri Tablo 16'da verilmiştir.¹²⁷ Çalışmada yaptığımız enjeksiyonların hepsi ameliyathane ortamında yapılmış olup her hastada antiseptik olarak topikal %5'lik povidon iyodür kullanıldı. Aynı gün bilateral enjeksiyon uygulaması yapılmadı. Tüm enjeksiyonlarda aseptik şekilde steril

eldiven, steril örtü ve yüz maskesi kullanıldı. Psödotakik olgularda limbustan 3,5mm'den, fakik olgularda ise limbustan 4 mm'den 30 G iğne ile enjeksiyon yapıldı.

Konu	Öneriler
Enjeksiyon ortamı	Ameliyathane yada uygun olarak düzenlenmiş oda
Anestezi	Topikal anestezi
Antisepsi	En az 30 sn önce konjonktival keseye %5'lik topikal povidon-iyodür (Allerji durumunda klorheksidin)
Perioperatif antibiyotik	Önerilmemekte.
Pupiller dilatasyon	Net öneri yok. Yeni başlayanlar için enjeksiyon sonrası vasküler perfüzyon kontrolünde önerilebilir.
Glob masajı	Net öneri yok. GİB yüksekliğine duyarlı gözlerde düşünülebilir.
Kapak spekulumu	Steril spekulum önerilmekte.
İğne çapı ve uzunluğu	Sıvı enjeksiyonlarında 30G ve daha ince iğneler kullanılmalı.
Enjeksiyon bölgesi	Limbustan 3,5 mm ile 4mm'den, pars planadan enjeksiyon önerilmekte. Tekrarlayan enjeksiyonlarda enjeksiyon bölgesi değiştirilmeli.
Bilateral enjeksiyon	Her enjeksiyon ayrı bir prosedür olarak ele alınmalı.
Steril eldiven/steril örtü	Eldiven kullanımı önerilmekte. Steril örtü gerekli olmayabilir.
Yüz maskesi kullanımı	Yüz maskesi kullanımı önerilmekte.

Tablo 16: EURETINA 2018 intravitreal enjeksiyonlar ile ilgili uzman görüşleri

Klinik olarak endoftalmi ile karışabilecek bir diğer komplikasyon, steril oküler inflamasyondur. Enjeksiyondan sonraki erken dönemde ortaya çıkabilen bu tablonun sıklığı %0,05 oranında bildirilmiştir.¹²⁸

Bizim çalışmamızda endoftalmi veya steril oküler inflamasyon olgusu izlenmemiştir.

Intravitreal enjeksiyonlara bağlı olarak gelişebilecek diğer komplikasyonlar regmatojen retina dekolmanı¹²⁹, geçici göz içi basıncı artışı¹³⁰, oküler iritasyon ve subkonjonktival hemoraji¹³¹ olarak bildirilmiştir.

Çalışmamızdaki hastalarda yan etki olarak sadece subkonjonktival hemoraji ve oküler iritasyon saptanmıştır. Takip süresi boyunca hiçbir gözde retina dekolmanı izlenmemiştir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda DMÖ tanılı 75 hastanın 127 gözüne toplam 583 doz intravitreal aflibercept enjeksiyonu uygulanmıştır. Takip süresi boyunca hastaların görme keskinliği ölçümleri yapılmış, OKT ile santral maküla kalınlıkları ve diğer OKT bulguları takip edilmiştir.

Bu çalışma ile aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır.

- Takip süresi boyunca aflibercept tedavisi sonrası görme keskinliğinde ve santral maküla kalınlığında anlamlı iyileşme olmuştur.
- Seröz maküla dekolmanı saptanan gözlerin görme keskinliğinin ve santral maküla kalınlığının saptanmayan gözlere göre daha kötü olduğu, tedavi sonrasında ise görme keskinliği ve santral maküla kalınlığı açısından iki grup arasında fark olmadığı izlenmiştir.
- Vitreoretinal arayüzey bozukluğu olan gözlerde, olmayan gözlere göre başlangıç santral maküla kalınlığının daha fazla olduğu , bu gözlerde final görme keskinliğinin ve maküla kalınlığının daha kötü saptandığı izlenmiştir.
- Özellikle ERM saptanan gruptaki hastaların final görme keskinliklerinin, diğer gruplara göre daha kötü olduğu izlenmiştir.

