



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

DİYABETİK MAKULA ÖDEMİ TEDAVİSİNDE İNTRAVİTREAL
RANİBİZUMAB VE DEKSAMETAZON İMPLANT
ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Alper GÜNEŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Selim DEMİR

TOKAT

2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık Eğitimim süresince, yetişmemde emeği geçen, her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen, sadece tıbbi konularda değil her konuda bana tecrübelerini aktaran değerli hocalarım; Yrd. Doç. Dr. Hüseyin ORTAK'a Yrd. Doç. Dr. Sait ALİM'e tezimin hazırlanmasında yakın ilgi ve yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Selim DEMİR'e teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisini, tecrübesini en önemlisi bir anne şefkatiyle desteğini hiç esirgemeyen, bu tezde de büyük emeği olan sevgili hocam, ablam Doç. Dr. Helin DENİZ DEMİR'e teşekkürleri ve saygılarımı sunarım.

Hayatımın hiçbir döneminde beni yalnız bırakmayan bugünlere gelebilmem için maddi manevi hiç bir fedakârlıktan kaçınmayan sevgili annem ve babama tüm kalbimle ve içtenlikle minnet ve sevgilerimi sunarım.

İkinci annem ve babam olan kayınvalidem ve kayınpederime teşekkürlerimi sunarım.

Bu tezin hazırlanmasında da büyük katkısı olan, asistanlığım boyunca ayrı kalmak zorunda kaldığım ancak desteğini ve sevgisini sürekli yanımda hissettiğim sevgili eşime, sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

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

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

Retrospektif olan bu çalışmada merkezi etkileyen DMÖ tedavisinde 3 doz intravitreal Ranibizumab (grup 1) ve tek doz deksametazon intravitreal implant (grup 2) tedavilerinin kısa süreli takipte etkinliğini ve güvenilirliğini karşılaştırmayı amaçladık. Haziran 2013 ve Eylül 2015 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesi Göz Bölümü'nde merkezi etkileyen DMÖ tanısı alan 105 diyabetik hastanın tıbbi kayıtları incelendi. Diyabetik makular ödem varlığı fundus flöresein anjiyografi (FFA) ve yüksek çözünürlüklü optik koherens tomografi (OCT) ile doğrulandı. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, santral makular kalınlık, ortalama makular kalınlık ve göz içi basınçları kaydedildi. Grup 1 70 hastanın 80 gözü, grup 2'de 25 hastanın 30 gözünü içermektedir. Başlangıç görme keskinliği grup 1 ve grup 2'de sırası ile $0,24 \pm 0,22$ ve $0,17 \pm 0,16$ iken 3 aylık sürenin sonunda $0,31 \pm 0,24$ ve $0,28 \pm 0,20$ 'ye yükseldi ($p > 0,05$). Santral makular kalınlık ve ortalama makular kalınlık her iki grupta azalmakla birlikte gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0,005$). Grup 2'de intraoküler basınç değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış görüldü ($p = 0,013$). Her iki grupta ciddi

bir yan etki izlenilmedi. Sonuç olarak her iki tedavide kısa sürede diyabetik makular ödeminde azalmayla birlikte görme keskinliğinde artış ile birlikte dir.

Anahtar Kelimeler: Deksametazon implant, Ranibizumab, santral makular kalınlık, diyabetik makular ödem, intraoküler basınç, görme keskinliği

ABSTRACT

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

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

In this retrospective study we aimed to compare short time effectiveness and safety of 3 doses of intravitreal ranibizumab injection (group 1) and single dose dexamethasone intravitreal implant (group 2) for the treatment of centre-involved diabetic macular edema. The medical records of 105 diabetic patients diagnosed as centre-involved DME between June 2013 and September 2015 at the Ophthalmology Department of Gaziosmanpaşa University Hospital were reviewed. The DME was confirmed by fundus fluorescein angiography (FFA) and high definition optical coherence tomography (OCT). Best corrected visual acuity, central macular thickness (CMT), mean macular thickness (MMT), and intra ocular pressures (IOP) were recorded. The group 1 consists of 80 eyes of 70 patients and the group 2 was 41 eyes of 35 patients. At the beginning the visual acuity was 0.24 ± 0.22 and 0.17 ± 0.16 and it increased to 0.31 ± 0.24 and 0.28 ± 0.20 at the end of 3 months in group 1 and group 2, respectively. Although the CMT and MMT were decreased in the both groups, no significant difference were observed between the groups. There was a statistically significant increase in IOP

in group 2 ($p=0,013$). There was no significant side effect in both groups. In conclusion, both treatments were associated with improvement in visual acuity with reduction of DME in a short time period.

Key Words: Dexamethasone implant, ranibizumab, central macular thickness, diabetic macular edema, intraocular pressure, visual acuity

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xiii
TABLolar LİSTESİ.....	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. RETİNA ANATOMİSİ.....	3
2.1.1. Retinanın Vasküler Yapısı.....	9
2.2. MAKULA HİSTOLOJİSİ.....	14
2.3. MAKULA FİZYOLOJİSİ.....	15
2.4. DİYABETİK RETİNOPATİ.....	16
2.4.1. Epidemiyoloji.....	16
2.4.2. Patogenez.....	18
2.4.3. Diyabetik Retinopati Tanım, Bulgular ve Klinik Sınıflama.....	21
2.4.4. Nonproliferatif Diyabetik Retinopatiyi Oluşturan Lezyonlar.....	23
2.5. MAKULA ÖDEMİ.....	24
2.5.1. Makula Ödeminin Epidemiyolojisi ve Fizyopatolojisi.....	24
2.5.2. Makula Ödeminin Fizyopatolojisi.....	25
2.5.3. Diyabetik Makula Ödeminde Sınıflama.....	27
2.6. DİYABETİK MAKULA ÖDEMİ TEDAVİ.....	35

2.6.1. Argon Lazer Fotokoagülasyon (ALF) Tedavisi	36
2.6.2. Diyabetik Makulopatide Anti-VEGF Tedavi	37
2.6.3. Steroid Tedavisi.....	44
2.6.4. Kombine Tedaviler	48
2.6.5. Cerrahi Tedavi	49
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	52
4. BULGULAR.....	54
5. TARTIŞMA	63
6. SONUÇ.....	69
7. KAYNAKLAR	70

SİMGELER VE KISALTMALAR

DMÖ	: Diyabetik Makular Ödem
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktör
FFA	: Fundus Flöresein Anjiyografi
OCT	: Optik Koherens Tomografi
DR	: Diyabetik retinopati
ICAM-1	: Hücre İçi Adezyon Molekülü-1
VCAM 1	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin-8
GİB	: Göz İçi Basıncı
RPE	: Retina Pigment Epiteli
İLM	: İç limitan Membran
İFM	: İnterfotoreseptör Matriks
FAZ	: Foveal Avasküler Zon
INT	: INT
DTP	: Dış Pleksiform
PPAR γ	: Peroksizom Proliferatörü İle Aktive Olan Reseptör- γ
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
iNOS	: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
COX-2	: Siklooksijenaz-2
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
NPDRP	: NonProliferatif Diyabetik Retinopati
PDR	: Proliferatif Diyabetik Retinopati

VB	: Venöz Boncuklanma
ETDRS	: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
İRMA	: İntraretinal Mikrovasküler Anomaliler
FA	: Flöresein Anjiyografi
KMÖ	: Kistoid Makula Ödemine
YBMD	: Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansı
KNV	: Koroidal Neovaskülarizasyon
DRCR-Net	: Diabetic Retinopathy Clinical Research Network
AVD	: Arka Vitre Dekolmanı
ALF	: Argon Lazer Fotokoagülasyon
MCP-1	: Monosit Kemotaktik Protein-1
PEDF	: Pigment Epitel Kaynaklı Faktör
PEG	: Poli-Etilen Glikol
IgG1	: İmmunglobülin G1
OAD	: Oral Anti Diyabetik
GK	: Görme Keskinliği
FK	: Fovea Kalınlığı
MK	: Makula Kalınlığı
İV	: İntravitreal
SLT	: Selektif Lazer Trabeküloplasti
ELM	: Dış Limitan Membran
ERM	: Epiretinal Membran
VMT	: Vitreomakular traksiyon
PPV	: Pars plana vitrektomi
PRP	: Pan retinal fotokoagülasyon

EDGK : En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği

TA : Triamsinolon asetonid

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1: Hastaların Görme Keskinliği değişiminin grafik üzerinde gösterimi.....	57
Şekil 2: Hastaların GİB değişiminin grafik üzerinde gösterimi.....	57
Şekil 3: Hastaların fovea kalınlık değişiminin grafik üzerinde gösterimi.....	58
Şekil 4: Hastaların Ortalama makula kalınlık değişiminin grafik üzerinde gösterimi	58
Şekil 5: Ranibizumab enjeksiyonları yapılan bir hastanın tedavi öncesi (A), 1. ay (B) ve 3. ay (C) sonraki makula kalınlık değişimlerinin gösterimi.....	61
Şekil 6: Deksametazon implant enjeksiyonu yapılan bir hastanın işlem öncesi (A), işlemden 1. ay (B) ve 3. ay (C) sonra makula kalınlık değişimlerinin gösterimi.....	62

TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen bireylerin demografik özellikleri, tıbbi tedavileri ve istatistiksel olarak karşılaştırılması.....	55
Tablo 2. Olguların tedavi öncesi GK, GİB, FK ve MK ortalamalarının istatistiksel karşılaştırılması.....	55
Tablo 3. Olguların tedavi öncesi ve sonrası GK, GİB, FK ve MK ortalamalarının istatistiksel karşılaştırılması.....	56
Tablo 4. Tedavi ile 3. ayda görme keskinliği değerinde meydana gelen değişimler...	59
Tablo 5. Grup 1'deki olguları alt gruplarına göre foveal değişimleri.....	59
Tablo 6. Grup 2'deki olguları alt gruplarına göre foveal değişimleri.....	60

1. GİRİŞ

Diyabetik retinopati glukoz metabolizmasındaki bozukluğa bağlı bir metabolik hastalıktır. Diyabetik retinopati (DR), diyabetes mellitusun sık görülen bir komplikasyonudur. (1) Tüm yaş grupları dikkate alındığında körlük nedenlerinin en başında gelen diyabetik retinopatili hastaların en sık görme azalmasının nedeni diyabetik makular ödemdir.

Diyabetik retinopati, retinadaki prekapiller arteriyoller, kapillerler ve venülleri etkileyen bir mikroanjyopatidir. Günümüzde artık mikrovasküler hastalık olarak tanımlanan diyabetik retinopati için nörovasküler hastalık olup retinada diyabete bağlı tüm fonksiyonel ve yapısal değişiklikleri kapsamaktadır. En önemli faktörlerin başında inflamasyon ve Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) dır. Proliferatif diyabetik retinopati olgularının vitreus örneklerinde hücre içi adhezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1(VCAM 1), E selektin, interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-8 (IL-8) düzeylerinde artış saptanması patogeneizde inflamasyonun önemli bir yer tuttuğunu göstermektedir.(2) Vasküler endotelial büyüme faktörü retina endotel hücreleri tarafından hipoksi varlığında üretimi artan ve diyabetik retinopati, retinal ven tıkanıklığı gibi iskemik retina hastalıkları olan hastalarda vasküler geçirgenlik artışına ve göz içi aktif neovaskülarizasyona aracılık önemli bir faktördür.(3-5)

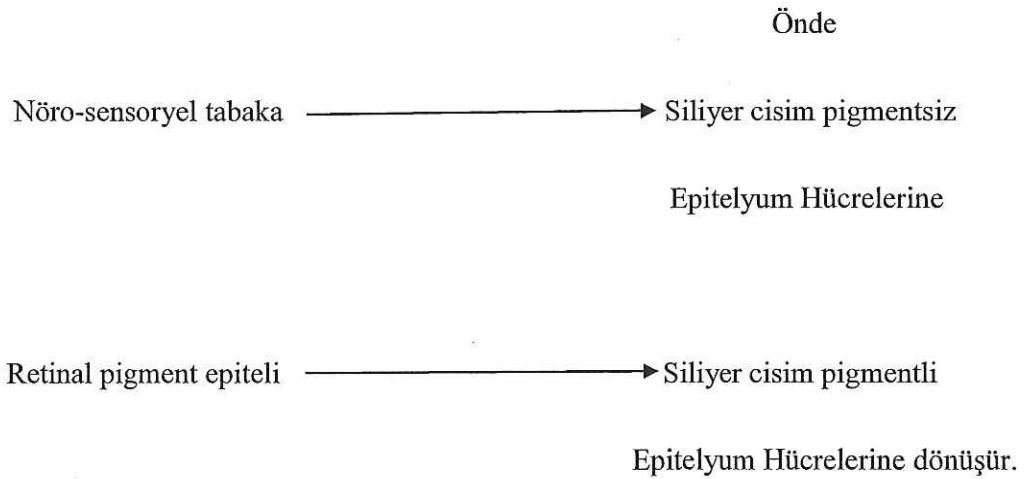
Diyabetik makular ödem tedavisinde temeli fizyopatolojisindeki en önemli faktörler olan inflamasyon ve VEGF'e yönelik ajanlar oluşturmaktadır. VEGF ve inflamasyon faktörlerin retina kalınlığı ile korele olduğu gösterilmiştir. Ayrıca VEGF ve ICAM-1'in makula ödemi şiddetiyle korele olduğu gösterilmiştir. Ranibizumab VEGF'e karşı humanize rekombinant monoklonal antikor fragmanıdır. Diyabetik makular ödemli hastalarda retina kalınlığını azalttığını ve görmeyi arttırdığını gösteren birçok çalışma mevcuttur. Bunlar READ-2, RESOLVE, RESTORE, RIDE/RISE ve DRCR.net çalışmalarıdır. Tedavideki diğer en önemli ajanlar ise patofizyolojideki inflamasyonu azaltan steroid grubu ilaçlardır. Bu amaçlar kullanılan steroid ajanlarından biri deksametazon biyoçözünür deksametazon implantıdır. Çalışmalarda da makula kalınlığında azalma ve görme keskinliğinde iyileşme oluşturduğunu göstermiştir.(6)

Çalışmamızda diyabetik makular ödem tedavisinde 3 doz intravitreal ranibizumab ve tek doz deksametazon intravitreal implant tedavilerinin kısa zamanda etkinlik ve güvenlik açısından karşılaştırmak ve görme keskinliği, retina kalınlığı, göz içi basınçları (GİB) üzerine etkilerini, karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. RETİNA ANATOMİSİ

Retina; gözün en içte bulunan nöral tabakası olup, koroid ve vitreus arasına yerleşmiştir. Bu tabakada ışık enerjisi nöral sinyallere dönüşmektedir. Arkada optik sinirin kenarından başlayıp önde ora serrataya kadar uzanmaktadır ve ışık mikroskopunda laminar yapıda olduğu görülmektedir. İki tabakadan oluşan retina nöroektodermden orijin alır. Birinci tabakası olan Nöro-sensöryel tabakası görme eyleminin üç önemli hücrelerini; fotoreseptör hücreleri, bipolar hücreleri, ganglion hücrelerini içermektedir. İkinci tabakası ise retinal pigment epiteli (RPE) denilen alttaki koroid tabakasında sıkıca birleşmiş tek sıra şeklinde dizilen hekzagonal hücrelerden oluşan tabakadır. RPE tabakasındaki bu hücreler embriyolojik kökeni aynı olduğu siliyer cisim pigmentli, epitelyum hücrelerine, nöro-sensöryel tabaka ise yine kendisi gibi aynı embriyolojik kökenden geldiği siliyer cisim pigmentsiz epitelyum hücrelerine dönüşerek sonlanır.



Retinanın laminar yapısının histolojik olarak 10 tabaka şeklinde önden arkaya şu şekilde sıralanmaktadır;

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

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

- 1)RPE bazal laminası
- 2)İç kollajen tabakası
- 3)Kalın elastik lif bandı
- 4) Dış kollajen tabakası
- 5)Koryokapillarisin bazal laminasıdır.

Retina pigment epiteli; retina ile koroid arasında bulunan melanin ve lipofuksinden zengin epiteyal tabakadır. Tek sıra halinde hekzagonal hücrelerden oluşmakta (perifere doğru yassılaşmakta) ve makula bölgesinde bu hücreler 10-14 µm çapında, uzun ince yapıda olup daha fazla melanozom içerirler. Perifere doğru bu altıgen hücreler yassılaşır. Retinanın bölgelerine göre daha fazla pigment olmasıyla, retina

oftalmoskopik olarak daha net seçilebilmektedir. RPE'nin içinde bulunan lipofuskin ise fotoreseptör dış tamamlanmamış fagositoz artığı olarak düşünülmektedir ve yaşla ile birikimin arttığı bilinmektedir. Apikal bölgelerde bulunan parmaklı çıkıntılar hiçbir bağlantı olmaksızın, aralarında potansiyel boşluk kalacak şekilde fotoreseptörlerin dış taraflarını örtü şeklinde çevirir. Mevcut olan bu potansiyel boşluk; RPE'deki parmaklı çıkıntılarda bulunan aktif Na-K pompası ve bazal membranlarda bulunan bikarbonat klorid pompasının sağladığı negatif basınçla oluşmakta ve devamlılığı sağlanmaktadır. Ek olarak RPE hücreleri arasında iki adet bağlantı bulunmaktadır; zonula adherens ve zonula occludens. Bu bağlantılar sıkı bağlantılar olup; 'kan -retina bariyerini' oluşturmakta ve koroidin damar ağı tabakası olan koryokapillaristeki hücre dışı sıvının retinanın altına geçmesini engeller. Kısaca retina pigment epiteli tabakasının görevlerini özetleyecek olursak;

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

İnterfotoreseptör matriks (İFM) ; Retinal pigment epiteli ve retina arasındaki boşluğu yapan maddeler hyaluronik asit, siyalik asit ve kondroitin-6 sülfat 'tır. Matriks sınırlayıcı iç ve dış membranlar arasındadır; iç kısımda dış limitan membran ile dış kısımda ise dış retina-kan bariyeri mevcuttur. Retinanın yerinde tutulmasında matriksin önemli bir yeri mevcuttur.

Fotoreseptör hücreleri; iki çeşit fotoreseptör hücresi mevcuttur; rod ve kon. Fotoreseptör hücrelerin başlangıcı retinal pigment epiteli olmak üzere toplamda altı kısımdan oluşmaktadırlar.

1) Dış segment: Görsel pigmentler bulunur, rod ve kon şeklinde isimlendirilmiştir.

2) Silyum: Bağlantıyı sağlayan kısım, dış segmenti iç segmente bağlar.

3) İç segment: Metabolik olayların gerçekleştiği alan, hücre içi organellerin bulunduğu alandır. (İki bölümden oluşmakta; elipsoid bölümü: mitokondrinin olduğu ve dış segmente daha yakın olan kısımdır. Miyoid bölüm ise ribozom, golgi aparatı, vezikül ve vakuollerin bulunduğu iç kısma, hücre gövdesine daha yakın olan kısımdır. Bu bölümde protein sentezi olmaktadır)

4) Dış lif (iç segmenti gövdeye bağlar) + hücre gövdesi (yaklaşık tamamını nükleus doldurmaktadır) + iç lif (rodlarda sferül, konlarda pedinkül ismi verilen özel sinaptik genişlemeler gösteren sonlanmalar) sinaptik ucu oluşturmakta,

5) Dış segment: Retinal pigment epitel ile ilişkili kısım, görme pigmenti içeren diskleri bulunduran kısım

6) Retinal pigment epitel: Işığı absorbe eden kısımdan oluşmaktadır.

Bir adet rod yaklaşık 600-1000 kadar membranöz diske sahiptir. Bu disklerde görme pigmentleri mevcuttur. Bir bireyde yaklaşık rod hücrelerinin sayısı 110-130 milyon, kon hücrelerinin ise sayısı 6,3-6,8 milyon arasındadır.

Dış limitan membran; tam bir membran yapısı olmamakla beraber dış kısımda retinada retinal pigment epiteliyle birleşmekte ve sonlanmaktadır. Etrafındaki fotoreseptörlerin iç segmentleri ile Müller hücrelerinin apikal yüzeyleriyle ile zonula adherens tipi bağlantıyla oluşmaktadır. Bu bağlantıya fibröz ve protoplazmik astrositler ve mikrogliallerde eklenmektedir.

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

Dış pleksiform tabaka; Rod sonlanması oval olduğundan 'sferül', kon sonlanması ise geniş ve ayakası olmamasından dolayı 'pedikül' isimleri almış olup, bu sonlanmaların horizontal ve bipolar hücrelerin dendritleriyle sinaps yaptığı kısma iç pleksiform tabakası denilmiştir. Her bir sinapstik bağlantı bir bipolar ve iki horizontal hücreden oluşmaktadır. Bu hücreden oluşan bağlantıya 'triad'denmektedir. Konlardan birden çok triada sahip olabilirken, rod hücrelerinin ise tek triadları mevcuttur. Makuladaki fotoreseptörlerin aksonlarının daha uzun ve oblik olmasından bu bölgedeki dış pleksiform tabaka daha kalındır. Bu bölgeye özgü bu tabakaya 'Henle tabakası' da denmektedir.

İç nükleer tabaka; Birden çok farklı hücreyle oluşan bu tabakanın oluşturan hücre toplulukları (hücrelerin gövde ve nukleusları ile)dıştan içe doğru;

1) Horizontal hücreler; bipolar hücre ve fotoreseptör sinapslarında elektriksel uyarıyı düzenleyen

2) Bipolar hücreler (büyük çekirdekli);dış kısımlardaki dendritleri ile fotoreseptörler ve horizontal hücreler ile aksonları ganglion hücreleri ve amakrin hücreler ile sinaps yaparlar. Başlıca nörotransmitterleri glutamattır.

3) İnterpleksiform hücreler

4) Müller hücreler; iskelet desteği

5) Amakrin hücreler ise ganglion ve bipolar hücreler ile sinaps yapmakta ve uyarıyı engelleyip düzenlemede önemli bir görevi vardır.

Totalde on bir çeşit bipolar hücresi tanımlansa da rodlar için özel bir çeşit bipolar hücre vardır.

Foveanın periferindeki rod bipolar hücreleri periferde 60-80, santralde ise 10-15 rod sferülü ile sinaps yapar. Tüm rod bipolar hücreleri elektromanyetik olarak 'açık ilettime müsait' hücrelerdir. Diğer taraftan tüm kon bipolar hücreleri ise iki tip 'açık/ilettime müsait' ve 'kapalı/ilettime müsait olmayan' olabilmektedir.

İç pleksiform tabaka; Bu tabakayı bipolar hücreler ile amakrin hücrelerin aksonları ile gangliyon hücrelerinin dendritlerinin yaptıkları sinaptik bağlantılar oluşturmaktadır.

Gangliyon hücre tabakası; Görme aksının üçüncü sırası olup, ganglion hücrelerin gövdelerinden oluşmaktadır. Ganglion hücresi bipolar ve ya multipolar(birden fazla dendriti bulunan) olabilir. Diğer bir sınıflama ise lateral genikulat cisimdeki sonlanışına göre P(parvosellüler) ve

M(magnosellüler) şeklinde ayrılmaktadır. P tipi hücreler keskin ve renkli görmede görevli iken, M tipi hücreler kaba hareketlerin algılanmasında görevlidir. Her ganglion hücresinin sahip olduğu tek akson, retinanın iç yüzeyine paralel seyredip optik sinir hizasından göz küresini terk eder. %90 akson iletiyi merkezi sinir sistemde dorsolateral genikulat çekirdeğe, %10 akson ise iletiyi subtalamik arka pupil refleksi için taşıyıp sonlanmaktadır. Makulada rod ve konlar için bir ganglion hücresi gerekliken, periferde çok daha fazla sayıda fotoreseptör için bir adet ganglion hücresi yetmektedir.

Sinir Lifi Tabakası; Gangliyon hücrelerinin aksonlarının bir araya gelmesiyle oluşur. Optik disk kenarında bu tabak en kalınken, perifere doğru inceliklenir. Gangliyon hücrelerin aksonları retina içerisinde myelin kılıf taşımazlarken, lamina kribroza sınırından sonra myelin ile sarılarak optik siniri oluştururlar.

İç limitan membran; Üç katmandan oluşan retina iç yüzeyindeki gerçek membrandır. İçten dışa doğru;

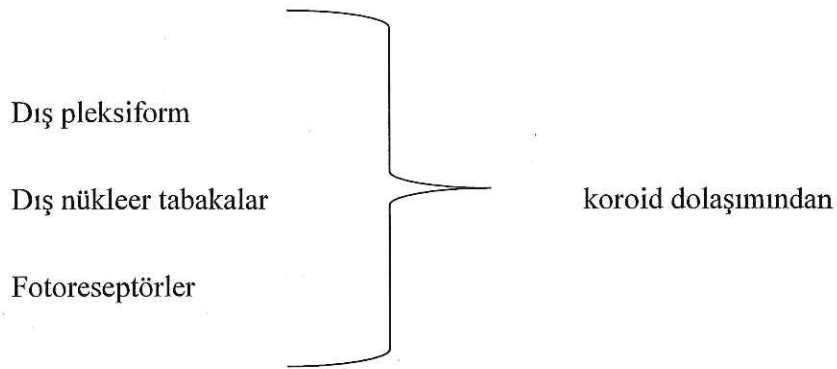
- 1)Lamina rara interna,
- 2)Lamina densa,
- 3)Lamina rara eksternadır.(7)

Bu membran yapısında laminin, fibronekin, tip 1 ve 4 kollajen bulunmaktadır. Membranın retinal tarafı Müller hücrelerinin ayaksı çıkıntıları ve bazal membran ile iç tarafı mukopolisakkarit ve vitreus fibrillerince şekil verilir. En kalın yeri perifoveolar bölgede 1887 nm iken, foveolar bölgede 10-20 nm'dir.(8)

2.1.1. Retinanın Vasküler Yapısı

Retinada optik disk sınırı dışında belirgin gerçek arter ve ven yoktur, ayrıca retinadaki arterler uç arter olup herhangi bir arteriovenöz anastomoza katılmamaktadırlar. Retinada ve koroid tabakalarının drenajı çoğunlukla santral retinal ven ve bağlantılı dallarına olmaktadır.

