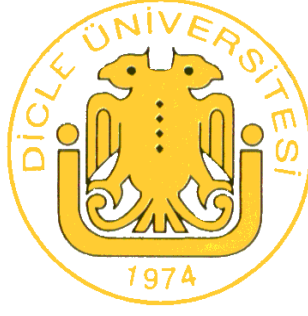




**T. C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİYABETİK MAKÜLA ÖDEMİNDE İNTRAVİTREAL RANİBİZUMAB
ENJEKSİYONUNUN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**(Uzmanlık Tezi)
Dr. Kader YILDIZ**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Alparslan ŞAHİN**

Diyarbakır 2015

İÇİNDEKİLER

İİÇİNDEKİLER-----	1
II KISALTMALAR-----	2
III ÖNSÖZ-----	4
IV ÖZET -----	5
V ABSTRACT -----	6
1.GİRİŞ-----	7
2.GENELBİLGİLER-----	9
2.1. Retina anatomisi -----	9
2.2. Diyabetik retinopati epidemiyolojisi-----	15
2.3. Diyabetik retinopati ve maküla ödeme neden olan risk faktörleri -----	15
2.4. Diyabetik retinopati patogenezi -----	17
2.5. Diyabetik retinopatinin sınıflandırılması-----	20
2.6. Diyabetik makülopati -----	21
2.7. Diyabetik maküla ödeminde tanı yöntemleri -----	24
2.8. Diyabetik maküla ödeminde tedavi -----	26
3.MATERYAL-METOD -----	35
4.BULGULAR -----	37
5.TARTIŞMA -----	41
6.SONUÇLAR -----	45
7.KAYNAKLAR -----	46

KISALTMALAR

ACE	:Anjiotensin dönüştürücü enzim
BM	:Bazal membran
BUN	:Kan üre azotu
DCCT	:Diyabet kontrol ve komplikasyon çalışması
DDS	:Deksametazon implant
DM	:Diyabetes mellitus
DMÖ	:Diyabetik maküla ödemi
DR	:Diyabetik retinopati
ETDRS	:Diyabetik retinopati erken tedavi çalışması
FAZ	:Foveal avasküler zon
FFA	:Fundus florescein anjiografi
FK	:Fotokoagülasyon
GİB	:Göz içi basıncı
GK	:Görme keskinliği
HT	:Hipertansiyon
HbA_{1c}	:Glikolize hemoglobin
İLM	:İç limitan membran
İRMA	:İntraretinal mikrovasküler anomali
İVTA	:İntravitreal triamsinolon
KAMÖ	:Klinik olarak anlamlı maküla ödemi
KMÖ	:Kistoid maküla ödemi
MÖ	:Maküler ödem
LDL	:Düşük dansiteli lipoprotein
LFK	:Lazer fotokoagülasyon
MA	:Mikroanevrizma
MH	:Mikrohemoraji
NPDR	:Nonproliferatif diyabetik retinopati
NVE	:Neovaskülarizasyon
OAD	:Oral antidiyabetik
OKT	:Optik koherens tomografi

OD	:Optik disk
NVD	:Optik disk neovaskularizasyonu
PAN	:Panretinal
PDR	:Proliferatif diyabetik retinopati
PKC	:Protein kinaz C
RPE	:Retina pigment epiteli
RTA	:Retina kalınlık analizatörü
SFK	:Santral fovea kalınlığı
TA	:Triamsinolon
TPA	:Doku plazminojen aktivatörü
TxA₂	:Tromboksan A2
VB	:Venöz boncuklanma
VEGF	:Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VİH	: Vitreus içi hemoraji

<: Küçüktür > : Büyüktür ≤ : Küçük ve eşittir ≥: Büyük ve eşittir
μ : Mikrometre **dl**: Desilitre **st**: Saat **dk**: Dakika
ml: Mililitre **mg**: Miligram **mm**: Milimetre

ÖNSÖZ

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında almış olduğum uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini bizlere aktaran çok değerli hocam; Prof. Dr. İhsan ÇAÇA'ya teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman, gerek eğitimim konusunda gerekse psikolojik anlamda ilgisini ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Alparslan ŞAHİN'e, diğer tüm hocalarıma, beni destekleyen aileme, birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, tüm klinik ve poliklinik hemşirelerine ve personellerine içtenlikle teşekkür ederim.

ÖZET

Amaç:Bu çalışmada diyabetik maküla ödeminde (DMÖ) intravitreal ranibizumab uygulamasının, görme keskinliği (GK), göz içi basıncı (GİB) ve santral fovea kalınlığına (SFK) olan etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Materyal-Metod:Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde Aralık 2012 - Mayıs 2014 tarihleri arasında DMÖ tanısıyla takipleri bulunan ve DMÖ tedavisi için intravitreal 0,5 mg/0,05 ml ranibizumab (Lucentis; Genentech Inc, South San Francisco, CA, US) enjeksiyonu uygulanan hastalar çalışma kapsamına alındı.Olgulara enjeksiyon öncesi Optik Koherens Tomografi (OKT) ile bakıldı. Çekilen fundus floresein anjiyografilerinde makülada ödem saptanan tüm hastalarda, OKT'de SFK en az 300µm ve üzerinde izlendi. Olguların enjeksiyondan sonraki 1. ay,3.ay ve 6. ay kontrolleri yapıp GK, GİB ve OKT ile SFK bakıldı. SFK'sı 300µm ve üzerinde olan olgulara tekrar enjeksiyon uygulandı.

Bulgular:Olguların yaş ortalamaları $59,51 \pm 7,80$ yıl idi.Olguların enjeksiyon öncesi GK ortalama $0,80 \pm 0,59$ logarithm of the minimum angle of resolution (logMAR) idi ve tekrarlayan enjeksiyonlar sonrası 1. aydaki ortalama GK $0,72 \pm 0,53$,3.ay $0,71 \pm 0,47$ ve 6.ay $0,62 \pm 0,34$ logMAR idi ve istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmedi($p=0,072$).Enjeksiyon öncesi SFK ortalamaları $573,06 \pm 126,39\mu m$ idi ve enjeksiyonlar sonrası 1. ay SFK ortalamaları $443,93 \pm 110,74\mu m$, 3.ay SFK ortalamaları $431,55 \pm 110,99\mu m$ ve 6. ay SFK ortalamaları $398,97 \pm 117,01\mu m$ idi ve enjeksiyon öncesine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşüş izlendi ($p=0,001$). Enjeksiyon öncesi GİB $17,14 \pm 3,49$ mmHg idi. Enjeksiyon sonrası 1. aydaki GİB $17,99 \pm 3,54$ mmHg, 3.aydaki GİB $17,46 \pm 3,61$ mmHg ,6.aydakiGİB $17,32 \pm 3,42$ mmHg idi ve enjeksiyon öncesine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı($p=0,36$). Olgularda enjeksiyon sonrası ciddi komplikasyon gözlenmedi.

Sonuçlar:Diyabetik retinopatiye bağlı gelişen DMÖ tedavisinde intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun fovea kalınlığını azaltmasına rağmen GK üzerine olumlu etkisinin olmadığı görüldü.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the effects of intravitreal ranibizumab injection on visual acuity (VA), intraocular pressure (IOP) and central foveal thickness (CFT) in patients with diabetic macular edema (DME).

Materials and Methods: In this study we included 70 eyes of 70 patients who were treated with intravitreal ranibizumab injection (Lucentis; Genentech Inc, South San Francisco, CA, US) with a diagnosis of DME at Dicle University Faculty of Medicine Ophthalmology Clinic between December of 2012 and May 2014. The mean age of the patients was 59.5 ± 7.80 years. Prior to the injections the patients were evaluated for VA, IOP and CFT with optical coherence tomography (OCT). The dose of ranibizumab was 0.5 mg/0.05 ml. At 1st month, 3rd month, 6th month, patients were reevaluated by means of VA, IOP and CFT in every visits. In patients with $CFT \geq 300\mu m$ repeated injections were performed.

Results: Before injection (BI), the mean VA of the patients was 0.80 ± 0.59 logMAR and after injection in the 1st month was 0.72 ± 0.53 logMAR, 3rd month was 0.71 ± 0.47 logMAR, 6th month was 0.62 ± 0.34 logMAR and statistical significant increase was not observed ($p=0.072$).

Before injections the mean CFT was $573.06 \pm 126.39\mu m$ and after injection, 1st month the mean CFT was $443.93 \pm 110.74\mu m$, 3rd month it was $431.55 \pm 110.99\mu m$, 6th month it was $398.97 \pm 117.01\mu m$. When compared to BI, statistically significant decrease was observed ($p<0.001$). Before injection the mean IOP was 17.14 ± 3.49 mmHg and after injection at the 1st IOP was 17.99 ± 3.54 mmHg, 3rd month IOP was 17.46 ± 3.61 mmHg, and at 6th month was 17.32 ± 3.42 mmHg, There was no significant difference with respect to IOP measurements ($p = 0.36$). There were no serious complications in the patients after injections.

Conclusion: Intravitreal ranibizumab injections decreased the foveal thickness, but did not affect the visual acuity in the treatment of DME.

1. GİRİŞ

Diyabetes Mellitus (DM), tüm dünyada en sık rastlanan endokrin hastalık olarak bilinmektedir. Endojen insulinin mutlak veya göreceli yetersizliği, periferik etkisizliği sonucu ortaya çıkar. Kronik hiperglisemi, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluk, kapiller membran değişiklikleri ve hızlanmış aterosklerozis ile seyreden bir sendromdur (1).

DM hastalığının değişik toplumlarda görülme sıklığının %1-2 olduğu belirtilmektedir (3).Diyabetik hastalarda yapılan sonraki araştırmalarda, kornea hassasiyetinde azalma, gözyaşı yapımında azalma, epitelyal keratopati, gecikmiş yara iyileşmesi, kornea epitelinde değişiklikler, katarakt, retinal kapiller iskemik değişiklikler, makula ödemi ve iskemisi, optik nöropati, vitreus hemorajisi, traksiyonel retina dekolmanına kadar uzanabilen birçok patolojiye rastlanmıştır (2). DR ciddiyetinde en iyi belirteç hastalığın süresidir (4). Beş yıldan az süreli tip I DM (İnsülin Bağımlı DM)'de retinopati sıklığı nadirdir, buna karşın 5-10 yıldır tip I DM olanların % 27'sinde, 10 yıldan uzun süredir tip I diyabeti olanların % 71-90'ında diyabetik retinopati mevcutken, 20-30 yıl sonra insidans % 95'e yükselir ve bu hastalarda % 30-50'sinde proliferatif diyabetik retinopati (PDR) gelişir (5).

Diyabete bağlı en sık görme azalması nedeni makülopati olmakla beraber diyabete bağlı makülopatiler içinde en sık GK kaybı nedenini DMÖ oluşturur (37-38). DMÖ tedavisi üzerindeki çalışmalar 1970-1990 yılları arasında laser tedavisi ve aldoz 5 reduktaz inhibitörleri üzerinde yoğunlaşmış olup, son yıllarda intravitreal uygulamalarının diffüz maküla ödemi üzerindeki etkinliği üzerine çalışmalar hızla artmıştır (6). Bu çalışmada diffüz DMÖ'de intravitreal ranibizumab uygulamasının, GK, GİB ve makula kalınlığı üzerine olan etkileri araştırılmıştır.

Diyabetik retinopatili hastaların % 29'unda 20 yıl veya daha uzun süre sonunda maküla ödemi geliştiği gözlenmiştir. Erken Tedavili Diyabetik Retinopati Çalışması'nda (The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS) klinik olarak belirgin maküla ödeminde fokal lazer fotokoagülasyonun (LFK) faydalı olduğu belirtilmiştir (11). Ancak zamanında LFK uygulanan hastaların dahi, % 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. Aynı zamanda, lazer tedavisi uygulanan gözlerin % 24'ünde 36 aylık takip sonrasında maküla merkezini içine alacak şekilde retina kalınlaşması gözlenmiştir. Tüm bunlar DMÖ gelişen gözlerin bir bölümünün LFK tedavisine dirençli olduğunu göstermektedir.

Diffüz maküla ödemi arka retina kapiller yatağının büyük bölümünden yaygın sızıntılar, nadir sert eksüdalar ve kistoid boşlukların oluşumu ile karakterizedir (8).Lee ve Olk (9), grid lazer tedavisi ile diffüz DMÖ vakalarının % 68 ila % 94'ünde iyileşme sağlandığını, GK'nin % 61 vakada stabilize olduğunu bildirmişlerdir. Aynı serideki gözlerin % 24,6'sında GK'nin 3 veya daha fazla sıra gerilediği bildirilmiştir. ETDRS çalışmasında klinik olarak belirgin maküla ödemi vakalarında faydalı olduğu bildirilen LFK tedavisinin diffüz maküla ödemi bulunan gözlerde ancak sınırlı fayda sağladığı başka çalışmalarla kanıtlanmıştır (8,22,40,52). LFK tedavisinin çok sayıda dirençli vakada yarar sağlamadığının anlaşılması ilgiyi alternatif tedavi yöntemlerine yöneltmiştir. Üzerinde durulan yöntemler arasında cerrahi tedavi olarak pars plana vitrektomi, medikal tedavi olarak ise protein kinaz C inhibitörleri, vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) inhibitörü, intravitreal kortikosteroid enjeksiyonu ve yavaş salımlı intravitreal kortikosteroid implantları sayılabilir (43,44,45,46, 53).

2.GENEL BİLGİLER

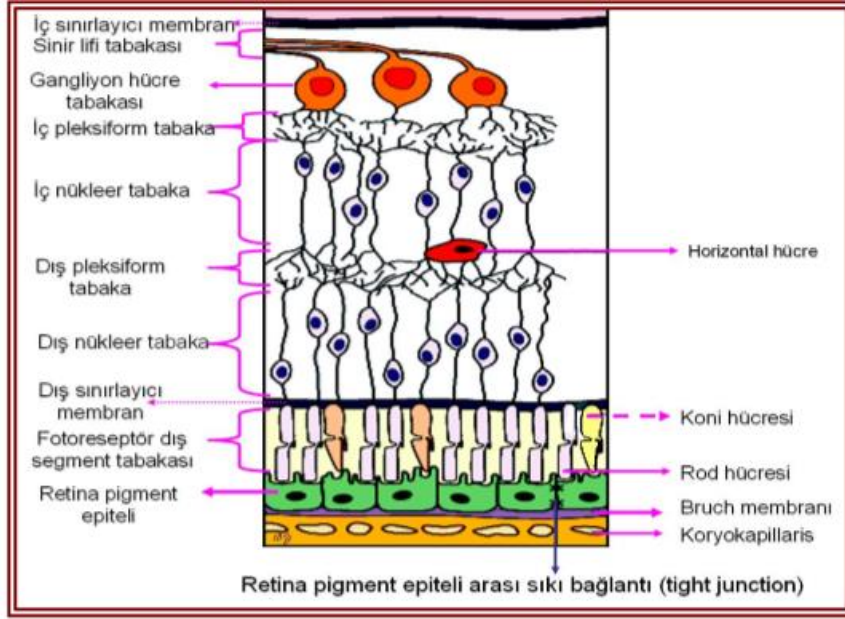
2.1. RETİNA ANATOMİSİ

Retinagözün en iç tabakasıdır venöroektodermden gelişir. Dış retina pigment epiteli (RPE) ve iç nöral retina olmak üzere iki katmanı bulunmaktadır. Bunların arasında potansiyel bir boşluk bulunur. Duyusal tabaka ile RPE arasındaki bu potansiyel fizyolojik boşluğa, "subretinal alan" denir. Duyusal tabaka ve RPE arasında peripapiller bölge ve ora serrata dışında anatomik bir yapışıklık yoktur. Patolojik durumlarda 2 tabaka birbirinden ayrılıp, dekolman oluşabilir. Retina, vorteks venlerinin skleraya girdiği yerde meydana gelen daire ile santral (posterior) ve periferik (anterior) olmak üzere iki kısma ayrılabilir. Anatomik ekvator bu dairenin iki disk çapı önünde yer alır. Bireyin refraktif durumuna bağlı olarak değişmekle birlikte, emetropik erişkin göz retinasında ekvator, ora serratadan temporalde 6,0 mm, nazalde 5,8 mm, üstte 5,1 mm ve altta 4,8 mm geride bulunur. Retina periferde ince olup arka pole doğru kalınlaşır. Periferde yaklaşık 0,1 mm, midperiferde 0,14 mm ve makülanın periferinde 0,23 mm kalınlıktadır. Foveanın merkezinde ince olup yaklaşık 0,1 mm'dir. Optik sinirle birleştiği yer ise en kalın bölgeyi oluşturur.