- DMÖ tiplerin arasında en sık olarak kistoid (43,3%) tipte ödemin görüldüğü, daha sonra ise mikst (38,6%) ve diffuz (18,1%) tipte ödem görüldüğü saptanmıştır.
- Özellikle mikst tipte ödem saptanan hastaların görme keskinliklerinin ve santral maküla kalınlıklarının takip süresince diğer gruplara kıyasla daha kötü olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak; aflibercept DMÖ tedavisinde etkili ve güvenilir bir ajandır. Tedavi süresi boyunca görme keskinliğinde artış sağlanırken, maküla kalınlığı azalmaktadır. Ancak vitreoretinal arayüzey bozukluğu ile beraber olan maküla ödeminde tedavi sonrası görsel prognoz daha kötü olmaktadır. Bu grup hastalarda aflibercept tedavisine ek olarak cerrahi tedavi seçenekleri de düşünülebilir.

7.KAYNAKLAR

1. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol.* 2013;28(2):169-180.
2. Oğuz A. The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study: PURE TURKEY. *Turk Kardiyol Dern Arsivi-Archives Turkish Soc Cardiol.* 2018;46(7):613-623.
3. IDF Diabetes Atlas. International Diabetes Foundation IDF Diabetes Atlas. <http://www.diabetesatlas.org/key-messages.html>.
4. Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 148-Week Results from the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology.* 2016;123(11):2376-2385.
5. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic Retinopathy. *N Engl J Med.* 2012;366(13):1227-1239.
6. Ding J, Wong TY. Current Epidemiology of Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema. *Curr Diab Rep.* 2012;12(4):346-354.
7. Zhang X, Saaddine JB, Chou C-F, et al. Prevalence of Diabetic Retinopathy in the United States, 2005-2008. *JAMA.* 2010;304(6):649.
8. Wong TY, Sun J, Kawasaki R, 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):1608-1622.
9. Acan D, Calan M, Er D, et al. The prevalence and systemic risk factors of diabetic macular edema: A cross-sectional study from Turkey. *BMC Ophthalmol.* 2018;18(1):1-8.
10. Group ETDRSR. Photocoagulation for diabetic macular edema : Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report number 1. *Arch Ophthalmol.* 1985;103:1796-1806.

11. Elman MJ, Qin H, Aiello LP, et al. Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema with Prompt versus Deferred Laser Treatment. *Ophthalmology*. 2017;119(11):2312-2318.
12. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015;372(13):1193-1203.
13. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002;25(9):1551-1556.
14. Klein R, Davis MD, Moss SE, Klein BE, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. A comparison of retinopathy in younger and older onset diabetic persons. *Adv Exp Med Biol*. 1985;189:321-335.
15. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 1984;91(12):1464-1474.
16. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol*. 1984;102(4):527-532.
17. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*. 1984;102(4):520-526.
18. Kini MM, Leibowitz HM, Colton T, Nickerson RJ, Ganley J, Dawber TR. Prevalence of senile cataract, diabetic retinopathy, senile macular degeneration, and open-angle glaucoma in the Framingham eye study. *Am J Ophthalmol*. 1978;85(1):28-34.
19. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Linton KLP. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1992;99(1):58-62.
20. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35(3):556-564.

21. Olsen BS, Johannesen J, Sjolie AK, et al. Metabolic control and prevalence of microvascular complications in young Danish patients with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1999;16(1):79-85.
22. Varma R, Bressler NM, Doan Q V., et al. Prevalence of and risk factors for diabetic macular edema in the United States. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(11):1334-1340.
23. Katakami N, Kaneto H, Takahara M, et al. Aldose reductase C-106T gene polymorphism is associated with diabetic retinopathy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;92(3):e57-e60.
24. Kim HW, Ko GJ, Kang YS, et al. Role of the VEGF 936 C/T polymorphism in diabetic microvascular complications in type 2 diabetic patients. *Nephrology.* 2009;14(7):681-688.
25. Beranek M, Kankova K, Benes P, et al. Polymorphism R25P in the gene encoding transforming growth factor-beta (TGF-beta1) is a newly identified risk factor for proliferative diabetic retinopathy. *Am J Med Genet.* 2002;109(4):278-283.
26. Olsen BS, Sjølie AK, Hougaard P, et al. The significance of the prepubertal diabetes duration for the development of retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2004;18(3):160-164.
27. Group TDC, Research CT. Effect of Pregnancy on Microvascular Complications in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care.* 2000;23(8):1084-1091.
28. The Diabetes Control And Complications Trial. The effect of intensive treatment of diabetes on development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes melitus. *N Engl J Med.* 1993;329:977-986.
29. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. Association of ocular disease and mortality in a diabetic population. *Arch Ophthalmol.* 1999;117(11):1487-1495.
30. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ.* 1998;317(7160):703-713.