Retinada oksijen tüketiminin yoğunluğundan, bu metabolik akışı düzenlemek için iki ayrı dolaşım mevcuttur.



Beslenirken;

Pigment epitelinden oluşan retinanın 2/3 iç kısmı } santral retinal
arterden beslenir.

Koroid dolaşım diğer dolaşıma göre daha akışkan olup, bu sayede metabolitlerin koroid ve çevre dokular arasında ki alışverişini kolaylaştırmaktadır, ayrıca hızlı akış nedeni ile besleyici ve soğutucu işlevi de görür.(9) Retinal dolaşım ise daha yavaş akışkan olması sayesinde oksijen taşıma kapasitesi fazladır. Retinal vasküler yapıların etrafında otonom sinir sistemi innervasyonu bulunmamaktadır. Lokal faktörler CO₂, metabolit artıkları, pH değişiklikleri, hipoksi retinal dolaşımı etkileyebilmektedir.

Retina intrauterin 4. aya kadar avasküldür. Retinanın damar ağı 4. aydan sonra mevcut olan hyaloid arterden köken alır, papilladan orijin alıp, vitreus içinde yalın halde lensin arkasına kadar uzanır. Papilla etrafında ve retinada bu hyaloid arterden damar ağı için tomurcuklanma yapan hücreler perifere doğru, her tarafı saracak şekilde retina içinde retinal damar ağını yaparlar. 6.-7. aydan itibaren ise damar ağı derinleşerek iç nükleer tabakaya, ekvatora kadar ilerlemektedir. 8. ay damarlar ora serrataya kadar ulaşır ve bu seviyeden sonra primitif kapiller ağlar gelişmeye başlar. Doğumdan sonra 3. ayda retinal damar yapısı gelişimini tamamen tamamlar.

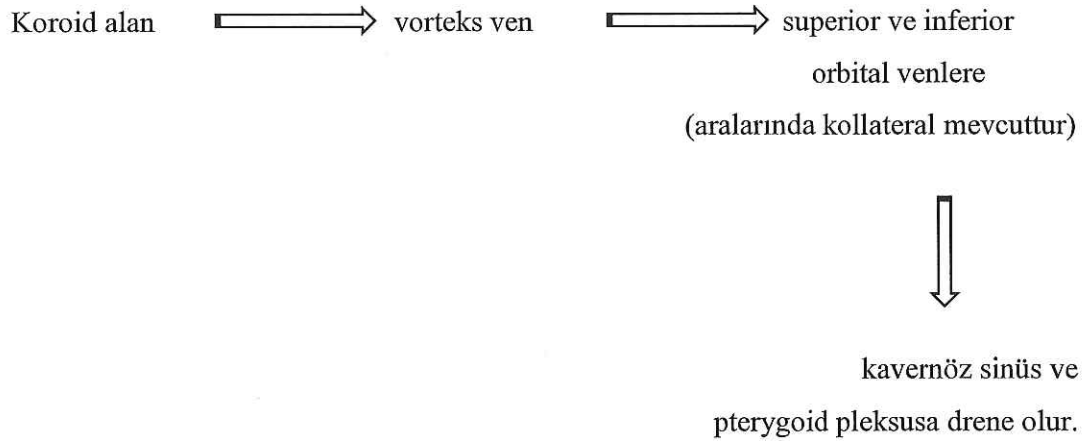
Retinal dolaşımı için majör kaynak santral retina arteriyken sadece %25'lik kısımda optik diske yakın alanda silioretinal arter tarafından da beslenebildiği gösterilmiştir.(10)

2.1.1.1. Arterler

Oftalmik arter internal karotis arterden ayrılıp, optik kanal boyunca ilerleyerek optik sinirin alt dış komşuluğundan geçip siniri optik çaprazladıktan sonra iç yandan seyredip dallanarak sonlanır. Santral retinal arter göz küresinin 8-15 mm arkasından gelerek optik sinire penetre olur, tam ortasından seyir ederek göz küresine içine doğru seyreder, lamina kribrozadan geçince retina içinde dallara bölünür. Bu arter lamina kribrosa seviyesini geçtikten sonra internal elastik tabaka ve kas tabakası inceliyor artık görülmez hale gelir. Başlangıçta santral retinal arter, venine göre daha nazalde seyretmekte ve optik sinire arter, ven aynı seviyede ya da ön kısmında penetre olur. Santral retinal arterin iç çapı 200 mikronken duvar kalınlığı 35 mikrondur. Bu arterin yapısı musküler olmasından dolayı aterom plakları, vaskülitler nedeni ile kısmi veya tamamen tıkanması gözlenebilir. Arterioskleroz arterin seyri boyunca hem optik sinir civarında hem de göz küresi içinde görülebilirken, hyalurinizasyona daha çok göz küresindeki bölümlerinde rastlanılır. Diğer bir oklüzyona, trombosit tıkaçına müsait alan lamina kribroza bölgesidir. Arterler sinir lif tabakasında iç limitan membranın altında ve çoğunlukla venlerin üzerinde seyrederler. İstisna olarak bu arterler kapiller seviye haricinde anastomoz yapmayan uç arterlerdir.

Oftalmik arterin majör dalları; santral retinal arter, posterior silier arter ve göz kaslarına giden arterlerdir. Minör dalları ise medial posterior silier arter ve lateral

posterior silier arterdir. Minör dallar çok sayıda kısa posterior silier arteri ve 2 adet uzun posterior silier artere ayrılarak sonlanır.(11) Posterior koryokapillaris kısa posterior silier arterden beslenirken, anterior koryokapillaris ise uzun posterior silier arterden ve anterior silier arterden beslenir. Posterior silier arterlerin beslediği alanlar arasına ‘koroid sulama alanı’ denilmektedir. Koroidin venöz drenajı ortalama 6 majör damardan oluşan vorteks venöz sistemine olmaktadır. Ekvator bölgesinde bu sistemden 1 veya 2 adet bulunur.

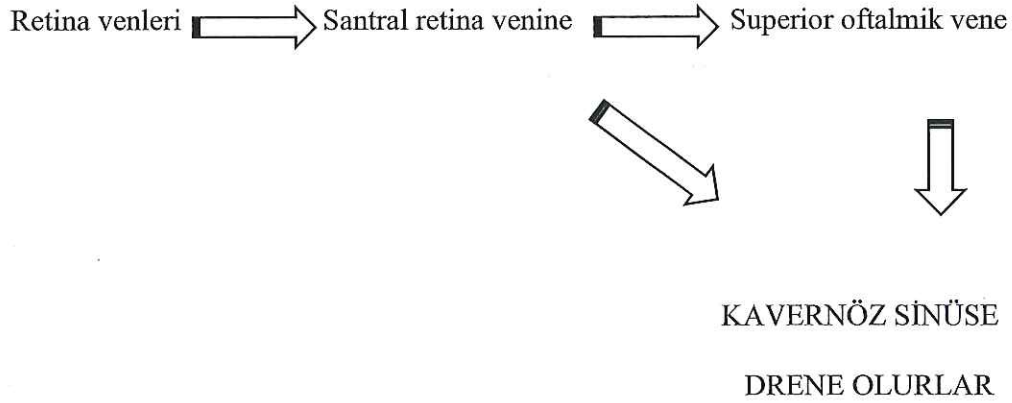


Santral retina arteri optik diskten çıktıktan sonra retina boyunca devam ederek superior ve inferior papiller dallara sonrada temporal ve nazal dallara ayrılır. Retinal damarların horizontal hattı geçmesi genelde beklenmez, kollaterallerin orta hatta ulaşım geçmesi venöz oklüzyon hastalığının göstergesidir. Arterler retina da sinir lifi ve ganglion hücre tabakasında seyir alırlar, ilk dallanmadan itibaren elastik fibril ve internal limitan membranını içermezler, bu yüzden arteriollerin bu damarlar için daha uygundur. Retina arterleri ve arteriollerini hep iç tabakada seyrederler, bir tek kapillerler daha da derinleşerek iç nükleer tabakaya geçerler. Retinal venler ise arterini takip eder, arteriovenöz çaprazlanmalarda genellikle venler arterleri arkadan çaprazlar. Bu çaprazlama bölgeleri en sık retina ven oklüzyonunun görüldüğü bölgelerdir.

2.1.1.2. Venler

Santral retinal ven optik sinir içinde arterinin temporalinde giriş çapı 200 mikron ve duvar kalınlığı 35 mikrondur. Damarın duvarı tek kat endotel hücresi, subendotelial bağ dokusu tabakası, media tabakası ve adventisya tabakasından oluşmaktadır. Artere göre ven çapı daha büyüktür. Oklüzyonun en sık oluştuğu yer lamina kribrosa bölgesidir.

Santral retinal arter ve ven lamina kribrosa seviyesinde bağ dokusu ile örtülüdür ve duvarlarının bir kısmı ortaktır. Ortak duvarlarının olduğu kısmın lümeni dardır. Lümenin dar olması, iki damar arasında bağ dokusunun düzensiz kalınlaşması ven için basıya neden olur, arter için ise tromboza yatkınlığa sebep olur. Retina ve koroid dolaşımları arasında optik disk sınırında anastomozları mevcut, santral retinal venlerdeki oklüzyonlar yüzünden anastomozlar genişler ve bu oftalmoskopide optosilyer şantlar şeklinde görülür. Santral retina ven pia venleriyle optik sinir içinde birleşir ve birleşimde çok sayıda kollateraller mevcuttur. Ven duvarında perifere doğru ven duvarındaki kas hücreleri perisitlerle yer değiştirir. Perisitler kas hücreleri gibi kasılabilirliklerinden viskozitenin arttığı veya akımının yavaşladığı durumlarda venöz dolgunluğa sebep olabilmektedirler.(12) Arter ve ven çaprazlaşma gösterdiği bölgelerdeki ortak kılıf tunika adventisya adını almaktadır. Aynı arterler gibi venlerde perifere doğru lümen daralır ve venül halini alır. Dallanmalar ikiye ayrılma şeklinde görülür. Arteriol ve venül arasındaki anastomozları daha küçük çaplı olan kapillerler sağlar.



2.1.1.3. Kapillerler

Arter ve ven arasındaki bağlantılar olup, istisna olarak retinada görülmedikleri üç alan mevcuttur;

- 1) Ora serratadan 1,5 mm gerisinde bulunan alan,
- 2) Fovea santralinde ortalama 0,5 ml'lik alan('foveal avasküler zon')
- 3) Büyük arterlere ve venlere komşu alanlarda kapillerler bulunmaz.

Bu damar yapıların duvarları tek katlı endotel hücre tabakası, perisit ve bazal membrandan meydana gelmektedir. Endotel hücreleri birbirleriyle sıkı bağlantı yaparlar ve bu kan-retina bariyerini oluşturur. Ayrıca endotel hücrelerinin kendini mitoz ile yenileme yeteneği olduğundan vasküler hasardan sonra bariyeri yenileyebilmektedir. Kapiller ağı oluşturanlar; 1) Afferent arteriol, 2) Efferent venül ve 3) Arada kalan kanal yapısıdır. Yüzeysel kapillerler sinir lifleri ve ganglion hücre tabakalarında bulunurken, derin kapillerler ise iç nükleer tabakada bulunurlar. Bu damar yumakları laminer ağ biçimindedirler ve ağın kalınlığı retina kalınlığı ile doğru orantılı olup arka kısımda 3 tabakadan oluşurken periferde tek kata kadar düşmektedir.

2.1.1.4. Makula

Makula (makula lutea/ merkezi retina/arka pol) üst ve alt temporal retinal damar ağı arasında, merkezinde fovea bulunan, 2 veya daha fazla ganglion hücre tabakasının oluşturduğu ksantofil içeren göz dibi kısmıdır ve çapı 4,5-6 mm arasında değişmektedir. Fovea santralis (fovea), optik diskin ortalama 3-4 mm temporalinde ve orta hattın 0,8 mm aşağısında, makulanın merkezindeki çöküntüdür, konların merkeze göçü esnasında iç nükleer tabakanın ve ganglion hücre tabakasının dışa hareketi sonucunda gelişir. Retinada en yüksek görme keskinliğine sahip olan alan foveadır ve yaklaşık bir optik disk çapına eşittir.(13) Clivus foveanın sınırını oluşturan eğimi duvara verilen isimdir. Clivus oftalmoskopide özellikle çocuklarda ve genç erişkinlerde halka şeklinde ışık refleksine sebep olur.

Foveanın merkezine ortalama 0,35 mm'lik alana 'foveola' denir. Foveolanın içinde de 500 mikron çapında avasküler zon bulunur. Bu zon flöresein anjiyografi ile belirlenebilir. Avasküler zonun kanlanması koryokapillaris dolaşımına bağlıdır. Foveolanın merkezindeki çukurluğa ise 'umbo' denilmektedir.

Foveanın etrafındaki 0,5 mm'lik halkasal alana 'parafoveal alan' denir. Parafoveal alan ganglion hücre, iç nükleer tabaka(INT) ve Henle'nin dış pleksiform (DTP) in en kalın gözlendiği alandır. Parafoveal alanın 1,5 mm'lik etrafındaki alana ise 'perifoveal alan' denilmektedir.

Retina şeffaf renkliyken, arka pol yoğun miktarda sarı renkli karotenoid içeren ksantofil içermesi nedeni ile bu alana 'makula lutea' şeklinde isimlendirilir. Fundusun karakteristik görüntüsü RPE içerisindeki melaninden kaynaklanmaktadır. Diğer taraftan fundusun kırmızı turuncu reflesi ise koroid damar yapılarından kaynaklanmaktadır.

Makulanın Kan akımı

Arka polün kanlanmasında majör rol Santral retinal arterindir. Retinanın iç 2/3 kısmının kanlanmasından sorumlu santral retinal arterin dalları sinir lif katmanında iç limitan membrana yakın seyrederek. Bu damarsal ağdan çıkarak arterioller daha sonrasında dallanmaya devam eder ve iç nükleer tabakanın dış sınırındaki geniş venöz kapiller ağına katılır. %20 sinde papillamakular bölge, silioretinal arter ile kanlanır. Retina pigment epiteli ve fotoreseptörlerini içeren retinanın 1/3 lük dış kısmının kanlanması koryokapillaris damar ağındadır. Koryokapiller yapısı retina içinde değişiklik gösterebilir. Arka polde lobüler yapıda iken, ekvator yakınındakiler prekapiller arterioller ve postkapiller venüller ile doğrudan bağlantı gösteren yapıdadır. Koroid kalınlığı foveanın nazalinde ortalama 145+/-57 mikron iken, subfoveal alanda 287+/-76 mikrondur. Yaşlılık ve uzak görme kusuru koroid kalınlığını etkileyen faktörlerdendir. Makuladaki özgün koroidal vasküler yapı; insan vücudundaki en yoğun kan akımına sahip bölgesidir.

2.2. MAKULA HİSTOLOJİSİ

Birbirleriyle sıkı ilişkideki nöral hücreler ile az miktardaki ekstrasellüler boşluk retinayı oluşturmaktadır. Retinanın iç tarafında nöral hücre uzantıları ve kan damarları horizontal ve vertikal planda, Müller hücrenin yan uzantıları ile bağlantı içindedirler. Henle tabakası foveal konların aksonlarının ışınal uzantılarından oluşmaktadır. Foveaya doğru fotoreseptörler ve Müller hücre uzantıları önce horizontal daha sonra oblik seyrederek. Müller hücreler glial hücre olup, çekirdekleri iç nükleer tabakadır ve nöral hücrelerinin destekleyici çatısını yapan hücreleridir. Bazal hücre uzantıları ön kısımda iç limitan membranı oluşturur ve bu membran vitreusun kollajen çatısının ana tutunduğu yerdir.

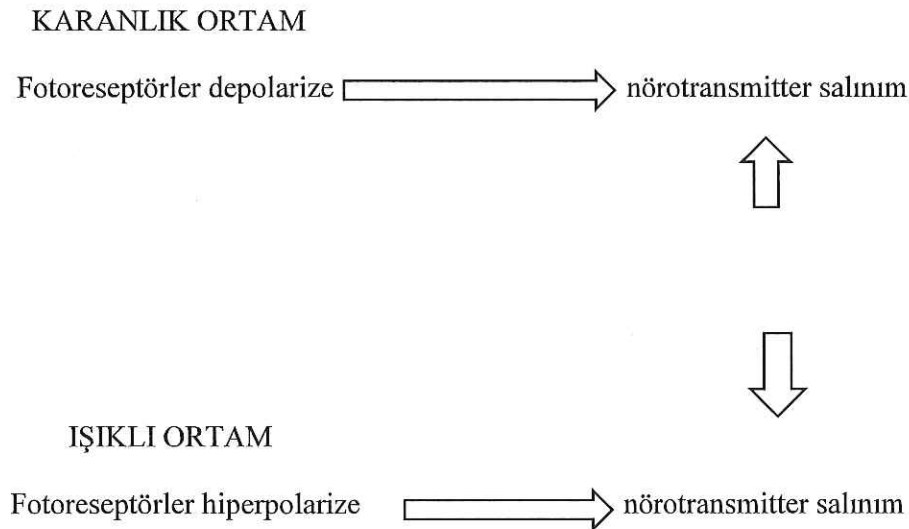
Müller hücrelerinin apikal uzantıları dış nükleer tabakanın dış yüzeyine uzanırken dış limitan membranı oluşturur. Dış limitan membran büyük moleküllerin geçişini

engelleyen koruyucu bariyer görevi yapmaktadır. Foveada bulunan hücreler kon reseptörleri ve Müller hücreleridir. Fovea, retinada kon fotoreseptörlerinin en yoğun bulunduğu alandır (her bir milimetrekarede 199 bin) ve bu yoğunluk ışık algılanmasının artırılmasında önemlidir. Makulaya rengini veren ksantofilin (zeaksatin ve luteinden oluşan) belirgin olarak dış nükleer tabakada ve iç pleksiform tabakada yoğunlaştığı görülmüştür.(14)

2.3. MAKULA FİZYOLOJİSİ

Retina arka polün görevi; fotoreseptörlerin dış segmentinde ışık fotonlarını yakalamak ve fototransdüksiyon yöntemi ile fotonları elektrik sinyaline dönüştürmektir. Fototransdüksiyonunun temel elementi foto pigmentler fotoreseptörlerin dış zarlarında bulunurlar. Rodlarda esas foto pigment rodopsin olup nml'ik (mavi yeşil) ışığı absorbe etme özelliğine sahiptirler. Konun pigmentler(iodopsin olarak adlandırılır)i ise mavi, yeşil sarı dalga boyuyla denk gelen absorpsiyon yapabilen farklı tiplere sahiptir ve her bir kon üç tipten sadece birine bulundurur. Bu üç farklı uyarı birleşince renkli görme meydana gelir. Fotoreseptörlerinde ışık absorpsiyonu hiperpolarizasyon ile sonuçlanır. Fotoreseptörlerden sonra bilgi aktarımında ikinci sıra hücreler bipolar ve horizontal hücrelerdir ve bu iletişimi sağlayan kimyasal nörotransmitterlerdir.

Karanlıkta fotoreseptörler depolarize olup nörotransmitter salgımlarken, ışıklı ortamda fotoreseptörler hiperpolarize olup nörotransmitter salınımını azaltırlar.



Majör uyarıcı nörotransmitter glutamattır. Bipolar hücreden aratarak salınan glutamat ile iletilen görsel bilgi, horizontal hücreler ve amakrin hücreler ile işlenir.

Bu iki hücre retinada gereksiz veri yayılımını engeller ve bu da kontrast için gerekli sınırı sağlar. En son görsel bilgi 3. ve son nöron olan ganglion hücrelerine iletilir ve bilgi burada aksiyon potansiyeline yol açar. Arka polde her bir kon tek bir adet bipolar hücre ile bağlanırken, buradaki bipolar hücre yine tek bir adet ganglion hücresi ile sinaps yapar. Makula dışında ise her alanda

20-100 adet kon için 3-15 adet bipolar hücre ile bağlantı kurar ve elde edilen görsel bilgi tek bir adet ganglion hücresine iletilir. Bu sayede makula dışına göre makula da daha net görsel veri elde edilir. Ayrıca optik sinire katılan sinir liflerin en az 1/3 ü makula bölgesinden gelmektedir ve direk temporalden optik sinire ulaşır. Optik sinire ulaşan görsel veri son olarak kortekse ulaşır. Özetle makula görmede önemli yer tutar ve makula ile ilgili patolojiler görme yeti kaybına neden olabileceğinden ayrıca tanıda dikkat edilmelidir.

2.4. DİYABETİK RETİNOPATİ

2.4.1. Epidemiyoloji

Diyabetik retinopati glukoz metabolizmasındaki bozukluğa bağlı bir metabolik hastalıktır. Günümüzde diyabetes mellitusun artan prevalansı ve diyabetes mellitusu olan bireylerin artan yaşam süreleri sonucunda birçok ülkede başta gelen görme kaybı sebeplerinden biri olmuştur. (1) 2010 yılında dünya üzerinde yaklaşık 285 milyon diyabet mellitusu olan birey ve bu bireylerin üçte birinden fazlasında diyabetik retinopati olduğu bildirilmiştir.(15)

Diyabetes mellituslu hastaların yaklaşık %85 i insüline bağımlı olmayan (tip 2) ve diğer %15'lik kısım insülin e bağımlı olan tip (tip 1) dir. Diyabetik retinopati için kesin risk faktörleri, diyabetin süresi, glikolize hemoglobin değeri, -hipertansiyon, hiperlipidemi, hamilelik ve nefropatidir. Obezite, sigara- alkol bağımlılığı, fiziksel inaktivite DR riskini kısmen artırdıkları rapor edilen faktörleridir. Hastalığın süresi diyabetik retinopati gelişiminde en önemli faktörlerden biri olduğu için insüline bağımlı

olmayan tip daha erken yaşlarda ortaya çıktığı için daha fazla ve daha ciddi etkilenmeler olmaktadır. Wisconsin Çalışma grubunda diyabet süresi arttıkça 4 yıllık ve 10 yıllık retinopati insidanslarında artış görülmüştür. (16) Aynı çalışmada 25 yıllık sonuçlarda tip 1 diyabetik olguların %83'ünde diyabetik retinopati bulgularında artış, %42'sinde proliferatif diyabetik retinopati geliştiği ve durumun kan şekeri seviyesi ile doğrudan ilişkili olduğu, olguların %29'unda diyabetik makular ödem ve %17'sinde klinik olarak anlamlı diyabetik makular görülmüştür. (7, 17) 10 yıllık diyabetik retinopati insidansı %74'dür. (18) Wisconsin epidemiyolojik çalışmasında Tip 1 diyabetli grupta % 71, Tip 2 diyabetli grupta % 47 olarak saptanmıştır.(19, 20) Tip 1 diyabetik olguların %97'sinde diyabetik retinopati geliştiği gözlenmiştir. Ancak tanı konulduğu anda diyabetik retinopati oranları Tip 2 diyabetli grupta Tip 1 diyabetli gruba göre daha fazladır. (21) Diyabetik retinopatideki önemli faktörlerden birisi de glukoz seviyesidir.

Kan glukoz seviyelerinin yüksek seyretmesi, makula ödemi görülme riskini anlamlı olarak yükseltmektedir. Wisconsin Epidemiyolojik çalışmasında 15 yıldan fazla hastalık süresine sahip tip 2 diyabetli hastalarda düşük HbA1c seviyelerinde %18,1 oranında, yüksek HbA1c seviyelerinde ise %36,4 oranında makula ödemi geliştiği görülmüştür. (20) Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda HbA1c seviyesi ile diyabetik retinopati insidansı arasında pozitif ilişki saptanmış olup sıkı glisemik kontrolün insidansını ve ilerlemesini engelleyeceği bildirilmiştir(22) çalışmanın sonuçlarına göre sıkı kan şekeri kontrolü sonucunda, konvansiyonel tedavi grubuna göre retinopati insidansı %76 ve retinopati progresyonu %54 oranında azalmaktadır. (23) HbA1c yüzdesindeki her %1 azalma retinopati gelişim riskini %30-40 arasında azaltmaktadır. (24)

Birçok çalışmada hipertansiyonun diyabetik retinopati gelişiminde önemli bir faktör olduğu belirtilmiştir. UKPDS çalışmasında sıkı kan basıncı kontrolü (<150/85 mmHg) sağlanan tip 2 diyabetik olgularda konvansiyonel tedavi alan (<180/105 mmHg) olgulara göre lazer fotokoagülasyon ihtiyacının %35 azaldığını göstermiştir. Ayrıca mikrovasküler hastalık riskinin %37, retinopati progresyonunun %34 ve görme keskinliğindeki düşüşün %47 oranında azaldığı gösterilmiştir.(25) Diyabetik retinopatideki lipid yapıdaki sert eksüdaların varlığı dislipideminin diyabetik retinopati patogenezinde rolü olabileceği düşünülmüştür. Wisconsin Epidemiyolojik Diyabetik

Retinopati Çalışmasında sert eksuda prevalansı ile yüksek serum kolesterol seviyesiyle korelasyon bulunmuştur.(26) Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışmasında tip 1 diyabetik olgularda retinopati şiddetinin yüksek trigliserid değeri ve düşük HDL değeri ile ilişkili olduğunu göstermiştir.(27)

Obezite ve retinopati ilişkisi destekleyen bazı çalışmalar vardır. Tip I diyabetik olguların yüksek beden kitle indeksine sahip olguların beden kitle indeksi normal olan olgulara göre daha erken retinopati geliştirebilecekleri belirtilmiştir. (28)

Diyabetik nefropati, hastalık progresyonunda ortaya çıkan diyabetik retinopati gibi ciddi mikrovasküler komplikasyonlardan biridir. Birçok çalışmada nefropati ve retinopati arasındaki ilişki gösterilmiştir.(29)

2.4.2. Patogenez

Diyabetik retinopati, retinadaki prekapiller arteriyoller, kapillerler ve venülleri etkileyen bir mikroanjyopati denilmektedir. Günümüzde artık mikrovasküler hastalık olarak tanımlanan diyabetik retinopati için nörovasküler hastalık olup retinada diyabete bağlı tüm fonksiyonel ve yapısal değişiklikleri kapsamaktadır.