Retina histolojik olarak incelendiğinde 10 tabakadan oluştuğu görülür. (55)

İçten dışa doğru bu tabakalar şu şekildedir:

- 1-İç limitan membran
- 2-Sinir lifleri tabakası
- 3-Ganglion hücreleri tabakası
- 4-İç pleksiform tabaka
- 5-İç nükleer tabaka
- 6-Dış pleksiform tabaka
- 7-Dış nükleer tabaka
- 8-Dış limitan membran
- 9-Koni ve basiller
- 10-Retina pigment epiteli.



(Resim 1) Retina, RPE ve Koryokapillarisin histolojik olarak yerleşimi

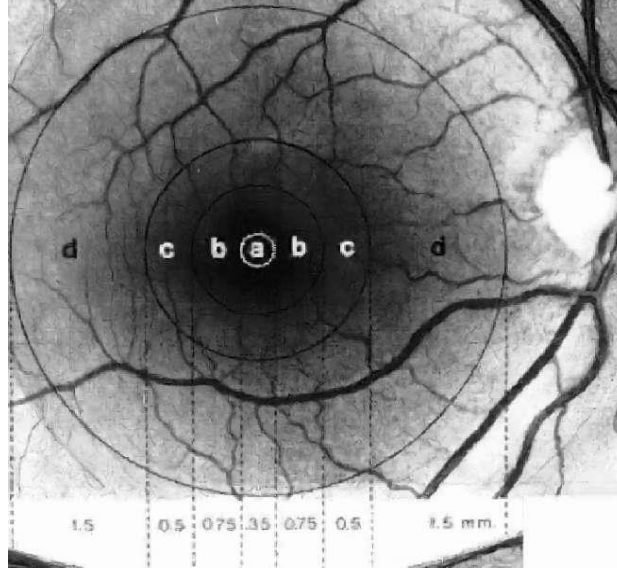
Duyusal retinada 3 adet nükleer ve 3 adet fibriler tabaka bulunmaktadır. Nükleer tabakalar; fotoreseptörlerin nükleuslarını içeren dış nükleer tabaka, bipolar, horizontal, Amakrin ve Müller hücrelerinin nükleuslarını içeren iç nükleer tabaka, ganglion hücrelerinin nükleuslarını içeren ganglion hücreleri tabakasıdır. Fibriler tabakalar; kon ve rodların, bipolar ve horizontal hücrelerle sinaps yaptığı dış pleksiform tabaka, bipolar, amakrin ve ganglion hücrelerinin sinaps yaptığı iç pleksiform tabaka, ganglion hücrelerinin aksonlarının oluşturduğu sinir lifleri tabakasıdır. İnternal limitan membran(ILM), Müller hücrelerinin ayakları çıkıntılarınınca (foot plate) oluşturulan, Müller hücresi bazal membranıdır. Kalınlığı değişkendir. Optik disk yüzeyi, fovea yüzeyi, damarların üzerinde ve vitreus tabanında incedir. Bu noktalarda vitreusa bakan yüzü düzdür, sinir liflerine bakan kısmı pürüzlüdür. Yine bu noktalarda vitreusa olan adezyon sıkıdır.

2.1.1.RETİNANIN TOPOGRAFİK ANATOMİSİ

Retina topografik olarak iki bölümde incelenir: Santral retina (maküla) ve periferik retina.

2.1.1.a. MAKÜLA

Santral retina ya da maküla bölgesi, histolojik olarak gangliyon hücre tabakasında en az iki nükleus tabakası içeren bölge şeklinde tanımlanır. Topografik olarak maküla 4 kısımdan oluşur (Resim 2) (55).



Resim2: Makular Anatomi. foveola (a), fovea(b),parafovea (c), ve perifovea (d)

Fovea:Fovea, santral retinanın iç, yani vitreusa bakan yüzünde hafif bir çöküklük şeklindedir. Fovea, optik sinir başı merkezinin 4,0 mm temporalinde ve 0,8 mm aşağısında yer alır ve yaklaşık 1,5 mm çaplı alandır. Foveanın derinliği değişmekle birlikte, ortalama 0,25 mm'dir. Foveada ikinci ve üçüncü nöronların kenara doğru itilmesine bağlı olarak 22 derecelik bir çukurluk oluşur. Foveada sinir lifleri, ganglion hücreleri ve iç pleksiform tabakaları yoktur. Foveal çukurluğun merkezindeki fotoreseptör katmanında sadece koniler bulunmaktadır ve bu hücreler yüksek GK için özelleşmişlerdir. Fotoreseptör aksonları merkezi 100 mikrometrelik alan dışına çıkmadıkça bipolar hücrelerle sinaps yapmaz. Bu anatomik özelliklerden dolayı ışık saçılımı en aza indirgenmiştir. Rodlar uzun ve ince dış segmentleri ile foveal duvarın eğiminde bulunurlar. Fovea santralindeki rodların olmadığı saha 350-600 mikron çapındadır.

Foveola:Foveola 350µmçaplı ve 150µmkalınlığında bir fovea çukurluğudur. Foveolada yalnız koniler yer alır. Avasküler foveola kapillerlerin oluşturduğu bir halka ile çevrelenir. Bu damarlar iç nükleer tabaka düzeyindedir ve 250-600µmgenişliğindeki avasküler zonu oluştururlar. Foveola merkezinde çapı yaklaşık 150-200µmolan ve en keskin görmeyi sağlayan umbo yer alır.

Parafovea: Parafovea foveayı çevreleyen, 0,5 mm genişliğindeki bölgedir. İç retinatabakasında, özellikle iç nükleer ve ganglion hücre tabakasında belirgin hücre artışı ile karakterizedir. Retinanın bu bölgesinde tabakalar regülerdir. 4-6 tabaka ganglion hücresi, 7-11 tabaka bipolar hücre içerir. Hücreler bu bölgenin periferinde sayı bakımından azalma gösterir.

Perifovea: Perifovea 1,5 mm genişliğindedir ve dış sınırı fovea merkezinden 2,75 mm uzaktadır. Çok sayıda ganglion hücre tabakası ve 6 bipolar hücre tabakası içerir.

2.1.1.b. PERİFERİK RETİNA

Periferik retina yakın perifer ve uzak perifer olarak iki bölge halinde incelenmektedir.

Ekvator: Yakın periferde 1,5 mm genişliğinde perifovea ile ora serrata arasında yeralan yaklaşık 3 mm genişlikteki bölgedir. Vorteks venleri ekvatorunda, saat 1,5,7 ve 11 kadrantları hizasında konumlanmıştır. Gözün çevresi ekvatorunda ortalama 72 mm, ora serratada 60 mm'dir.

Ora serrata: Nöral retinanın sonlandığı, silyer cisim ile retinanın birleştiği yerdir. Ora serratada fotoreseptör yoktur. Burada retina pigment epiteli siliyer cisim epiteline, Bruch's membranı pigment epiteli bazal membranına, Müller hücreleri pigmentsiz epitele, İLM ise pigmentsiz epitelin bazal membranına dönüşür. Genişliği temporalde 2 mm, nazalde 1 mm'dir. Limbustan ora serrataya uzaklığı temporalde 7 mm, nazalde 6 mm'dir. Ora serrata bölgesinde sensoriyel retina, pigment epiteli ile birleşir ve retina altı sıvının pars planaya geçişi engellenir. Retina ora serratada 20-30 adet parmaklı uzantılar vererek testere dişi görünümü oluşturur.

Pars plana: Uzak periferin ikinci kısmı pars plana bölgesi olup, uç perifer bölgesi olarak da tanımlanmaktadır. Pars plana, retinanın ora serratası ile siliyer cismin pars plikatası arasında bulunur. Siliyer cisim pars plikata ve pars plana olarak iki kısımdan oluşur. Pars plikata siliaris, iris kökünden arkaya doğru uzanan yaklaşık 2,5 mm kalınlığındaki bölgedir. Siliyer cismin oblik ve dairesel uzanan kasları ve 70-80 adet siliyer uzantıları bulunur. Pars plana siliaris, globun temporal ve nazal yarılarında farklı genişliklerde çepeçevre uzanan, siliyer cismin ikinci kısmıdır. Nazalde yaklaşık 3 mm, temporalde ise yaklaşık 4,5 mm genişliktedir.

Vitreus: Hacmi 4 cc'dir ve volümüglob hacminin 2/3'ünü oluşturmaktadır. Arka kamara arkasındaki tüm globu dolduran, berrak, şeffaf, jel benzeri bir maddedir. % 99'u sudan oluşur ve özgül ağırlığı 1,0053-1,0089 arasındadır. Ağırlığı yaklaşık 4 gr'dır. Refraktif indeksi 1,334'tür ve hümor aköze benzer. Vitreus hyaluronik asit içeren sıvı fazda ve kollajen benzeri madde içeren katı fazda olabilir. Genç insanlarda vitreusun % 80'i jel, % 20'si sıvı yapıdadır. Yaşlandıkça sıvı vitreusun hacmi % 50'ye ulaşır. Vitreusun iki bölgede çok sıkı yapışıklığı mevcuttur. Önde siliyer cismin pigmentsiz epiteline sıkıca bağlanmıştır. Arkada optik disk

çevresine yapışıkır. Bazı bireylerde makula çevresinde de sıkı bağlantılar bulunabilmektedir. Vitreus ve damarlar arasında da bir miktar bağlantı bulunabilir. Silier proseslere, zonüllere ve 8-9 mm çaplı anüler bir alanda da (Weigert'in hyaloidokapsüler ligamanı) lensin arka yüzüne gevşek olarak yapışıkır. Diğer alanlarda vitreus lens arka kapsülünden Berger alanı adı verilen bir boşlukla ayrılmıştır. Ön hyaloidal yüzey ora serrata anteriorunda vitreal bir kondansasyon gösterir. Ora serrata posteriorunda, vitreus İLM ile optik disk çevresindeki yapışıklığa kadar sıkı temastadır. Buna arka hyaloidal yüzey adı verilir. Vitreus sıkı yapıştığı periferik retina ve ora serratada vitreus bazını oluşturur. Vitreus bazı 2,6 mm genişliğindedir. Ön sınırı ora serratanın 1-2 mm önünde, arka sınır ise 1-4 mm arkasında bulunur. Vitreus korteksi yaklaşık 100µm kalınlıktaır ve ön ve arka hyaloidi içerir. Tüm vitreusu çevreler ve kollajen fibrilleri, hücreler, proteinler ve mukopolisakkaridlerin kondansasyonundan oluşur. Fibrillerin yönleri rastgele dizilmiştir ve kalınlıkları 10 nm kadardır. Retina ve vitreus korteksinin birleşim yerinde, korteksi İLM'den ayıran 40 nm'lik elektrolusen bir boşluk bulunur. İnce fibriller bu alana doğru uzanır. Santral vitreusun yoğunluğu kortikal vitreusa göre daha azdır ve merkezde 1-2 µm ve periferde doğru 2,1- 3,3 µm kalınlıkta olmak üzere fibriller daha gevşek bir organizasyonda bulunurlar.

2.1.2. RETİNANIN KAN DOLAŞIMI

Gözün arteriyel beslenmesi internal karotid arterin ilk dalı olan oftalmik arter tarafından sağlanır. Oftalmik arterden çıkan retina santral arteri, retinanın iç 2/3'ündeki tabakaları besler. Retinanın dış 1/3'ü ise (retina pigment epiteli, fotoreseptörler) koroidden diffüzyonla beslenir. Oftalmik arterin santral retina arterinden sonraki dalları olan kısa ve uzun arka siliyer arterleroptik sinir etrafından globa girerler. Posterior koriokapillaris kısa arka siliyer arterlerden, anterior koriokapillaris ise uzun arka siliyer arterlerden ve ön siliyer arterlerden beslenir. Retinanın venöz drenajı santral retina veniyle sağlanır. Optik sinirden çıkan venöz drenaj direkt olarak kavernöz sinüse ulaşır. Koroidin venöz drenajı ise vorteks venleri ile üst ve alt oftalmik venler aracılığıyla kavernöz sinüste sonlanır.

2.1.2.a. ARTERLER

Retinanın nörosensöriyel katı santral retinal arterden ve varsa siliyoretinal arterden beslenir.

Santral retinal arter:Oftalmik arterin dalı olan santral retinal arter, papilladan 1cm uzaklıkta optik sinir içine girer. Papilla merkezinde ilk önce alt ve üst, sonra da temporal ve nazal dallara ayrılarak retinaya yayılır. Retina yüzeyinde sinir lifleri ve ILM katında seyreder. Retina santral arteri dallanmaları ikiye ayrılma şeklinde olur. Periferiye doğru arterler, arteriyol ve kapillerlere dönüşürler.

Siliyoretinal arter: Koroidden gelen, papilla çevresindeki Zinn arter çemberinden kaynaklanır. Papilla temporal kenarından çıkarak maküla bölgesini sular. Fluoresein anjiyografisinde, retina arterlerinden önce, koroid ile beraber boyanır. Siliyoretinal arter, olguların ancak % 6- 20'sinde bulunur.

2.1.2.b. VENLER

Ora serratada venler, arterlere göre daha perifere kadar giderler. Ekvatordan itibaren arterlerle birlikte seyrederler ve papillada toplanarak santral retinal veni oluştururlar. Arter ve venler sık sık çaprazlaşırlar. Çaprazlaşma bölgelerinde aynı kılıf içinde olduklarından arteriyosklerozda arter veni ezer (Gunn belirtisi). Santral retinal ven, oftalmik vene, sonra da kavernoöz sinüse dökülür. Venlerin çapı arterlere göre daha geniştir. Normalde arter çapının ven çapına oranı 2/3'tür.

2.1.2.c. KAPİLLERLER

Retina arteriyolları ile venülleri arasında kapillerler bulunur. Koriyokapillerlerin duvarlarında geniş pencereler bulunmasına ve geçirgen olmalarına karşılık, retina kapillerlerinin duvarları sızdırmazdır. Retina pigment epiteli dış, retina kapillerleri de iç kan-retina bariyerini oluştururlar. Kapillerlerin bazal zarının içinde, birbirlerine zonula okludenslerle sıkıca yapışık endotel hücreleri, duvarlarında da kasılmalarını sağlayan çizgisiz kas lifleri, perisitler vardır. Normalde perisit hücresi ve endotel hücresi oranı birbirine eşittir. Retina kapillerleri yüzeyel ve derin olmak üzere iki ağ şeklindedirler.

Yüzeyel kapillerler: Retinanın sinir lifleri katındadırlar.

Derin kapillerler: İç nükleer ve dış pleksiform katların birleşme yerindedirler. Derin kapillerler, yüzeyel kapillerlerden kaynaklanırlar ve onlara, dikine gelen kapillerlerle bağlıdırlar. Dış pleksiform kat, retina kapillerleriyle beslenen bölge ile koroidden beslenen katlar arasındadır.

2.1.2.d.LENFATİK DAMARLAR

Retinada lenfatik damar yoktur (10).