31. Hammes H-P, Welp R, Kempe H-P, Wagner C, Siegel E, Holl RW. Risk Factors for Retinopathy and DME in Type 2 Diabetes-Results from the German/Austrian DPV Database. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132492.
32. Chew EY. Association of Elevated Serum Lipid Levels With Retinal Hard Exudate in Diabetic Retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(9):1079.
33. Das R, Kerr R, Chakravarthy U, Hogg RE. Dyslipidemia and Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmology*. 2015;122(9):1820-1827.
34. Zhou Y, Zhang Y, Shi K, Wang C. Body mass index and risk of diabetic retinopathy. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(22):e6754.
35. Muhlhauser I. Cigarette smoking and diabetes: an update. *Diabet Med*. 1994;11(4):336-343.
36. Karamanos B, Porta M, Songini M, et al. Different risk factors of microangiopathy in patients with type I diabetes mellitus of short versus long duration. The EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia*. 2000;43(3):348-355.
37. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia*. 2001;44(2):156-163.
38. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care*. 1995;18(2):258-268.
39. Tang J, Kern TS. Inflammation in diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res*. 2011;30(5):343-358.
40. Powell ED, Field RA. Diabetic retinopathy and rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1964;2(7349):17-18.
41. Luttj GA, Cao J, McLeod DS. Relationship of polymorphonuclear leukocytes to capillary dropout in the human diabetic choroid. *Am J Pathol*. 1997;151(3):707-714.
42. McLeod DS, Lefer DJ, Merges C, Luttj GA. Enhanced expression of intracellular

- adhesion molecule-1 and P-selectin in the diabetic human retina and choroid. *Am J Pathol.* 1995;147(3):642-653.
43. Adamis AP. Is diabetic retinopathy an inflammatory disease? *Br J Ophthalmol.* 2002;86(4):363-365.
 44. dell'Omo R, Semeraro F, Bamonte G, Cifariello F, Romano MR, Costagliola C. Vitreous Mediators in Retinal Hypoxic Diseases. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:1-16.
 45. Yoshimura T, Sonoda K-H, Sugahara M, et al. Comprehensive analysis of inflammatory immune mediators in vitreoretinal diseases. Linden R, ed. *PLoS One.* 2009;4(12):e8158.
 46. Suzuki Y, Nakazawa M, Suzuki K, Yamazaki H, Miyagawa Y. Expression profiles of cytokines and chemokines in vitreous fluid in diabetic retinopathy and central retinal vein occlusion. *Jpn J Ophthalmol.* 2011;55(3):256-263.
 47. Orlidge A. Inhibition of capillary endothelial cell growth by pericytes and smooth muscle cells. *J Cell Biol.* 1987;105(3):1455-1462.
 48. Stitt AW, Gardiner TA, Archer DB. Histological and ultrastructural investigation of retinal microaneurysm development in diabetic patients. *Br J Ophthalmol.* 1995;79(4):362-367.
 49. Roy S, Ha J, Trudeau K, Beglova E. Vascular basement membrane thickening in diabetic retinopathy. *Curr Eye Res.* 2010;35(12):1045-1056.
 50. Antonetti DA, Lieth E, Barber AJ, Gardner TW. Molecular Mechanisms of Vascular Permeability in Diabetic Retinopathy. *Semin Ophthalmol.* 1999;14(4):240-248.
 51. Gardner TW. Histamine, ZO-1 and increased blood-retinal barrier permeability in diabetic retinopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1995;93:583-621.
 52. Klaassen I, Van Noorden CJF, Schlingemann RO. Molecular basis of the inner blood-retinal barrier and its breakdown in diabetic macular edema and other pathological conditions. *Prog Retin Eye Res.* 2013;34:19-48.