Başta kronik hiperglisemi olmak üzere pek çok faktör diyabetik retinopati patogenezinde rol oynamaktadır. Diyabetik retinopatinin ortaya çıkmasında rol oynayan başlıca patolojik biyokimyasal mekanizmalar non-enzimatik glikozilasyon, oksidatif stres, protein kinaz c, heksosamin yolağı, sorbitol, inflamasyon, Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) , Peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör- γ (PPAR γ) yolu başlıkları altında açıklanmaktadır.

2.4.2.1. Kronik hiperglisemi

Retinal hasarı başlatan nedenin hiperglisemi olduğu ortaya konulmuştur.(30) Hipergliseminin diyabetik retinopati patogenezinde çeşitli metabolik yolları aktive ettiği düşünülmektedir. Hücre içinde yüksek glukoz seviyesi, glikolitik yolağa akımı artırıp protein kinaz C'yi uyarır, polyol, heksosamin ve poli ADP-riboz polimeraz yollarını aktive eder ve reaktif oksijen türevlerinin yapımını artırır. Bunların

sonucunda apoptozis, inflamasyon ve anjiogenezis gibi mekanizmalar ile diyabetik retinopatiye neden olur. (1)

2.4.2.2. Oksidatif stres

Oksidatif stres sonucu ortaya çıkan serbest radikaller, proteinlerin çapraz bağlantılarını etkileyerek farklı aminoasit kalıntılarının ortaya çıkmasına neden olur ve endotel disfonksiyonuna ve nitrik oksit inaktivasyonu ile de endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulmasına yol açarlar.(31) Oksidatif stres daha çok reaktif oksijen türevlerinin üretimine neden olmasının yanı sıra protein kinaz C, polyol yolağı gibi diğer metabolik yolların da aktivasyonuna ve VEGF oluşumuna neden olur.

2.4.2.3. Protein Kinaz C

Hiperglisemi hücresel protein kinaz aktivasyonuna yol açar. Hücresel protein kinaz aktivasyonu sonucunda bazal membranda kalınlaşma, anjiogenez, sitokinlerin aktivasyonu ve apoptozisi artırır. (32)

2.4.2.4. Sorbitol yolu

Glukoz, aldoz redüktaz enzimi sayesinde sorbitole dönüşür. Sorbitol ise sorbitol dehidrogenaz sayesinde fruktoza dönüşür. Sorbitol oluşumunda enzim olan aldoz redüktaz kofaktör olarak Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat (NADPH) kullanır. NADPH tüketimi ise vasküler disfonksiyona yol açar. (33) Sarbitolun artışı ve hücrelerden dışarı kolaylıkla çıkamaması, hücre içi konsantrasyonları artmasına sonuç olarak da retinada endotel hücreleri ve perisitlerde osmotik hasar oluşturmaktadır. (34) Aldoz redüktaz inhibitörü olan fidarestatin yapılan çalışmalarda diyabetik sıçanlarda retinal oksidatif stres, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) proteini aşırı ekspresyonunu engellediği ve retinada lökosit-endotel etkileşimini azalttığı gösterilmiştir. (35)

2.4.2.5. İnflamasyon

Diyabetik retinopati, eskiden “diabetik retinitis” olarak tanımlanmış.(36) Kronik inflamasyon sonucunda oluşan vasküler permeabilite artış, inflamatuvar hücre

infiltrasyonu, sitokin ve kemokin salınımı, ödem ve neovaskülarizasyon, diyabetik retinopatideki birçok değişiklik ortaktır. Hipergliseminin kendisi proinflamatuvar bir çevre olarak kabul edilmektedir ve retinal hücrelerin yüksek glukoz içinde inkübasyonu proinflamatuvar İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz (iNOS), Siklooksijenaz-2 (COX-2) ve lökotrienlerin upregülasyonu ile sonuçlanmaktadır. Erken evre diyabetik retinopatilerde ICAM-1, VEGF'in arttırdığı saptanmıştır.(37) Proliferatif diyabetik retinopati olgularının vitreus örneklerinde ICAM 1, VCAM 1, E selektin, IL-6 ve IL-8 düzeylerinde artış saptanması patogeneizde inflamasyonun önemli bir yer tuttuğunu göstermektedir.(2, 38) Sitokinlerin upregülasyonu ve diğer kalıcı düşük derece inflamasyona meyilli diğer inflamasyon mediatörleri ve lökosit akışı, retinal damar yapısı hasarına ve anjiogenezise şekilde katkısı olduğu inanılıyor. Tedavide kullanılan anti VEGF ajanlar, NSAID, kortikosteroidler kullanılması pre klinik ve klinik çalışmalar diyabetik retinopati ile ilgili inflamatuvar temeli destekliyor.(2)

2.4.2.6. VEGF

VEGF, proliferatif diyabetik retinopatinin gelişiminde rolü oynayan bir büyüme faktörüdür. Vasküler endotelial büyüme faktörü retina endotel hücreleri tarafından hipoksi varlığında üretimi artan ve diyabetik retinopati, retinal ven tıkanıklığı gibi iskemik retina hastalıkları olan hastalarda vasküler geçirgenlik artışına ve göz içi aktif neovaskülarizasyona aracılık önemli bir faktördür.(3-5) VEGF'nin retina perisit ve endotel hücrelerinde spesifik bağlanma reseptörleri vardır ve bu reseptörlerin inhibisyonu neovaskülarizasyonu baskılar. Ranibizumab insan VEGF bağlayıcı özel Fab bölgesi olan monoklonal antikordur. Diyabetik makular ödemde anti-VEGF tedavi yıllardır pratikte kullanılmaktadır.

2.4.2.7. PPAR- γ

Peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör- γ (PPAR γ)'ın eksikliğinin lökostaz ve sızıntıya yol açtığı gösterilmiştir. Deneysel olarak oluşturulan diyabette ise Peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör- γ (PPAR γ)'ın azaldığı gösterilmiştir.(39) Yapılan bir çalışmada ise diyabetik retinopati tedavisi için intraoküler olarak Peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör- γ (PPAR γ)'ın daha ileri araştırmalar için bir dayanak oluşturabileceğini öngörmüşler.(40)

2.4.2.8. Büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF)

IGF-1, VEGF salınımı uyaran güçlü bir faktördür. Vitreusda IGF-1 düzeyin diyabetik retinopatinin şiddeti ile koreledir. IGF-1, ayrıca retina pigment epitel hücrelerinde VEGF salınımını uyarır. (41) Bu iki hormon retinal hipoksiye yanıt olarak anjiyogenezise neden olurlar. IGF-1 ise kan retina bariyerini bozarak geçirgenliği arttırabilir. Vitreus IGF-1 düzeyi DRP varlığı ve şiddeti ile koreledir.

2.4.3. Diyabetik Retinopati Tanım, Bulgular ve Klinik Sınıflama

Diyabetik retinopati diyabet mellitusu olan bireylerdeki retinal mikrovasküler lezyonların varlığı olarak tanımlanabilir.

Diyabetik retinopati eskiden günümüze kadar birçok sınıflama yapılmıştır. Bunlardan başlıca kabul edilenlerinden İlk olarak Airlie House sempozyumunda ki yapılan retinadaki 5 alana göre sınıflamadır.(42) Daha sonra Diyabetik Retinopati Çalışması Grubu bu sefer retinayı 7 alana göre sınıflamışlardır. (43)

Bu çalışmadan sonra da Diyabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışma Grubu'nun (ETDRS) sınıflaması yapılmıştır ve bu sınıflamaya göre: NonProliferatif Diyabetik Retinopati (NPDRP) ve Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDR) olarak ikiye ayrılmıştır.(44) ETDRS sınıflamasında bir önemli detay da lezyonların şiddetine göre diyabetik retinopatinin ilerleme riski de belirlenmiştir.

2.4.3.1. Non proliferatif diyabetik retinopati

Lezyonların şiddetine göre hafif, orta, ağır ve şiddetli olmak üzere klinik olarak dört alt grup içinde değerlendirilir.

a) Hafif Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati (NPDR): Retinopatinin en erken seviyesidir. Mikroanevrizmalar, az sayıda ufak retina hemorajiler görülür.

Bir yıl içinde PDR gelişme riski %5, beş yıl içinde yüksek riskli PDR gelişme riski %15'tir

b) Orta Evre Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati (NPDR): Yaygın retinal hemorajiler ve / veya mikroanevrizmalar, iki kadrandan az venöz boncuklanma (VB),

yumuşak eksuda, hafif intraretinal mikrovasküler anomaliler (İRMA) Bir yılda PDR gelişme riski %12-27'dir. Beş yılda yüksek riskli PDR gelişme riski %33'dür.

c) Ağır Evre Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati (NPDR):

4-2-1 kuralı oluşturulmuştur.

4-2-1 kuralına göre aşağıdaki özelliklerden herhangi birinin olmasıdır.

4 kadrandan yoğun retinal hemoraji

2 veya daha fazla kadranda venöz boncuklanma

1 veya daha fazla kadranda intraretinal mikrovasküler anomaliler (İRMA)

Bir yıl içinde PDR gelişme riski %52, 5 yıl içinde yüksek riskli PDR gelişme riski %60'tır.

d) Şiddetli Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati (NPDR): Ağır evre NPDR özelliklerinden iki veya daha fazlasının olmasıdır. Bir yıl içinde PDR gelişme riski %75'tir.

2.4.3.2.Proliferatif diyabetik retinopati (PDR)

Retina ve/veya optik disk üzerinde neovaskülarizasyon ve fibröz doku proliferasyonu görülmesi ile karakterizedir. Proliferatif retinopati ayrıca rubeozis iridis ya da iris yüzeyi ve ön kamara açısında yeni damar oluşumlarını da kapsar. Preretinal veya vitreus hemorajisi olabilir

a) Hafif- Orta Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDR): Retinal neovaskülarizasyon veya yüksek reis kriterlerinden az 1/4 -1/3 disk çapından küçük veya eşit optik disk neovaskülarizasyonu

b) Yüksek riskli Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDR) : Aşağıdaki özelliklerden herhangi birisinin olması

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

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

1/2 disk çapından büyük neovaskülarizasyon optik disk neovaskülarizasyonu ile birlikte preretinal hemoraji veya intravitreal hemoraji

2.4.4. Nonproliferatif Diyabetik Retinopatiyi Oluşturan Lezyonlar

2.4.4.1. Mikroanevrizmalar

Nonproliferatif diyabetik retinopatinin ilk klinik bulgusudur ve fundus muayenesinde küçük yuvarlak derin yerleşimli kırmızı noktalar olarak görülmektedir. Mikroanevrizmalar, perisitlerin kaybı ile oluşmaktadır rüptüre olması ile kanamalar oluşmaktadır. Genellikle iç nükleer tabakada gelişir. Anevrizma ile kanamaların ayrımı Fundus flöresein anjiyografide (FFA) mikroanevrizmalar hiperflöresan, kanamalar hipoflöresan olarak görülür.

2.4.4.2. Hemorajiler

Mikroanevrizmaların rüptürüne bağlı olarak gelişir. Retinal sinir lifi tabakasında yerleşenler kapiller arteriyollerden olur ve sinir lifi tabakasından dolayı alev şeklinde görülür. İntraretinal hemorajiler sıklıkla dış pleksiform veya iç nükleer tabakada yerleşirler kırmızı yuvarlak şekillidir. Daha derin yerleşimliler hemorajik retinal infaktlar sonucu oluşur daha koyu renklidirler.

2.4.4.3. Eksudalar

Yumuşak eksudalar terminal retinal arteriollerdeki fokal iskemi sonucu sinir liflerinde oluşan mikroinfarktlara denir. Klinik olarak sarı beyaz düzensiz sınırlı görünümündedir. FFA'da hiperflöresans gösterirler.

Sert Eksuda kronik lipoprotein sızıntılarına bağlı oluşmaktadır. Dış pleksiform tabakada yerleşmektedir. Sert eksudalar birleşerek halkasal bir görünüm almaktadır buna sirsine retinopati denilir.

FFA'da arka plan koroidal ve kapiller flöresans baskılanması sonucu hipoflöresan gösterirler. Sert eksudaların makula bölgesindeki varlığı diyabetik makulopatiye bir işarettir. Kendiliğinden veya lazer tedavisi sonucu rezorbe olurlar.

2.4.4.4. Venöz boncuklanmalar

Ven duvarında incelmeye birlikte olan fokal venöz anevrizma benzeri genişlemelerdir. Retinal iskemi ile ilişkilidir.

2.4.4.5. İntraretinal mikrovasküler anormallikler (İRMA)

Retinal arteriyoller ile venüller arasındaki anormal arteriovenöz şantlardır. Bu şantlar yüzünden kapiller yatak bypass edileceği için hipoperfüzyon meydana gelmekte ve çok sayıda İRMA bu nedenle neovaskülarizasyon başlayacağını göstergesidir.(45) Neovaskülarizasyon ile karışabilmektedir ancak İRMA'da damarlar biraz daha büyüktür ve mutlaka intraretinal yerleşim gösterirler. Ayrıca Flöresein anjiyografide sızıntı görülürken İRMA'da sızıntı görülmez.

2.5. MAKULA ÖDEMİ

Makula, retinanın ganglion hücre katının birden fazla nükleus katmanına sahip olduğu ksantofil içeren kısmı olarak tanımlanmaktadır. Makula, üst ve alt temporal retinal damar arkı içerisinde yer almaktadır. Makulanın merkezindeki alana fovea denilmektedir. Fovea, optik sinir başından yaklaşık 3-4 mm temporalde ve o hattın yaklaşık 0,8 mm aşağısında bulunmaktadır. Fovea yaklaşık 1 optik disk çapındadır yani 1,5 mm çapındadır. Foveanın ise merkezindeki ve yaklaşık 0,35 mm'lik alana ise foveola denilmektedir. Foveolanın ise yaklaşık 500 µm santral alanına foveal avasküler zon denilmektedir ve tam santrandeki çukurluğa umbo ismi verilmektedir. Bu bölgede retina kalınlığı yaklaşık 0,25 mm kadardır foveanın merkezi yani foveolada ise retina kalınlığı yaklaşık 0,1 mm'dir. Arka pol olarak adlandırılan bölgede yoğun miktarda ksantofil bulunması nedeniyle makula lutea olarak anılmaktadır. Fundusun turuncu-kırmızı renkte görülmesinin genellikle koroid damarlarından dolayı düşünülmektedir. Foveanın ise diğer yapılardan daha koyu renkli olması retina pigment epitelindeki artmış pigment içeriğine bağlanmaktadır.

2.5.1. Makula Ödeminin Epidemiyolojisi ve Fizyopatolojisi

Makula ödemi sıklığı, diyabetik olgularda genel olarak %1-5,7 arasındadır. Makula ödemi diyabetik retinopati ile birlikteliği %2,7-11 arasındadır.(46, 47) Diyabetik hastaların yaşam sürelerindeki artış diyabetik makula ödemi sıklığını artırmaktadır. Wisconsin Epidemiyoloji çalışmasında Tip 1 diyabetik hastalarda 10 yılda diyabetik makular ödem gelişim sıklığını %20,1 iken tip 2 insülin kullanmayan diyabetik hastalarda %13,9 ve tip 2 insülin kullanan diyabetik hastalarda ise %25,4 olarak bildirilmiştir. (48) Diyabetik makular ödem sıklığı, hafif nonproliferatif diyabetik retinopatili hastalarda

%3, orta ve ileri nonproliferatif diyabetik retinopatili hastalarda %38 ve proliferatif diyabetik retinopatili hastalarda da %71 gibi oranlarda bildirilmektedir.(49) Otuz yaşından önce diyabet tanısı almış olan hastalarda, diyabetin süresi 5 yılı geçmemiş ise, makular ödem sıklığı sıfıra yakındır. Ancak diyabet süresi 20 yıldan fazla ise bu sıklık %29 olarak ortaya çıkar. Otuz yaşın üzerinde ise diyabet tanısı almış hastalarda, diyabetin süresi 5 yılı geçmemiş ise diyabetik makular ödem sıklığı %3'lerde iken, diyabet süresi 20 yıldan fazla ise bu sıklık %29'lara çıkmaktadır.(50) Otuz yaş altındaki diyabetikler hastalarda risk faktörleri olarak diyabetin süresi, proteinüri, erkek cins, diüretik kullanımı, yüksek HbA1c ve lipid düzeyinin varlığı, otuz yaşın üzerinde ise risk faktörleri diyabetin süresi, hipertansiyon, yüksek HbA1c ve insülin alanlarda proteinüridir.(50) Yaşlı diyabetik hastalarda genç hastalara kıyasla, tanı konduktan sonra daha kısa sürede ve daha şiddetli diyabetik makular ödem gelişmesinde ki faktörler, özellikle diyastolik olmak üzere kan basıncındaki yükseklik, hiperlipidemi, renal hastalık, hipertansiyon ve proteinüri varlığında hamilelik diyabetik makular ödem gelişimi açısından risk faktörü olarak gösterilmişlerdir.(51-54)

Yapılan başka bir çalışmada ise HbA1c seviyelerinde her %1'lik artışın makular ödem ortaya çıkışını 1,44 kat göreceli olarak arttırdığı ortaya konulmuştur. (55)

2.5.2. Makula Ödeminin Fizyopatolojisi

Arterler pasif difüzyon ile doku içine fizyolojik sıvı aktarırlar bu aktarılan sıvıyı ise venüller ve retina pigment epiteli uzaklaştırır. Venüller, arterlere göre daha derin yerleşimlidir bu derin yerleşim sınırın uzaklaştırılmasındaki faktörlerden birisidir ancak, makula bölgesine, gangliyon hücre katmanı kaybolur ve makula inceler ve makula damar yapısındaki zayıflığa bağlı olarak sıvı emiliminin zorlaşır dolayısı ile aktarılan sıvının uzaklaşılmasında venüllerin fonksiyonu azalmakta ve bu uzaklaştırma işlemi retina pigment epiteli tarafından gerçekleştirilmektedir. (56)

2.5.2.1. Metabolik faktörler

Hiperglisemi birçok mekanizma ile hücresel hasara neden olmaktadır. Hiperglisemi mitokondride reaktif oksijen ürünlerinin aşırı üretimine, serbest radikallerinin oluşumuna, ileri glikasyon son ürünleri oluşumuna, heksosamin ve poliyol

yollarının artmasına ve protein kinaz C aktive olmasına yol açarak bir dizi metabolik faktöre neden olur. (57) Bu faktörlerin sonucu ile oluşan hücre hasar iç kan-retina bariyerinin bozulması neticesinde diyabetik makular ödeme neden olmaktadır. İleri glikasyon son ürünlerinin ise nörovasküler hasarla ilişkili olduğu bildirilmiştir. (57, 58) Erken diyabette İleri glikasyon son ürünleri tarafından nörovasküler hasarla ilişkili ancak fonksiyonel nöral ve glial hücre değişiklikler vasküler değişimden çok daha önce olmaktadır. (59)

2.5.2.2. İskemik faktörler ve inflamatuvar faktörler

Retina dokusunda pasif difüzyon gerçekleşebilmesi için gerekli mesafe yaklaşık olarak 45 µm yani iki kapiller hücre mesafesi yaklaşık olarak 90 µm civarında olmalıdır ki bu beslenme sağlıklı bir şekilde gerçekleştirilebilsin.

Bu beslenmede ortaya çıkacak herhangi bir bozukluk özellikle de iç nükleer katmandan VEGF üretimi başta olmak üzere birçok inflamatuvar mediatör salınımına yol açar. Retina ven tıkanıklıkları, hipertansiyon (HT), gebelik toksemisi, Coats hastalığı, kollajen vasküler hastalıklar, koroid tümörleri bu bozukluğa yol açan başlıca faktörlerdir. VEGF'lerin kapiller endotelinin sıkı bağlantılarını etkileyerek ödeme yol açacağı belirtilmektedir. (56) Bu faktörler sonucu salınan birçok mediatör farklı mekanizmalar ile damar permeabilitesini etkileyerek makular ödeme neden olmaktadır. Ayrıca afakik ve psödoafakik kistoid makula ödemi, pars planitis, Behçet hastalığı, Harada hastalığı, vitrektomi ve travma sonrası makula ödemlerinde bu inflamatuvar faktörler rol oynamaktadır.

2.5.2.3. Hidrostatik faktörler

Göz içi hidrostatik basıncın kan-retina bariyerlerinin bozulmasına bunun sonucunda da makula ödeme yol açar.

2.5.2.4. Herediter faktörler

Retinitis pigmentosa, otozomal dominant geçişli kistik makular ödem, infantil kistoid makula ödemi, x linked juvenil retinoskizis ve goldmann-favre sendromu

herediter olarak makula ödem etiyolojisinde yer almaktadır. Burada perifoveal kapillerlerden olan permeabilite artışı olduğu belirtilmektedir.

2.5.2.5. Toksik faktörler

Topikal epinefrin, latanoprost ve nikotinik asit makular ödeme yol açabileceği belirtilmiştir. Diyabet yukarıda belirtilen İskemik, İnflamatuvar, Hidrostatik ve Metabolik Faktörler neticesinde makular ödeme yol açmaktadır.

2.5.3. Diyabetik Makula Ödeminde Sınıflama

DMÖ'yü tüm prognostik kriterleriyle hala sınıflandıramamaktayız, bu nedenle görme keskinliği, klinik oftalmoskopik bulguları, FFA'da iskemiye, hem de OCT bulgularını beraber değerlendirerek DMÖ'nün tam bir sınıflamasını yapmak için belirli prensipler belirlenmiştir;

1) DMÖ vakalarında sert eksuda varlığı ve yerleşiminin hem fokal ve diffüz ayrımında, hem de tedavi seçiminde belirleyicidir. Diyabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışmasındaki kriterlerde foveaya zarar verebilecek sert eksudaların, görme düzeyine bakılmaksızın, tedavisinde fokal lazer fotokoagülasyon uygulanması önemlidir.

2) DMÖ tedavisinde intravitreal anti-VEGF veya steroidler; sert eksuda olmasına rağmen görmesi tam olan ya da tama yakın olan hastada sırf OCT de ödeme olduğu için intravitreal farmakoterapiden kaçınılmaktadır. Bu nedenle görme düzeyi tedavi için önemli kriterlerden biridir. Yapılan çalışmalarda da tedavi için çeşitli görme düzeyleri belirlenmiştir.

DMÖ'yü tanımlamada diğer bir kriter 'Makulada iskemi'dir. FFA'da 'Foveal avasküler zonun genişlemesi ve şeklinin çentiklenmesi, makulada kapiller yapının bozulması görme beklentisi açısından negatif prognostik göstergelerdir.(60)Yapılan araştırmalarda periferik retinal iskeminin makula ödeminde neden olduğu bilinmektedir. Bu sebepten 'hedeflenmiş retinal fotokoagülasyon' ile iskemik olan periferik retinanın lazerlenmesi ile makula ödeminin azaltmaya yöneliktir.(61) DMÖ'nün spektral OCT bulguları tanı ve tedavide en değerli yol göstericidir.

Retinada tabakalarını inceleyerek çeşitli prognostik veriler elde edilebilmektedir;

- Fotoreseptörlerin iç-dış segment bileşkesini gösteren IS/OS bandı ve dış limitan membran (ELM) daki bozulmalar olumsuz görsel prognozu işaret etmektedir.
- Seröz foveal dekolman DMÖ görsel prognozunu olumsuz etkiler.
- Makuladaki geniş kistoid alanlar her zaman kistik makular ödem olarak değerlendirilmemelidir. Bu boşluklar ‘Kistoid makula dejenerasyonu’ olarak isimlendirilir ve makula için kalıcı hasar anlamı taşır. Kötü prognostik faktördür.
- Vitreomakular ara yüz patolojisi (epiretinal membran, vitreomakular traksiyon), traksiyonun neden olduğu ödem veya anti-VEGF tedavisine cevapsızlıkta vitrektomi endikasyonu doğurur.

Bu amaçla DMÖ tanımlamasında tüm prognostik ve tedaviyi belirleyecek parametreleri sıralayacak olursak;

- Tomografi bulguları;
 - *Dış retinal membranda bozukluk (Belirgin foveal ayrışmalar),
 - *Kistoid makular ödem, Kistoid dejenerasyon,
 - *Traksiyonel ödem (ERM, VMT), Tam kat süngerimsi retinal kalınlaşma
- Foveayı tehdit eden sert eksuda varlığı,
- Hastanın görme keskinliği,
- FFA da “makular iskemi” veya “periferik retinal İskemi” varlığıdır.