2.2.DİYABETİK RETİNOPATİ EPİDEMİYOLOJİSİ

Dünya popülasyonunun yaklaşık % 1,5-2'sinde diyabet mevcuttur. Diyabetik retinopati, diyabetli hastalarda görme kaybının en önemli nedenidir ve diyabetik komplikasyonlara sahip hastaların yaklaşık % 49' unda görülmektedir. Bu oran Amerika Birleşik Devletlerinde % 47, gelişmiş Avrupa ülkelerinde % 39'dur. Diyabetin süresi arttıkça retinopati prevalansı da artmaktadır. Beş yıldan daha az süre ile tip I diyabete sahip hastalarda retinopati prevalansı %17 iken bu oran 15 yıl ve daha fazla diyabetli hastalarda % 97,5'lere varmaktadır. Tip II diyabetli hastalarda ise insülin kullanan grupta retinopati prevalansı 15 yıldan sonra %80'lerin üzerine çıkmaktadır. DR'li hastalarda görülen maküler ödem görme kayıplarının % 50'sinden sorumludur. DMÖ'nün görülme sıklığı hastalığın başlangıç zamanı ve süresi ile korelasyon göstermektedir. 30 yaşından önce (erken başlangıçlı) diyabeti saptanan olgularda 10 yıl sonrasında DMÖ insidansı % 0,05, 30 yaşından sonra (geç başlangıçlı) saptananlarda 3 yıllık takip sonunda Tip I de % 3, Tip II de % 8 olarak izlenmiştir (4).

2.3. DİYABETİK RETİNOPATİ VE MAKÜLA ÖDEMİNE NEDEN OLAN RİSK FAKTÖRLERİ

2.3.1. Diyabetin süresi ve tipi: Diyabetik retinopati ve maküla ödemi gelişimini belirleyen en önemli risk faktörlerinden biridir diyabetin süresidir. Diyabetik retinopati tip I diyabette ilk 10 yılda nadir görülürken, 30 yıldan sonra %32 oranında görülmektedir. Tip II diyabette ise ilk yıllarda % 3 iken, 25 yıldan sonra %28 olarak bildirilmiştir. Ayrıca diyabetin tipi makülopati gelişiminde de önem taşımaktadır. Tip I diyabette %11,2 oranında DMÖ görülürken, tip 2 diyabette %8,4 olarak görüldüğü bildirilmiştir (11).

2.3.2. Glisemik Kontrol: Kan glikoz seviyesi diyabetik retinopati gelişiminde önemli rol oynayan faktörlerden biridir. Uzun süreli kan glikoz seviyesi HbA_{1c} (Glikolize hemoglobin) ile belirlenir. Normal popülasyonda % 4-6 arasında iken diyabetik hastalarda daha yüksek seyreder (12). Klein ve ark.'nın yaptığı çalışmada HbA_{1c} seviyelerinde her %1'lik artış için maküler ödem görülmesinde 1,44 kat rölatif risk artışı olduğu bildirilmiştir (13).

2.3.3. Retinopatinin Evresi: NPDR'de % 3, orta ve ağır NPDR'de %38 oranında maküla ödemi görüldüğü bildirilmiştir (14). Ancak DR'nin evresinden bağımsız olarak da ciddi görme kayıpları gelişmektedir ve buna sebep olarak diyabetik makülopati gösterilmiştir. Maküla ödemi ve maküla iskemisi diyabetik makülopatinin non proliferatif evresindeki görme kayıplarının %80'ninden sorumludur (15).

2.3.4. Hiperlipidemi:Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy(WESDR) ve ETDRS çalışmalarında yüksek kan lipid seviyeleri ve sert eksüda gelişimi arasında doğru orantılı bir ilişki olduğu gösterilmiştir.Total ve LDL kolesterol seviyelerindeki artışın çok sayıda sert eksüda oluşumuna neden olduğu ve bununla beraber maküler ödemin görüldüğü gösterilmiştir (16,17).

2.3.5. Hipertansiyon:Sistemik hipertansiyon DR'de vasküler komplikasyon gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Sistolik hipertansiyon tip I ve tip II diyabetlilerde maküla ödem riskini 3-5 kat artırırken, diyastolik hipertansiyon varlığında yalnızca tip I diyabetlilerde 3 kat risk artışı olduğu bildirilmiştir (11).

2.3.6. Renal Yetmezlik: Proliferatif evreye geçişte ciddi risk faktörüdür. Retinopatili hastaların %30'unda proteinüri, yüksek üre ve kreatinin seviyeleri bulunmaktadır. Üremi optik disk ödemine,yaygın retinal ve maküler ödeme neden olmaktadır. Renal hastalığın tedavisi ile birlikte ödemde azalma görülmüştür (18).

2.3.7. Gebelik:Diyabetik hamilelerde özellikle hipertansiyon ve proteinüri varlığı diyabetik retinopati progresyonunu ve aynı zamanda maküler ödem görülme sıklığını ve şiddetini arttırmaktadır. Genellikle üçüncü trimestirda maküler ödem gerilemekte ancak bazı vakalarda uzun dönemli GK azalmasına sebep olabilmektedir (19).

2.3.8. Anemi:Ciddi anemi ve düşük hematokrit seviyeleri DR' de risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Aneminin tedavisi ile maküladaki sert eksudaların azaldığı gözlenmiştir (15).

2.3.9. Oküler Patolojiler: Katarakt cerrahisinin DMÖ ve DR üzerinde olumsuz etkileri olduğu tespit edilmiştir (21).PKYapılan hastaların %43'ünde maküler ödemde geçici artış görülmüş, tedaviye rağmen bir kısmında maküler ödemin devam ettiği görülmüştür(22). Nd:YAG lazer kapsülotomi maküla ödemi progresyonunu hızlandırmaktadır. Santral veya retinal ven dal tıkanıklıkları DR ve DMÖ'de prognozu kötüleştirmektedir (23).

Optik atrofi, tek taraflı karotis arter tıkanıklığı, miyopi, glokom, geniş koryoretinal skarlı gözlerde diğer göze göre daha az retinopati geliştiği ve varolan retinopatide daha az progresyon saptanmıştır (20).

2.4.DİYABETİK RETİNOPATİ PATOGENEZİ

Diyabetik retinada saptanan biyokimyasal değişiklikler şunlardır;

- Artmış oksidatif stres
- Protein kinaz C aktivasyonu
- Nonenzimatik glikolizasyon
- Polyol yolu
- Artmış nitrik oksit

2.4.1. Diyabetik mikroanjiopatide biyokimyasal mekanizmalar

DR retinal prekapiller arteriyolleri, kapillerleri ve venülleri etkileyen bir mikroanjiyopatidir. DR'ye ilişkin patolojik değişimlerin ortaya çıkmasında rol oynayan başlıca patolojik biyokimyasal mekanizmalar non-enzimatik glikozilasyon, oksidatif stres, sorbitol yolu aktivitesinde artma, miyoinozitol metabolizmasının değişmesi, protein Kinaz C sistemi, hemodinamik anormallikler başlıkları altında açıklanmaktadır.

2.4.1.a. Non-enzimatik glikozilasyon:Uzun süreli hiperglisemide glikoz, proteinlere kimyasal bakımdan nonenzimatik olarak yapışır ve bozulmaya dayanıklı bir takım maddelerin ortaya çıkmasına yol açar. Ketamin ve amadori ürünleri adını verdiğimiz proteinler, bir dizi reaksiyona uğrayarak ileri glikozilasyon (AGE=Advanced Glycosylation Endproducts) ürünlerinin ortaya çıkmasına neden olur. Parçalanmaya dirençli AGE bazal membranda albümin ve IgG birikimine neden olurlar. Non-enzimatik glikozilasyon hipergliseminin yüksekliğine ve devam süresine bağlı olarak gelişen yavaş bir reaksiyondur. Oluşan ara ürünler serbest radikal (kollajen DNA) oluşumunu arttırırlar.

2.4.1.b. Oksidatif stres: Oksidatif stres sonucu ortaya çıkan serbest radikaller, proteinlerin çapraz bağlantılarını etkiler ve farklı aminoasit kalıntılarının ortaya çıkmasına neden olurlar. Sonuçta kanın şekilli elemanlarının aglütinasyon ve agregasyonlarında artış meydana gelir. Mikrotromboz oluşumları görülür.

2.4.1.c. Sorbitol yolu: Glikoz aldoz redüktaz enzimi ile sorbitole, sorbitol ise sorbitol dehidrogenaz yardımıyla fruktoza dönüşmektedir. Glikoz sorbitole dönüşürken NADPH kullanılır. Fazla glikoz varlığında NADPH fazla tüketilir ve miyoinozitol ortaya çıkar. Miyoinozitol ise vasküler disfonksiyona sebep olur. Fazla miktarda glikoz alındığında NADPH fazla miktarda tüketilir ve aşırı sorbitol ortaya çıkar. NADPH'nın aşırı tüketimi ve sorbitol birikimi, sorbitol dehidrogenazı etkisizleştirerek işlemin ikinci kısmını bloke eder ve fruktoza

dönüşümü engellenir. Sonuçta sorbitol daha da artar ve kısır bir döngü oluşur. Bu kısır döngünün sonucunda da aşırı sorbitol ve miyoinozitol birikimi ve NADPH tüketimi aracılığıyla yaygın vasküler disfonksiyon ortaya çıkar (24).

2.4.1.d. Miyoinozitol metabolizmasının değişmesi:Hiperglisemi hücre seviyesinde Na-K pompasının çalışmasını ve Na-K ATPaz enziminin etkisini uzatır. Diyabetiklerde glikoz, miyoinozitolün hem tübuluslardan reabsorbsiyonu hem de hücre içine alınmasını sağlayan Na-K ATPaz enzim transport sistemini yarışmalı olarak inhibe eder. Buna bağlı olarak hücre içi miyoinozitol azalması sorbitol dehidrogenaz enzimini yavaşlatır ve polyol yoluna giren glikozdan fruktoz oluşumu yerine sorbitol miktarı artar. Sorbitol özellikle sinir iletimi ve diğer hücre fonksiyonlarında bozulmaya neden olmaktadır. Normalde sinir hücrelerindeki miyoinozitol konsantrasyonu plazmadakinin yaklaşık 90-100 katıdır ve diyabetik hastalarda bu oranın azaldığı tespit edilmiştir (25).

2.4.1.e. Protein Kinaz C sistemi:Serin-treonin protein kinaz (PKC) ailesinin bir üyesidir. Hücrede uygun stimulustan sonra sitozolden plazma membranına geçerek aktive olur. Büyüme faktörleri, hormonlar ve nörotransmitterlerin sinyal iletiminde önemli rol oynayan bir izoenzimdir. Yüksek glikoz düzeyleri endotel hücrelerinde PKC aktivitesini artırarak hücrelerin albümine geçirgenliğinin artmasına, matriks proteinlerinin sentezinin ve vazodilatatör prostaglandinlerin artmasına neden olmaktadır. PKC aktivasyonu, vasküler permeabilite, kontraktilite, hücresel proliferasyon, bazal membran sentezi, hormon ve sitokinlere cevabı düzenler. Renal mezenkimal hücre kültürlerinde, retinal endotel ve aortik endotelde hiperglisemiye cevap olarak 1-2 diaçilgliserol seviyesi yükselir. Yükselmiş intrasellüler diaçilgliserol düzeyi PKC aktivasyonu ile paralellik göstermektedir. Artmış PKC seviyeleri ise vasküler hücre disfonksiyonlarına yol açar (25-26).

2.4.1.f. Hemodinamik anormallikler:Yüksek hidrostatik basınç sonucu zararlı etkiye sahip moleküllerin, immün komplekslerin ve proteinlerin damar duvarı ve bağ dokusu içine infiltrasyonlarında artış meydana gelir. Bu mekanizmanın bazal membran (BM) kalınlaşmasında rol oynadığı düşünülmektedir (27).

2.4.2. DİYABETİK MİKROANJİOPATİDE PATOGENEZ

Mikroanjyopati gelişimindeki patofizyolojik mekanizmalar

- Perisit kaybı
- Mikroanevrizma oluşumu
- Bazal membran (BM) kalınlaşması
- Endotel hücre proliferasyonu

- Kapiller yatakta fokal kapanmalar
- Vasküler geçirgenlikte artış ve kan-retina bariyerinde bozulma.

Mikroanevrizmalar: Diyabetik retinopatinin klinik olarak saptanan en erken bulgusudur. Oluşumu hakkında 2 tip görüş mevcuttur:

- Endotel hücrelerindeki fokal proliferasyonlar
- Artmış kan akımı ve hidrostatik basınçla beraber perisitlerin kaybolması ve bu bölgelerden kapiller duvarın dışarı doğru balonlaşması.

Vasküler Hücrelerdeki Değişiklikler: Perisit kaybı erken histolojik bulgulardan biridir ve hiperglisemiye bağlı sorbitol yolu aktivasyonu bundan sorumlu tutulmaktadır. Retinal kan akımındaki değişikliklerle beraber kapiller çapta artma, bazal membranda kalınlaşma, endotel hücre proliferasyonu, damar yapısında bozulma, mikroanevrizma oluşumu ve permeabilite artışı görülmektedir.

Kan retina bariyerinde bozulma ve vasküler geçirgenlik.

Kan retina bariyerinde bozulmaya neden olan hücresel değişiklikler.

- Kapiller hücreler arasındaki sıkı bağlantılarda açılma (28)
- Diyabetik mikroanjyopatide kapiller endotel hücre proliferasyonu ile birlikte sitoplazmik fenestrasyonlar gelişir.

Neovaskülarizasyon: DR'de kapiller oklüzyon sonucu gelişen hipoperfüzyona cevap olarak vazoproliferatif faktörler salgınır ve neovaskülarizasyon başlar. Normalde retinanın vasküler yapılarında anjiogenezisi uyaran faktörler denge halindedir. DR mevcudiyetinde retinada gelişen hipoksi sonucunda algılanan VEGF başta olmak üzere birçok vazoproliferatif ajanın arttığı saptanmıştır (18).

2.5. DİYABETİK RETİNOPATİNİN SINIFLANDIRILMASI

Diyabetik retinopati iki ana grup altında sınıflandırılır

- 1-Nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR)
 - 2-Proliferatif diyabetik retinopati (PDR)
- DMÖ NPDR ya da PDR ile beraber bulunabilir.

2.5.1. NONPROLİFERATİF DİYABETİK RETİNOPATİ

2.5.1.a. Hafif NPDR: Arka kutupta en az bir mikroanevrizma bulunmalıdır. Dağınık halde hemoraji ve mikroanevrizmalar vardır. Başka herhangi bir diyabetik lezyon izlenmez, 1 yılda PDR gelişme riski % 5'tir. 5 yılda yüksek riskli PDR gelişme riski % 15'dir (29,30).

2.5.1.b. Orta NPDR:Daha geniş bir alanda hemoraji ve/veya mikroanevrizmalarla karakterizedir. Yumuşak eksüdalar, venöz boncuklanma ve intraretinal mikroanevrizmalar (IRMA) hafif derecede bulunabilir. 1 yılda PDR gelişme riski % 12-27'dir. 5 yılda yüksek riskli PDR gelişme riski % 33'dür. Hafif ve orta dereceli NPDR'li hastalar panretinal lazer tedavisi için uygun adaylar değildir. 6-12 ay aralıklarla güvenle takip edilebilirler. Maküler ödem varlığı hafif veya orta şiddetteki NPDR'de daha sık aralıklarla takibi gerektirir. Eğer klinik olarak anlamlı maküler ödem varsa (KAMÖ) fokal lazer tedavisi önerilir (29,30).