53. Yamagishi S, Nakamura K, Imaizumi T. Advanced Glycation End Products (AGEs) and Diabetic Vascular Complications. *Curr Diabetes Rev.* 2005;1(1):93-106.
54. Ahmed N. Advanced glycation endproducts—role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;67(1):3-21.
55. Asnaghi V, Gerhardinger C, Hoehn T, Adeboje A, Lorenzi M. A Role for the Polyol Pathway in the Early Neuroretinal Apoptosis and Glial Changes Induced by Diabetes in the Rat. *Diabetes.* 2003;52(2):506-511.
56. Harhaj NS, Felinski EA, Wolpert EB, Sundstrom JM, Gardner TW, Antonetti DA. VEGF Activation of Protein Kinase C Stimulates Occludin Phosphorylation and Contributes to Endothelial Permeability. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2006;47(11):5106.
57. Koya D, King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes.* 1998;47(6):859-866.
58. Kowluru RA, Mishra M. Oxidative stress, mitochondrial damage and diabetic retinopathy. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis.* 2015;1852(11):2474-2483.
59. Giacco F, Brownlee M. Oxidative Stress and Diabetic Complications. Schmidt AM, ed. *Circ Res.* 2010;107(9):1058-1070.
60. Coughlin BA, Feenstra DJ, Mohr S. Müller cells and diabetic retinopathy. *Vision Res.* 2017;139:93-100.
61. Powers M, Greven M, Kleinman R, Nguyen QD, Do D. Recent advances in the management and understanding of diabetic retinopathy. *F1000Research.* 2017;6:2063.
62. Aptel F, Denis P, Rouberol F, Thivolet C. Screening of diabetic retinopathy: Effect of field number and mydriasis on sensitivity and specificity of digital fundus photography. *Diabetes Metab.* 2008;34(3):290-293.
63. Olson JA, Strachan FM, Hipwell JH, et al. A comparative evaluation of digital imaging, retinal photography and optometrist examination in screening for diabetic retinopathy. *Diabet Med.* 2003;20(7):528-534.

64. Fujimoto JG, Pitris C, Boppart SA, Brezinski ME. Optical Coherence Tomography: An Emerging Technology for Biomedical Imaging and Optical Biopsy. *Neoplasia*. 2000;2(1-2):9-25.
65. Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 1999;127(6):688-693.
66. Panozzo G, Parolini B, Gusson E, et al. Diabetic macular edema: an OCT-based classification. *Semin Ophthalmol*. 2004;19(1-2):13-20.
67. Kim BY, Smith SD, Kaiser PK. Optical Coherence Tomographic Patterns of Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(3):405-412.e1.
68. Murakami T, Yoshimura N. Structural Changes in Individual Retinal Layers in Diabetic Macular Edema. *J Diabetes Res*. 2013;2013:1-11.
69. Koleva-Georgieva D, Sivkova N. Assessment of serous macular detachment in eyes with diabetic macular edema by use of spectral-domain optical coherence tomography. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247(11):1461-1469.
70. Ozdemir H, Karacorlu M, Karacorlu S. Serous macular detachment in diabetic cystoid macular oedema. *Acta Ophthalmol Scand*. 2005;83(1):63-66.
71. Wong TY, Aiello LP, Ferris F, et al. Updated 2017 ICO Guidelines for Diabetic Eye Care. *Int Counc Ophthalmol*. 2017.
72. Shi R, Zhao L, Wang F, et al. Effects of lipid-lowering agents on diabetic retinopathy: a Meta-analysis and systematic review. *Int J Ophthalmol*. 2018;11(2):287-295.
73. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1078-1086.e2.
74. Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, et al. A 2-Year Prospective Randomized Controlled Trial of Intravitreal Bevacizumab or Laser Therapy (BOLT) in the Management of Diabetic Macular Edema. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(8):972-979.

75. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis*. 2012;15(2):171-185.
76. Do D V., Nguyen QD, Shah SM, et al. An exploratory study of the safety, tolerability and bioactivity of a single intravitreal injection of vascular endothelial growth factor Trap-Eye in patients with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(2):144-149.
77. Do D V., Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH, et al. The DA VINCI Study: Phase 2 Primary Results of VEGF Trap-Eye in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2011;118(9):1819-1826.
78. Do D V., Nguyen QD, Boyer D, et al. One-year outcomes of the da VINCI study of VEGF trap-eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2012;119(8):1658-1665.
79. Korobelnik J-F, Do D V., Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2247-2254.
80. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do D V., et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2015;122(10):2044-2052.
81. Wykoff CC, Le RT, Khurana RN, et al. Outcomes With As-Needed Aflibercept and Macular Laser Following the Phase III VISTA DME Trial: ENDURANCE 12-Month Extension Study. *Am J Ophthalmol*. 2017;173:56-63.
82. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016;123(6):1351-1359.
83. Elman MJ, Bressler NM, Qin H, et al. Expanded 2-Year Follow-up of Ranibizumab Plus Prompt or Deferred Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):609-614.
84. Lally DR, Shah CP, Heier JS. Vascular endothelial growth factor and diabetic macular edema. *Surv Ophthalmol*. 2016;61(6):759-768.

85. Bahrami B, Hong T, Zhu M, Schlub TE, Chang A. Switching therapy from bevacizumab to aflibercept for the management of persistent diabetic macular edema. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255(6).
86. Lim LS, Ng WY, Mathur R, et al. Conversion to aflibercept for diabetic macular edema unresponsive to ranibizumab or bevacizumab. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:1715-1718.
87. Mira F, Paulo M, Henriques F, Figueira JJ. Switch to Aflibercept in Diabetic Macular Edema Patients Unresponsive to Previous Anti-VEGF Therapy. *J Ophthalmol*. 2017;2017:1-4.
88. Khan Z, Kuriakose RK, Khan M, Chin EK, Almeida DRP. Efficacy of the Intravitreal Sustained-Release Dexamethasone Implant for Diabetic Macular Edema Refractory to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy: Meta-Analysis and Clinical Implications. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2017;48(2):160-166.
89. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et al. Sustained Delivery Fluocinolone Acetonide Vitreous Inserts Provide Benefit for at Least 3 Years in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2012;119(10):2125-2132.
90. Photocoagulation for Diabetic Macular Edema. *Arch Ophthalmol*. 1985;103(12):1796.
91. Stefansson E. The therapeutic effects of retinal laser treatment and vitrectomy. A theory based on oxygen and vascular physiology. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001;79(5):435-440.
92. Fong DS, Strauber SF, Aiello LP, et al. Comparison of the Modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study and Mild Macular Grid Laser Photocoagulation Strategies for Diabetic Macular Edema. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(4):469.
93. K. Luttrull J, Dorin G. Subthreshold Diode Micropulse Laser Photocoagulation (SDM) as Invisible Retinal Phototherapy for Diabetic Macular Edema: A Review. *Curr Diabetes Rev*. 2012;8(4):274-284.
94. Friberg TR, Karatza EC. The Treatment of Macular Disease Using a Micropulsed and Continuous Wave 810-nm Diode Laser. *Ophthalmology*. 1997;104(12):2030-2038.

95. Wessel MM, Nair N, Aaker GD, Ehrlich JR, D'Amico DJ, Kiss S. Peripheral retinal ischaemia, as evaluated by ultra-widefield fluorescein angiography, is associated with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(5):694-698.
96. Xue K, Yang E, Chong NV. Classification of diabetic macular oedema using ultra-widefield angiography and implications for response to anti-VEGF therapy. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(5):559-563.
97. Patel RD, Messner L V, Teitelbaum B, Michel KA, Hariprasad SM. Characterization of Ischemic Index Using Ultra-widefield Fluorescein Angiography in Patients With Focal and Diffuse Recalcitrant Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol*. 2013;155(6):1038-1044.e2.
98. Chin H-S, Park T-S, Moon Y-S, Oh J-H. Difference in clearance of intravitreal triamcinolone acetonide between vitrectomized and nonvitrectomized eyes. *Retina*. 2005;25(5):556-560.
99. Koyanagi Y, Yoshida S, Kobayashi Y, et al. Comparison of the Effectiveness of Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema in Vitrectomized and Nonvitrectomized Eyes. *Ophthalmologica*. 2016;236(2):67-73.
100. Patel AK. Surgical Treatment of Diabetic Macular Edema. *Retin Physician*. 2013;10:16-24.
101. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Writing Committee, Haller JA, Qin H, et al. Vitrectomy outcomes in eyes with diabetic macular edema and vitreomacular traction. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1087-1093.e3.
102. Klein BEK. Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy. *Ophthalmic Epidemiol*. 2007;14(4):179-183.
103. Singh A, Stewart JM. Pathophysiology of Diabetic Macular Edema. *Int Ophthalmol Clin*. 2009;49(2):1-11.
104. Rodriguez M, Storey P, Do D V. Anti-VEGF Therapy for the Management of Diabetic Macular Edema. *Curr Ophthalmol Rep*. 2013;1(3):122-127.