2.5.3.1. Biyomikroskopik indirekt oftalmoskopi veya fundus fotoğraflarına göre sınıflama

Diyabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışmasının yaptığı bir sınıflamadır. Bu çalışmada klinik olarak anlamlı diyabetik makular ödem kavramı belirtilmiştir ve 3 kriter konulmuştur. Bu 3 kriterden 1 tanesinin olması durumuna klinik anlamlı makular ödem denilmektedir.

Kriterler;

- a) Makula merkezli 500 mikronluk alan içinde herhangi bir retinal kalınlaşma,

b) Makula merkezli 500 mikronluk alan içinde sert eksuda ve komşuluğunda retinal kalınlaşma

c) Makula merkezli bir disk çaplı alan içinde en az 1 disk çapı genişliğinde retinal kalınlaşma.

Buradaki tanımlar renkli stereo fundus fotoğrafisi ve biyomikroskopik indirekt oftalmoskopik muayenelere göre belirlenmiştir.

Klinik olarak anlamlı olmayan makular ödemlerde tedavi için beklenebileceği ancak klinik olarak anlamlı makular ödem hastalarında ise erken tedaviden fayda bu nedenle de makular lazer fotokoagülasyon başlanması gerektiği belirtilmiştir.(62) Lazerin görme kaybı yarı yarıya azalttığı belirtilmiştir. (63)

Bu yapılan sınıflama çok eskiye dayanmaktadır ve diffüz veya fokal ödem ayrımı yapılmamıştır. Diyabetik makular ödem sınıflandırması makula merkezinde sert eksuda veya kalınlaşma varlığına göre makular ödem var veya yok diye belirtilmiştir. Ancak genel olarak klinik muayenede sert eksudaların varlığı fokal ödem ile yokluğu ise diffüz ödemle lehine düşünülmektedir.(64) Diyabetik makular ödem mevcudiyetinde kalınlaşma veya eksudaların fovea merkezinden uzaklığına göre hafif, orta veya şiddetli olarak ayrılmıştır.

Fokal ödem sıklıkla mikro anevrizmalardan sızıntıyla sirsine paternde intraretinal lipid birikimidir ve mikroanevrizmalara yapılan lazer fotokoagülasyon çok daha iyi sonuçlar vermektedir. Foveayı etkileyen sert eksuda varlığını lazer fotokoagülasyon için net bir endikasyon olarak görülmektedir.(65, 66) Net olarak fokal diffüz ayrımı olmasa da ödemin makulada etkilediği alana göre fokal veya diffüz ödem ayrımı yapılmaktadır. (67, 68) Bu etkilenen alanın ise boyutuna ise bir grup bir disk alanına kadar olan ödemi fokal olarak adlandırırken, diğer bir grup 2 disk alanı olması gerektiğini belirtmektedirler.(69, 70)

2.5.3.2. Makula ödeminin flöresein anjiyografi ile değerlendirilmesi

Makular ödemin en sık nedeni retinal vasküler hastalıklar (diabetes mellitus, retina damar tıkanıklıkları, vb.), oküler inflamatuvar hastalıklar (pars planit, behçet

hastalığı, sarkoidoz, vb.), postoperatif (katarakt cerrahisi, lazer uygulamaları), kalıtsal distrofiler ve intraoküler tümörlerdir.

Novonty ve Alvis'in 1960 yılında ilk defa sodyum flöresein retinal anjiyografi dünyada oftalmolojik hastalıkların tanısında öncelikli olarak kullanılmaya başlanan arka segment görüntüleme yöntemi olmuştur.(71) Özellikle bu yöntem retinal ve koroidal dolaşımdaki klinik ve patolojik durumların tanısında belirgin yol gösterici bir yöntemdir. Flöresein anjiyografi görüntüleri; sarı yeşil ışık (520-530 nm) yayması ve mavi ışık (485-500 nm) yayması ile bunların belli zaman içerisinde özel filtrelerle sahip kameralara görüntü düşmesine yardımcı olmaktadır. Günümüzde kullanılan dijital konfokal lazer görüntüleme ye sahip Flöreseinli Anjiyografi ile daha hızlı, sert ve detaylı görüntüler ve bunların yanında daha iyi hasta kooperasyonu elde edilmektedir. (72)

En önemli avantajı ise makula ödeminin tanısı konmakla beraber diğer retinal patolojiler, vasküler perfüzyon ile ilgili bilgi verebilmektedir. Normalde endoteli sağlam damardan dışarı yayılımı gözükmez. Endoteli hasarlanmış epitelde flöresein kapillerlerden (iç kan retina bariyerden ve/veya retina pigment epitelindeki sıkı bağlantılardan dış kan retina bariyer bağlantıların) dışarı sızabilir. Dışarı çıkan flöresein damar hizasından dışarıya doğru sızar ve tipik makula alanında etkilenen bölgelerde erken fazlarda başlayıp orta ve geç fazlara doğru daha da yoğunlaşan hiperflöresan görüntüsü oluşur. Bölgesel ödem mikroanevrizmalarda, telenjektazilerde (diyabetik makulopati, idiyopatik jukstafoveal telenjektaziler, Coats' hastalığı, Leber'in milier anevrizması) ve dilate kapillerden erken dönemde belirgin sınırlı, geç dönemlerde sızıntı şeklinde belirsiz sınırlı parlak odaklar görülür. Yaygın ödemde ise iç kan retina bariyer deformasyona bağlı olarak makula bölgesinde daha geniş alanda sızıntı şeklinde sınırları düzensiz hiperflöresanlı alan görülmektedir. Vasküler hastalıklar, inflamasyon, radyasyon retinopatisi, fotokoagülasyon gibi durumlardan sonra diffüz(yaygın) ödem görülebilir. Kistoid makular ödemde, anormal damar geçirgenliğine bağlı, perifoveal kapillerlerde oluşan ekstrasvazasyonun dış pleksiform tabakada (Henle tabakası) kistoid boşluklarda, erken fazda dilate kapillerlerde bağlı sızıntı şeklimde daha sonra geç fazda ise bu kistoid boşluklarda biriken flöresein ışınal tarzda, patelloid görüntü verebilir. (73) Diyabetik retinopati, retinal ven oklüzyonu vb. retinal vasküler hastalıklar, inflamatuvar hastalıklar, katarakt cerrahisi sonrası, ilaç toksisitesi ve tapetoretinal dejenerasyonlar

kistoid makular ödeme neden olabilir. Dış pleksiform tabakada ödemin devam etmesi durumunda zamanla tüm retinal tabaklara yayılım görülür ve bu durum geri dönüşümsüz hasara neden olur. Kistoid makular ödemin ise devam etmesi durumunda retina pigment epitelinde yapısal değişikliklere neden olur ve bu flöreseinli anjiyografi de erken fazda pencere defekti ve hiperflöresansa neden olur.

Makula ödemlerinden en sık nedenlerinden biri diyabetik makular ödemdir. Diyabetik hasta grubunda en sık körlüğe yol açan en önemli komplikasyonu diyabetik makular ödemdir.(74) diyabetik makular ödem iki çeşit olabilir; retinovasküler (fokal, diffüz ve kistoid) ve traksiyonel şekilde.(75) Diyabetik makular ödemde oftalmoskopide fokal ödem olan bölgelerde sert eksudalar görülebilir, yine diffüz ödemde de sızıntı, belirsiz sınırlı hiperflöreseinli görüntüler görülebilir.

Kistoid veya patelloid karakterli diyabetik makular ödem, makulanın santralinde, çeşitli boyutta düzgün sınırlı hiperflöresan alanlar görülmektedir. Beraberinde eşlik eden hemorajiler, iskemi flöresanı bloke ettiği için flöreseinli anjiyografide hipoflöresan olarak görülür.

Optik koherans tomografi ile gösterilemeyen iskemik makulopati, retinanın vasküler beslenmesini gösteren flöresein anjiyografi ile gösterilebilmektedir. Geç fazlardaki makular kapillerler arasındaki belirsizlik interkapiller yapılarının kaybının bir belirticidir. Diyabetik makular ödemde makular iskemiye bağlı görme kaybının araştırılmasında flöreseinli anjiyografi uygulanmaktadır.

Ayrıca flöreseinli anjiyografi ikinci sıklıkta görülen vasküler hastalıklardan retinal ven oklüzyonun araştırılmasında özellikle iskemik ile non-iskemik tiplerinin ayrılmasında önemli bir yöntemdir. FA (flöreseinli anjiyografi) hastalığın prognozu hakkında, ödemin gerileyip gerilemediği hakkında veya iskemik tipe progresyon olup olmadığı hakkın da bilgi vermektedir.

FA da görülen kol-retinal ve retinal arterio-venöz geçiş zamanının >10 sn. den uzun olması retinal ven oklüzyonu tanısı açısından önemlidir. Yöntemin diğer önemli faydası retinal kapiller ağ hakkında ölçülebilen bir değer verebilmesidir.(76) Damar permeabilitesindeki aşırı artış veya perfüzyon bozukluğu hakkında da bilgi vermektedir.

Retinal ven ve kapillerlerdeki dilatasyonun fazla olması erken fazlarda belirginken geç fazlarda makulada sızıntıya bağlı hiperflöreseinli görüntüye daha sonra ise geç fazda radyal yayılım gösteren patelloid yapıda kistoid makular ödeme yol açabilir. Non-perfüze makula bölgesi kötü görme prognozu ile ilişkili olup, tedavi kararından önce erken fazda sızıntıdan önce tespit edilebilir ve perfüze olmayan alanlarda hipoflöresan olarak görülebilir. Retinal vasküler oklüzyonun FFA'da periferik nonperfüze alanlar görülebilmektedir. Bu nedenle de kronik makula ödeminde oküler neovaskülarizasyona sebep olacak bölgeleri tespit edilip, tedavi etmemiz mümkün olacaktır. Lazer tedavisinde kollaterallerin varlığı da sadece flöreseinli anjiyografi ile tespit edilebilmektedir. Üveiti olan hastalarda flöreseinli anjiyografide aktif inflamasyon, sebep olan patoloji ve sekonder ortaya çıkan makular ödemi gösterir. FA da üveitin bulguları primer retinal inflamatuvar bulguları ve sekonder olarak ortaya çıkan bulgular gösterilebilir. İnflamasyona bağlı vasküler sızıntı ve vasküler boyanma, oklüzyon, makula ödemi, iskemi, neovaskülarizasyon ve seröz retinal dekolmanını anjiyografide ayrıntılı gösterilebilmektedir. Üveit aktif olmayan dönemde bile Anjiyografik görüntüde makula ödemi varlığı görülebilmektedir.(77) Bu görüntü tedaviye karar vermede önemlidir. Bir çalışmada makula ödemi FA ile tanı konulup OCT tespit edilemeyen oran %30 iken, FA ile tespit edilemeyen OCT ile tanı konulan oran %15'tir. Psödo fakik makula ödemi (Irvine Gass Send.) katarakt cerrahisi sonrası görme azlığın en sık nedenidir ve cerrahiden sonra ödemin görülme oranı %0,1-2,35'dir.(78) Anjiyografide kistik makular ödem ile birlikte inflamasyona sekonder olarak optik disk boyanması, psödo fakik makular ödemi diğer durumlardan ayırt etmemize yardımcı bir göstergedir.(79)

İleri evre kistik makular ödemde büyük kistoid boşluklar 'bal peteği' görünümündedir ve bu perifoveal bölgenin dışarısına protrude alanlar yaparlar. Nadir görülen bir makular ödem sebebi de jukstafoveal bölgedeki damarsal yapılarda düzensiz genişleme ve ektazi gösterip 'İdiopatik jukstafoveal telenjektazi veya idiyopatik makular telenjektazi' dir.(80)

Vitreomakular yüzey hastalıkları, KMÖ'ye yol açmakta, vitreomakular traksiyona neden olup OCT yöntemiyle diğer nedenlerden ayrılır. Kistik makular ödem FFA'da belirgin hiperflöresan görüntüsü verirken, vitreomakular yüzeyel hastalıklar anjiyografide minimal sızıntı şeklinde ya da hiçbir görüntü vermeyebilir.(81)

Koroid kaynaklı makula ödemi subretinal neovaskülarizasyona yol açan patolojilerde, koroid kaynaklı inflamasyon (fokal koroidit, bird shot koryoretinopatisi, vb.) ve bazı intraoküler tümörlerde (koroid hemanjiyomu, metastatik tümör, vb.) görülebilir. Özellikle eksüdatif yaşa bağlı makula dejeneresansı (YBMD) en sık koroid kaynaklı makula ödemi sebeplerdendir.

Kistoid makula ödemi ise sıklıkla okült koroidal neovaskülarizasyon (KNV) ile görülür. Flöresein anjiyografi (FA)'nın güvenli bir uygulamadır ancak bazı riskleri mevcuttur. Yapılan bir çalışmada %10'luk flöresein bağlı yan etkiler hastaların %1,1'inde görülmüştür ve en sık olarak bulantı, kusma saptanmıştır. Bu çalışmada ciddi yan etkiler (bronkospazm, laringeal ödem, kardiyovasküler kollaps, ölüm) görülme de, bunlar da FA'nın yan etkileri olduğu bilinmektedir. Sistemik hipertansiyon, diyabet varlığı, alerji öyküsü ve ilacı hızlı uygulamak FA işlemine bağlı yan etki riskini arttırabilecek faktörlerdir. (82-84)

2.5.3.3. Makula ödeminin optik koherens tomografi ile değerlendirilmesi

OCT kesitsel ya da 3 boyutlu görüntüleme yapabilen non invaziv non kontakt bir yöntemdir. OCT'nin diyabetik makular ödem tanı ve takipte tek başına en önemli yöntem olduğu düşünülmektedir. (85) OCT ye göre 1999 yılında ilk sınıflama yapılmıştır.(86)

Bu sınıflamada;

- Süngerimsi retinal kalınlaşma: Artmış düşük yansıtıcılı alanlar ve azalmış internal reflektivite şeklinde görülen retinal kalınlaşma,
- Kistoid makula ödemi: İntraretinal kistik boşluklardan oluşan ödem,
- Seröz Fovea Dekolmanı: Subfoveal sıvı birikimi ile karakterize ödem.

Aynı çalışmada görme keskinliğinin tomografik paternlere bakılmaksızın makular kalınlık ile körele olduğu bildirilmişti.(86)

Sınıflandırmalara göre yapılan çalışmalarda, intravitreal bevacizumab, triamsinolon veya fokal lazere en iyi cevap veren makula ödemi tipinin diffüz tip ödem olduğu belirtilmiştir: Yakın zaman yapılan çalışmada kistoid makula ödemin anti-VEGF tedaviye en iyi yanıt alınan grup olduğu belirtilmiştir.(87) Optik koherens tomografisinde

hesaplanan santral fovea kalınlığı ile karşılaştırılan düzeltilmiş görme keskinliğinin anlamlı derecede benzer olduğu, fizik muayene ve FFA da görülemeyen Santral kalınlığın sadece OCT ile görüldüğü belirlenmiştir.(88) Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR-Net)'nin yaptığı çalışmada, santral fovea kalınlık ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği arasındaki ilişkinin orta seviyede olduğu tespit edilmiştir.

Kang ve ark. da OCT ve FFA arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarında Otani'nin kullanılan sınıflandırmayı geliştirerek 4 grup oluşturmuştur.(86)

- a) Tip 1: Bütün retina katmanlarında homojen optik refle ile retinal kalınlaşma,
- b) Tip 2: En dış retina katmanlarında sınırlı optik refle ile retinal kalınlaşma,
- c) Tip 3A: foveal traksiyon olmaksızın subfoveal sıvı birikimi,
- d) Tip 3B: subfoveal sıvı ile vitreofoveal traksiyon birikimidir.

Yapılan bu sınıflamada DMÖ de genellikle karşılaşılan dış retinal katmanlardaki ödem ilk defa burada vurgulanmış, sınıflandırmaya eklenmiştir. Hastaların geneli ele alındığında DMÖ'nün çeşitli paternlerinin olduğu ve en sık karşılaşılan kistoid makula ödemi ve diffüz retinal kalınlaşma beraberliğinin olduğu belirtilmiştir.(88-90)

Yakın metot kullanılarak yapılan çalışmada DMÖ'nün OCT görüntüsü ile diyabetik retinopati ciddiyeti ile bağlantı olduğu bulunmuştur.(91) İlk defa bu grupta DMÖ de ilk defa dış retinal katmanlardaki daha yoğun olan ödeme dikkat çekilmiş ve sınıflandırmaya dahil edilmiştir. Yapılan çalışmalarda tek tip DMÖ'nün değil de, birden fazla tipin bir arada olduğu gözlenmiştir; en çoksa diffüz retinal kalınlaşma ve kistoid makula ödeminin birlikteliği belirtilmiştir.(90)

Yakın bir grupta ise diyabetik retinopatinin ciddiyeti ve DMÖ'nün OCT görüntüsü ile korelasyonu görülmüştür.(92) OCT de hafif-orta non proliferatif diyabetik retinopatide süngerimsi kalınlaşma daha fazla görülürken, şiddetli non-proliferatif diyabetik retinopatide ve proliferatif diyabetik retinopatide seröz foveal dekolman ve vitreofoveal traksiyon daha sık görülmektedir.(91) Spektral OCT ile yapılan bir çalışmada kistik makular ödemi, kistoid boşlukların horizontal çaplarına göre hafif, orta, ciddi şeklinde sınıflandırmıştır.(93)

- 1) Basit DMÖ (süngerimsi retinal kalınlaşma)
- 2) Hafif kistoid DMÖ: kistin horizontal çapı <300 µm,
- 3) Orta kistoid DMÖ: kistin horizontal çapı 300– 600 µm
- 4) Ciddi kistoid DMÖ: kistin horizontal çapı >600 µm
- 5) Seröz makular dekolman

Bu sınıflamada kistin büyüklüğü ile retinal kalınlıkla ya da görme ile arasında bir bağlantı gösterilememiştir. Modifiye OCT çalışmalarından bir tanesi de Brasil ve ark. tarafından oluşturulmuştur. Bu çalışmada ise Otani ve ark.'ın belirttiği seröz fovea dekolmanı ve diffüz retinal kalınlaşmaya ek posterior hyaloidal traksiyon ve epiretinal membran (ERM) grubunu da tanımlayarak 5 grup isimlendirmiştir.(86) Epiretinal membran varlığında intravitreal triamsinolon tedavisinden sonra görsel prognozu olumsuz etkilediği için, KMÖ birlikteliği ve retinal kalınlaşma intravitreal triamsinolon tedavisini kontrendikasyon oluşturabileceği savunulmuştur.(94) Diğer bir OCT ile yapılan çalışmada DMÖ ile vitreoretinal ara yüz ilişkisi araştırılıp, arka vitre dekolmanı evrelendirilmiştir.

Evre 0: AVD yok

Evre1: Foveolar tutunma ile perifoveolar AVD(en sık karşılaşılan evredir)

Evre 2: Tam olmayan AVD

Evre 3: Tam AVD olarak tanımlanmıştır.

Evrelemeye göre DMÖ patogenezi ile vitreoretinal ara yüz ilişkisinde anlamlı birliktelik bildirilmiştir.

2.6. DİYABETİK MAKULA ÖDEMİ TEDAVİ

Tüm yaş grupları dikkate alındığında körlük nedenlerinin en başında gelen diyabetik retinopatili hastaların en sık görme azalmasının nedeni diyabetik makular ödemdir. Son dönemlerde ortaya çıkan yeni moleküler tedavi yöntemlerinin, lazer fotokoagülasyon karşısında daha iyi bir seçenek ve/veya öncelik sunabileceğini gösteren karşılaştırmalı çalışmalar mevcuttur. (95, 96)

Diyabetik retinopatinin durdurulması hatta iyileşmesi yönünde çalışmalar vardır.(97) Diyabetik makular ödem fokal, diffüz ya da kombine şeklinde sınıflandırılmaktadır. Mikroanevrizmalar ve bölgesel vazodilatasyon fokal makular ödeme neden olur. Diffüz makular ödem hem retinal kapiller yapıdaki iç kan retina bariyerinin, hem de retina pigment epiteli hücreleri arasındaki dış retina bariyerinin bütünlüğünün bozulmasıyla yaygın eksudalar sebep olmaktadır.

2.6.1. Argon Lazer Fotokoagülasyon (ALF) Tedavisi

Diyabetik makular ödem tedavisinde ETDRS çalışmasıyla lazer tedavisi iki farklı teknik şeklinde tarif edilmiştir.(98)

2.6.1.1. Fokal lazer

Makula merkezinden 500 ile 3000 mikron arasında yer alan fokal lezyonların tedavisinde uygulanır. ETDRS'ye göre fokal flöresein sızıntısına sebep olan mikroanevrizmalar, İRMA, kısa kapiller segmentler fokal lezyonlar olarak belirtilmektedir. İşlem sırasında uygulanan lazer fotokoagülasyonu ile (50-100 mikron çapında spot büyüklüğü, orta şiddette enerji, 0,05-0,1 saniye süresince) fokal lezyonların, etkileri ve kendilerini yok etmek amaçlanmaktadır. Merkeze doğru uzanma eğilimi gösteren retinal kalınlıkla ya da sert eksüdayla ilişkili makula merkezinden 3000 mikronun dışındaki lezyonların da tedavi edilmesi önerilmektedir. 40 mikrondan küçük mikroanevrizmalar da düşük lazer şiddeti yeterli olurken 40 mikrondan büyük lezyonlarda lazer şiddetini arttırmak ve hatta bazen tekrar lazer gereksinimi olabilmektedir. Sert eksüdayla çevrili mikroanevrizma kümelerinin olduğu alanlarda 100 mikrondan daha büyük çaplarda lazer spotları kullanılabilir ve buna müteakip kümelerin içerisindeki mikroanevrizmaların 50 mikron lazer spotlarıyla beyazlatılncaya kadar tedavi edilmesi gereklidir.

2.6.1.2. Grid lazer

Hafif güçte etkiye sebep olacak bir şiddette, 50-200 mikron çapta, 0,05-0,5 saniye süresince retina pigment epitelinde hafif beyazlanma olacak şekilde uygulanmaktadır. Grid lazer, makula merkezindeki 500 mikron alana ve optik disk komşuluğundaki 500

mikron alana uygulanmaz. Fakat papillomakular bundle bölgesine uygulanabilir. Grid lazer makula merkezinden 2 disk çap uzaklığa ya da mevcut panretinal lazer sınırına kadar uzanabilir. Grid tedavi uygulanan alan içerisindeki fokal sızıntı bölgeleri fokal lazer tedavisi protokolüne göre tedavi edilmesi gerekmektedir.

Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, grid lazer uyguladıkları 302 gözün 3 yıllık takibinde, %60,9 gözde görme keskinliğinin korunduğunu %14,5 gözde ise görme keskinliğinin iyileştiğini belirtmişlerdir.(99) Yapılan başka bir çalışmada grid lazer uygulanan 150 göz 1 yıl takip edilmiş ve işlem sonrası ilk üç ay görmenin arttığını ve sonrasında sabit kaldığı belirtilmiştir.(100) Lazer fotokoagülasyon sonucu oluşan yanıklara bağlı retina pigment epitelinde yıkım ve çevre hücrelerde apoptozis oluşabilmektedir. Bunlar makula bölgesinde görme keskinliği üzerinde etkiye sebep olabilir. Bunlardan birisi lazer izlerinin genişlemesine bağlı görme keskinliğinde azalmadır. Yapılan çalışmada grid lazer uygulaması sonrasında 203 gözün 11'inde lazer izlerinin fovea merkezine ulaştığını rapor işlerdir. (101) Bir başka çalışmada ise lazer skarlarının özellikle arka kutupta midperifer alana göre daha yüksek oranda genişleme gösterdiğini yayınlamışlardır.(102)

Lazer tedavisi sonrası görmenin çok düşük oranlarda kalması tedaviye rağmen gerilemeyen devam eden ödemler sonucunda yeni arayışlar sonucu yeni tedaviler tek başına veya lazerle kombine şekilde kullanılmaya başlanmıştır.

2.6.2. Diyabetik Makulopatide Anti-VEGF Tedavi

Diabetes mellitus hastalarında retinopati sıklığı %30'lardadır.(103) Diyabetin süresi ve insülin kullanımının süresi uzadıkça makular ödem riski artmaktadır. İsveç'te yapılan çalışmada makular ödemin yıllık insidansı %2,3 tür.(104) 2005'te ülkemizde yapılan araştırmada diyabetik hastalarda klinik olarak anlamlı diyabetik makular ödem sıklığı %3,9 bulunmuştur. OCT' ye dayanarak yapılan bir diğer devam eden çalışmada ise %12,6 bulunmuştur.

Diyabetik makular ödem oluşumunda en önemli mekanizma kan retina bariyerinin bütünlüğünün bozulmasıdır ve bu durumdan hem kan retinal iç bariyer, hem dış bariyer etkilenmektedir. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF), bariyerin bozulması ve

vasküler geçirgenliğin artmasıyla retinada ödem ve endotel hücre proliferasyonu ile yeni damar oluşumuna sebep olmaktadır. Bu büyüme faktörü eş zamanda makrofajlar ve monositler için kemoatraktan olarak görev yapmaktadır. Hücrelerden salınan proinflatuar moleküller salgılayarak vasküler permabilitiyi artırır. VEGF-A retinal pigment epitel hücrelerinden hipoksiye cevap olarak salınır.(105) Hipoksik inflamasyonu uyaran ana faktör VEGF'tir.