2.5.1.c. Ağır NPDR:Hemorajiler, mikroanevrizmalar, IRMA'lar ve venöz boncuklanmaların şiddetini dikkate alarak aşağıdaki lezyonlardan herhangi birisi ile karakterizedir:

- Dört kadranda hemoraji veya mikroanevrizma
- En az iki kadranda venöz boncuklanma
- En az bir kadranda IRMA

1 yılda PDR gelişme riski % 52'dir. 5 yılda yüksek riskli PDR gelişme riski % 60' tır, 2-4 ay ara ile izlenirler. KAMÖ varlığında LFK yapılır. Klinik olarak anlamlı olmayan maküler ödemde panretinal LFK'ya hazırlık amacıyla fokal LFK yapılabilir (29,30).

Çok ağır NPDR:Ağır NPDR bulgularının en az iki tanesi olmalıdır. Neovaskülarizasyon henüz gelişmemiştir. 1 yılda PDR gelişme riski % 75'dir, 2-3 ay ara ile izlenir. Panretinal LFK düşünülebilir. Maküler ödem (KAMÖ olmasa da), olası panretinal fotokoagülasyon öncesi hazırlık olarak tedavi gerektirebilir. KAMÖ fokal tedavi gerektirir (29,30).

2.5.2. PROLİFERATİF DİYABETİK RETİNOPATİ

Yeni damar oluşumu ve fibröz doku proliferasyonu ile karakterize DR PDR olarak tanımlanır.Yeni damar oluşumuna fibroblastlar ve glial hücrelerin eşlik etmesiyle, fibrogial doku proliferatif retinopatinin predominant komponenti haline gelebilir. Yeni damarlar optik disk yüzeyinden çıkıp direkt vitreus boşluğuna doğru gelişim gösterebilirler veya retinal sirkülasyonun herhangi bir yerinden çıkıp arka vitreus yüzeyinde parsiyel AVD boyunca gelişebilirler. Preretinal veya vitreus hemorajisi olabilir. Proliferatif retinopati ayrıca rubeosis iridis yada iris yüzeyi ve ön kamara açısında yeni damar oluşumlarını da kapsar (30).

Erken PDR:Neovaskülarizasyonlar gelişmiştir. Yüksek riskli PDR bulguları henüz gelişmemiştir. 5 yılda yüksek riskli PDR gelişme riski % 75'tir. Panretinal LFK gerekebilir. Maküler ödem, KAMÖ olmasa bile, panretinal öncesi fokal tedaviden fayda görebilir. Ağır

NPDR, çok ağır NPDR ve erken PDR'li hastalarda, özellikle ağır veya çok ağır NPDR ile beraber yeni damar oluşumu, eleve yeni damarların varlığı yada NVD varlığında erken panretinal lazer tedavisi düşünülebilir (29,30).

Yüksek Riskli PDR:Aşağıdaki bulgulardan en az birinin varlığıyla karakterizedir.

1-NVD _ 1/3-1/2 disk alanı

2-NVD + VİH /Preretinal hemoraji

3-NVE_ 1/2 disk alanı + VİH / Preretinal hemoraji

Panretinal LFK yapılır (30).

2.6.DİYABETİK MAKÜLOPATİ

2.6.1. DİYABETİK MAKÜLER ÖDEM PATOGENEZİ

DMÖ gelişmesinde patofizyolojik olaylar sırasıyla;

- 1- Perisit kaybı
- 2- Mikroanevrizma oluşumu
- 3- Bazal membran kalınlaşması
- 4- Kapiller yatakta kapanma
- 5- Kan-retina bariyer yıkımı
- 6- Vasküler permeabilite artışıdır.

Retina kapillerlerinin hücresel elemanları endotelial hücreler ve perisitler tarafından oluşturulur. Normal sağlıklı damarlarda her bir endotelial hücreye bir adet perisit hücre karşılık gelmektedir.Endotelial hücreler arasındaki sıkı bağlantılar iç kan-retina bariyerini oluştururlar. Perisitler kapillerlerin etrafını sararlar ve damar duvarının desteğini sağlayan hücrelerdir. Diyabetik hastalarda bu perisit hücrelerdeki dejenerasyon ve fonksiyon kaybı sonucu damar duvarında zayıflıklar oluşur (31,32) ve buralardan mikroanevrizmalar gelişir (21,22). Kapiller duvarda endotel hücre proliferasyonu ve bazal membran kalınlaşmasıyla kapiller lümen eritrosit agregasyonu ve trombüs ile tıkanır (31,32). Bu tıkanıklık neticesinde kompensatuar dilatasyon ve kan akım artışı gelişir. Kan-retina bariyeri yıkımı ile dilate kapillerlerden yoğun biçimde mukopolisakkarid ve lipoproteinaz materyal damar dışına çıkar (31,32). Kan-retina bariyeri yıkımı çoğunlukla endotel hücreleri arasındaki bağlantıların yıkımı sonucu olur. Fakat endotel sitoplazmasındaki fenestrasyonlar veya veziküllerdeki aktif transporttaki artış da kaçak

gelişiminde etkili olabilir. Ödem başlangıçta dış pleksiform ve iç nükleer tabakadalokalizedir. Daha sonra iç pleksiform ve sinir lifleri tabakasına lokalize olur.

2.6.2. DİYABETİK MAKÜLER ÖDEM SINIFLAMASI

Maküler ödem 2 başlık altında sınıflandırılabilir.

2.6.2.a. Fokal maküler ödem: Maküla merkezinden itibaren bir disk çapı (1500µm) uzaklıktaki bir alanda herhangi bir retina kalınlaşması ya da sert eksüda oluşumları fokal DMÖ olarak tanımlanır. Başlıca mikroanevrizmalardan ve intraretinal mikrovasküler anomalilerden kaynaklanır; yani iç kan retina bariyerinin yıkılması sonucu oluşur. Etrafındaki ödemsiz retinadan sıklıkla kısmen veya tamamen sert eksüdalarla ayrılmış şekilde görülür. Biyokimyasal olarak sert eksüdalar, plazma orjinli lipoproteinlerden oluşur. Mikroanevrizmalar sert eksüda çemberinin merkezinde yer alır (33,34).

2.6.2.b. Diffüz maküler ödem: Maküla merkezini, yani foveal avasküler zonu (FAZ) da içine alan, iki veya daha fazla disk çapı büyüklükteki retina kalınlaşmaları diffüz DMÖ olarak adlandırılır. Yaygın dilate kapillerlerden diffüz sızıntı sonucu gelişir. Anjiografide retinal damarların genişliğinin arttığı ve interkapiller boşluğun genişlediği görülür. Kapiller oklüzyon sonucunda gelişen hipooksijenizasyonu kompanse etmek amacıyla patent kapillerlerin dilate olduğu ve bunlardan gelişen diffüz kaçakların ödem gelişimine yol açtığı düşünülmektedir. Diffüz kaçak görülen gözlerdeki diffüz ödem çoğunlukla sert eksüdalarla ilişkili değildir. Diffüz maküla ödemli gözlerde sert eksüdalar ya hiç yoktur, ya da çok azdır. Maküler ödemin kendiliğinden düzeldiği hastalarda da eksüdatif kalıntılar oluşmamaktadır. Bu bulgu iç kan-retina bariyerinin diffüz şekilde yıkıldığı hallerde su gibi küçük moleküllerin retinaya sızmalarına karşın, lipoproteinler gibi büyük moleküllerin retinaya sızamadıklarını gösterir. Fokal ödemin tersine anjiografide geç fazlarda floresein göllenmesi şeklinde görülen kistoid boşluklar sık görülür. Bazı hastalarda kistoid ödem görülebilir. Diffüz maküler ödemin diğer bir özelliği bilateral ve simetrik olmaya eğilim göstermesidir. Ayrıca tedavi etmeden izlenen iki gözde de aynı zamanda kaybolup yine aynı zamanda ve simetrik olarak yeniden ödem gelişebilir. Kardiovasküler hastalıklar, nefropati, ciddi hipertansiyon veya preeklamps gibi sistemik hastalıklardan da olumsuz etkilenmektedir. Yapılan deneysel çalışmalarda dış kan-retina bariyerinin de yıkılabildiği ve diffüz maküler ödem gelişmesinde etkili olabileceği gösterilmiştir (35).

Maküler İskemi: Retinal kapillerlerin kapanması diyabetik retinopatinin erken bulgularından biridir. FFA'da FAZ'da genişleme ve düzensizlik şeklinde görülür (36). İskemi ile birlikte dilate olan damarlarda kan akımı artışı sonucu diffüz ödem gelişimi veya var olan ödemde artış görülebilir. Ödem ve iskeminin birlikte görüldüğü gözlerde prognoz daha kötüdür (36).

2.6.3. DİYABETİK MAKÜLER ÖDEMİNİN KLİNİK SINIFLANDIRMASI

Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)'de maküla ödemi klinik olarak anlamsız, tedavi gerektirmeyen ve klinik olarak anlamlı olan, tedavi edilmesigereken, ödem olarak sınıflandırılmıştır (37).

Klinik olarak anlamlı olan ödem (KAMÖ) kriterleri:

- 1-Makula merkezine 500µm mesafede retinal ödem,
- 2-Makula merkezinin 500µm içine uzanan sert eksüda ve bu sert eksüda komşuluğunda retinal kalınlaşma,
- 3-Makula merkezinden 1 disk çapı alan içerisinde 1 disk çapı veya daha büyük retinal kalınlaşma.

Çalışma sonuçlarına göre klinik olarak anlamlı olmayan maküler ödemlerde tedavi etmek için beklenebileceği ve yakın takibin gerekli olduğu bildirilmiştir. KAMÖ'de hastaların erken tedaviden fayda gördüğü ve vakit kaybedilmeden bu hastalara grid LFK'ya başlanması gerektiği belirtilmiştir (37).

2.7.DİYABETİK MAKÜLA ÖDEMİNDE TANI YÖNTEMLERİ

DR ve maküla ödeminde erken tanı, retinopatiye bağlı görme kaybını ve retinopati ilerleyişini azaltmaktadır. Tanı ve takip amacı ile kullanılan yöntemler şunlardır:

- Oftalmoskopi,
- Fundus Floresein Anjiyografisi (FFA),
- Optik Koherens Tomografi (OKT),
- Retina Kalınlık Analizörü (RTA),
- Fundus Fotoğraflama.

2.7.1.OFTALMOSKOPİ

Maküla ödemi tanısında önemli olan makülanın stereoskopik olarak değerlendirilmesidir. Direkt oftalmoskopi yüksek büyütme bir görüntü sağlamasına rağmen stereoskopik görüntü elde edilemediğinden en ideal yöntem biomikroskopik indirekt oftalmoskopidir. Biomikroskopik indirekt oftalmoskopi fundus kontakt lensleri ile (Goldmann, Hruby Lensi) veya 60 D, 78 D, 90 D asferik lenslerle yapılabilir. Bu muayenede maküla ödemi varlığında retina kalınlaşması gözlenir. Retinada ödem geliştikçe retina gri beyaz bir görünüm alır. KAMÖ tanısında GK bir kriter değildir. GK tam olsa bile KAMÖ tanısı konulabilir (38).

2.7.2.FUNDUS FLORESEİN ANJİYOGRAFI (FFA)

Maküla ödeminde tanı, tedavi planlaması ve takibinde en çok kullanılan tanı yöntemlerinden biri olan FFA oldukça yararlı bilgiler sağlar. FFA vasküler sızıntı alanlarını saptamakta kullanılan kalitatif ve fonksiyonel bir görüntüleme sistemidir. DMÖ’de FFA:

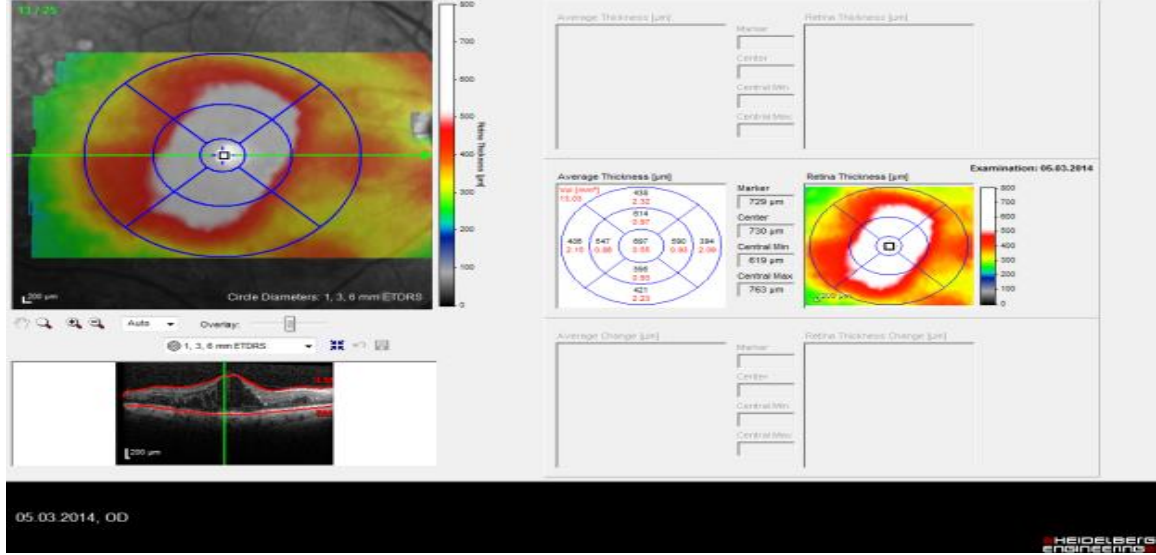
- Fokal, diffüz ve diffüz kistoid floresein sızıntısı,
- Kapiller kayıplar,
- Kapiller dilatasyonlar,
- İskemi gibi patolojiler hakkında bilgi verir.

Normal retinal damarlar floresein moleküllerinin ekstravasküler alana geçişine izin vermezken, anormal vasküler permeabilite olan alanlarda floresein kaçakları görülür. DMÖ’de FFA’da görülebilecek ilk belirti venlerin etrafında gelişen mikroanevrizma divertikülleridir (47). Retinopati ilerledikçe arterler etrafında da divertikül gelişimi ve kapiller yatakta dilatasyon görülür (47). FFA tedavi planlamasında da yardımcı olur ve geç fazlarda çekilen görüntülerle retina kalınlığı ile kaçakların seviyesi ve lokalizasyonu hakkında fikir verir.

2.7.3.OPTİK KOHERENS TOMOGRAFI

Optik Kohrens Tomografi (OKT) retinal kalınlaşmayı objektif ve duyarlı bir şekilde ortaya koyan bir tekniktir. Maküla ödemi tanısı, takibi ve uygulanan tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde son derece başarılıdır. Retinanın iki boyutlu görüntülerini oluşturarak 10µm’lik yüksek çözünürlüklü çapraz kesitlerinin alır ve kalınlık ölçümleri ile niceliksel olarak değerlendirme yapar. DMÖ’deki OKT bulguları preretinal (vitreomaküler traksiyonlar ve epiretinal membranlar), intraretinal (kistoid maküla ödemi, kistoid dejenerasyon, sert eksudalar) ve subretinal (seröz maküla dekolmanı, subretinal fibrozis ve sert eksudalar) olarak 3 ayrı bölümde incelenebilir. DMÖ ile vitreomaküler traksiyon veya epiretinal membranın birlikte oluşu, OKT’de gösterildiği takdirde tedavi yöntemi cerrahidir. Bir başka önemli nokta

ise KMÖ ile kistoid dejenerasyon arasındaki farkın görüntülenebilmesidir. KMÖ uzun sürdüğünde boşluklar arasındaki septalar parçalanmakta ve boşluklar birbiriyle birleşerek kistoid dejenerasyonu oluşturmaktadır.



Resim 3. Kistoid DMÖ olan bir olguda Heidelberg OKT bulguları

2.7.4. RETİNA KALINLIK ANALİZÖRÜ

Retina yüzeyine oblik bir açıyla lazer sliti gönderir ve vitreoretinal, korioretinal yüzeyden yansımaları değerlendirilerek retina kalınlığı hakkında bilgi verir.