105. Stewart MW. Anti-VEGF Therapy for Diabetic Macular Edema. *Curr Diab Rep.* 2014;14(8):510.
106. Kaiho T, Oshitari T, Tatsumi T, et al. Efficacy of One-Year Treatment with Aflibercept for Diabetic Macular Edema with Practical Protocol. *Biomed Res Int.* 2017;2017:1-6.
107. Schwartz SG, Flynn HW, Scott IU. Emerging drugs for diabetic macular edema. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2014;19(3):397-405.
108. Korobelnik J-F, Kleijnen J, Lang SH, et al. Systematic review and mixed treatment comparison of intravitreal aflibercept with other therapies for diabetic macular edema (DME). *BMC Ophthalmol.* 2015;15(1):52.
109. Schwarzer P, Ebnetter A, Munk M, Wolf S, Zinkernagel MS. One-Year Results of Using a Treat-and-Extend Regimen without a Loading Phase with Anti-VEGF Agents in Patients with Treatment-Naive Diabetic Macular Edema. *Ophthalmologica.* January 2019:1-6.
110. Weiss M, Sim DA, Herold T, et al. Compliance and adherence of patients with diabetic macular edema to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy in daily practice. *Retina.* 2017;38(12):1.
111. Ehlken C, Helms M, Böhringer D, Agostini HT, Stahl A. Association of treatment adherence with real-life VA outcomes in AMD, DME, and BRVO patients. *Clin Ophthalmol.* 2017;Volume 12:13-20.
112. Zur D, Iglicki M, Busch C, et al. OCT Biomarkers as Functional Outcome Predictors in Diabetic Macular Edema Treated with Dexamethasone Implant. *Ophthalmology.* 2018;125(2):267-275.
113. Sun JK, Lin MM, Lammer J, et al. Disorganization of the Retinal Inner Layers as a Predictor of Visual Acuity in Eyes With Center-Involved Diabetic Macular Edema. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(11):1309.
114. Jain A, Saxena S, Khanna VK, Shukla RK, Meyer CH. Status of serum VEGF and ICAM-1 and its association with external limiting membrane and inner segment-outer segment junction disruption in type 2 diabetes mellitus. *Mol Vis.* 2013;19:1760-1768.

115. Vujosevic S, Torresin T, Bini S, et al. Imaging retinal inflammatory biomarkers after intravitreal steroid and anti-VEGF treatment in diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol.* 2017;95(5):464-471.
116. Ercalik NY, Imamoglu S, Turkseven Kumral E, Yenerel NM, Bardak H, Bardak Y. Influence of serous retinal detachment on the outcome of ranibizumab treatment in diabetic macular oedema. *Cutan Ocul Toxicol.* 2018;37(4):324-327.
117. Yenihayat F, Özkan B, Kasap M, et al. Vitreous IL-8 and VEGF levels in diabetic macular edema with or without subretinal fluid. *Int Ophthalmol.* March 2018.
118. Aggarwal K. Correlation of Ocular and Systemic Factors with the Presence of Serous Retinal Detachment in Diabetic Macular Edema. *Adv Ophthalmol Vis Syst.* 2017;7(6).
119. Giocanti-Aurégan A, Hrarat L, Qu LM, et al. Functional and Anatomical Outcomes in Patients With Serous Retinal Detachment in Diabetic Macular Edema Treated With Ranibizumab. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2017;58(2):797.
120. Kulikov A, Sosnovskii S, Berezin R, Maltsev D, Oskanov D, Gribanov N. Vitreoretinal interface abnormalities in diabetic macular edema and effectiveness of anti-VEGF therapy: an optical coherence tomography study. *Clin Ophthalmol.* 2017;Volume 11:1995-2002.
121. Parodi Battaglia M, Iacono P, Cascavilla M, Zucchiatti I, Bandello F. A Pathogenetic Classification of Diabetic Macular Edema. *Ophthalmic Res.* 2018;60(1):23-28.
122. Kang SW, Park CY, Ham D-I. The correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2004;137(2):313-322.
123. Fileta JB, Scott IU, Flynn HW. Meta-Analysis of Infectious Endophthalmitis After Intravitreal Injection of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents. *Ophthalmic Surgery, Lasers Imaging Retin.* 2014;45(2):143-149.
124. Rayess N, Rahimy E, Storey P, et al. Postinjection Endophthalmitis Rates and Characteristics Following Intravitreal Bevacizumab, Ranibizumab, and Aflibercept. *Am J Ophthalmol.* 2016;165:88-93.