Diyabetik makular ödem hastalarında VEGF'in yanı sıra ICAM-1,IL-6, MCP-1 gibi inflamatuvar faktörlerin arttığı ve Pigment Epitel Kaynaklı Faktörün (PEDF) azaldığı gösterilmiştir. Tüm bu faktörlerin retina kalınlığı ile korele olduğu gösterilmiştir. Ayrıca VEGF ve ICAM-1'in makula ödemi şiddetiyle korele olduğu gösterilmiştir.(106)

Diyabetik makula ödemi tedavisinde kullanılması düşünülmüş anti-VEGF'ler: Pegaptanib Na, Bevacizumab, Ranibizumab ve Aflibercept'tir.

2.6.2.1. Pegaptanib

Pegaptanib, poli-etilen glikol (PEG) molekülüne bağlı (pegylated) bir ribo nükleik asit aptameridir. VEGF 165'in patolojik neovaskülarizasyondaki yerini belirleyen bilgiler ile geliştirilmiştir. Sentetik olarak üretilmiştir. Seçici olarak VEGF-A'nın heparin bağlama alanına bağlanarak VEGF 165 ve daha büyük izomerlerin VEGF reseptörüne bağlanmasını engeller. VEGF 165 için yüksek seçicilik gösterir.

Macugen Diyabetik Retinopati Çalışması, randomize sham kontrollü, çift kör, doz saptama ve klinik olarak anlamlı diffüz makula ödemi nedeni ile 3 doz yapılmış olan pegaptanib uygulamasının değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır.

0,3 mg pegaptanib almış olan hastalar, sham grubuna göre, avantaj sağlamışlardır. Görme artışı pegaptanib grubunda ortalama 4,7 harf iken, kontrol grubunda, bu -0,4 harf olarak saptanmış, 10 harf ve daha fazla kazanım sağlayan hasta sayısı ise gruplar arasında %34 ve %10 olarak saptanmıştır. Santral retinal kalınlık açısından da 68 mikron azalma ile 3,7 mikron azalma anlamlı bir fark olarak kaydedilmiştir. Ayrıca, pegaptanib grubundan %25 hasta retinal fotokoagülasyona ihtiyaç duymuşken, bu oran kontrol grubunda, %40 olarak tespit edilmiştir. Dozlar açısından, 0,3 mg ile 1 ve 3 mg

uygulamalar arasında da, gerek görme keskinliği ve gerekse, santral retinal kalınlık azalması açısından bir fark tespit edilememiştir.(107, 108)

2.6.2.2. Bevacizumab

Bevacizumab VEGF'e karşı geliştirilmiş humanize monoklonal bir antikordur. Metastatik kolorektal kanserlerin intravenöz tedavisinde kullanılmıştır ve bu amaçla FDA onayı almış ilk anti VEGF'dir. VEGF-A'nın tüm izoformlarına etki etmektedir. Olağan intravitreal uygulama dozu 1,25 mg/0,05 ml olarak belirtilir.

İntravitreal bevacizumab YBMD'ye bağlı subretinal neovasküler membran, proliferatif DR, DMÖ, psödo-fakik kistoid makula ödemi ve neovasküler glokom olgularında kullanılmıştır.(109-112)

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

12 ayın sonunda bevacizumab kolunda en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ortalama 5,6 ve medyan 8 harf kazanım olmuş, lazerle ise 4,6 harf ortalama ve 0,5 harf medyan kayıp olmuştur. Santral retinal kalınlık bevacizumab grubunda 507 mikrondan 378 mikrona, lazer grubunda 481 mikrondan 413 mikrona gerilemiştir.(113)

24 aylık sonuçlarında ise bevacizumab uygulanan grupta 8,6 harf kazanım saptanmışken, makular lazer uygulanan grupta ortalama 0,5 harf kayıp olmuştur. Bevacizumab grubunda hastaların %49'unda 10 veya daha fazla harf artışı, %32'sinde 15 harf kazanımı olmuştur, bu oranlar lazer grubunda sırası ile %7 ve %4 olarak saptanmıştır.

Santral retinal kalınlıkta azalma bevacizumab grubunda ortalama 146 mikron iken, lazer grubunda 118 mikron olarak saptanmıştır. 24 ayın sonunda medyan 13 bevacizumab enjeksiyonu ve 4 lazer tedavisi uygulanmıştır.(95)

2.6.2.3. Ranibizumab

VEGF'e karşı humanize rekombinant monoklonal antikor fragmanıdır. Küçük molekül ağırlığına sahiptir bu nedenle retina tabakalarına rahatlıkla geçer. Tüm VEGF-A izoformlarını inhibe edebilir. Uygulanma dozu İntravitreal 0,5 mg/0,05 ml şeklindedir.

Ranibizumab ile ilgili kapsamlı çalışmalar mevcuttur. Bunlar READ-2, RESOLVE, RESTORE, RIDE/RISE ve DRCR.net çalışmalarıdır.

READ-2 çalışması, ranibizumab monoterapinin, tek başına lazer ile ve ranibizumab + lazer kombinasyonu ile karşılaştırılması amacı ile yapılmıştır. Çalışmaya 126 dahil edilmiş ve ilk sonlanım noktası olarak 6. aydaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK) olarak belirlenmiştir. Çalışmada 3 grup olarak devam edilmiştir. Birinci grup başlangıç, 1, 3 ve 5. aylarda 0,5 mg ranibizumab uygulanmış, ikinci grup başlangıçta ve 3. Ayda fokal grid lazer tedavisi uygulanmış ve üçüncü grupta da 0,5 mg ranibizumab ve fokal/grid lazer çalışma başlangıcında ve 3. ayda uygulanmıştır. 6. ayda EDGK değişimi birinci grupta +7,24 harf ($p=0,01$), ikinci grupta -0,43 harf ve üçüncü grupta +3,8 harf olmuştur. Çalışmanın 6. ayından sonra tüm gruplar PRN ranibizumab ile tedavilerine devam etmişlerdir. İkinci yıl sonuçlarına göre birinci gruptaki harf kazanımları korunurken (+7,7 harf) ikinci grupta +5,1 harf ve üçüncü grupta +6,8 harf kazanımı olmuştur. Çalışmaya devam etmeyi kabul eden hastalarda ranibizumab monoterapisi ile 2. yıl görme keskinliği 7,2 harften 3. yıl 10,3 harfe yükselmiştir ($p=0,009$). Santral retinal kalınlık ise, 2. yılda $352 \mu\text{m}$ 'dan, 3. yılda $282 \mu\text{m}$ 'ye düşmüştür. Buna karşılık, ikinci yıl sonuçları ile 3. yıl sonuçları arasındaki fark, lazer monoterapi grubunda -1,6 harf ve $-36 \mu\text{m}$, kombine grupta ise +2 harf ve $-24 \mu\text{m}$ olarak saptanmıştır.(114, 115)

Sonuç olarak bu çalışmada tek başına ranibizumab, lazer ve lazer + ranibizumab enjeksiyonuna göre üstün olduğu gösterilmiştir. Ancak lazer kombinasyonunun ranibizumab gereksinimi azalttığı da gösterilmiştir.(114-116)

RESTORE çalışması 345 hasta dahil edilmiş. 3 grup belirlenmiş Ranibizumab + sham lazer, ranibizumab + lazer ve sham enjeksiyon + lazer. Ranibizumab enjeksiyonu

ise 3 enjeksiyonu takiben PNR (pro re nata) olarak devam edilmiş. Lazer tedavinin birinci gününde uygulanmıştır.

Çalışmanın birincil sonlanım noktası olarak 1. aydan 12. aya kadar başlangıca göre görme keskinliği değişimi belirlenmiştir. Tek başına ranibizumab veya ranibizumab + lazer grupları primer sonlanım noktasında lazer monoterapiye göre anlamlı üstünlük sağlamıştır ($p<0,0001$). On ikinci ayda ≥ 15 harf kazanımı olan olgular, ranibizumab monoterapisi grubunda %22,6, kombine grupta %22,9, lazer monoterapisinde ise %8,2 bulunmuştur.

Santral retinal kalınlık değişiminde ranibizumab ve ranibizumab + lazer grupları (-118 ve -128 mikrometre) lazer monoterapi grubuna göre (-61 mikrometre) anlamlı fark sağlamıştır. 12. ayda başlangıca göre ranibizumab kolunda 6,8, ranibizumab + lazer grubunda 6,4 harf ve lazer grubunda 0,9 harf kazanımı sağlanmıştır. Hasta alt grupları incelendiğinde başlangıç görme keskinliği ne kadar düşükse veya retinal kalınlığı ne kadar fazlaysa, kazanılan görme keskinliğinin o kadar fazla olduğu görülmüştür. İlk yıl ortalama ranibizumab enjeksiyonları 6,8-7 düzeyinde olmuş ranibizumab ve lazer + ranibizumab grupları arasında enjeksiyon sayısında anlamlı fark olmamıştır. Bu çalışma ile tek başına veya lazer ile kombine ranibizumab tedavisinin görme keskinliğini artırma ve korumada lazer monoterapisine üstünlüğü gösterilmiştir.(117)

RESTORE çalışmasının 12 aylık primer sonlanım noktası 24 aylık uzatma şekilde 2 çalışması yayınlanmıştır. Uzatma periyodunda tüm hastalar ranibizumab 0,5 mg PRN ile tedavi edilmiştir. ETDRS kriterlerine göre gerektiğinde lazer tedavisi de uygulanmıştır.

Birinci yılda sağlanan santral retinal kalınlıklar ranibizumab gruplarında korunmuş, ilk yıl sadece lazer alan hastalarda da ranibizumab başlandığı için olsa gerek, ikinci yılın sonunda diğer iki gruba benzer SRK düzeylerine ulaşılmıştır. Çalışmanın bu evresi, ranibizumab monoterapisinin üstünlüğünü göstermiştir. Ayrıca lazer tedavisi ile takip edilen grupta ikinci yılda başlanan ranibizumabın hem lazer gereksinimini çok azalttığı hem de görmeye çok önemli avantaj sağladığını göstermiş olmuştur. (118)

RESTORE çalışmasının 36 aylık sonuçlarında ise Ranibizumab gruplarında 3 yıl boyunca ortalama 13,5-14,2 enjeksiyonla çalışma periyodu tamamlanmıştır. Ortalama görme kazanımları başlangıca göre, ranibizumab grubunda +8,0 harf, ranibizumab + lazer grubunda +6,7 harf ve sonradan ranibizumab başlanan lazer grubunda ise +6 harf olarak saptanmış, santral retina kalınlığı azalması ise sırasıyla, 142, 145 ve 142 mikron olmuştur. İlk 12. aydan sonraki toplam enjeksiyon sayısı ise yine sırası ile ortalama (mean), 6,8, 6,0 ve 6,5 olmuş, zaten bunun ortalama 4,1'i ikinci yıla ait enjeksiyonlar olduğundan 3. yıla 2 ila 2,8 enjeksiyon kalmış görünmektedir. Sonuç olarak 3 yıllık RESTORE çalışması, diyabetik makular ödem ranibizumab ranibizumab gruplarının ortalama 13-14 dolayındaki enjeksiyonla en az 6-8 harf kazanımı sağladığı gösterilmiştir.(119, 120)

RISE ve RIDE çalışmaları, sham kontrollü faz III ve üç kollu (sham, 0,3mg ve 0,5 mg) çalışmalardır. Primer sonlanım noktası 24. ayda başlangıca göre ≥ 15 harf kazanımı olan hasta oranı olarak belirlenmiştir. RESTORE çalışmasından farkı olarak ranibizumab enjeksiyonları protokol boyunca devam etmiştir. RIDE çalışmasının 24. ay sonuçlarına göre, 15 harften fazla görme kazanımı olan hasta oranı, sham grubunda %18,1 iken, 0,3 mg grubunda %44,8, 0,5 mg. grubunda ise %39,2 olmuştur. Aynı rakamlar RISE çalışmasında sırası ile %12,3, %33,6 ve %45,7 olarak saptanmıştır. Gruplar arası santral retinal kalınlık farklı anlamlı bulunmuştur. Ranibizumab gruplarında birinci haftadan itibaren hızla gerileyen santral retinal kalınlık değerleri 24. ayda başlangıca göre 250 mikrondan fazla azalmıştır. Aynı dönem için sham kollarındaki azalma ise 12- 133 mikrometre olarak bulunmuş.

Ranibizumab kullanan hastalarda daha az proliferatif DR ile vitreus kanaması görülmüş ve daha az lazer gereksinimi olmuştur.(121)

Çalışmanın 24-36 ay sonuçlarında sham grubundaki hastaların da aylık 0,5 mg ranibizumab ile tedavi alabilmelerine izin verilmiştir. Ranibizumab grubunda 36. ayda 14,2-10,6 harf kazanımı olurken sham/ranibizumab kolunda başlangıca göre ortalama 4,3-4,7 harf kazanımı sağlanabilmiştir. 36. ay sonuçlarına göre 15 harften fazla görme artışı, RIDE çalışmasında sham/ranibizumab grubunda %19,2, 0,3 mg grubunda %36,8 ve 0,5 grubunda %40,2 saptanmış olup, RISE'da ise aynı rakamlar sırası ile %22, %51,2

ve %41,6 olmuştur. Enjeksiyon sayıları aynı sayıda yapıldığı için bu yönlü bir çıkarım yapılmamıştır.

Bu çalışmanın da 3 yıllık sonuçlarına bakılacak olursa, ranibizumab uygulaması ile 3 yıllık dönem sonunda hastaların %36-51'lik bir bölümünde 15 harften daha yüksek bir kazanımla görme korunabilmektedir.(122)

DRCR.net protokol I çalışması lazer monoterapisine karşı triamsinolon ve ranibizumab'ın lazerle kombinasyonunu değerlendirilmiştir. Birincil sonlanım noktası olarak başlangıca göre birinci yılda EDGK değişimi belirlenmiştir. Lazer monoterapi, ranibizumab + erken lazer ve triamsinolon + lazer olarak 4 grup oluşturulmuş. Birinci yılsonunda ranibizumab grubunda yaklaşık 9 harf, triamsinolon grubunda 4 harf ve lazer monoterapi grubunda 3 harf kazanım olmuştur. İkinci yıl ranibizumab+ geç lazer grubunda 10 harf, ranibizumab + erken lazer grubunda 7 harf, lazer monoterapi grubunda 2 harf kazanım olmuş, triamsinolon + erken lazer kolunda başlangıca göre ortalamada harf kazanımı olmamıştır. Sonuç olarak ranibizumab kolları lazer monoterapiye karşı, lazer monoterapi grubu da triamsinolon + lazer koluna üstünlük sağlamıştır.

DRCR.net çalışmasının ilk 2 yıllık sonuçları, ranibizumab ve lazerin kombine uygulandığı iki protokolün lazer monoterapisi ve steroid + lazere karşı üstünlüğünü göstermiştir.(123, 124) 3. yılda sadece iki ranibizumab grubundaki hastalar ile devam edilmiştir. Ranibizumab + geç lazer kolunda 3. yılsonunda ortalama 10 harflik kazanıma karşılık ranibizumab + erken lazer kolunda yaklaşık 7 harflik kazanım elde edilmiştir. Retinal kalınlıklar incelendiğinde ranibizumab + erken lazer ve ranibizumab + geç lazer ile zorunlu enjeksiyonların bittiği 16.haftadan 156. haftaya kadar sırasıyla ortalama 158 mikron ve 157 mikronluk bir incelme sağlanabilmiştir. Görme keskinliğindeki anlamlı farklılık hastaların OCT verilerine yansımamıştır.(124, 125)

2.6.2.4. Aflibercept

Aflibercept insan İmmunglobülin G1(IgG1) Fc parçası ile insan VEGF reseptör-1 ve VEGF reseptör-2'nin (VEGFR1 ve VEGFR2) anahtar parçalarından oluşan 115 kDA'lık bir rekombinant füzyon proteindir. Aynı zamanda plasental büyüme faktör 'ün (PIGF) de reseptörlerine bağlanmasını inhibe ederek anti-anjiyojenik etkinlik

göstermektedir. Diyabetik makula ödemi tedavisinde kullanımı henüz hem EMA hem de FDA tarafından onaylanmamıştır ancak bu amaçla başvuru yapılmıştır. Önerilen doz 2 mg'dır ve ilk 3 ay boyunca aylık, ardından her iki ayda bir tek doz şeklinde uygulanır.

DA VINCI (DME And VEGF Trap-Eye: INvestigation of Clinical Impact)
Çalışması: Randomize, çift kör, çok merkezli bir çalışma olup diyabetik makula ödeminde intravitreal aflibercept etkinliğinin değerlendirildiği faz II çalışmadır. Hastalar 5 gruba ayrılmıştır. Birinci grup 4 haftalık ara ile 0,5 mg aflibercept (0.5q4), ikinci gruba 4 hafta ara ile 2,0 mg aflibercept (2q4), üçüncü gruba 3 ay boyunca aylık ve ardından 8 hafta aralıklı 2 mg aflibercept (2q8), dördüncü gruba 3 ay boyunca aylık, ardından PRN 2 mg aflibercept (2PRN), beşinci grup lazer fotokoagülasyon uygulanan gruptur.

0.5q4 grubunda ortalama 5,6 enjeksiyon sonrası ETDRS eşeli ile +8,6 harf, 2q4 grubunda ortalama 5,5 enjeksiyon sonrası +11,4 harf, 2q8 grubunda ortalama 3,8 enjeksiyon sonrası +8,5 harf, 2 PRN grubunda ortalama 4,4 enjeksiyon sonrası 10,3 harf ve lazer grubunda 1,7 ortalama seans sonrası +2,5 harf kazanımı olmuştur. DA VINCI çalışmasının 52 haftalık sonuçlarına göre 0.5q4 grubunda 11,0, 2q4 grubunda 13,1, 2q8 grubunda 9,7, 2 PRN grubunda 12,0 harf kazanımı olmuş ve lazer grubunda 1,3 harf kaybı gözlenmiştir. ETDRS ile düzeltilmiş en iyi görme keskinliğinde 15 harf ve üzeri kazanım birinci grupta %40,9, ikinci grupta %45,5, üçüncü grupta %23,8, dördüncü grupta %42,2 ve lazer grubunda %11,4 olarak saptanmıştır. Ortalama santral retinal kalınlık azalması birinci grupta 165,4 mikron, ikinci grupta 227,4 mikron, üçüncü grupta 187,8 mikron, dördüncü grupta 180,3 mikron ve lazer grubunda 58,4 mikron olmuştur.(126)

2.6.3. Steroid Tedavisi

Diyabetik makular ödem etyopatogenezinde birçok inflamatuvar hücrenin, mediyatörlerin ve sitokinlerin rol aldığı vasküler geçirgenliğin artarak inflamatuvar bir surece neden olduğu bilinmektedir ve birçok çalışmayla desteklenmektedir.(127) Kortikosteroidler retinal kapiller endotelindeki sıkı bağlantıların yoğunluğunu veya aktivitesini değiştirerek geçirgenliği azaltmaya yardımcı olan ve retinal kapillerleri stabilize eden antiinflamatuvar ilaçlardır.(57) Aynı zamanda plazma proteinlerinin interstisyel doku kompartmanına kaçışını azaltır.(128)

Steroidler özellikle fosfolipaz A2'yi inhibe eder. Bu inhibisyon sonucunda lökosit kemotaksisini azaltır, biyosentezi kontrol eder ve fosfolipid membranından prostoglandinler ve lökotrienler gibi inflamatuvar hücre medyatörlerinin prokürsörleri olan araşidonik asit salınımını inhibe ederler.(128, 129) Erken evre diyabetik retinopatilerde ICAM-1, VEGF' in arttırdığı saptanmıştır. Proliferatif diyabetik retinopati olgularının vitreus örneklerinde ICAM 1, VCAM 1, E selektin, IL-6 ve IL-8 düzeylerinde artış saptanması patogeneizde inflamasyonun önemli bir yer tuttuğunu göstermektedir.(2, 37)

2.6.3.1. Topikal steroid preparatları

Topikal steroidler diğer tedavi modalitelerinin uygulanamadığı veya uygun olmadığı durumlarda uygulanabilecek daha az yan etki sebebiyle tercih edilebilecek bir yöntemdir. Difluprednat antiinflamatuvar özellikleri olan güçlü bir kortikosteroiddir. Tavşan gözlerinde yapılan bir çalışmada retina ve koroide iyi konsantrasyonlarda seçtiği gösterilmiştir. Ayrıca özellikle vitrektomize gözlerde dirençli diyabetik makular ödem de kullanımı bildirilmiştir.(130)

2.6.3.2. Peribulber ya da subtenon steroid enjeksiyonları

Tek başlarına veya lazer tedavisi ile kombine uygulanmıştır. Retinaya terapötik dozlarda geçmemesine rağmen kısa dönemde retina kalınlığında ve görme keskinliğinde geçici bir iyileşmeye neden olmaktadır ancak intravitreal uygulamadan daha az etkilidir.(131) Subtenon yaklaşım daha az invaziv bir yöntem olmasına karşılık yine de koroid ve retinal dolaşıma direkt enjeksiyon, bulbus perforasyonu, santral retinal arter oklüzyonu veya katarakt gibi nadir komplikasyonlarla karşılaşılabilir.(132)

2.6.3.3. İntravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonu

Triamsinolon asetonid (TA) 9. pozisyonda bir florin bulunan glukokortikoid ailesinden bir sentetik steroiddir. Suda çözünürlük az olduğu için uzun etkileri vardır. Hidrokortizondan 5 kat daha fazla anti-inflamatuvar güce sahiptir. Büyük kristaller içeren ajanlar teorik olarak daha geniş zaman-ilaç konsantrasyon eğrisine ve daha yavaş emilim hızına sahiptir. Lam ve ark. 4 ve 8 mg dozları karşılaştırmışlar ve yüksek dozun daha

fazla görsel iyileşmeye ve santral makula kalınlığında azalmaya neden olduğunu ancak daha fazla komplikasyon oluşturduğunu göstermişlerdir.(133)

DRCR.net protokol I çalışması lazer monoterapisine karşı triamsinolon ve ranibizumab'ın lazerle kombinasyonunu değerlendirilmiştir. Birincil sonlanım noktası olarak başlangıca göre birinci yılda EDGK değişimi belirlenmiştir. Lazer monoterapi, ranibizumab + erken lazer ve triamsinolon + lazer olarak 4 grup oluşturulmuş. Birinci yıl sonunda ranibizumab grubunda yaklaşık 9 harf, triamsinolon grubunda 4 harf ve lazer monoterapi grubunda 3 harf kazanım olmuştur.(123)

Dirençli makular ödem tedavisinde faydalı olduğun gösteren çalışmalar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada intravitreal triamsinolon + lazer tedavisi ile sadece lazer tedavisini karşılaştırmışlar ve 24 aylık takipte ilk grupta sonuçların iki kat daha iyi olduğu belirtilmiştir.(134)

67 gözde 4 mg intravitreal triamsinolon ile plasebo grubunu karşılaştırmış ve 5 yıllık sonuçlarına bakılmış sonucunda triamsinolon grubunda % 42, plasebo grubunda %32'lik 3 sıra ve daha fazla görme artışı izlenmiştir.(135)

Yapılan başka bir çalışmada ise 11 hastanın 22 gözüne randomize olarak bir göze 4,0 mg intravitreal triamsinolon, diğer göze 1,25 mg bevacizumab enjeksiyonu uygulanmış ve sonuçları karşılaştırılmıştır.27 İntravitreal intravitreal triamsinolon enjeksiyonu diyabetik makular ödemde bevacizumaba göre daha etkili azalma sağlamış ve daha uzun süre görsel iyileşme devam etmiştir. Ancak intravitreal triamsinolon uygulanan gözlerde göz içi basıncı (GİB) artışı belirgindir.(136)

2.6.3.4. İntravitreal yavaş-salınımlı steroid implantları

İntravitreal triamsinolonun en sık görülen yan etkileri GİB artışı (%20-70), katarakt (%15-20) ve kristal makulopatisidir. Diğer komplikasyonları endoftalmi, intraoküler hemoraji, retina dekolmanıdır. Bu riskleri azaltabilmek amacıyla intravitreal yavaş salınımlı steroid implantları geliştirilmiştir.(137)

Novadur (Ozurdex) Deksametazon biyo  z  n  r deksametazon implantıdır. İnsan perisitlerinden kaynaklanan sitokinlerin potent inhibitörüdür ve vitreus içerisinde 6 ay kadar in vivo olarak yüksek düzeylerde kaldığı gösterilmiştir.(138) triamsinolon dan 5 kat daha potenttir fluocinolon acetonid ile eşdeğerde olduğu söylenebilir. Piyasaya ozurdex preparat ismiyle çıkmıştır 700   g kadar deksametazonun vitreus içerisine yavaş salınımını sağlamaktadır.