2.7.5. FUNDUS FOTOĞRAFLAMA

Renkli fundus fotograflaması için stereoskopik veya non stereoskopik 20-35-45-50-120-130-200 derecelik kameralar kullanılmaktadır. Hastalığın ilerleyişinin takibi ve tedavinin etkinliğini değerlendirmede faydalıdır.

2.8.DİYABETİK MAKÜLA ÖDEMİNDE TEDAVİ

Günümüzde maküler ödem tedavilerinin etkinliğini artırmak için tedavi öncesinde kan glukozu regüle edilmeli, HbA_{1c} seviyesi normale düşürülmelidir. Yoğun sert eksudalarla gelişen eksudatif makülopatilerde kan lipid seviyesini düşürmek progresyonu yavaşlatacağı gibi, bu tedavinin koagülasyon ile kombinasyonu daha iyi sonuçlar vermektedir Diffüz maküler ödemli olgularda gerekli sistemik kontroller sağlanmadan yapılacak LFK tedavisi yeterli olmayabilir.

2.8.1.LAZER FOTOKOAGÜLASYON TEDAVİSİ

Klinik anlamlı maküler ödemde, maküla merkezinin tehdit altında olduğu olgularda ve diffüz maküler ödemde LFK endikasyonu vardır. LFK fokal ve grid olmak üzere iki tipte uygulanır. ETDRS kurallarına göre aşağıda sıralanan lezyonların tedavi edilebilirlik kriterleri vardır:

1. Klinik olarak anlamlı olmayan maküler ödemler tedavi edilmeksizin takip edilir. FAZ merkezine 500µm'den uzak lezyonlarda izleme esnasında maküler ödem artarsa ya da santrale doğru ilerleme olursa LFK yapılır.

2. KAMÖ'de santral tutulum varsa zaman kaybetmeden LFK uygulanır. LFK uygulanmayanlarda 3 yıl içinde 2 sıra görme kaybı oranı % 35-45'tir.

3. Eğer santral tutulum söz konusu değilse LFK kararı aşağıdaki durumlara dikkat edilerek verilmelidir.

a) Lezyon FAZ merkezine 500µm'den uzaksa (FAZ merkezinden 1 disk çapı mesafeye kadar alanda en az bir disk çapında retina kalınlaşması) LFK kararı verilir. Ancak acil değildir.

b) Kalınlaşma FAZ merkezinden 300-500µm mesafede olunca LFK perifoveal kapiller halkayı tahrip etme riski taşır. Bu nedenle, GK 0,5'in altındaysa ve kalan görmeyi tahrip etmeyecekse LFK uygulanır. Aksi halde takip edilir. Takip esnasında, eğer görme daha azalırsa ya da, ödemde artış görülürse LFK kararı verilir.

4. IRMA ve MA'lardan diffüz sızıntı alanları gelişirse,

5. Makülada FAZ dışında kapiller kaybı gösteren alanlar gelişirse, LFK kararı verilir. LFK kararı verilen olgulara fokal (direk), grid veya kombine (fokal+grid) tedavi protokollerinden biri uygulanır (39,41).

Eğer gerekirse skatter LFK, grid LFK ile kombine edilebilir. Eğer yüksek risk karakteri göstermeyen DR, KAMÖ ile birlikte ise grid veya fokal tedavi ile başlamalı, hafta sonra periferik LFK yapılmalıdır. Eğer yüksek risk karakterli DR varsa makülaya LFK uygulanmalı, aynı seansta nazal kadrandan başlayarak periferik tedaviye geçilmelidir. Çünkü periferik tedaviler makülopatiyi şiddetlendirir. İskemiden kaynaklanan makulopatilerin tedavisinde ciddi güçlükler görülür. FFA'da geniş kapiller kayıplarının bulunuşu iskemiyi işaret eder. İskemiden kaynaklanan bir ödem varsa, görme kaybının ne oranda ödemden ne oranda iskemiden kaynaklandığı bilinemez. FAZ çapı 1000µm'yi bulmadıkça bu bölgedeki iskemi görmeyi ileri derecede bozmaz. Bu gibi olgularda LFK uygulanıp uygulanmaması geniş tartışmalara yol açmıştır. Neticede LFK'nın yararlı olacağına karar verilmiştir. Ancak görme prognozunun iyi olmadığı konusunda hastalar uyarılmalıdır.

2.8.1.a.FOKAL LAZER TEDAVİSİ

Fokal lazer tedavisi sızıntı gösteren odakları etkisizleştirir ve endotel replikasyonunu uyarır. Maküla merkezinden itibaren 500-3000µm alan içinde sızıntı gösteren mikroanevrizmalar üzerine 50-100µm çapında spot büyüklüğü ve 0,1 sn süre ile lezyon beyazlaşmaya kadar lazer uygulanır (54). Tedavinin etkisi en erken altı haftada, en geç altı ay içinde ortaya çıkar. ETDRS ile fokal LFK'nın 5 yıl içerisinde orta derecede görme kaybını %50 oranında azalttığı gösterilmiştir (41, 42).

2.8.1.b.GRİD LAZER TEDAVİSİ

Maküla merkezinden 500-3000 µm uzakta olacak şekilde FAZ'ın kenarından 50µm ile başlayıp perifere doğru 200µm ye kadar artan lazer spot büyüklüğü, 0,1sn süre ve birer spot ara ile uygulanır. Fokal sızıntılara da fotokoagulasyon uygulanırsa modifiye grid tedavisi olarak adlandırılır. Tedavinin etkinliği en erken 3 ay sonra değerlendirilmelidir. Grid tedavisi pigment epitelini uyarak RPE pompa aktivitesini ve fagositozu artırır. Ortaya çıkan atrofik alanlar ödemin mekanik olarak emilimini ve oksijenin sağlıklı retina katmanlarına ulaşmasını sağlamaktadır. Uzun süreli maküla ödemi, maküla merkezinde yoğun eksuda plağının olması, ödemin kistoid karakterde oluşu, ağır maküler iskemi ve tedavi öncesi düşük GK lazer tedavisinde prognozu olumsuz etkileyen faktörlerdir.

2.8.2.MEDİKAL TEDAVİ

2.8.2.a.İNTRAVİTREAL STEROİDLER

Kortikosteroidler, araşidonik asit yolu blokajı ile prostoglandinlerin azalmasını ve dolayısıyla damar geçirgenlik faktörünün azalmasını sağlayarak kan-retina bariyerini stabilize etmektedirler. Bu amaçla kullanılan triamsinolon asetonid (TA) enjeksiyonları subtenon 20-40mg ve intravitreal 1-2-4mg dozlarında uygulanmaktadır. İlk olarak 2001'de Jonas tarafından lazere cevapsız DMÖ olan hastalarda etkili sonuçlar alınmıştır (43). Suda çözünen kortizonun 24 saat içinde intraoküler dokulardan elimine olmaktadır. DMÖ' de, kalıcı psödofakik kistoid maküler ödemde, üveitik kistoid maküler ödemde, santal retinal ven oklüzyonu sonrası gelişen kistoid maküler ödemde, eksudatif yaşa bağlı maküla dejeneresansında kullanılmıştır.

İntravitreal triamsinolon asetonidin komplikasyonları

- **GİB artışı:** Steroide bağlı GİB artışı topikal, perioküler, nazal ve sistemik kullanımlarda görülebilmektedir. En sık görülen komplikasyondur.
- **Katarakt:** Katarakt ikinci sıklıkta gelişen komplikasyondur (63).
- **Psödohipopiyon:** İntravitreal triamsinolon asetonidin (İVTA) ön kamaraya migrasyonu sonucu görülen komplikasyondur. En sık psödo fakik ve afakik hastalarda görülür ve enjeksiyondan hemen sonra ortaya çıkması steril vitritis ve endoftalmi tanısından uzaklaştırır. Periferik iridektomisi olan ve fakik gözlerde de görülebilir.
- **Steril Vitritis:** Vitritis ve hipopiyonla seyreden, kültür negatif inflamatuvar bir olaydır. Sadece izlemek yeterlidir. Bu durumu gerçek endoftalmiden ayırmak güçtür. Oranı yaklaşık % 0,87'dir.
- **Endoftalmi:** İVTA sonrası kültür pozitif endoftalmi insidansı % 0,87'dir. GK sonuçları yüz güldürücü değildir.
- **Retinal yırtıklar**

2.8.2.b.VEGF İNHİBİTÖRLERİ

VEGF damar geçirgenliğini histaminden 50.000 kat daha güçlü arttırmaktadır. Tümörleri besleyen kan damarlarının permeabilitesini sağlayan güçlü bir mediatör olduğundan ilk keşfedildiğinde vasküler permeabilite faktörü olarak adlandırılmıştır. Bu faktör güçlü bir *in vitro* endotel hücre büyümesi stimülatörü ve *in vivo* neovaskülarizasyon stimülatörüdür (56). VEGF endotel hücre kültüründe *de novo* kan damarı oluşumunu desteklemesinin yanı sıra endotel hücrelerin proliferasyonu ve migrasyonunu da içeren yeni damar oluşumunda yer alan basamakların çoğunu tetiklemektedir. VEGF gen transkripsiyonu için en önemli uyarıcı hipoksidir (57). Aynı zamanda patolojik anjiogenezde rol alan en önemli mediatördür. Patolojik anjiogenezde yer alan bir hücre tipi olan monositler için güçlü bir kemoatraktandır.

VEGF mikrovasküler endotel hücrelerin kollajen jele doğru göçmesini ve kapiller benzeri yapıların oluşmasını indükler. *In vitro* ortamda serumdan yoksun kalan endotel hücrelerini apoptozisten korur. Bunu fosfatidil inozitol-3/Akt enzim yoluyla sağlar. Aynı zamanda VEGF endotel hücrelerinde Bcl-2, A1, XIAP ve survivin gibi antiapoptotik proteinler salgılar. Ayrıca anjiogenezin, damarların perisitle kaplanmadan önce VEGF'e bağımlı olduğu ancak bu etkinin tümörlerde geçerli olmadığı ileri sürülen tezler arasındadır. Damarlar perisitle

çevrelendikten sonra VEGF'in bu etkisi ortadan kalkar (58) . Endotelial hücreler VEGF için primer hedef olmalarına rağmen nonendotelial hücreler üzerinde de mitojenik etkileri olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. RPE hücreleri, pankreas kanal hücreleri, schwann hücreleri bunlardan bazılarıdır.

VEGF vasküler sızıntıyı arttırmamasından dolayı vasküler permeabilite faktörü olarak da bilinir. Bu etkisi özellikle inflamasyon ve patolojik durumlarda artar. Kılcal damarlarda kalsiyum içe akışını artırır ve sıvı iletimi artar. VEGF hem vasküler permeabilite artışı hem de anjiogenezisteki etkisinde nitrik oksit'in (NO) önemli rolü vardır. Anjiogenezis, damar çapı, kan akış oranı ve vasküler permeabilite NO oranı ile orantılı olarak değişir. Ancak farelerde yapılan çalışmada NO inhibe edildiğinde normal damar gelişiminde herhangi bir aksaklık gelişmemiştir (59). Kapiller permeabilite artışı anjiogenezis için gerekli ve yeterli bir basamaktır. Çünkü permeabilite artışı endotelial hücre proliferasyonu ve migrasyonu için gerekli fibrinin ekstrasvaze olmasını sağlar. Ancak permeabilite artışı mutlak kural olarak anjiogenezi uyarmaz. Nitekim arka plan DRP'de olduğu gibi vasküler sızıntı ve fibrin depozisyonu proliferatif DRP'den yıllar önce başlar. VEGF intravenöz yolla yapıldığında doza bağlı olarak geçici taşikardi, hipotansiyon ve azalmış kardiyak outputa yol açar. Bu etkiler muhtemelen venöz dönüşün endotelial hücre kaynaklı NO salınması sonucu azalmasına bağlıdır. Buna karşılık kanser hastalarında anti-VEGF uygulandığında kan basıncı artar bu da VEGF 'in kan basıncı üzerinde tonik hemostatik bir etkisinin olduğunu göstermektedir(58).

Temelde parakrin etken olarak görev yapan VEGF'in lökositlere bağlandığına ve proinflamatuvar özellik taşıdığına ilişkin yeni kanıtlar elde edilmiştir(60). VEGF reseptörleri, trombositler dahil olmak üzere tüm inflamatuvar hücre alt tiplerinde mevcut ve aktiftir. Yeni elde edilen veriler inflamatuvar hücrelerin kan-retina bariyeri hasarı ve neovaskülarizasyon süreçlerine katıldığına işaret etmektedir. İskeminin indüklediği neovaskülarizasyonunun non-inflamatuvar özellikte olduğu düşünülmekteydi; bununla birlikte inflamatuvar hücrelerin de bu sürece dahil oldukları artık bilinmektedir (61). Tüm izoformlar arasında VEGF165 en fazla proinflamatuvar özellik gösterendir. Bu aynı zamanda patolojik retinal neovaskülarizasyonda tercihli olarak yer alan izoformudur, normal retinal vasküler gelişimde etkili değildir (61). VEGF164 patolojik neovaskülarizasyona ilişkin en özgül izoformdur. VEGF164, hedef alındığında patolojik retinal neovaskülarizasyon baskılanırken, normal damar büyümesi zayıflamaktadır. VEGF164 hücrelerarası adezyon molekülü-1'in indüklenmesiyle lökositlerin neovaskülarizasyon alanlarına adezyonunu ve görev almalarını sağlamaktadır(58). İnflamatuvar hücrelerin patolojik neovaskülarizasyon alanlarına ulaşmaları inhibe edildiğinde yeni damar

gelişimi şiddetle baskılanmaktadır. Bu alanlarda görevli inflamatuvar hücrelerin bazıları endotelial progenitör hücrelere dönüşmektedir. Bu hücreler fiziksel olarak yeni damar yapımına katılabilmektedirler. T lenfositler de görev almakta ve vaskülatürün yeniden şekillendirilmesi yoluyla anjiogenik süreçte düzenleyici rol oynamaktadırlar.

Hipoksik retina hücrelerinin ürettiği tüm faktörler arasında VEGF'in tek endotelial mitojen olduğu düşünülmektedir. VEGF inhibe edilirse mitojenik kapasite ortadan kalkar. Retina iskemik hale getirildiğinde VEGF düzeyleri retinada artar, vitreusta ve aközde yüksek seyreder. Bununda ötesinde, düzeyler patolojik damarların büyümesi ve regresyonu ile uyumlu olarak yükselir ve düşer (62).