125. Forooghian F, Albiani DA, Kirker AW, Merkur AB. Comparison of endophthalmitis rates following intravitreal injection of compounded bevacizumab, ranibizumab, and aflibercept. *Can J Ophthalmol*. 2017;52(6):616-619.
126. Yu CQ, Ta CN. Prevention of postcataract endophthalmitis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012;23(1):19-24.
127. Grzybowski A, Told R, Sacu S, et al. 2018 Update on Intravitreal Injections: Euretina Expert Consensus Recommendations. *Ophthalmologica*. 2018;239(4):181-193.
128. Ghasemi Falavarjani K, Nguyen QD. Adverse events and complications associated with intravitreal injection of anti-VEGF agents: a review of literature. *Eye*. 2013;27(7):787-794.
129. Meyer CH, Michels S, Rodrigues EB, et al. Incidence of rhegmatogenous retinal detachments after intravitreal antivascular endothelial factor injections. *Acta Ophthalmol*. 2011;89(1):70-75.
130. Hoang Q V., Mendonca LS, Della Torre KE, Jung JJ, Tsuang AJ, Freund KB. Effect on Intraocular Pressure in Patients Receiving Unilateral Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Injections. *Ophthalmology*. 2012;119(2):321-326.
131. Ladas ID, Karagiannis DA, Rouvas AA, Kotsolis AI, Liotsou A, Vergados I. Safety of repeat intravitreal injections of bevacizumab versus ranibizumab. *Retina*. 2009;29(3):313-318.

Ek-1:Etik kurul onayı

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Konu: Karar hk.

12.04.2018

Sayı : 989

Sayın Prof.Dr.Nilüfer KOÇAK,

Kurulumuz tarafından 12.04.2018 tarih ve 3937-GOA protokol numaralı 2018/10-14 karar numarası ile görüşülen **“Yeni Tanı Almış Diabetik Maküler Ödem Olgularında İntravitreal Aflibercept Tedavisi Sonuçları”** konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.


Prof.Dr.Banu ÖNVURAL
Başkan

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi Inciraltı 35340 İZMİR-TÜRKİYE
Tel:0 232 4122254 - 0 232 4122258 Faks: 0232 4122243 Elektronik posta:etikkurul@deu.edu.tr

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
AÇIK ADRES	GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
TELEFON	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
FAKS	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	3937-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☒ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Yeni Tanı Almış Diabetik Maküler Ödem Olgularında İntravitreal Afibercept Tedavisi Sonuçları
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr.Nilüfer KOÇAK Göz Hastalıkları A.D.
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐	İngilizce ☒	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2018/10-14	Tarih:12.04.2018
	Prof.Dr.Nüddet KOÇAK'ın sorumlusu olduğu "Yeni Tanı Almış Diyabetik Maküler Ödem Olgularında İntravitreal AntiVEGF Tedavisi Sonuçları" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ		
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu	
ETİK KURUL ÜYELERİ		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Gül ERGÖR (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEÜ Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	Gül Ergör
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEÜ Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	Nejat
Prof.Dr. Mehmet Refik MAS	Geriatri	DEÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	M Refik
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	Müge
Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER	Anesteziyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	S.Özkardeşler
Prof.Dr.Sülen SARIOĞLU	Patoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	Sülen
Prof.Dr.Bilge KARA	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	Bilge Kara
Prof.Dr.Ayhan ABACI	Pedestrik Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	Ayhan Abacı
Doç.Dr.M.Aylin ARICI	Tıbbi Farmakoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEÜ Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E ☐	H ☒	Murat Bektaş
Doç.Dr.Yasemin SOYSAL	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	Yasemin Soysal
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEÜ Tıp Tarihi ve Etik A.D.	Erkek	E ☐	H ☒	Katılmadı
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐	H ☒	S.Özkul