Deksametazon, triamsinolon ve fluocinolon'a göre trabeküler a  a daha az afinite göstermekte ve suda erime özelliği nedeni ile göz içi basıncının yükselmesi üzerine daha sınırlı bir etkiye sahiptir. Burada, ilacın d    k dozda ve sürekli salınım şeklinde sadece arka segmentte oldukça sınırlı kalmasının da sebep olacağı tahmin edilmektedir.(6, 139) Pik konsantrasyona ilk 2 ayda ulaştığı, 6 ay kadar retina ve vitreusta belirli konsantrasyonda bulunduğu izlenmektedir. 60. günde yüksek doz deksametazon arka segmentte mevcuttur; 60 ile 90. günler arasında hızlı azalma evresi olmakta ve 180. güne kadar devam etmektedir.(140)

Yapılan bir çalışmada tedaviye rağmen 90 günden fazla kalıcı DM   olan 315 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Yüz Yetmiş İki hastaya 350   g veya 700   g implant uygulanmıştır. Altıncı ayın sonunda 2 sıralık görme artı  ı sırasıyla %32,4 ve %24,3 olarak bildirilmiştir.(140)

Başka çalışmalarda da makula kalınlığında azalma ve görme keskinliğinde iyileşme oluşturduğunu göstermiştir.(6) Kalıcı DM   olan 171 göz 0,7 mg veya 0,35 mg doz bazlı karşılaştırılmış 0,7 mg uygulanan grupta santral retinal kalınlık, sızıntı azalması ve görme artı  ı açısından daha iyi sonuçlar gösterilmiştir.(6)

Bu iki grup arasında katarakt gelişimi açısından bir fark görülmemiştir. Hem 0,7 hem de 0,35 mg uygulanan grupta G  B artı  ı görülmüş; hastaların %15'inde 10 mmHg ve daha fazla artış izlenmiştir. Tüm olgular antiglokomatöz ajanlar ile başarılı şekilde tedavi edilmiştir. Buna rağmen G  B artı  ı oranı intravitreal triamsinolon sonrası bildirilen oranlardan daha az saptanmıştır.

CHAMPLAIN çalışmasında vitrektomize gözlerde yapılan prospektif bir çalışmadır. Bu çalışmada tedaviye dirençli diyabetik makular ödem olgularında 0,7 mg

deksametazon implantın vasküler sızıntı ve görme düzeyinde iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir.(141)

Yapılan başka bir çalışmada 3. günden itibaren deksametazon implantın etkisini gösterdiğini ve bu etkinin yaklaşık 3 ay kadar sürdüğünü göstermişlerdir.(142)

PLACID çalışmasında diyabetik makula ödeminde intravitreal deksametazon implantla kombine edilen lazer tedavisinin, sham enjeksiyon ile kombine edilmiş lazer kıyaslanmıştır. Bu çalışmada ilk 6 ay sonuçlarında deksametazon ile kombine lazer grubu, tek lazer grubuna göre 2 satır daha fazla görme artışı elde etmişken; bu fark 9. aydan sonra istatistik olarak anlamlı olmaktan çıkmaktadır. Diyabetik diffüz makula ödeminde 12 aylık zaman sonunda, deksametazon implant ile kombine lazer alan hastalarda sonuçlar, ikinci gruba göre daha iyi olarak ortaya çıkmış, daha da önemlisi, makuladaki sızıntı ve makula kalınlığındaki azalmalar da diğer gruba göre çok belirgin bir şekilde farklılık göstermiştir.(143)

2.6.4. Kombine Tedaviler

Lazer fotokoagülasyon ile farmakolojik tedavileri kombine etmekteki en önemli amaçlar etkinliğini artırmak ve aynı zamanda intravitreal enjeksiyon sıklığını azaltmaktır.

RESTORE çalışmasında, toplam 345 olgu 12 ay süresince takip edilmiş ve 1. yıldaki sonuçlarına göre görme keskinliğinin 20/40'dan (Snellen) daha yüksek oranda olması ranibizumab alan grupta %53, ranibizumab ve lazer kombinasyonunda %44,9, sadece lazer tedavisi merkezi retina kalınlığındaki değişimin ise ranibizumab grubunda 118,7 mikron, kombinasyon grubunda 128,3 mikron, lazer grubunda ise 61,3 mikron azalma şeklinde olduğu izlenmiştir. Kombinasyon tedavisinin ve enjeksiyon tedavisinin sadece lazer tedavisine göre üstün olduğu belirtilmektedir.(117)

READ 2 çalışmasında, 126 olgu 3 gruba göre ayrılmış ve ilk 6 ayda, grup 1 de 3 doz ranibizumab enjeksiyonu yapılmış, grup 2 de lazer tedavisi uygulanmış, grup 3'de ise kombinasyon tedavisi gerçekleştirilmiştir. 6 aydan sonraki takipte ise tedavi gerektikçe enjeksiyon uygulanmıştır. İlk 6 aydan sonraki 18 aylık izlemde grupların sırasıyla enjeksiyon ihtiyacı ortalaması 5,3, 4,4 ve 2,9 olduğu saptanmıştır. 2 yılın

sonunda görme keskinliğinin 20/40'dan (Snellen) daha iyi olanların oranı gruplarda sırasıyla %45, %44 ve %35 olarak izlenmiştir. Ek olarak 2. yıldaki merkezi foveal kalınlık ortalamalarının gruplarda 340, 286 ve 258 mikron olduğu ve gruplarda kalınlık değerinin 250 mikrondan daha az olanların oranlarının ise %36, %47 ve %68 olduğu izlenmiştir. Bu çalışma kombine tedavilerin makula ödemi daha fazla oranda gerilettiğini ve intravitreal enjeksiyona ihtiyacı ise azalttığını göstermiştir.(115)

Deksametazon implant PLACID Çalışma Grubu DEX-implant lazer kombinasyonu ile sadece lazer tedavisini kıyasladıkları diffüz diyabetik makular ödem çalışmalarında 9. aya kadar kombinasyon grubunda görme keskinliğinde daha fazla oranda iyileşme olduğunu belirtmelerine rağmen 12. aydan itibaren grupların benzer olduğunu göstermişlerdir.(143)

DRCR.net çalışmasında 361 olgunun 3 yıllık takibi yapılmış. Burada ise kombine (erken lazer tedavisi) tedavinin daha iyi görsel sonuca ulaştığı ve daha az sayıda enjeksiyon ihtiyacı olduğunu belirtmişlerdir.(125)

Triamsinolon ile yapılan bir kombine ve monoterapinin kıyaslandığı çalışmada 84 gözü incelenmiş 24 ay sonunda kombinasyonda daha yüksek oranda görme artışı elde ettiklerini belirtmelerine rağmen beraberinde katarakt ve göz içi basıncı yüksekliği gibi yan etkilerinde olduğunu ifade edilmiş.(134)

2.6.5. Cerrahi Tedavi

Diyabetik retinopati (DR) diabetes mellitus 'un en sık görülen uzun dönem komplikasyonudur, ayrıca görme kaybının en önemli sebebidir. Özellikle tip 2 hastaların %60'ında izlenmekte olan mikrovasküler komplikasyondur. İskemi sonucu proliferatif olmayan retinopati ilerleyerek proliferatif tipe dönüşmektedir. Neovaskülarizasyon ve fibrosellüler membranların kontraksiyonu yeni damarlarda çekilmelere neden olmaktadır. Bu da retinanın önünde kanamalara, traksiyonlara, vitreus içi kanamaya, kombine retina dekolmanına sebep olmaktadır.(144)

Görme kaybını önlemede en önemli yöntem kan şekeri düzenli olarak kontrol altında tutmaktır. Erken tanıda panretinal lazer fotokoagülasyonu uygulaması ise önemli

bir tedavi yöntemidir. Zamanında uygulanan uygun tedaviyle cerrahi tedaviden büyük oranda kaçınılabılır.(145) Sadece %5 hastada uygun lazer tedavisi, kan şekeri ve basıncının regülasyonu, intravitreal steroid ve anti -VEGF enjeksiyon uygulamasına rağmen cerrahi müdahale gerekmektedir.(146)

2.6.5.1. Vitreus içi kanama

Proliferatif diyabetik retinopati 'de görme azalmasına neden olan, lazer uygulamasına engel olan en sık komplikasyondur. 6 aydan fazla süren vitreus kanaması için PPV ve lazer yapılması önerilmektedir.(147) Diyabetik Retinopati Vitrektomi Çalışmasında Tip 1 diyabeti olan hastaların erken dönemde uygulanan vitrektomiden daha fazla yarar sağlayacağını göstermektedir.(146)

Bu çalışmadan bu yana cerrahi teknik ve cihazların da gelişmesiyle elde edilen sonuçların daha iyi olduğu tespit edilmesiyle erken cerrahi seçimine yönelim artmıştır.(148)

Cerrahinin zamanının seçimi çeşitli faktörlere bağlıdır;

DRVS sonuçlarına göre erken PPV yapılan olguların %25'i 20/40 ve üzerinde görme kazanırken, daha geç PPV yapılan olgularda %15'inin benzer görme seviyelerine ulaştığı bildirildi. 20 DRVS çalışmasından bu yana, cerrahi teknik ve cihazların da gelişmesi ile sonuçların daha iyi olduğu görülerek daha erken cerrahi kararı verilmeye eğilim artmıştır. 21 Cerrahi zamanlama, çeşitli faktörlere göre planlanmalıdır:

a) Retinopatinin durumu: Aktif fibrovasküler proliferasyonu olan olgularda, makulayı tehdit eden traksiyonlu retina dekolmanı olan olgularda cerrahi erken yapılmalıdır.

b) Görme kaybının derecesi: Hastanın sosyal hayatını etkilemeyen kanamalarda beklenebilir.

c) Diğer gözün görme derecesi: Diğer gözü az gören veya görmeyen hastalarda VK, erken pars plana vitrektomi (PPV) ve lazer ile tedavisi önemlidir.

d) PRP durumu: Pan retinal fotokoagülasyon (PRP) tamamlanamamış bir gözde kanama varlığında proliferatif durumun kontrol altına alınması için erken PPV ve lazer yapılmalıdır.

e) Kanamanın sıklığı: Kanama şiddetli olmasa bile, PRP yapılamayan ve sık tekrarlayan olgularda erken PPV uygundur.

f) İris neovaskülarizasyonu: İlerleyen rubeozis iridis varlığı PPV endikasyonu olarak düşünülmelidir.

2.6.5.2. Traksiyonlu retina dekolmanı

Fibrovasküler proliferasyon dokusunun kontraksiyonu ve vitreus-retina yapışıklıkları sonucunda retinada olan çekintiler ile gelişir. Cerrahi girişimdeki hedef tüm fibrovasküler yapının temizlenmesidir.

2.6.5.3. Kombine traksiyonlu ve yırtıklı retina dekolmanı

Yırtıklı retina dekolmanı başlı başına bir cerrahi tedavi gerektiren durum iken beraberinde traksiyon varlığı etkin bir anatomik ve fonksiyonel başarı için vitrektomi ile bu traksiyonların giderilmesini gerektirir.

2.6.5.4. Premakular hemoraji

Bir proliferatif diyabetik retinopati komplikasyonudur. Görme ciddi seviyede düşer. Kanama 1 ay içinde opere edilirse görme sonuçları 6/12 üzerinde olurken 1 ay içinde yapılmayan olgularda geç makula traksiyonu olduğu ve görmenin 6/30 üzerine çıkamadığı belirtilmiştir.(149)

2.6.5.5. Diyabetik Makula Ödemi

Vitreomakula traksiyonu (VMT) veya gergin arka hyaloid nedeniyle gelişen diyabetik makula ödemi (DMÖ) tedavisinde ödeme yol açan traksiyonların kaldırılması amacıyla PPV uygulanılmaktadır.(150)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı retina biriminde diyabetik retinopati tanısıyla takip edilen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. FFA'da DMÖ saptanan, son 6 ay içerisinde katarakt, vitreoretinal cerrahi veya lazer uygulaması yapılmamış ek oftalmolojik hastalığı bulunmayan toplam 95 diyabetik hastanın 110 gözü çalışmaya dahil edildi. Tüm olguların ayrıntılı göz muayenesini FFA, OCT kayıtları incelenerek olguların yaş, cinsiyet, diyabete yönelik tıbbi tedavileri, görme keskinlikleri, göz içi basınçları, daha önceki argon lazer fotokoagülasyon tedavileri kaydedildi. Olgular Ranibizumab (Grup 1) ve deksametazon intravitreal implant grupları (Grup 2) olmak üzere sınıflandırıldı. Tüm olguların tedavi öncesi ve sonrası (1, 2 ve 3. Ay) fovea ve makula kalınlıkları değerlendirildi. Kaydedilen veriler kodlandıktan sonra parametrik olanlar Student T testi ile parametrik olmayanlar ise Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler ise Ki kare testi kullanılarak analiz edildi.

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

Hastaların OCT verileri kliniğimizdeki Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) cihazı kullanılarak elde edilmiştir. OCT ölçümleri için pupilla dilatasyonu %0,5 tropikamid ile sağlandıktan sonra sinyal gücü 5/10 ve üzeri olan görüntüler değerlendirmeye alındı. Makula ve foveal kalınlık ölçümü için 'Macular Cube 512 x 128' yöntemi kullanıldı.

Intravitreal enjeksiyonu için tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı. Enjeksiyonlar steril şartlar altında gerçekleştirildi. Topikal anestezi için öncelikle proparakain hidroklorid (Alcaine) damlatıldı. Göz kapakları ve çevresi %10'luk povidon-iyodin ile temizlendi. Steril örtünmenin ardından blepharostat yerleştirildi. %5'lik

povidon- iyod gözde 3 dakika bekletilip SF ile yıkanıldı. Fakik gözlerde limbusun 4,0 mm, psö dofakik gözlerde ise limbusun 3,5 mm gerisinden üst temporal bölgeden yapıldı. Enjeksiyon sonrası giriş yerine üçgen sponge ile bastırıldı. Enjeksiyon sonrası digital olarak tonus kontrol edildi. Hastaya ışık hissi olup olmadığı soruldu. Son olarak alt fornikse antibiyotikli pomad sürülerek göz kapatıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamız Haziran 2013 ve Eylül 2015 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Bölümünde DMÖ tanısı alıp buna yönelik intravitreal enjeksiyon yapılan 95 hastanın 110 gözü üzerinde yapıldı. 1. gruptaki olguların 31'i kadın, 39'u erkek, 2. gruptaki olguların 17'si kadın, 8'i erkekti. Yaş ortalaması 1. grupta $62,1 \pm 7,9$, 2. grupta ise $62,2 \pm 8,2$ yılı. Hastalara demografik özellikleri açısından yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (sırasıyla $p=0,062$ ve $p=0,922$).

Birinci grupta 43 olgunun sağ gözü, 37 olgunun sol gözü çalışmaya dahil edilirken, 2. grupta bu oran sırasıyla 15, 15 idi.

Birinci grupta 45 (%56), ikinci grupta 21 (%70) olgunun oral anti diyabetik (OAD) kullanım öyküsü mevcuttu. Gruplar arası OAD kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,115$).

İnsülin kullanımı açısından değerlendirildiğinde grup 1 de 60 (%65) olgunun, grup 2 de 20 (%53) olgunun insülin kullanım öyküsü mevcuttu. İki grup arasında insülin kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,240$).

Grup 1'de 39 olgunun grup 2'de 18 olgunun hem OAD hem de insülin kullandığı belirlendi.

Olgularımızın hiç birinde son 6 ay içerisinde argon lazer fotokoagülasyon tedavisi öyküsü yoktu. Lazer tedavisi açısından değerlendirildiğinde daha önceden 1. grupta 53 (%76) olgunun, 2. grupta 17 (%68) olgunun lazer tedavisi uygulandığı görüldü. 2 grup lazer tedavi gereksinimi açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,443$) (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen bireylerin demografik özellikleri, tıbbi tedavileri ve istatistiksel olarak karşılaştırılması

	Grup 1 (n=70)	Grup 2 (n=25)	p
Yaş (yıl)	62,1±7,9	62,2±8,2	0,922
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	31 / 39	17 / 8	0,062
Göz (Sağ / sol)	43 / 37	15 / 15	0,727
Oral AD kullanan n, (%)	51 (73)	11 (44)	0,014
İnsülin n, (%)	39 (56)	18 (72)	0,234
Lazer n, (%)	53 (76)	17 (68)	0,443

Olguları görme keskinlikleri (GK), göz içi basınçları (GİB), OCT parametreleri olarak fovea ve makula kalınlıkları (sırasıyla FK ve MK) tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldı. Tablo 2 de grup 1 ve grup 2 deki olguların tedavi öncesi görme keskinliği (GK), göz içi basıncı (GİB), fovea kalınlığı (FK) ve makula kalınlığı (MK) ortalamaların istatistiksel karşılaştırılması özetlenmiştir.

Tablo 2. Olguların tedavi öncesi GK, GİB, FK ve MK ortalamaların istatistiksel karşılaştırılması

	Grup 1 (n=80)	Grup 2 (n=30)	p
Görme keskinliği	0,24±0,22	0,17±0,16	0,112
Göz içi basıncı (mmHg)	15,3±2,3	15,6±2,8	0,510
Fovea kalınlığı (µm)	444±161	435±126	0,762
Ortalama makula kalınlığı (µm)	370±68	368±50	0,839

Gruplar arasında IV tedavisi öncesi 1. ay ve 3. ay görme keskinliği açısından yapılan karşılaştırımda istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmedi (Tablo 3). Tedavi öncesi ve sonrası görme keskinliği değişiminin grafiksel sunumu şekil 1’de verilmiştir.

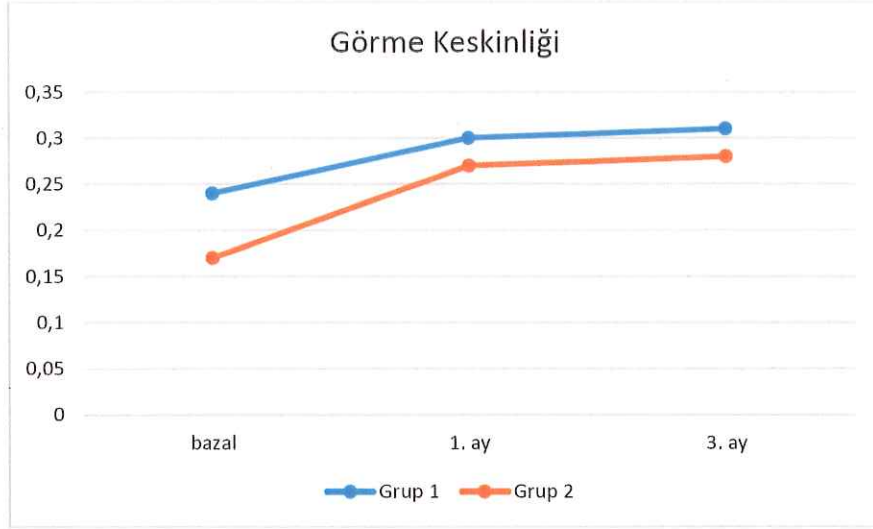
Tablo 3. Olguların tedavi öncesi ve sonrası GK, GİB, FK ve MK ortalamalarının istatistiksel karşılaştırılması

	Grup	İV tedavi öncesi	1. ay	3. ay
Fovea kalınlığı (FK)	Grup 1	444±161	323±109	311±57
	Grup 2	435±126	321±98	299±89
	p	0,762	0,921	0,506
Makula kalınlığı (MK)	Grup 1	370±68	326±46	308±29
	Grup 2	368±50	319±38	302±22
	p	0,839	0,453	0,310
Göz içi basıncı (GİB)	Grup 1	15,3±2,3	15,8±2,6	15,9±2,9
	Grup 2	15,6±2,8	16,8±2,8	17,7±3,3
	p	0,510	0,099	0,013
Görme keskinliği (GK)	Grup 1	0,24±0,22	0,31±0,24	0,31±0,24
	Grup 2	0,17±0,16	0,27±0,20	0,28±0,20
	p	0,093	0,457	0,532

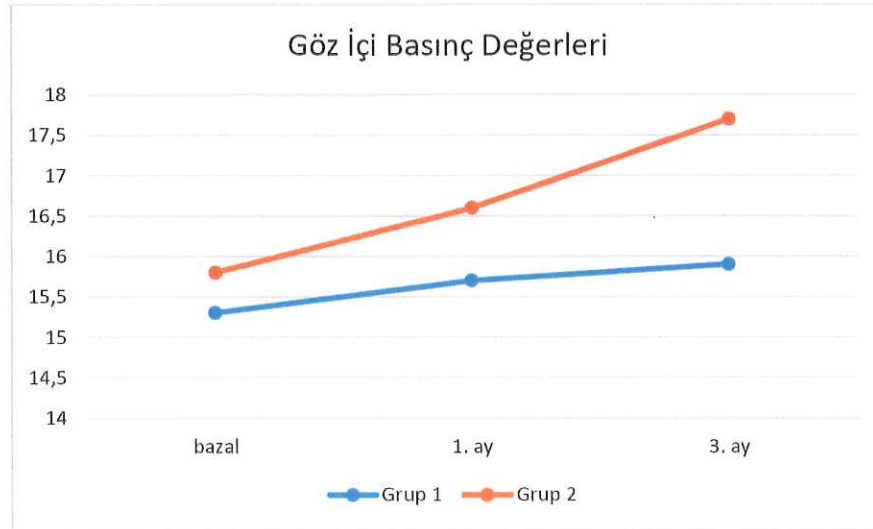
Ortalama fovea kalınlığının grup 1 de ve grup 2 de tedavi öncesine göre 1. ve 3. aylarda azaldığı görüldü. (sırasıyla grup 1 de 444±161 µm, 323±109 µm ve 311±57 µm, grup 2 435±126 µm, 321±98 µm ve 299±89 µm) Fovea kalınlığı açısından her iki grupta yapılan karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenilmedi (Tablo 3).

Ortalama makula kalınlığı açısından değerlendirildiğinde ise grup 1 de ve grup 2 de tedavi öncesine göre 1. ve 3. aylarda azaldığı görüldü (sırasıyla grup 1 de 370±68µm, 326±46 µm ve 308±29 µm, grup 2 368±50 µm, 319±38µm ve 302±22 µm). Ortalama makula kalınlığı açısından her iki grupta yapılan karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenilmedi (Tablo 3). Grupların fovea ve makula kalınlık değişimlerinin grafiksel sunumu şekil 3 ve 4'te verilmiştir.

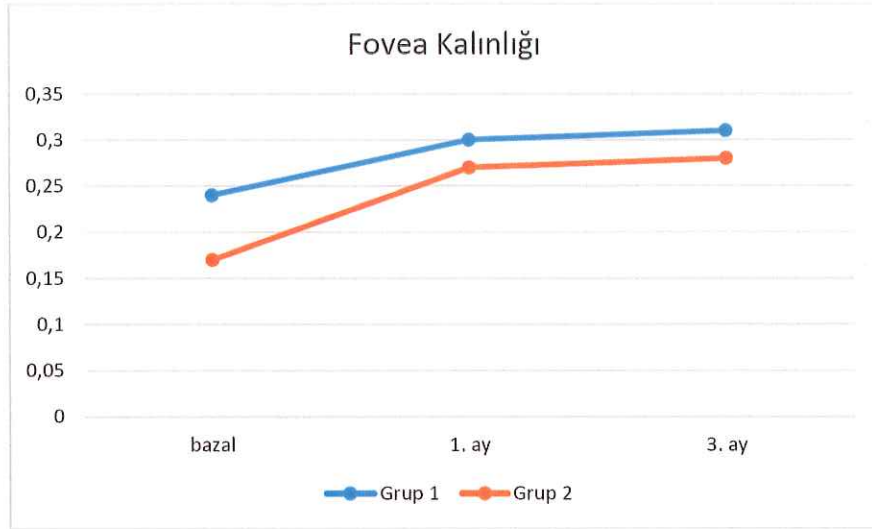
Şekil 1: Hastaların Görme Keskinliği değişiminin grafik üzerinde gösterimi



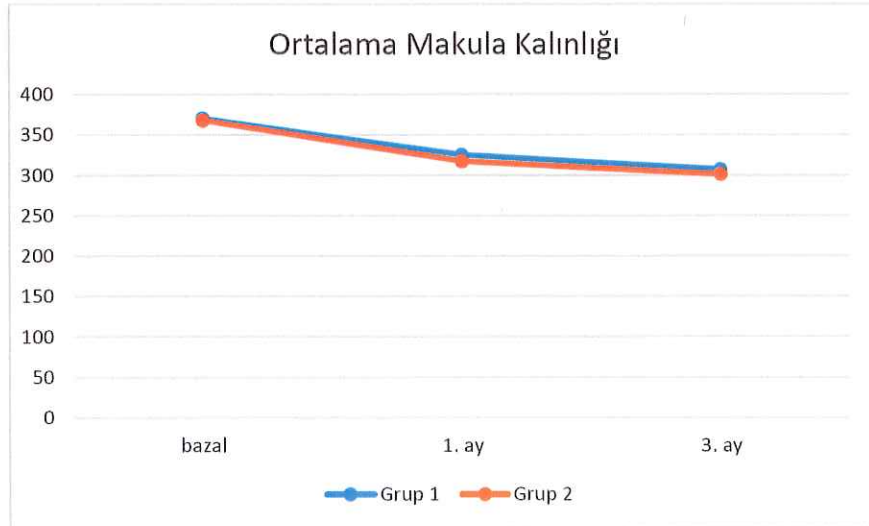
Şekil 2: Hastaların GİB değişiminin grafik üzerinde gösterimi



Şekil 3: Hastaların fovea kalınlık değışiminin grafik üzerinde gösterimi



Şekil 4: Hastaların Ortalama makula kalınlık değışiminin grafik üzerinde gösterimi



Tablo 4. Tedavi ile 3. ayda görme keskinliği değerinde meydana gelen değişimler

	Grup 1 (%)	Grup 2 (%)
2 sıra ve üzeri artış	16 (20)	7 (23)
1 sıra artan	15 (19)	7 (23)
Sabit kalan	41 (51)	14 (46)
1 sıra azalan	8 (10)	2 (7)
2 sıra ve üzeri azalan	0 (0)	0 (0)

Başlangıç görme keskinliğine görme 1 sıra ve üzeri artan olgu sayısı grup 1 de 31 olgu, grup 2 de 14 olguydu. Grup 1 de 41 grup 2 de 14 olguda görme keskinliğinde artış saptanmazken, başlangıca görme kaybı grup 1 de 8 grup 2 de 2 olguda kaydedildi (Tablo 4).