VEGF'e ilişkin geçirgenliği indükleyen mekanizmaların maküla ödemi gelişiminin altında yatan neden olduğu bilinmektedir. DRP'de kan-retina bariyeri VEGF inhibisyonu yoluyla korunmaktadır. DMÖ'de vitreusta VEGF düzeyleri belirgin olarak artmıştır. Ayrıca retinal ven tıkanıklığı ve üveite eşlik eden maküla ödeminde de VEGF düzeyleri artmış olabilir. VEGF lökosit aracılı endotel hasarı, fenestra oluşumu, sıkı bağlantıların çözülmesi ve hücreler arası masif sıvı akışı içeren birçok mekanizma aracılığı ile damarlardan sızıntıya yol açmaktadır. Bu mekanizmalar tek başlarına veya kombine bir şekilde ödeme yol açarlar. VEGF inhibisyonu gerçekleştiğinde kan-retina bariyeri tekrar oluşur. Kan-retina bariyeri hasarına yol açacak VEGF maruziyetinin miktarı ve süresi, vasküler geçirgenlik ile tanımlanan bir süreç olan neovaskülarizasyon için geçen süreden azdır.

a.Anti-VEGF Ajanlar

VEGF, ilk kez 1983'te izole edilerek, vasküler permeabilite faktörü olarak tanımlanmıştır. 46kDa homodimer bir glikoproteindir.VEGF; RPE hücreleri, ganglion hücreleri, retinal vasküler yataktaki endotel hücreleri tarafından salgılanan ve *in vivo* anjiogenezisi sağlayan önemli bir faktördür. Dört ana izoformu mevcuttur: VEGF, 121,165,189 ve 206 aminoasitten oluşan 4 peptidlik bir ailedir. DR patogenezinde predominant form VEGF165'tir. Yapılan çalışmalarda deneysel diyabette ve DR'li gözlerde vitreus ve hümör aközde VEGF165 yüksek olarak saptanmıştır. İlk kez 1939'da Ide ve ark. tümör kökenli damarlanma faktöründen bahsetmiş, 1971'de Folkman kanser tedavisinde antianjiogenezis tedavisini öne sürmüştür. 1997'de metastatik kolorektal kanserde klinik çalışmalar başlamış ve 2004'tekolorektal kanser tedavisinde FDA onayı alınmıştır. Antianjiogenetik tedavide bevacizumab (Avastin), ranibizumab (Lucentis), anekortav asetat (Retaane) kullanılmaktadır. VEGF, kapiller kaybından ve/veya mikroanevrizma formasyonundan hipoksiye cevap olarak

üretir. VEGF anjiogenezisin anahtar mediyatörüdür ve iskemik retinada kan-retina bariyerini bozar. Böylelikle VEGF aktivitesinin inhibisyonu PDR'nin önlenmesinde çok önemli bir rol oynayabilir. Halen 3 preparat üzerinde çalışmalar yoğun olarak sürmektedir.

Pegabtanib sodium (Macugen; Eyetech Pharmaceuticals Inc, New York and Pfizer Inc, New York, US). Macugen, ekstrasellüler VEGF 165'e yüksek spesifiklik ve afinite ile bağlanarak aktivitesini inhibe eden pegile edilmiş, değiştirilmiş aptamerdir. Aptamerler; spesifik bir şekilde kıvrılmış olan ve ekstrasellüler hedeflere çok yüksek bir affinite ile bağlanan, antikor şeklinde hareket eden kimyasal olarak sentezlenmiş oligonükleotidlerdir. Bu aptamer 28 baz uzunluğundadır ve vitreus içindeki yarı ömrünü arttıracak 2 tane polietilen glikol grubuna sahiptir. VEGF 165 izoformuna çok yüksek bir affinite ve spesifisite ile bağlanır ve izoformun reseptörlerine bağlanmasını önler. Macugen, neovasküler (yaş) yaşa bağlı maküler dejenerasyon (AMD) tedavisi için endikedir. Macugen, ayrıca DMÖ'de de denenmektedir. 0,3 mg olarak intravitreal olarak uygulanmaktadır. Pegabtanibin faz II klinik çalışmasında 36 hafta takip edilen DMÖ'lü hastalarda sonuçta sham enjeksiyonu uygulanan hastalara göre daha iyi sonuç GK, SFK'da azalma ve ek fotokoagülasyon tedavisine ihtiyaçta azalma tespit edilmiştir (44). Faz III klinik çalışması devam etmektedir.

Ranibizumab (Lucentis; Genentech Inc, South San Francisco, CA, US) Lucentis, VEGF'in bütün izoformları için spesifik bir rekombinan insan monoklonal antikor fragmanıdır. Vitreus yarı ömrü 3,2 gün olup molekül ağırlığının düşük (48.000 D) olması sebebiyle retina katlarına geçebilmektedir. Faz I ve II çalışmalarda 6 ay boyunca ayda 2mg'a kadar dozlarda verilmesi güvenilir ve etkili bulunmuştur. Yapılan tek merkezli pilot çalışmada DMÖ'sü olan 10 gözün 5'ine 0,3 mg, 5'ine 0,5 mg şeklinde üç enjeksiyon uygulanmıştır. Sistemik yan etki saptanmamış, ancak 5 hastada hafif-orta dereceli oküler inflamasyon görülmüştür. 6. ayda görme artışı düşük doz alan grupta ortalama 8,8 harf iken yüksek doz alan grupta ortalama 0,8 harf olarak bulunmuştur. 6. ayda santral retinal kalınlıktaki azalma düşük doz alan grupta 74 µm iken yüksek doz alan grupta 223,4 µm düzeyinde olmuştur. Bu pilot çalışma ile ranibizumab tedavisinin iyi tolere edildiği, GK düzelmesinde ve santral retinal kalınlık azalmasında etkin olduğu görülmüştür. Ancak yüksek doz alan grupta başlangıç GK'nin daha iyi olması ve başlangıç santral retina kalınlığının daha fazla olması nedeniyle iki grup arasındaki fark şüpheli olarak değerlendirilmiştir (48). DMÖ'lü hastalarda yapılan bir pilot çalışmada Lucentis ile tedavi edilen hastalarda GK'de artma ve retinal kalınlıkta azalma tespit edilmiştir (45).

Bevacizumab (Avastin; Genentech, South San Francisco, California, US) Avastin, VEGF'in tüm izoformlarına karşı etkili insan monoklonal antikorudur. Retinanın tüm katlarını geçebilmektedir, ancak %1,9-4,4 oranında tromboemboli riski bulunmaktadır. DRP'de kullanım endikasyonları; maküla ödemi, iris neovaskülarizasyonu, retina ve disk neovaskülarizasyonu, vitrektomi sonrası reprojelasyon ve tekrar kanamadan korunmaktır. Diyabete sekonder iris ve/veya retinal neovaskülarizasyonu bulunan 32 hastanın 45 gözünde yapılan bir çalışmada intravitreal Avastin enjeksiyonu yapılan hastalarda retinal ve iris neovaskülarizasyonunda hızlı gerileme tespit edilmiştir (46). Haritoğlu ve ark. DMÖ'lü 51 göze 1,25 mg bevacizumab içeren 0,05 ml enjeksiyon uygulamışlar ve 6 haftalık izlemde % 29'unda, 12 haftalık izlemde ise % 26'sında en az 3 sıralık görme artışı elde etmişlerdir. Ortalama santral retina kalınlığında GK ile ilişkili anlamlı azalma saptanmıştır. İntravitreal bevacizumab'ın fotokoagülasyon, İVTA, vitrektomi gibi tedavilere cevap vermeyen diffüz DMÖ'sü olan gözlerde faydalı olduğu bildirilmiştir (47).

2.8.3.DİĞER TEDAVİLER

2.8.3.a.Sistemik Faktörlerin Kontrolü

Glisemik Kontrol: Metabolik durumun kontrolü, diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının önlenmesinde mutlak gereklidir. Glisemik kontrolün en önemli göstergelerinden birisi HbA_{1c}'dir. Normal değer %3-6 arasındadır. DCCT10 yıldan kısa süreli diyabetik olan ve çalışma başlangıcında 30 yaşın altında olan 1441 hastada gerçekleştirilmiştir. DCCT'nin sonuçlarına göre, intensif tedavi ile glisemi kontrolü, konvansiyonel tedaviye göre daha başarılı olup, retinopati sıklığını ve şiddetini olumlu yönde etkilemektedir. Nitekim konvansiyonel tedavide HbA_{1c} ortalama %9,1 iken, bu oran intensif tedavide %7,2'dir. Her % 10'luk HbA_{1c} düşüşü retinopatinin ilerleme riskini %35-40 azaltır. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group (UKPDS) ise tip 2 diyabette, sıkı glisemi kontrolünün, yeni tanı almış 5102 hastada, retinopati olasılığını belirgin şekilde azalttığını göstermiştir. UKPDS'de her %1'lik HbA_{1c} düşüşü ile mikrovasküler komplikasyonların % 35 oranında azaldığı ortaya konulmuştur. Amerikan Diyabet Cemiyeti, HbA_{1c}'nin %7'nin altında, açlık kan glukoz düzeyinin de 110 mg/dl'nin altında olmasını önermektedir(49).

Kan Basıncı Kontrolü: DR'nin progresyonunda ve DMÖ insidansında yükselmenin, yüksek diyastolik basınçla ilgili olduğu bilinmektedir(104). Önerilen, kan basıncı düzeyi 130/85 mmHg'nin altıdır. Avrupa'da 354 hastada multisentrik olarak insüline bağlı diyabetik olgularda Lisinopril (ACE inhibitörü) kullanımı ile retinopati ilerlemesi arasındaki

ilişki araştırılmıştır. Hastalar hipertansif olmayıp, %85'i normoalbuminemik, %15'i ise mikroalbuminemiktir. 24 aylık takip sonrası, retinopati progresyonunda %73 oranında risk azalması, proliferatif evreye geçişte %82 oranında risk azalması saptanmıştır. ACE inhibitörlerinin sadece hipertansiyonu kontrol altına alarak mı retinopati üzerinde olumlu etki ettiği, yoksa direkt etkilerinin de olup olmadığı halen belirsizdir (50).

Dislipidemik Kontrol: Özellikle, kötü glisemik kontrolü olan hastalarda total kolesterol, LDL ve trigliserid düzeyleri genellikle artmış, HDL düzeyleri ise düşmüştür. ETDRS çalışmasında (17), total kolesterol seviyesi 240 mg/dl'nin üzerinde olan hastalarda, sert eksuda görülme olasılığı 200 mg/dl'nin altında total kolesterol düzeyi olan hastalara göre 2 kat daha fazladır. Simvastatin gibi lipid düşürücü ajanların retinopati üzerine etkili olabileceği düşünülmektedir.

2.8.3.b. CERRAHİ TEDAVİ

Medikal tedaviye dirençli uzun süren maküler ödem tedavisinde cerrahi tedavi seçenekler arasındadır.

PARS PLANA VİTREKTOMİ (PPV)

- PPV ve arka hyaloidin soyulması
- PPV, arka hyaloid ve İLM soyulması
- PPV ve submaküler sert eksuda rezeksiyonu

Kronik diffüz tip maküla ödemi olan ve grid lazer tedavisine cevap vermeyen gözlerde vitreomaküler bileşkede parlak, gergin ve kalınlaşmış bir arka hyaloid membran saptanırsa vitrektomi ve arka hyaloid membranın soyulma işlemi yapılmalıdır. Arka hyaloidin soyulması ile ilgili değişik çalışmalarda %45'ten %100'e varan görme artış oranları verilmiştir. İLM soyulması ile ilgili çalışmalarda ise %80'e varan oranlar bildirilmiştir. Özellikle kistoid karakterler taşıyan diffüz maküler ödemli olgularda görsel başarı %14 gibi oldukça düşük oranlar bulunmuştur (51).

3. MATERYAL ve METOD

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde Aralık 2011-Mayıs 2014 tarihleri arasında DMÖ tanısıyla takipleri bulunan ve DMÖ tedavisi için intravitreal ranibizumab (Lucentis; Genentech Inc, South San Francisco, CA, US) enjeksiyonu uygulanan hastalar çalışma kapsamına alındı. Fundusmuayenesinde, maküla merkezinde sert eksüda ve bu sert eksüda komşuluğunda retinal kalınlaşma izlenen hastalara FFA yapılarak maküler ödem, diffüz, kistoid ve mikst tip olarak gruplandırıldı. Tüm hastalardan, OKT'de, SFK'sı en az 300 µm ve üzerinde olan ve DMÖ nedeniyle daha önce bir veya daha fazla fokal, grid veya modifiye grid LFK tedavisi uygulanmış veya uygulanmamış olgular çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalara DRP ve hastalıklarının olası seyri ile ilgili bilgi verildi. Gözlerinin tedavi öncesindeki durumu, o ana kadar uygulanan tedavilerin etkinliği ve tedavi seçenekleri anlatıldı. Hastalar intravitreal ranibizumab (Lucentis; Genentech Inc, South San Francisco, CA, US) enjeksiyonu uygulanış biçimi, beklenen etkisi ve olası komplikasyonları hakkında bilgilendirildi ve işlemin gerçekleştirilmesi için hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Panretinal LFK uygulanan hastalara en az 3 ay sonra ilk enjeksiyon yapıldı. Daha önceden mevcut glokom, ERM, intravitreal steroid enjeksiyonu, vitreoretinal cerrahi, oküler travma sonrası cerrahi öyküsü olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalar aylık takiplerinde olası komplikasyonlar yönünden incelendi. (Vitreus hemorajisi, retinal dekolman, endoftalmi, serebrovasküler olaylar, myokard infarktüsü)

Snellen eşeli ile olguların GK'sı değerlendirildi ve istatistik değerlendirmeler için logMAR eşeline çevrildi. GİB, Goldmann aplanasyon tonometresi ile ölçüldü. Ön segment muayeneleri biyomikroskop ile arka segment muayeneleri 90D non-kontakt lens veya Goldmann üç aynalı lensi kullanılarak yapıldı. Her hastaya FFA ve renkli fundus fotoğrafı çekildi. Hastaların anjiyografik muayene ve değerlendirmeleri antekubital venlerden 4ml % 10'luk sodyum floresein intravenöz yolla uygulanıp FFA çekimi Zeiss (Zeiss FF450 fundus kamerayla bağlantılı dijital sistemle; Visupac 2 programıyla) dijital fundus kamera ile yapıldı. Olgulara FFA görüntülerine göre maküler ödem tanısı kondu. Her olguda pupiller dilatasyon sonrası maküler OKT (Heidelberg Spectralis OCT, Germany) incelemesi yapılarak SFK değerlendirildi.

Intravitreal enjeksiyonlar steril koşullar altında proparakain hidroklorid (Alcaine, Alcon, Türkiye) ile topikal anestezi yapıp, göz kapakları % 10'luk povidon-iyodin emdirilmiş steril gazlı bezle sterilizasyonu sağlanıp, steril kapak ekartörü yerleştirildikten sonra, göz yüzeyine %5'lik povidon-iyodin damlatılarak 3 dakika bekletildi. Göz yüzeyi daha sonra steril izotonik solüsyonla yıkandı. Fakik gözlerde limbustan 4mm, psödo fakik gözlerde 3,5mm geriden 30-gauge iğne ile midvitreusa dik olarak girilerek 0,5mg/0,05ml ranibizumab enjekte edildi. Enjeksiyon sonrası, iğne geri çekildikten hemen sonra ilacın veya vitreusun geri sızmasını ve konjonktiva kanamasını önlemek için enjeksiyon noktasına pamuk ile hafifçe, kısa süreli basınç uygulandı. Topikal antibiyotik ve pomad uygulandıktan sonra göze normal kapama uygulandı. Enjeksiyondan 24 saat sonra tüm olguların biomikroskopik ön segment muayeneleri yapıldı ve bulgular kaydedildi. Olgulara ilk gün saat başı, sonraki gün 6 damla/gün olacak şekilde topikal antibiyotik damla tedavisi 1 hafta süre ile verildi. Enjeksiyondan sonrası olguların 1. gün, 1. ay ve sonrasında aylık kontrolleri yapıldı.

Tüm gözlerle birer ay arayla 3 ardışık doz intravitreal 0,5mg/0,05ml ranibizumab enjeksiyonu yapıldı. Her enjeksiyon sonrası aylık GİB, GK, SFK ölçümleri yapıldı. SFK'sı 300µm ve üzerinde olan göze tekrar enjeksiyon önerildi. Klinik değerlendirme ve OKT değerlendirmelerinde doğrulanan DMÖ'ye bağlı GK azalması saptandığı takdirde, yani gerektiğinde, enjeksiyonlara devam edildi. Hastalara, stabil GK sağlanana dek aylık aralıklarla tedavi uygulandı.

Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı özellikleri için ortalama, minimum, maksimum ve SD değerleri kullanıldı. Grupların enjeksiyon öncesi ve sonrası fovea kalınlıkları, görme keskinlikleri, göz içi basınç değerleri arasında farklılığın olup olmadığı 'Wilcoxon Signed Ranks Test' testi ile karşılaştırıldı. Karşılaştırılma sonuçları ilgili tablolarda verildi. İstatistiksel analizler SPSS 16,0 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 olan 44'ü (%62,9) kadın, 26'sı (%37,1) erkek olmak üzere toplam 70 hastanın 70 gözü dahil edildi. 38-75 yaş aralığında olan hastaların yaş ortalaması erkeklerde $57,65 \pm 8,3$ yıl, kadınlarda $61,6 \pm 7,36$ yıl ve genel yaş ortalaması $59,51 \pm 7,8$ yıl olarak tespit edildi (Tablo 1). Hastalara en az 3, en fazla 6 enjeksiyon yapıldı. 5 hastaya 3, 8 hastaya 4, 23 hastaya 5, ve 34 hastaya 6 kez enjeksiyon yapıldı. Enjeksiyon öncesi, 1. ay, 3. ay ve 6. ay takipleri değerlendirilmeye alındı. Ortalama enjeksiyon sayısı $5,23 \pm 0,9$ idi.

Tablo 1. Cinsiyete göre yaş ve hastalık sürelerinin dağılımı

	Erkek (Ort. $\pm$ SS)	Kadın (Ort. $\pm$ SS)	Toplam
Yaş (yıl)	$57,65 \pm 8,3$	$61,6 \pm 7,36$	$59,51 \pm 7,8$
Diyabet süresi (yıl)	$13,96 \pm 3,35$	$16,57 \pm 4,47$	$15,6 \pm 4,2$

Olguların cinsiyete göre yaş ortalamaları karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,140$). Cinsiyete göre hastaların hastalık süreleri karşılaştırıldığında, istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi ($p=0,007$). Hastaların tamamında tip 2 diyabet mevcuttu ve hastalık süresi en az 8, en fazla 28 yıl olmak üzere ortalama $15,6 \pm 4,2$ yıl idi (Tablo 1).

DM'ye eşlik eden diğer sistemik hastalıklara bakıldığında; 41 hastada hipertansiyon, 7 hastada koroner arter hastalığı ve 8 hastada hiperlipidemi mevcuttu (Tablo 2).

Tablo 2. Diyabete eşlik eden diğer sistemik hastalıklar

	n
Eşlik Eden Hastalıklar	
Hiperlipidemi	8
Koroner Arter Hastalığı	7
Hipertansiyon	41

Hipertansiyonu olan hastalarla olmayanlar arasındaki parametreler karşılaştırıldığında yaş dışında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,057$).

Maküla ödemi tipine göre hastaların 18'inde (%25,7) diffüz, 23'ünde (%32,9) kistoid, 29'unda (%41,4) mikst tipte maküla ödemi mevcuttu (Tablo 3). Maküla kalınlıklarındaki azalma ve GK ile tedaviye yanıt değerlendirildiğinde, diffüz ve kistoid maküla ödemi arasında GK açısından ve maküla kalınlıklarındaki azalma açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,064$).

Tablo 3. Hastalarda görülen maküler ödem tiplerinin dağılımı

Ödem tipi	n	%
Diffüz	18	25,7
Kistoid	23	32,9
Mikst	29	41,4
Toplam	70	100

Tablo 4. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi takibinde GK, SFK ve GİB değerleri

	N	GK (LogMar)	SMK (μ m)	GİB (mmHg)
Preoperatif	70	0,80 $\pm$ 0,59	573,06 $\pm$ 126,39	17,14 $\pm$ 4,066
1.ay	70	0,72 $\pm$ 0,53	443,93 $\pm$ 110,74	17,99 $\pm$ 3,541
3.ay	65	0,71 $\pm$ 0,47	431,55 $\pm$ 110,99	17,46 $\pm$ 2,541
6.ay	34	0,62 $\pm$ 0,34	398,97 $\pm$ 117,01	17,32 $\pm$ 1,996
p değeri		0,072	<0,001	0,36

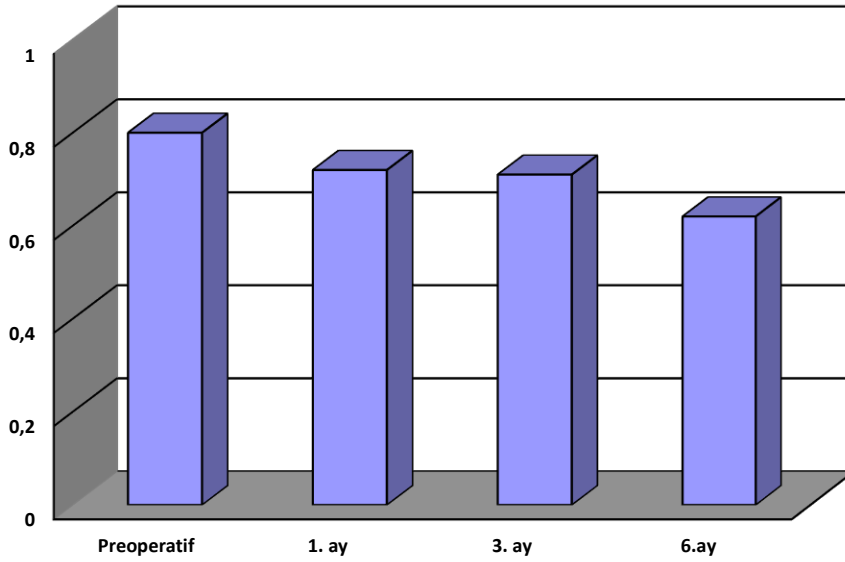
Hastaların enjeksiyon öncesi GK ortalaması 0,80 $\pm$ 0,59 LogMariken, enjeksiyon sonrası 1.ay 0,72 $\pm$ 0,53, 3.ay 0,71 $\pm$ 0,47 ve 6.ay 0,62 $\pm$ 0,34 olarak bulundu. Tüm GK ortalamaları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,072$) (Tablo 5).

Tablo 5. Tedavi öncesi ve sonrasındaki görme keskinlikleri.

	Görme Keskinliği (LogMAR) (Ort. ± SS)	p*
Preoperatif	0,80±0,59	
1. Ay	0,72±0,53	0.072
3.Ay	0,71±0,47	
6. Ay	0,62±0,34	

*Wilcoxon

Grafik 1. Tedavi öncesi ve sonrasındaki GK değişimleri (LogMAR)



Preoperatif GK değerleri 1. ay, 3.ay ve 6.ayGK değerleri ile ikili karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi(p=0,072) (Grafik 1)

Tablo 6. Hastaların preoperatif SFK değerlerinin 1.ay, 3.ay ve 6. aySFK değerleri ile ikili karşılaştırılması

Tedavi zamanı	SFK (μm) (Ort. $\pm$ SS)	P*
Preoperatif (n=70)	573,06 $\pm$ 126,39	<0,0001
1.Ay	443,93 $\pm$ 110,74	
Preoperatif (n=65)	575,04 $\pm$ 126,19	<0,0001
3.Ay	431,55 $\pm$ 110,99	
Preoperatif (n=34)	560,15 $\pm$ 139,27	0,001
6.Ay	398,97 $\pm$ 117,01	

*Wilcoxon testi

Yapılan ikili karşılaştırmalara göre preoperatif SFK'ya göre, tedavi sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay SFK'da azalma saptanmıştır. Ölçülen SFK'larda görülen tüm bu azalmalar istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir ($p<0,001$) (Tablo 6).

Yapılan tüm karşılaştırmalarda enjeksiyonlar sonrası GİB değişimleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,36$) (Tablo 4).

5.TARTIŞMA

Diyabetik maküler ödem, diyabetik retinopati sürecinde GK azalmasının başlıcanedenlerindendir (61). İskemik retina tarafından salınan endojen faktörlerin kan-retina bariyerinin bütünlüğünü etkileyerek, DMÖ'ye neden olduğu düşünülmektedir (11, 12, 23). Bu endojen faktörlerin başında, damar geçirgenliğinde artışa neden olan prostaglandinler gelmektedir. DMÖ'de, vasküler permeabilededeki artışa bağlı olarak intraretinal ve subretinal diffüz maküler sıvı birikimi ile karakterize kistoid değişiklikler izlenmektedir (8). LFK maküla ödeminin neden olduğu görme kaybı riskini %50 azaltmaktadır. ETDRS grubunun çalışma sonuçlarına göre retinadaki fokal vasküler sızdırmalar için fokal LFK önerilmektedir (62). LFK tedavisi ile diffüz DMÖ'de elde edilen sonuçlar, fokal DMÖ'deki sonuçlar kadar başarılı değildir (40,63,64). Lee ve Olk, diffüz DMÖ olan hastalarda grid lazer ile olguların yaklaşık %68 ile %94'ünde ödemde gerileme gözlemişlerdir. Hastaların %61'inde GK'da azalma olmazken % 24,6'sında tedaviye rağmen 3 sıra görme kaybı görülmüştür (52).DMÖ olan hastaların bazılarında LFK'nın yetersiz kalması araştırmacıları intravitreal steroid, anti-VEGF enjeksiyonu, PKC inhibitörleri, kortikosteroid salan intravitreal cihaz implantasyonu, PPV gibi tedavi metodlarını araştırmaya yöneltmiştir (65). VEGF'e ilişkin geçirgenliği indükleyen etkilerin maküla ödemi gelişiminin altında yatan neden olduğu düşünülmekte ve DRP'de, kan retina bariyeri VEGF inhibisyonu yoluyla korunmakta ve hasarı halinde geri dönüşüm sağlanmaktadır (66). VEGF'in indüklediği geçirgenlik artışı VEGF'in varlığını gerektirmektedir ve DMÖ'de vitreusta VEGF düzeylerinin belirgin olarak arttığı gösterilmiştir. VEGF inhibisyonu ya da kesintisi olduğunda, kan-retina bariyerini bir kez daha oluşturmak mümkündür. Kan-retina bariyeri hasarına yol açacak VEGF maruziyetinin miktarı ve süresi, vasküler geçirgenlik ile tanımlanan bir süreç olan neovaskülarizasyon için gerekenden azdır (67). Anti-VEGF'ler lökosit aracılı endotel hasarı, fenestra oluşumu, sıkı bağlantıların çözülmesi ve hücreler arası masif sıvı akışı içeren birçok mekanizmayı bloke ederek, esas olarak vasküler permeabilediği stabilize ederek ödemi azaltırlar. VEGF inhibisyonu gerçekleştiğinde kan retina bariyeri tekrar oluşur (66).VEGF rolünün anlaşılmasıyla oftalmoloji pratiğinde anti-VEGF uygulamaları eksüdatif yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda ve DMÖ tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (44, 45, 52). Bevacizumab ve ranibizumab kullanılan anti-VEGF'lerdir. Bu iki ajanın da endotelial hücre proliferasyonunu belirgin olarak düşürdüğü, retinaya sitotoksik etkileri olmadığı ve biyouyumluluklarının iyi olduğu

görülmüştür (68). Kortikosteroidlerin DMÖ'deki ödemi azaltıcı mekanizmalar arasında retinal VEGF ekspresyonunun baskılanması ve VEGF ile indüklenen lökosit hasarının inhibisyonu sayılabilir (69).

Shimura ve arkadaşlarının bilateral DMÖ nedeniyle takip edilen 14 olgunun bir gözüne 1,25 mg intravitreal bevacizumab enjeksiyonu ve diğer göze de 4 mg triamsinolon enjeksiyonu uygulayıp değerlendirmiş, enjeksiyon sonrası birinci hafta ve 1. ayda iki grupta GK'de istatistiksel olarak anlamlı artış saptamışlar ve TA enjeksiyonu yapılan grupta GK'deki artışın 24 hafta kadar sürdüğünü bildirmişlerdir (70).

Lam ve arkadaşlarının 52 gözde DMÖ nedeniyle intravitreal 1,25 mg bevacizumabı birer ay ara ile üç doz uygulamışlar ve enjeksiyon sonrası takiplerinde birinci hafta dışındaki tüm vizitlerde GK'de istatistiksel olarak anlamlı artış tespit etmişler (71) .

Faghihi ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada 130 DMÖ tanılı olguları üç gruba ayırmışlar birinci gruba 1,25 mg bevacizumab enjeksiyonu, ikinci gruba 2 mg TA enjeksiyonu ve üçüncü gruba da LFK uygulamışlardır. Bevacizumab enjeksiyonu yapılan olgularda tüm vizitlerde GK'de anlamlı artış bulmuşlar ancak 16. haftadaki GK'da artış saptamadıklarını bildirmişlerdir. TA ve bevacizumab gruplarında lazer grubuna göre 6. haftada GK'de daha yüksek artış saptarlarken, 16. haftada GK'nin TA grubunda bevacizumab grubuna göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (72).

On iki ay süren, fazIII, randomize, çift kör, çok merkezli, lazer kontrollü RESTORE çalışmasında, tek başına ya da lazer ile birlikte kullanılan ranibizumab'ın, DMÖ'ye bağlı görme bozukluğu olan hastalarda, tek başına lazerden üstün olup olmadığı değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada toplam 345 hasta ranibizumab 0,5 mg (n =116), ranibizumab 0,5 mg +lazer (n=118) ya da lazer tedavisi (n=111) uygulanmak üzere randomize edilmiştir. Enjeksiyon sonrasında EİDGK, SFK ve FFA ile etkinlik analizi yapılmış sonuçlar karşılaştırılmıştır.

Ranibizumab ve ranibizumab +lazer grubunda, tedavi sonrası ilk değerlendirmeden itibaren (1. ayda) ortalama EİDGK'de hızlı ve klinik açıdan önemli bir düzelme izlenmiş ve 3. aya kadar süren bu düzelme, 12. aydaki son değerlendirme zaman noktasına dek 3. aydaki düzeyini korumuştur. Lazer grubunda, ortalama EİDGK başlangıçtaki düzeye yakın bir değerde stabilize olmuş ve 12. ayda 0,9 harf kazanca ulaşılmıştır.

Sadece lazer (%33,6) ile karşılaştırıldığında ranibizumab alan hastaların anlamlı ölçüde yüksek oranında ≥ 5 EİDGK harf kazancı olmuştur ve benzer şekilde, lazer grubuyla karşılaştırıldığında, ranibizumab ya da ranibizumab + lazer grubundaki hastaların anlamlı

derecede yüksek oranında ≥ 10 ve ≥ 15 EİDGK harf skoru artışı saptanmıştır. Oysalazer grubu ile karşılaştırıldığında her iki ranibizumab grubundaki hastalarındaha düşük bir oranında ≥ 10 ve ≥ 15 harf kaybı olmuştur.

Başlangıçtan 12. aya kadarki ortalama SFK değişimi, lazer grubu (61,3 μm) ile karşılaştırıldığında, ranibizumab (118,7 μm) ve ranibizumab + lazer (128,3 μm) gruplarında anlamlı ölçüde azaldığı görülmüştür.

Bizim çalışmamızda DMÖ'sü olan 70 hastanın 70 gözüne 0,5mg/0,05mlintravitreal ranibizumab enjeksiyonu uyguladık ve olguların enjeksiyon öncesi ve sonrası 1. ay, 3. ay ve 6. aylarda EİDGK, SFK, GİB değerlendirilmiştir.

Çalışmamızın sonucunda preoperatif LogMar GK'ya göre, tedavi sonrası 1.ay ve 3.ay ve 6. Ay GK'da belirgin bir artış saptanmamıştır. GK'da görülen değişikliklerin tüm ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir.

Bu sonuç, kan şekeri regülasyonunun DMÖ tedavisindeki önemi bilindiğinden hastalarımızın kan şekeri regülasyonundaki bozukluktan kaynaklanabileceğini ve GK'ı artışı olmayan olgularda RPE'de sert eksüda plaklarına ve maküler ödeme sekonder gelişen dejeneratif değişikliklerin etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Maküla kalınlıklarındaki azalma ve GK ile tedaviye yanıt değerlendirildiğinde, diffüz ve kistoid maküla ödemi arasında GK açısından ve maküla kalınlıklarındaki azalma açısından anlamlı fark bulunmadı.Bu sonuç literatürde bildirilen bazı çalışmalarla benzerdi (73).Ancak çeşitli çalışmalarda intravitreal bevacizumab,triamsinolon veya fokal lazer tedavisine en iyi cevap veren DMÖ tipinin diffüz retinal kalınlaşma olduğu savunulmuştur (76). Diğer taraftan daha yeni bir çalışmada KMÖ şeklindeki ödemin anti-VEGF tedaviye en iyi cevap veren grup olduğu bildirilmiştir (77).

Yaptığımız ikili karşılaştırmalara göre preoperatif SFK'da, tedavi sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay SFK'larda istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır. İntravitreal ranibizumabın DMÖ'de enjeksiyonu ile SFK'da düşüş beklenen sonuçtur ancak tek enjeksiyon ile yeterli düşüşün olmadığını ve tekrarlayan enjeksiyonlara ihtiyaç olduğunu gördük. Bu daha önceden yapılmış çalışmalar ile benzerlik göstermektedir (77).

Sistemik hipertansiyon DR'de vasküler komplikasyon gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Sistolik hipertansiyon tipI ve tip II diyabetlilerde maküla ödem riskini 3-5 kat artırırken, diyastolik hipertansiyon varlığında yalnızca tip I diyabetlilerde 3 kat risk artışı olduğu bildirilmiştir (11).Çalışmamızdahipertansiyonu olan hastalarla olmayanlar arasındaki parametreler karşılaştırıldığında yaş dışında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

İntravitreal enjeksiyonlar sonrası GİB artışı olası komplikasyonlardandır. İntravitreal TA enjeksiyonu sonrası GİB artışı değişik çalışmalarda %16 ile %68 arasında bulunmuştur (78). Bizim çalışmamızda da daha önceden intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapılan çalışmalara benzer şekilde enjeksiyon sonrası hiçbir olgumuzda istatistiksel olarak anlamlı GİB artışı saptanmadı (47,48,75).

6. SONUÇLAR

DMÖ nedeniyle yapılan intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun GK üzerine etkisi değerlendirildiğinde tekrarlayan enjeksiyonlardan sonra GK üzerinde belirgin bir artış sağlamasa da anatomik düzelme sağladığı görüldü. Enjeksiyon sonrası yapılan FFA'da anti - VEGF'lerin vasküler permeabiliteyi azaltıp, sızıntıda gerileme yaparak maküla ödeminde azalma gerçekleştiği saptandı.

Çalışmamız, tekrarlayan enjeksiyonlar sonucu OKT ile gösterilen,SFK'larda tedavi öncesine göre istatistikselolarak anlamlı oranda azalma görülmesiyle anatomik düzelme sağlanabildiğini göstermektedir ancak GK üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterilememiştir.

Çalışmamızda ranibizumab enjeksiyonu sonrası hiçbir olguda GİB 21 mmHg üzerinde çıkmadı, enjeksiyonların GİB'de anlamlı bir değişiklik yapmadığı görüldü.

Enjeksiyonlardan sonra retinal dekolman,vitreus hemorajisi,ani görme azalması,serebrovasküler hasatalık,miyokard infarktüsü gibi komplikasyonlara rastlanmadı.

Kronik seyirli DMÖ'ye bağlı görme kaybında, intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun getirdiği fonksiyonel ve anatomik iyileşme göz önüne alındığında, bu tedavinin güncelliğini koruyacağı düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Garber AJ. Diabetes Mellitus “internal medicine” Editor: Stein JH Mosby-Year. Book St. Louis, Missouri. 1994;1391-92.
2. Davidson J K. Clinical Diabetes Mellitus, Diabetic Eye Disease. Thime Medica Publishers 1991;427-44.
3. Klein R, Klein B, Moss S, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol 1994;112:1217-28.
4. Klein R, Klein B. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. Diabetes Care 1992;15:1875-91.
5. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic relinopathy: The second report of diabetic retinopathy study findings. Ophthalmology 1978;85:82.
6. Klein R; et al. Diabetes in America 2nd Edition; Chapter 14.
7. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Gr.oup. Arch Ophthalmol 1985;103:1796-806.
8. Bresnick GH. Diabetic maculopathy: a critical review highlighting diffuse macular edema. Ophthalmology 1983;90:1301-17.
9. Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema: long-term visual results. Ophthalmology 1991;98:1594-602.
10. Bengisu Ü. Göz Hastalıkları. Palme Yayıncılık, Ankara, 1989;s:161-166.
11. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy IV. Diabetic Macular Edema. Ophthalmology 1984;91:1464-74.
12. Bayrak Y, Yanyalı A, Özman D, Karaağaç H, Nohutçu A. Risk factors for clinically significant macular edema in patients with diabetic retinopathy. T Klin Oft 2003;12:133-38.
13. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. Association of ocular disease and mortality in a diabetic population. Arch Ophthalmol 1999;117:1487-95.
14. Bresnick GH. Diabetic Macular Edema: a review. Ophthalmology 1986;93:989-97.

15. Atmaca LS, Gündüz K. Diyabetik retinopatinin tedavisi. *J Ophthalmology* 1993;2:29-46.
16. Klein BE, Moss SE, Klein R, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, XIII: relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology* 1991;98:1261-5.
17. Chew EY, Klein ML, Ferris FL, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy: ETDRS Report 22. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1079-84.
18. Miller JW and Damico DJ. Proliferative Diabetic Retinopathy. *Principles and Practice of Ophthalmology* 1985:760-782.
19. Sunness JS. The pregnant woman's eye. *Surv Ophthalmol* 1988;32:219-38.
20. Rand LI, Krolewski AS, Ajalla LM, Warram JH, Baker RS, Maki T. Multiple factors in the prediction of risk of proliferative diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 1985;313:143-8.
21. Jaffe GJ, Burton TC, Khun E, et al. Progression of nonproliferative diabetic retinopathy and visual outcome after extracapsular cataract extraction and intraocular lens implantation. *Am J of Ophthalmol* 1992;114:448-456.
22. McDonald HR, Schatz H. Macular edema following panretinal photocoagulation. *Retina* 1985;5:5-10.
23. Lopes De Faria JM, Jalkh AE, Trempe CI, Mc Meel JW. Diabetic macular edema, Risk factors and concomitants; *Acta Ophthalmol* 1999;77(2):170-5.
24. Özkan Ş, Akar S. Diyabetik retinopati. İstanbul: Türk Oftalmoloji Derneği 2000;s:11-5.
25. Yenigün M. Diyabetik mikroangiopati ve diyabetik makroangiopati. Her yönüyle diyabetes mellitus kitabından. Editör: Yenigün M: Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 2001;s:315-75.
26. Brownlee M, and Cerami A. The biochemistry of the complications of diabetes mellitus. *Annu Rev Biochem* 1981;50:385-432.
27. Unger RH, Foster DV. Diabetes Mellitus. In: Wilson JD, Foster DV, Kronenberg HM, Larsen PD(ed). *Williams Textbook of Endocrinology*. USA W: B: Saunders Company 1998;21:1014-24.
28. Wallow IHL, Engerman RL. Permeability and patency of retinal blood vessels in experimental diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977;16:447-60.

29. Aiello LM: Diagnosis, management and treatment of nonproliferative diabetic retinopathy and macular edema. In Albert DM and Jakobiec FA. ed. Principles and Practice of Ophthalmology, WB. Saunders Company 1994:747-760
30. Guillermo A-U, Ariadna S-L. Diabetik Retinopati. Agarwal S, Agarwal Athiya, Apple D J, Buratto L, Alio J L, Pandey S K, Agarwal Amar. Textbook of Ophthalmology. Volume 4. Retina and Vitreous, Systemic Diseases, Miscellaneous. New Delhi 2002;4:2560-80.
31. Ashton N. Studies of the retinal capillaries in relation to diabetic and other retinopathies. Br J Ophthalmol 1963;47:521–38.
32. Cogan DG, Toussaint D, Kuwabara T. Retinal vascular patterns. Arch Ophthalmol 1961;66:100–12.
33. Begg IS, Rootman J. Clinico-pathological study of an organized plaque in exudative diabetic maculopathy. Can J Ophthalmol 1976;11:197-202.
34. Sigurdsson R, Begg IS. Organised macular plaques in exudative diabetic maculopathy. Br J Ophthalmol 1980;64:392-97.
35. Tso, MOM, Cunha-Vaz, JGF, Shih CY, Jones CW. A clinico-pathological study of blood-retinal barrier in experimental diabetes. Invest Ophthalmol Vis Sci 1979;18:169.
36. Bresnick GH, Condit R, Syrjala S, Patla M et al. Abnormalities of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol 1984;103:1317-24.
37. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Report Number 1 Photocoagulation for diabetic macular edema Arch Ophtalmol 1985;103:1796-806
38. ETDRS Research Group: Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema: Relationship of treatment effect to fluorescein angiography and other retinal characteristics at baseline. ETDRS Report Number 19. Arch Ophthalmol 1995;113:1144-55.
39. Klein BE, Klein R and Moss SE. Is serum cholesterol associated with progression of diabetic retinopathy or macular edema in persons with younger onset diabetes of long duration. Am J Ophthalmol 1999;128(8):652-4.
40. Browning DJ, Zhang Z, Benfield J.M and Scott AO. The effect of patient characteristics on response to focal laser treatment for diabetic macular edema. Ophthalmology 1997;104 (3):466-72.

41. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Early photocoagulation for diabetic retinopathy: ETDRS Report No 9. *Ophthalmology* 1987;94:761-74.
42. Ai E. Current management of diabetic retinopathy. *West J Med* 1992;157:67-70.
43. Jonas JB, Sofker A. Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2001;132:425-27.
44. Cunningham ET Jr, Adamis AP, Altaweel M, et al. A phase II randomized double masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005;112:1747-57
45. Chun DW, Heier JS, Topping TM, Duker JS, Bankert JM. A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2006;113:1706-12.
46. Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006;113:1695.
47. Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, et al. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2006;26:999-1005.
48. Chun DW, Heier JS, Topping TM, et al. A Pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2006;113:1706-12.
49. American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998;21:23-31.
50. Saatçi AO: Diabetik Makulopatiye Medikal Tedavi. *Ret-Vit* 2004;12:267-70.
51. Penfold PL, Wen L, Madigan MC, King NJ, Provis JM. Modulation of permeability and adhesion molecule expression by human choroidal endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:3125-30.
52. Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema: long-term visual results. *Ophthalmology* 1991;98:1594-602.
53. Piacolla L, Costa RA, Folgosa MS, Barbosa JC, Scott IU, Jorge R. Intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for treatment of refractory diabetic macular oedema (IBEME study). *Br J Ophthalmol* 2008;92:76-80.
54. Karaçorlu M, Özdemir H, Alacalı N, Mudun B, Karaçorlu S, Bürümcek E. Diffüz diyabetik makula ödemi tedavisinde intravitreal triamsinolon. *Türk Oftalmoloji Gazetesi* 2003;33:488-97.

55. Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE: Histology of the Human Eye. Philadelphia: WB Saunders 1971;491-8
56. Senger DR, Conolly DT, Van de WL, et al. Purification and NH₂-terminal amino acid sequence of guinea tumor-secreted vascular permeability factor. *Cancer Res* 1990;50:1774-78
57. Ferrara N, Vascular endothelial growth factor :basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 2004;25:581-611.
58. Benjamin LE, Golijanin D, Itin A, Podes D, Keshet E Selective ablation of immature blood vessels in established human tumors follows vascular endothelial growth factor withdrawal. *J Clin Invest* 1999;103:159-5 .
59. Fukumura D, Gohongi T, Kadambi A, et al. Predominant role of endothelial nitric oxide synthase in vascular growth factor induced angiogenesis and vascular permeability .*Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:2604-9.
60. Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) induced retinal vascular permeability is mediated by intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1).*Am J Pathol* 2000;156:1733-39.
61. Ishida S, Usui T, Yamashiro K, et al. VEGF₁₄-mediated inflammation is required for pathological, but not physiological, ischemia-induced retinal neovascularization. *J Exp Med* 2003;198:483-89.
62. Miller J, Adamis AP, Shima DT, et al. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is temporally and spatially correlated with ocular angiogenesis in a primate model. *Am J Pathol* 1994;145:574-84.
63. Mc Cuen BW II, Bessler M, Tano Y. et al. The lack of toxicity of intravitreally administered triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 1981;91: 785-788.
64. Teresio Avitabile, MD; Antonio Longo, MD; Alfredo Reibaldi, MD. Intravitreal Triamcinolone Compared With Macular Laser Grid Photocoagulation for the Treatment of Cystoid Macular Edema. *Am J Ophthalmol*. 2005;140:695-702,
65. Pendergast SD, Hassan TS, Williams GA, et al. Vitrectomy for diffuse diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaloid. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 178 -86
66. Mc Cuen BW II, Bessler M, Tano Y. et al. The lack of toxicity of intravitreally administered triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 1981;91: 785-788

67. Dvorak HF, Harvey VS, Estrella p, Brown LF, McDonagh J, Dvorak AM. Fibrin containing gels induce angiogenesis. Implications for tumor stroma generation and wound healing. *Lab Invest* 1987;57:673-86
68. Martin S. Spitzer, Efdal Yoeruek, Anaa Sierra and et al Comparative antiploriferative and cytotoxic profile of bevacizumab (Avastin),pegaptanib (Macugen) and ranibizumab (Lucentis) on different ocular cells. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245 (12):1837-42
69. Nouck M,Karakiulakis G,Perruchoud AP, et al. Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 1998;341:309-15
70. Shimura M, Nakazawa T, Yasuda K, Shiono T, Iida T, Sakamoto T, Nishida K, Comparative therapy evaluation of intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetone on persistent diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophtalmol* 2008;145:854-61.
71. Lam DS, Lai TY, Lee VY, Chan CK, Lui DT, Mohamed S, Li CL. Efficacy of 1.25 mg versus 2.5 mg intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema: six months results of a randomized controlled trial. *Retina* 2009;29:292-99.
72. Faghihi H, Roohipoor R, Mohammadi SF, Hojat-Jalali K, Mirshahi A, Lashay A, Piri N, Faghihi Sh (2008) Intravitreal bevacizumab versus combined bevacizumab-triamcinolone versus macular laser photocoagulation in diabetic macular edema. *Eur J Ophtalmol* 18:941-48.
73. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, Sutter F, Simader C, Burian G, Gerstner O, Weichselberger A; RESTORE study group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011 Apr;118(4):615-25.
74. Reznicek L, Cserhati S, Liegl R, Seidensticker F, Haritoglou C, Wolf A, Kampik A, Ulbig MW, Neubauer A, Kernt M. [Ranibizumab in diabetic macular edema : Evaluation of functional and morphological aspects].*Ophthalmologe*. 2013 Jul;110(7):645-53
75. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, Schlottmann PG, Rundle AC, Zhang J, Rubio RG, Adamis AP, Ehrlich JS, Hopkins JJ; RIDE and RISE Research Group. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for

diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2013 Oct;120(10):2013-22.

76. Kim NR, Kim YJ, Chin HS, Moon YS. Optical coherence tomographic patterns in diabetic macular oedema: prediction of visual outcome after focal laser photocoagulation *Br J Ophthalmol* 2009;93(7):901-5
77. Wu PC, Lai CH, Chen CL, Kuo CN. Optical coherence tomographic patterns in diabetic macular oedema can predict the effects of intravitreal bevacizumab injection as primary treatment. *J Ocul Pharmacol Ther* 2012;28(1):59-64
78. Ciardella A, Klancnik J, Schiff W, Barile G, Langton K, Chang S. Intravitreal triamcinolone for the treatment of refractory diabetic macular edema with hard exudates: an Optical Coherence Tomography Study. *Br J Ophthalmol* 2004;88:1131-36.