Başlangıçtaki her iki grupta OAD kullanımı, insülin tedavisi ve lazer durumuna göre alt grup oluşturuldu. Bu alt grupların kendi içerisinde intravitreal enjeksiyon sonrası foveal kalınlık değişimlerine bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Bu değişimlerin detaylı sunumu tablo 5 ve tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 5. Grup 1'deki olguları alt gruplarına göre foveal değişimleri

Grup 1	Foveal kalınlık (µm)		
	Tedavi öncesi	1. ay	3. ay
OAD (+)	441,6	334,8	306,7
OAD (-)	446,8	308,6	316,7
p	0,887	0,286	0,511
İnsülin (+)	425,5	312,0	307,2
İnsülin (-)	502,0	355,3	321,2
p	0,96	0,213	0,458
Lazer (+)	425,9	309,8	305,4
Lazer (-)	504,9	371,3	335,0
p	0,67	0,113	0,133

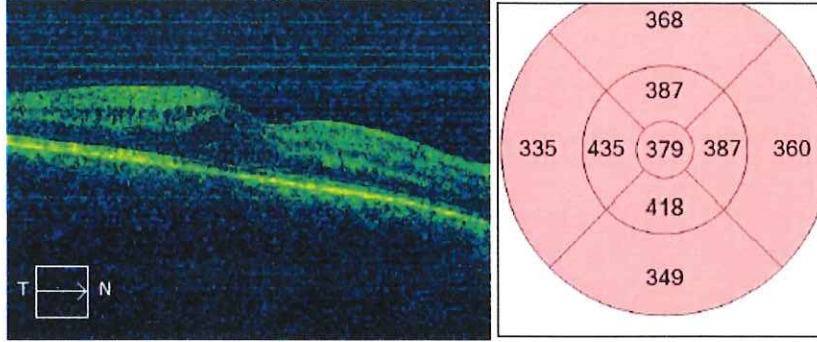
Tablo 6. Grup 2'deki olguları alt gruplarına göre foveal değişimleri

Grup 2	Foveal kalınlık (μm)		
	Tedavi öncesi	1. ay	3. ay
OAD (+)	441,6	334,8	306,7
OAD (-)	446,8	308,6	316,7
p	0,887	0,286	0,511
Lazer (+)	421,8	305,4	271,5
Lazer (-)	448,4	342,7	348,2
p	0,465	0,366	0,111
İnsulin (+)	440,2	315,5	281,3
İnsulin (-)	418,7	317,7	311,0
p	0,556	0,944	0,387

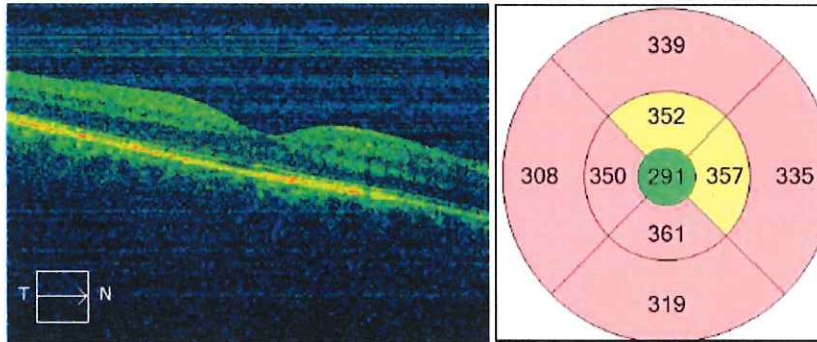
Her iki gruptan birer olgunun tedavi öncesi ve takipte makula kalınlık değişiminin OCT ile gösterimi şekil 5 ve 6'da sunulmuştur. Bu şekillerde tek doz deksametazon intravitreal enjeksiyonu ve 3 doz aylık intravitreal ranibizumab sonrası başlangıç fovea ve makula kalınlığının tedavi ile değişimi görülmektedir.

Şekil 5: Ranibizumab enjeksiyonları yapılan bir hastanın tedavi öncesi (A), 1. ay (B) ve 3. ay (C) sonraki makula kalınlık değişimlerinin gösterimi

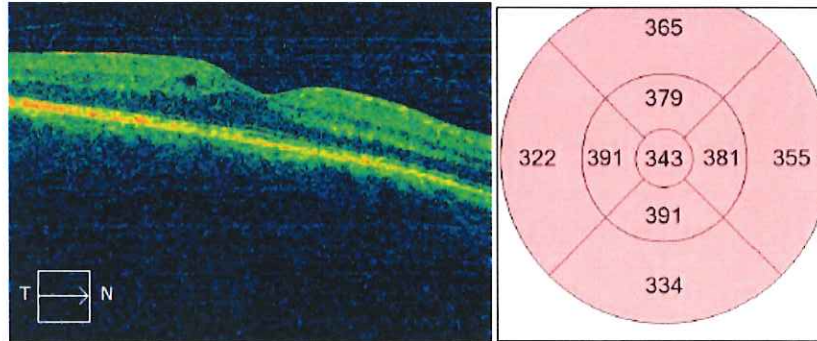
Şekil 1 (A):



Şekil 1 (B):

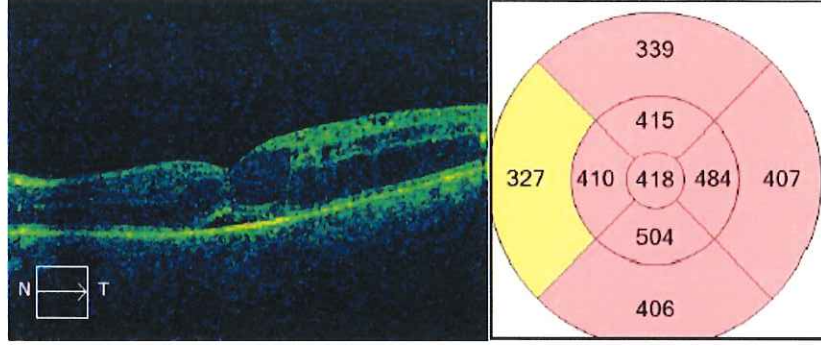


Şekil 1 (C):

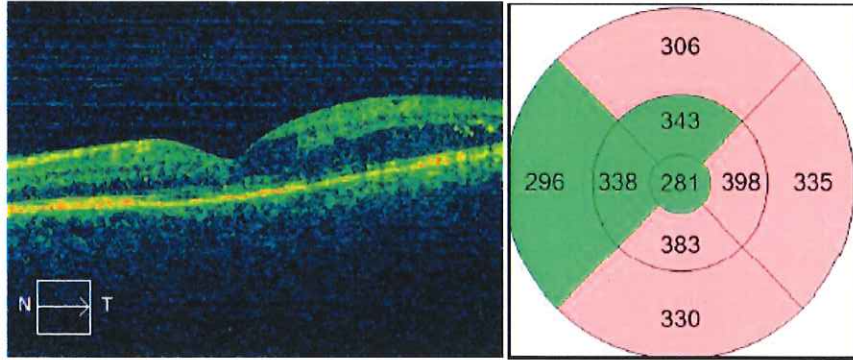


Şekil 6: Deksametazon implant enjeksiyonu yapılan bir hastanın işlem öncesi (A), işlemden 1. ay (B) ve 3. ay (C) sonra makula kalınlık değişimlerinin gösterimi

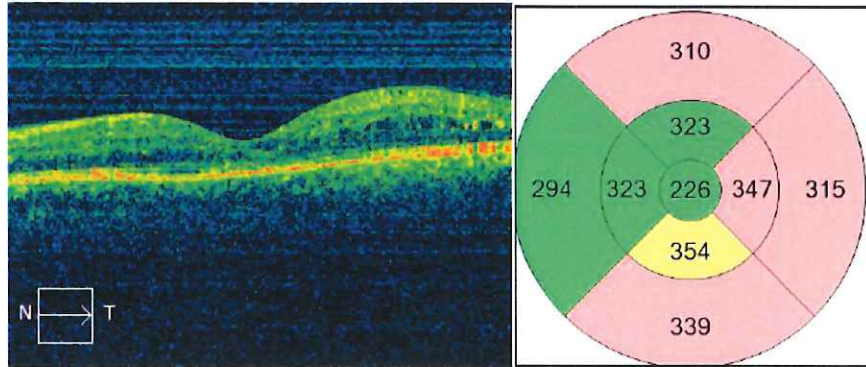
Şekil 2 (A):



Şekil 2 (B):



Şekil 2 (C):



5. TARTIŞMA

Çalışmamız diyabetik makula ödeminde güncel tedavi seçenekleri olan ve kullanımı giderek artan intravitreal ranibizumab ve intravitreal deksametazon implantın fonksiyonel ve anatomik tedavi etkinliklerinin ve ilk 3 ayda ortaya çıkan olası göz içi komplikasyonlarının karşılaştırılması amacıyla 95 olgunun 110 gözünün dahil edildiği geriye dönük dosya kayıtlarının değerlendirildiği bir araştırmadır.

Diyabet görme kaybına neden olan hastalıkların başında gelmektedir. Diyabetik olgularda görme kaybının en önemli nedenleri diyabetik makula ödemi, pre-retinal ve intraretinal hemoraji, vitre içi hemoraji ve traksiyone retina dekolmanıdır. Diyabetik makula ödemi, bu etkenlerden en sık görme azlığına neden olandır.(151) Tip 1 diyabetik hastalarda 10 yılda diyabetik makular ödem gelişim sıklığını %20,1 iken tip 2 insülin kullanmayan diyabetik hastalarda %13,9 ve tip 2 insülin kullanan diyabetik hastalarda ise %25,4 olarak bildirilmiştir.(48) Bu nedenle çalışmalar giderek makula ödeminin tedavisine yoğunlaşmaktadır. Grid lazer fotokoagülasyon ve intravitreal triamsinolon bu durumun tedavisinde sıklıkla tercih edilen seçenekler iken bugün artık intravitreal yavaş salınım gösteren depo steroidler ve intravitreal anti-VEGF tedavi ajanları daha ön planda tutulan tedavi seçenekleri haline gelmiştir.

Diyabetik makula ödeminde etyopatoloji ve hastalığın şiddetine etki eden faktörlerin yönetimi önemlidir. Lokal faktörlerden perifer iskemisi, fakik/psödo-fakik olması, vitrektomize olması, geçirilmiş lazer fotokoagülasyon tedavisi ve makulaya mekanik traksiyon uygulayan membranların varlığı göz önünde bulundurulmalıdır. Yine sistemik kan şekeri regülasyonu, hipertansiyon ve nefropati regülasyonu ayrı bir önem arz eder. Diyabet regülasyonunda oral antidiyabetik veya insülin kullanımı DRP'yi etkileyen ayrı bir etken olarak karşımıza çıkmaktadır.(152) Özellikle insülin tedavisine başlandığında erken dönemde DRP insidansı ve şiddetinde bir artış görülebilir. Bizim çalışmamızda gruplar oral anti diyabetik tedavi ve insülin kullanımı açısından birbirinden farklı değildi ($p>0,05$). Benzer şekilde daha önce lazer tedavisi oranları gruplar arasında istatistiki olarak farklı değildi ($p>0,05$).

Klinik anlamlı makula ödeminde ETDRS tarafından acil grid veya fokal argon lazer fotokoagülasyon yapılması önerilir.(62) Bu sayede görme kaybının 3 yıllık takipte %50 azalacağı bildirilmektedir. Fakat termal lazer bazı komplikasyonları beraberinde getirir.(153) Başlıca komplikasyonlar geçici görme bulanıklığı/görme kaybı, renk görme kaybı, parasantral skotom, koroid neovasküler membran gelişimi, submakular fibrozis ve skar genişlemesi ile foveanın etkilenmesidir.(101) Makula ödemi tedavisine daha sonra giren intravitreal steroidler ve anti-VEGF tedavilerinin lazere olan üstünlükleri nedeni ile grid lazer tedavisi artık terk edilmekte olup, sınırlı vakalarda fokal lazer tedavisi klinik pratikte halen yerini korumaktadır.(154, 155) Panretinal fotokoagülasyon tedavisi DRP progresyonunu önlemek, makula ödemi tedavisinde ek fayda sağlamak ve periferde VEGF üretimine neden olacak iskemik alanların kurutulması için etkindir.(101, 102) Fakat kısa dönem içinde panretinal fotokoagülasyon sonrası makula ödeminin artış olabilmesi nedeniyle son 6 ay içerisinde lazer uygulanmamış olgular çalışmamıza dahil edilmiştir.

Göz içi triamsinolon (4 mg/0.1 mL) uygulanması maliyet açısından uygundur ve makula ödemi tedavisinde oldukça etkilidir. Özellikle diffüz makula ödeminde etkinliği daha iyidir ve daha sonra yapılacak olan grid lazerin etkinliğini artırmaktadır.(134) Fakat intravitreal triamsinolon kullanımında ortaya çıkan yüksek oranda katarakt, glokom gelişimi ve göreceli endoftalmi artmış insidansı nedeni ile kullanımı giderek daha etkin ve komplikasyon riski daha az olan ajanlara doğru kaymaktadır. Yine epiretinal membran varlığında intravitreal triamsinolon tedavisinden sonra görsel prognozu olumsuz etkilediği için, KMÖ birlikteliği ve retinal kalınlaşma intravitreal triamsinolon tedavisine kontrendikasyon oluşturabileceği savunulmuştur.(94)

Grid/fokal lazer tedavisi ve intravitreal triamsinolon tedavileri diyabetik makula ödeminde fayda sağlamaları yanında barındırdıkları riskler nedeni ile yerini artık yeni tedavi modalitelerine bırakmaktadır. Bazı yazarlar OCT verileri kullanılarak uygulanabilecek modifiye fokal lazerin konvansiyonel fokal lazere göre DMÖ tedavisinde etkinliğinin artırılması ve yan etkilerin azaltılması için yapılabileceğini bildirmektedir.(156) Fakat özellikle uzun salınımlı depo steroidler ve göz içi anti-VEGF tedavilerinin tedavide kullanıma girmeleri hastaların daha etkin tedavi edilmesine olanak sağlamıştır. Depo steroidlerden deksametazon göz içi implant etkisinin 5 aya kadar

sürebilmesi ve triamsinolona göre daha az komplikasyona neden olması bu ilacı çok önemli bir tedavi seçeneği haline getirmiştir. Özellikle kan şekeri regülasyonu kötü olan, hastaneye sık gelemeyen hastaların bu sayede daha az muayene ile tedavi edilebilme imkânı ortaya çıkmakta ve hekimim daha az vizit ile hastasını takibe olanak sunmaktadır. Fakat unutulmamalıdır ki glokom ve fakik hastalarda katarakt gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır.

Günümüzde diyabetik makula ödemi tedavisinde neredeyse altın standart hale gelen intravitreal anti-VEGF tedavisi, deksametazon göz içi implant tedavisi gibi, hastaların anatomik ve fonksiyonel başarılarını artıran önemli bir etken olmuştur. Diyabetik retinopati ve diyabetik makula ödemi gelişimi fizyopatolojisinde yer alan vasküler oklüzyon, iskemi ve VEGF sekresyonunda artış göz önüne alındığında anti-VEGF tedavi ile hastalığın oluşumuna neden olan etkenler minimize edilebilmektedir. İntravitreal anti-VEGF enjeksiyonu yapılan hastalarda proliferatif DR ile vitreus hemorajisi gelişimi daha olmakta ve lazere olan ihtiyacın azaldığı bildirilmektedir.(121) Bu kapsamda piyasada bulunabilen bevacizumab, ranibizumab ve aflibercept üç farklı alternatif tedavi seçeneğini oluşturmaktadır. Bunlardan sadece ranibizumab şuan için ülkemizde diyabetik makula ödemi için sağlık bakanlığı izni almıştır.

Günümüzde intravitreal anti-VEGF kullanımı, hem görme azlığına doğrudan neden olan makula ödemi regresyonu hem de DRP progresyonunu önleyici etki göstermekte olduğu için, intravitreal uygulaması giderek artış göstermektedir. Literatürde intravitreal anti-VEGF kullanımının diğer tedavilere üstünlüğünü gösterir birçok çalışma vardır. DRCR.net protokol S'ye görme diyabetik makula ödem varlığında intravitreal ranibizumab tedavisi verilenlerde panretinal fotokoagülasyonun geciktirilebildiği ortaya konulmuştur. Aynı zaman anti VEGF'ler ile daha iyi bir görme keskinliği daha az görme alanı kaybı, daha seyrek DMÖ gelişimi ve daha az vitrektomiye gidiş ortaya konulmuştur.(157) DRCR.net protokol I sonuçlarına göre lazer monoterapisi ve steroid + lazere karşı üstünlüğünü göstermiştir.(123, 124) 3. yılda sadece iki ranibizumab grubundaki hastalar ile devam edilmiştir. Ranibizumab + geç lazer kolunda 3. yılsonunda ortalama 10 harflik kazanıma karşılık ranibizumab + erken lazer kolunda yaklaşık 7 harflik kazanım elde edilmiştir. Retinal kalınlıklar incelendiğinde ranibizumab + erken lazer ve ranibizumab + geç lazer ile zorunlu enjeksiyonların bittiği 16. haftadan 156.

haftaya kadar sırasıyla ortalama 158 mikron ve 157 mikronluk bir incelmeye sağlanabilmiştir. Görme keskinliğindeki anlamlı farklılık hastaların OKT verilerine yansımamıştır.(124, 125) Protokol I çalışması sonuçlarına göre fokal lazer tedavisinin faydası tartışmalı hale gelmiştir.

READ 2 çalışmasında, 126 olgu 3 gruba göre ayrılmış ve ilk 6 ayda, grup 1 de 3 doz ranibizumab enjeksiyonu yapılmış, grup 2 de lazer tedavisi uygulanmış, grup 3’de ise kombinasyon tedavisi gerçekleştirilmiştir. 6 aydan sonraki takipte ise tedavi gerektikçe enjeksiyon uygulanmıştır. İlk 6 aydan sonraki 18 aylık izlemde grupların sırasıyla enjeksiyon ihtiyacı ortalaması 5,3, 4,4 ve 2,9 olduğu saptanmıştır. 2 yılın sonunda görme keskinliğinin 20/40’dan (Snellen) daha iyi olanların oranı gruplarda sırasıyla %45, %44 ve %35 olarak izlenmiştir. Ek olarak 2. yıldaki merkezi foveal kalınlık ortalamalarının gruplarda 340, 286 ve 258 mikron olduğu ve gruplarda kalınlık değerinin 250 mikrondan daha az olanların oranlarının ise %36, %47 ve %68 olduğu izlenmiştir. Bu çalışma kombine tedavilerin makula ödemi daha fazla oranda geriletmediğini ve intravitreal enjeksiyona ihtiyacı ise azalttığını göstermiştir.(115)

RESTORE çalışmasında, toplam 345 olgu 12 ay süresince takip edilmiş ve 1. yıldaki sonuçlarına göre görme keskinliğinin 20/40’dan (Snellen) daha yüksek oranda olması ranibizumab alan grupta %53, ranibizumab ve lazer kombinasyonunda %44,9, sadece lazer tedavisi merkezi retina kalınlığındaki değişimin ise ranibizumab grubunda 118,7 mikron, kombinasyon grubunda 128,3 mikron, lazer grubunda ise 61,3 mikron azalma şeklinde olduğu izlenmiştir. Kombinasyon tedavisinin ve enjeksiyon tedavisinin sadece lazer tedavisine göre üstün olduğu belirtilmektedir.(117)

RISE ve RIDE çalışmaları 0,3 mg ve 0,5 mg ranibizumab intravitreal enjeksiyonun sham enjeksiyon ile karşılaştırıldığı çalışmalardır. Primer sonlanım noktası 24. ayda başlangıca göre ≥ 15 harf kazanımı olan hasta oranı olarak belirlenmiştir. RESTORE çalışmasından farklı olarak ranibizumab enjeksiyonları protokol boyunca devam etmiştir. RIDE çalışmasının 24. ay sonuçlarına göre, 15 harften fazla görme kazanımı olan hasta oranı, sham grubunda %18,1 iken, 0,3 mg grubunda %44,8, 0,5 mg grubunda ise %39,2 olmuştur. Aynı rakamlar RISE çalışmasında sırası ile %12,3, %33,6 ve %45,7 olarak saptanmıştır. Gruplar arası santral retinal kalınlık farklı anlamlı

bulunmuştur. Ranibizumab gruplarında birinci haftadan itibaren hızla gerileyen santral retinal kalınlık değerleri 24. ayda başlangıca göre 250 mikrondan fazla azalmıştır.

İntravitreal anti-VEGF tedavisinin etkinliğini gösterir yukarda belirtilen çalışmalara paralel olarak deksametazon göz içi implantın DMÖ tedavisinde başarılı sonuçlarını bildirir çalışmalar yakın zamanda literatürde yayınlanmıştır. Kuppermann ve ark.(140) çalışmasında tedaviye rağmen 90 günden fazla kalıcı DMÖ olan 315 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar 350 µg ve 700 µg deksametazon implant tedavisi açısından karşılaştırıldığında 6 ayın sonunda 2 sıra görme artışı sırasıyla %32,4 ve %24,3 olarak rapor edilmiş. PLACID çalışmasında diyabetik makula ödeminde intravitreal deksametazon implantla kombine edilen lazer tedavisinin, sham enjeksiyon ile kombine edilmiş lazer kıyaslanmıştır. Bu çalışmada ilk 6 ay sonuçlarında deksametazon ile kombine lazer grubu, tek lazer grubuna göre 2 satır daha fazla görme artışı elde etmişken; bu fark 9. aydan sonra istatistik olarak anlamlı olmaktan çıkmaktadır. Diyabetik diffüz makula ödeminde 12 aylık zaman sonunda, deksametazon implant ile kombine lazer alan hastalarda sonuçlar, ikinci gruba göre daha iyi olarak ortaya çıkmış, daha da önemlisi, makuladaki sızıntı ve makula kalınlığındaki azalmalar da diğer gruba göre çok belirgin bir şekilde farklılık göstermiştir.(143)

DMÖ tedavisinde son zamanlarda sıklıkla tercih edilir hale gelen anti-VEGF tedavisi ve deksametazon göz içi implant tedavileri lazer tedavisine göre daha etkindir.(158) Literatürde bu iki tedavi rejimini karşılaştırır ilk prospektif klinik çalışma olan BEVORDEX çalışmasında 4 hafta sıklıkla uygulanan intravitreal bevacizumab her 16 hafta sıklıkla uygulanan deksametazon implantın DMÖ üzerine etkisinin 1 yıllık sonuçları incelemiştir.(159) Bu çalışmada her iki tedavi yönteminin anatomik ve görsel başarı açısından benzer olduğu, fakat deksametazon implant kullanan olgularda katarakt gelişimine bağlı görme azlığı geliştiği bildirilmiştir. Yine bu çalışmada ciddi bir göz içi basınç artışı rapor edilmezken makula kalınlığında azalmanın deksametazon implant grubunda daha iyi olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmadan daha sonra yapılan analizlerde, sert eksüdaların bu iki farklı tedavi seçeneğinde nasıl değiştiği analiz edilmiştir.(160) Her iki tedavi seçeneği ile sert eksüdaların gerilediği bildirilirken deksametazon implant kullananlarda foveadan sert eksüdaların uzaklaşmasının daha erken olduğu, bevacizumab kullananlarda sert eksüdaların yaklaşık 24 ay sonra kaybolmaya başladığı bildirilmiştir.

Bu çalışmanın 24 aya tamamlanmış tedavi sonuçlarına göre deksametazon implant grubunda %43, bevacizumab grubunda %45 olguda görme keskinliği artışı elde edilmiştir.(161) Yine bu çalışmanın 24 aylık takibinde deksametazon implant grubunda daha fazla oranda katarakt cerrahisi gerekli olmuştur (%37 vs. %6). Ayrıca 24 ay sonrası sonuçlarda, deksametazon implant grubunda 12. ayda daha yüksek oranda görülen santral makula kalınlık azalmasının iki grup arasında benzer hale geldiği gözlemlendi. Bizim çalışmamız ise tek doz deksametazon göz içi implantın bir diğer anti-VEGF olan ilk üç ay ardışık ranibizumab enjeksiyonu ile DMÖ üzerine etkinin karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmadır. Tedavi öncesine göre üçüncü ayda her iki grupta santral makula ve foveal kalınlık azalırken görme keskinliğinde bir artış oldu. Her iki grup arasında anatomik ve fonksiyonel başarı açısından istatistiksel bir fark olmadı ($p>0,05$). Başlangıç görme keskinliğine göre 1 sıra ve üzeri artan olgu sayısı grup 1 de %39 olgu, grup 2 de %46 olguydu iken görme kaybı grup 1 de %10 grup 2 de %7 olguda kaydedildi (Tablo 4).

Olgularımız GİB değişikliği açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında tedavi öncesi ve 1 ve 3. ay ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya çıkmıştır (Tablo 3). BEVORDEX çalışmasında 12 aylık takipte deksametazon implant ile tedavi edilen 12 olguda takip veya topikal tedavi ile kontrole altında alınan geçici göz içi basıncı artışı gözlenmiştir. Yalnızca bir olgunun her iki gözüne selektif lazer trabeküloplastisi (SLT) uygulama gereksinimi olmuştur. Bizim çalışmamızda da BevorDEX (159) çalışmasındaki gibi deksametazon implant yapılan grupta ranibizumab grubuna göre GİB’de anlamlı bir artış olmuştur. 3 aylık dönemde hastalarımızın ek medikal veya cerrahi tedaviye gerek duyulmamıştır.

Çalışmamızda ortalama makula kalınlığı yanı sıra santral foveal kalınlıkta değerlendirilmiş olup iki grup arasında 3 aylık dönemde anlamlı farklılık izlenmemiştir. Time domain OCT’ler ile yapılan çalışmalarda klinik anlamlı makular ödeminin belirlenmesinde anatomik eşik değeri 250 μ m veya altı olarak belirlenmiş ve bunun üzerinde değerleri olan olgular klinik anlamlı makular ödem olarak kabul edilmiştir.(162) Bu çalışmada santral foveal kalınlık ölçümleri klinik anlamlı makula ödeminin ortaya koymak amacıyla kullanılmıştır. Kısa dönem 3 aylık tedavide santral foveal kalınlıkta gruplar arası farklılık izlenilmemesi benzer şekilde uyumlu bulunmuştur.

6. SONUÇ

Çalışmamızda intravitreal ranibizumab ve deksametazon implant tedavisi DMÖ tedavisinde ilk üç ay içinde benzer anatomik ve fonksiyonel sonuçlar vermiştir. Olgular daha önce yapılmış lazer tedavisi, kullanılan oral antidiyabetik ve insülin tedavileri açısından analiz edildiğinde bu etkenlerin tedavi başarısını önemli ölçüde etkilemediği gözlenmiştir. Kısa dönem takipte lens kesafet gelişimi her iki grupta da fark edilmemiştir. Deksametazon implant grubunda göz içi basıncında hafif bir artış tespit edilmiş olup 1 olguda SLT yapılmıştır. Kısa takip süresi göz önüne alındığında enjeksiyon sayısının deksametazon implant grubunda az olması önemli bir avantaj iken göz içi basınç değişikliği açısından intravitreal ranibizumab daha avantajlı görülmektedir.

Tüm bu veriler ışığında foveayı içeren diyabetik makular ödem azaltma ve görme kazanımı açısından anti-VEGF tedavilerin yeri ve önemi günümüzde giderek artmaktadır. İntravitreal deksametazon implantın anatomik ve görme kazanımı açısından anti-VEGF tedavilere iyi bir alternatif olduğu hasta başına yapılacak enjeksiyon sayısını azalttığı gösterilmiştir.

Steroid tedavisinin uzun vadeli kullanımında katarakt ve göz içi basınç artışı temel problemler olmakla birlikte, inme ve ani ölüm gibi anti-VEGF'e bağlı olduğu düşünülen komplikasyonların görülmemesi önemli bir avantajdır. Fakik hastalarda steroid kullanımının katarakta neden olabileceği ve steroidlerin endoftalmi açısından daha fazla bir risk oluşturabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Refrakter diyabetik makular ödeminde anti VEGF ve steroid kombinasyonları umut vadedicidir. Genç fakik glokomlu olgularda anti VEGF'ler, ileri yaş grubu, psödo fakik ve vitrektomize olgularda deksametazon implantlar günümüzde tercih edilebilecek yöntemlerin başındadır.

7. KAYNAKLAR

1. Cheung, N., P. Mitchell, and T.Y. Wong, *Diabetic retinopathy*. Lancet, 2010. **376**(9735): p. 124-36.
2. Adamis, A.P. and A.J. Berman, *Immunological mechanisms in the pathogenesis of diabetic retinopathy*. Semin Immunopathol, 2008. **30**(2): p. 65-84.
3. Aiello, L.P., et al., *Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders*. N Engl J Med, 1994. **331**(22): p. 1480-7.
4. Aiello, L.P., *Angiogenic pathways in diabetic retinopathy*. N Engl J Med, 2005. **353**(8): p. 839-41.
5. Aiello, L.P., et al., *Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated by protein kinase C in vivo and suppressed by an orally effective beta-isoform-selective inhibitor*. Diabetes, 1997. **46**(9): p. 1473-80.
6. Haller, J.A., et al., *Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema*. Arch Ophthalmol, 2010. **128**(3): p. 289-96.
7. Klein, R., et al., *The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes*. Ophthalmology, 2009. **116**(3): p. 497-503.
8. Klein, R., et al., *The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema*. Ophthalmology, 1995. **102**(1): p. 7-16.
9. Machemer, R. and J.M. Williams, Sr., *Pathogenesis and therapy of traction detachment in various retinal vascular diseases*. Am J Ophthalmol, 1988. **105**(2): p. 170-81.
10. Sigelman, J., *Diabetic macular edema in juvenile- and adult-onset diabetes*. Am J Ophthalmol, 1980. **90**(3): p. 287-96.
11. Weiter, J.J. and J.T. Ernest, *Anatomy of the choroidal vasculature*. Am J Ophthalmol, 1974. **78**(4): p. 583-90.

12. Bogousslavsky, J. and F. Regli, *Cerebro-retinal ischemia after bilateral occlusion of internal carotid artery. A study with prospective follow-up*. *Neuroradiology*, 1985. **27**(3): p. 238-47.
13. *The human eye: structure and function*. *Nat Med*, 1999. **5**(11): p. 1229.
14. Bone, R.A., et al., *Stereochemistry of the human macular carotenoids*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1993. **34**(6): p. 2033-40.
15. Yau, J.W., et al., *Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy*. *Diabetes Care*, 2012. **35**(3): p. 556-64.
16. Klein, R., et al., *The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy*. *Arch Ophthalmol*, 1994. **112**(9): p. 1217-28.
17. Klein, R., et al., *The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes*. *Ophthalmology*, 2008. **115**(11): p. 1859-68.
18. Moss, S.E., R. Klein, and B.E. Klein, *Ten-year incidence of visual loss in a diabetic population*. *Ophthalmology*, 1994. **101**(6): p. 1061-70.
19. Klein, R., et al., *Prevalence of diabetes mellitus in southern Wisconsin*. *Am J Epidemiol*, 1984. **119**(1): p. 54-61.
20. Klein, R., et al., *The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema*. *Ophthalmology*, 1984. **91**(12): p. 1464-74.
21. Klein, R., et al., *The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years*. *Arch Ophthalmol*, 1984. **102**(4): p. 520-6.
22. *Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group*. *Ophthalmology*, 1995. **102**(4): p. 647-61.
23. *Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy*. *Am J Ophthalmol*, 2000. **129**(5): p. 704-5.
24. *Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial*. *Arch Ophthalmol*, 1998. **116**(7): p. 874-86.

25. *Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group.* BMJ, 1998. **317**(7160): p. 703-13.
26. Klein, B.E., et al., *The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate.* Ophthalmology, 1991. **98**(8): p. 1261-5.
27. Lyons, T.J., et al., *Diabetic retinopathy and serum lipoprotein subclasses in the DCCT/EDIC cohort.* Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004. **45**(3): p. 910-8.
28. Henricsson, M., et al., *The incidence of retinopathy 10 years after diagnosis in young adult people with diabetes: results from the nationwide population-based Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS).* Diabetes Care, 2003. **26**(2): p. 349-54.
29. Klein, R., S.E. Moss, and B.E. Klein, *Is gross proteinuria a risk factor for the incidence of proliferative diabetic retinopathy?* Ophthalmology, 1993. **100**(8): p. 1140-6.
30. Abu El-Asrar, A.M., *Changing paradigms in the treatment of diabetic retinopathy.* Saudi J Ophthalmol, 2011. **25**(2): p. 97-8.
31. Bohlen, H.G. and J.M. Lash, *Topical hyperglycemia rapidly suppresses EDRF-mediated vasodilation of normal rat arterioles.* Am J Physiol, 1993. **265**(1 Pt 2): p. H219-25.
32. Das Evcimen, N. and G.L. King, *The role of protein kinase C activation and the vascular complications of diabetes.* Pharmacol Res, 2007. **55**(6): p. 498-510.
33. Barnett, A.H., *Origin of the microangiopathic changes in diabetes.* Eye (Lond), 1993. **7** (Pt 2): p. 218-22.
34. Cai, J. and M. Boulton, *The pathogenesis of diabetic retinopathy: old concepts and new questions.* Eye (Lond), 2002. **16**(3): p. 242-60.
35. Hattori, T., et al., *Aldose reductase inhibitor fidarestat attenuates leukocyte-endothelial interactions in experimental diabetic rat retina in vivo.* Curr Eye Res, 2010. **35**(2): p. 146-54.
36. Sherrill, J.W., *Diabetes mellitus and diabetic retinitis; factors influencing regulation.* Calif Med, 1953. **78**(3): p. 197-203.

37. Joussen, A.M., et al., *Retinal vascular endothelial growth factor induces intercellular adhesion molecule-1 and endothelial nitric oxide synthase expression and initiates early diabetic retinal leukocyte adhesion in vivo*. Am J Pathol, 2002. **160**(2): p. 501-9.
38. Mocan, M.C., S. Kadayifcilar, and B. Eldem, *Elevated intravitreal interleukin-6 levels in patients with proliferative diabetic retinopathy*. Can J Ophthalmol, 2006. **41**(6): p. 747-52.
39. Tawfik, A., et al., *Suppression of retinal peroxisome proliferator-activated receptor gamma in experimental diabetes and oxygen-induced retinopathy: role of NADPH oxidase*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009. **50**(2): p. 878-84.
40. Treacy, M.P. and T.P. Hurst, *The case for intraocular delivery of PPAR agonists in the treatment of diabetic retinopathy*. BMC Ophthalmol, 2012. **12**: p. 46.
41. Poulaki, V., et al., *Insulin-like growth factor-I plays a pathogenetic role in diabetic retinopathy*. Am J Pathol, 2004. **165**(2): p. 457-69.
42. Goldberg, M.F. and L.M. Jampol, *Knowledge of diabetic retinopathy before and 18 years after the Airlie House Symposium on Treatment of Diabetic Retinopathy*. Ophthalmology, 1987. **94**(7): p. 741-6.
43. *Diabetic retinopathy study. Report Number 6. Design, methods, and baseline results. Report Number 7. A modification of the Airlie House classification of diabetic retinopathy. Prepared by the Diabetic Retinopathy*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1981. **21**(1 Pt 2): p. 1-226.
44. *Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group*. Ophthalmology, 1991. **98**(5 Suppl): p. 786-806.
45. Patz, A., *Clinical and experimental studies on retinal neovascularization. XXXIX Edward Jackson Memorial Lecture*. Am J Ophthalmol, 1982. **94**(6): p. 715-43.
46. Xie, X.W., et al., *Prevalence and associated factors of diabetic retinopathy. The Beijing Eye Study 2006*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2008. **246**(11): p. 1519-26.
47. Wong, T.Y., et al., *Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy: the Singapore Malay Eye Study*. Ophthalmology, 2008. **115**(11): p. 1869-75.

48. Klein, R., *The epidemiology of diabetic retinopathy: findings from the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy*. Int Ophthalmol Clin, 1987. **27**(4): p. 230-8.
49. Pelzek, C. and J.I. Lim, *Diabetic macular edema: review and update*. Ophthalmol Clin North Am, 2002. **15**(4): p. 555-63.
50. Augustin, A., A. Loewenstein, and B.D. Kuppermann, *Macular edema. General pathophysiology*. Dev Ophthalmol, 2010. **47**: p. 10-26.
51. Aroca, P.R., et al., *Risk factors for diffuse and focal macular edema*. J Diabetes Complications, 2004. **18**(4): p. 211-5.
52. Miljanovic, B., et al., *A prospective study of serum lipids and risk of diabetic macular edema in type 1 diabetes*. Diabetes, 2004. **53**(11): p. 2883-92.
53. Sinclair, S.H., et al., *Macular edema and pregnancy in insulin-dependent diabetes*. Am J Ophthalmol, 1984. **97**(2): p. 154-67.
54. Best, R.M. and U. Chakravarthy, *Diabetic retinopathy in pregnancy*. Br J Ophthalmol, 1997. **81**(3): p. 249-51.
55. Klein, R., et al., *Association of ocular disease and mortality in a diabetic population*. Arch Ophthalmol, 1999. **117**(11): p. 1487-95.
56. Scholl, S., et al., *General pathophysiology of macular edema*. Eur J Ophthalmol, 2011. **21 Suppl 6**: p. S10-9.
57. Bhagat, N., et al., *Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment*. Surv Ophthalmol, 2009. **54**(1): p. 1-32.
58. Fitzgerald, M.E. and R.B. Caldwell, *The retinal microvasculature of spontaneously diabetic BB rats: structure and luminal surface properties*. Microvasc Res, 1990. **39**(1): p. 15-27.
59. Krogsaa, B., et al., *The blood-retinal barrier permeability in diabetic patients*. Acta Ophthalmol (Copenh), 1981. **59**(5): p. 689-94.
60. Chung, E.J., et al., *Effects of macular ischemia on the outcome of intravitreal bevacizumab therapy for diabetic macular edema*. Retina, 2008. **28**(7): p. 957-63.
61. Wessel, M.M., et al., *Peripheral retinal ischaemia, as evaluated by ultra-widefield fluorescein angiography, is associated with diabetic macular oedema*. Br J Ophthalmol, 2012. **96**(5): p. 694-8.

62. *Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group.* Arch Ophthalmol, 1985. **103**(12): p. 1796-806.
63. *Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group.* Ophthalmology, 1991. **98**(5 Suppl): p. 766-85.
64. Wilkinson, C.P., et al., *Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales.* Ophthalmology, 2003. **110**(9): p. 1677-82.
65. Abu el Asrar, A.M. and P.H. Morse, *Laser photocoagulation control of diabetic macular oedema without fluorescein angiography.* Br J Ophthalmol, 1991. **75**(2): p. 97-9.
66. Lovestam-Adrian, M. and E. Agardh, *Photocoagulation of diabetic macular oedema--complications and visual outcome.* Acta Ophthalmol Scand, 2000. **78**(6): p. 667-71.
67. Jeppesen, P. and T. Bek, *Impaired retinal autoregulation in small retinal arterioles before and after focal laser treatment for diabetic maculopathy.* Br J Ophthalmol, 2006. **90**(2): p. 198-201.
68. Jensen, D.B. and L.L. Knudsen, *Stereoscopic fluorescein angiography in diabetic maculopathy.* Retina, 2006. **26**(2): p. 153-8.
69. Laursen, M.L., et al., *Subthreshold micropulse diode laser treatment in diabetic macular oedema.* Br J Ophthalmol, 2004. **88**(9): p. 1173-9.
70. Kang, S.W., C.Y. Park, and D.I. Ham, *The correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema.* Am J Ophthalmol, 2004. **137**(2): p. 313-22.
71. Novotny, H.R. and D.L. Alvis, *A method of photographing fluorescence in circulating blood in the human retina.* Circulation, 1961. **24**: p. 82-6.
72. Hassenstein, A. and C.H. Meyer, *Clinical use and research applications of Heidelberg retinal angiography and spectral-domain optical coherence tomography - a review.* Clin Experiment Ophthalmol, 2009. **37**(1): p. 130-43.
73. Cunha-Vaz, J. and G. Coscas, *Diagnosis of macular edema.* Ophthalmologica, 2010. **224 Suppl 1**: p. 2-7.

74. Romero-Aroca, P., *Targeting the pathophysiology of diabetic macular edema*. Diabetes Care, 2010. **33**(11): p. 2484-5.
75. Bandello, F., et al., *Pathophysiology and treatment of diabetic retinopathy*. Acta Diabetol, 2013. **50**(1): p. 1-20.
76. Jonas, J., et al., *Retinal vein occlusions*. Dev Ophthalmol, 2010. **47**: p. 111-35.
77. Gurlu, V.P., M.L. Alimgil, and H. Esgin, *Fluorescein angiographic findings in cases with intermediate uveitis in the inactive phase*. Can J Ophthalmol, 2007. **42**(1): p. 107-9.
78. Flach, A.J., et al., *Comparative effects of ketorolac 0.5% or diclofenac 0.1% ophthalmic solutions on inflammation after cataract surgery*. Ophthalmology, 1998. **105**(9): p. 1775-9.
79. Yonekawa, Y. and I.K. Kim, *Pseudophakic cystoid macular edema*. Curr Opin Ophthalmol, 2012. **23**(1): p. 26-32.
80. Nowilaty, S.R., H.N. Al-Shamsi, and W. Al-Khars, *Idiopathic juxtafoveolar retinal telangiectasis: a current review*. Middle East Afr J Ophthalmol, 2010. **17**(3): p. 224-41.
81. Johnson, M.W., *Tractional cystoid macular edema: a subtle variant of the vitreomacular traction syndrome*. Am J Ophthalmol, 2005. **140**(2): p. 184-92.
82. Behboudi, H., et al., *Slow versus Rapid Fluorescein Injection in Angiographic Studies for Retinal Vascular Disorders*. J Ophthalmic Vis Res, 2009. **4**(4): p. 228-31.
83. Lira, R.P., et al., *Adverse reactions of fluorescein angiography: a prospective study*. Arq Bras Oftalmol, 2007. **70**(4): p. 615-8.
84. Kwan, A.S., et al., *Fluorescein angiography and adverse drug reactions revisited: the Lions Eye experience*. Clin Experiment Ophthalmol, 2006. **34**(1): p. 33-8.
85. Baskin, D.E., *Optical coherence tomography in diabetic macular edema*. Curr Opin Ophthalmol, 2010. **21**(3): p. 172-7.
86. Otani, T., S. Kishi, and Y. Maruyama, *Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography*. Am J Ophthalmol, 1999. **127**(6): p. 688-93.
87. Wu, P.C., et al., *Optical coherence tomographic patterns in diabetic macula edema can predict the effects of intravitreal bevacizumab injection as primary treatment*. J Ocul Pharmacol Ther, 2012. **28**(1): p. 59-64.

88. Ozdek, S.C., et al., *Optical coherence tomographic assessment of diabetic macular edema: comparison with fluorescein angiographic and clinical findings*. Ophthalmologica, 2005. **219**(2): p. 86-92.
89. Kim, M., et al., *Effect of intravitreal bevacizumab based on optical coherence tomography patterns of diabetic macular edema*. Ophthalmologica, 2011. **226**(3): p. 138-44.
90. Kim, B.Y., S.D. Smith, and P.K. Kaiser, *Optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema*. Am J Ophthalmol, 2006. **142**(3): p. 405-12.
91. Alkuraya, H., D. Kangave, and A.M. Abu El-Asrar, *The correlation between optical coherence tomographic features and severity of retinopathy, macular thickness and visual acuity in diabetic macular edema*. Int Ophthalmol, 2005. **26**(3): p. 93-9.
92. Abu El-Asrar, A.M., et al., *Angiogenic and vasculogenic factors in the vitreous from patients with proliferative diabetic retinopathy*. J Diabetes Res, 2013. **2013**: p. 539658.
93. Koleva-Georgieva, D. and N. Sivkova, *Assessment of serous macular detachment in eyes with diabetic macular edema by use of spectral-domain optical coherence tomography*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2009. **247**(11): p. 1461-9.
94. Brasil, O.F., et al., *Predictive factors for short-term visual outcome after intravitreal triamcinolone acetonide injection for diabetic macular oedema: an optical coherence tomography study*. Br J Ophthalmol, 2007. **91**(6): p. 761-5.
95. Rajendram, R., et al., *A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24-month data: report 3*. Arch Ophthalmol, 2012. **130**(8): p. 972-9.
96. Ford, J.A., et al., *The relative clinical effectiveness of ranibizumab and bevacizumab in diabetic macular oedema: an indirect comparison in a systematic review*. BMJ, 2012. **345**: p. e5182.
97. Ip, M.S., et al., *Long-term effects of ranibizumab on diabetic retinopathy severity and progression*. Arch Ophthalmol, 2012. **130**(9): p. 1145-52.
98. *Techniques for scatter and local photocoagulation treatment of diabetic retinopathy: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report no. 3. The Early*

- Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Int Ophthalmol Clin*, 1987. **27**(4): p. 254-64.
99. Lee, C.M. and R.J. Olk, *Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Long-term visual results. Ophthalmology*, 1991. **98**(10): p. 1594-602.
 100. Ohkoshi, K., *(Visual prognosis and prognostic risk factors after photocoagulation for diffuse diabetic macular edema). Nihon Ganka Gakkai Zasshi*, 2005. **109**(4): p. 210-7.
 101. Schatz, H., et al., *Progressive enlargement of laser scars following grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Arch Ophthalmol*, 1991. **109**(11): p. 1549-51.
 102. Maeshima, K., et al., *Progressive enlargement of scattered photocoagulation scars in diabetic retinopathy. Retina*, 2004. **24**(4): p. 507-11.
 103. Williams, R., et al., *Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review. Eye (Lond)*, 2004. **18**(10): p. 963-83.
 104. Henricsson, M., et al., *Progression of retinopathy after improved metabolic control in type 2 diabetic patients. Relation to IGF-1 and hemostatic variables. Diabetes Care*, 1999. **22**(12): p. 1944-9.
 105. Boyer, D.S., et al., *Anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema. Ther Adv Endocrinol Metab*, 2013. **4**(6): p. 151-69.
 106. Funatsu, H., et al., *Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. Ophthalmology*, 2003. **110**(9): p. 1690-6.
 107. Cunningham, E.T., Jr., et al., *A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. Ophthalmology*, 2005. **112**(10): p. 1747-57.
 108. Adamis, A.P., et al., *Changes in retinal neovascularization after pegaptanib (Macugen) therapy in diabetic individuals. Ophthalmology*, 2006. **113**(1): p. 23-8.
 109. Avery, R.L., et al., *Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology*, 2006. **113**(3): p. 363-372 e5.

110. Spaide, R.F. and Y.L. Fisher, *Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage*. Retina, 2006. **26**(3): p. 275-8.
111. Park, S.C., D. Su, and C. Tello, *Anti-VEGF therapy for the treatment of glaucoma: a focus on ranibizumab and bevacizumab*. Expert Opin Biol Ther, 2012. **12**(12): p. 1641-7.
112. Haritoglou, C., et al., *Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema*. Retina, 2006. **26**(9): p. 999-1005.
113. Michaelides, M., et al., *A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2*. Ophthalmology, 2010. **117**(6): p. 1078-1086 e2.
114. Nguyen, Q.D., et al., *Primary End Point (Six Months) Results of the Ranibizumab for Edema of the mAcula in diabetes (READ-2) study*. Ophthalmology, 2009. **116**(11): p. 2175-81 e1.
115. Nguyen, Q.D., et al., *Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the mAcula in diabetes (READ-2) study*. Ophthalmology, 2010. **117**(11): p. 2146-51.
116. Do, D.V., et al., *Month-6 primary outcomes of the READ-3 study (Ranibizumab for Edema of the mAcula in Diabetes-Protocol 3 with high dose)*. Eye (Lond), 2015.
117. Mitchell, P., et al., *The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema*. Ophthalmology, 2011. **118**(4): p. 615-25.
118. Lang, G.E., et al., *Two-year safety and efficacy of ranibizumab 0.5 mg in diabetic macular edema: interim analysis of the RESTORE extension study*. Ophthalmology, 2013. **120**(10): p. 2004-12.
119. Schmidt-Erfurth, U., et al., *Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study*. Ophthalmology, 2014. **121**(5): p. 1045-53.
120. Mitchell, P., et al., *Three-year patient-reported visual function outcomes in diabetic macular edema managed with ranibizumab: the RESTORE extension study*. Curr Med Res Opin, 2015: p. 1-28.

121. Nguyen, Q.D., et al., *Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE*. Ophthalmology, 2012. **119**(4): p. 789-801.
122. Brown, D.M., et al., *Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE*. Ophthalmology, 2013. **120**(10): p. 2013-22.
123. Diabetic Retinopathy Clinical Research, N., et al., *Rationale for the diabetic retinopathy clinical research network treatment protocol for center-involved diabetic macular edema*. Ophthalmology, 2011. **118**(12): p. e5-14.
124. Diabetic Retinopathy Clinical Research, N., et al., *Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema*. Ophthalmology, 2010. **117**(6): p. 1064-1077 e35.
125. Diabetic Retinopathy Clinical Research, N., et al., *Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results*. Ophthalmology, 2012. **119**(11): p. 2312-8.
126. Do, D.V., et al., *One-year outcomes of the da Vinci Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema*. Ophthalmology, 2012. **119**(8): p. 1658-65.
127. Kaji, Y., et al., *Inhibition of diabetic leukostasis and blood-retinal barrier breakdown with a soluble form of a receptor for advanced glycation end products*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2007. **48**(2): p. 858-65.
128. Sarao, V., et al., *Intravitreal steroids for the treatment of retinal diseases*. ScientificWorldJournal, 2014. **2014**: p. 989501.
129. Floman, N. and U. Zor, *Mechanism of steroid action in ocular inflammation: Inhibition of prostaglandin production*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1977. **16**(1): p. 69-73.
130. Nakano, S., et al., *Steroid eye drop treatment (difluprednate ophthalmic emulsion) is effective in reducing refractory diabetic macular edema*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2010. **248**(6): p. 805-10.
131. Bakri, S.J. and P.K. Kaiser, *Posterior subtenon triamcinolone acetate for refractory diabetic macular edema*. Am J Ophthalmol, 2005. **139**(2): p. 290-4.

132. Chew, E.Y., et al., *Ocular side effects associated with peribulbar injections of triamcinolone acetonide for diabetic macular edema*. Retina, 2011. **31**(2): p. 284-9.
133. Lam, D.S., et al., *A prospective randomised trial of different doses of intravitreal triamcinolone for diabetic macular oedema*. Br J Ophthalmol, 2007. **91**(2): p. 199-203.
134. Gillies, M.C., et al., *Intravitreal triamcinolone prior to laser treatment of diabetic macular edema: 24-month results of a randomized controlled trial*. Ophthalmology, 2011. **118**(5): p. 866-72.
135. Gillies, M.C., et al., *Five-year results of a randomized trial with open-label extension of triamcinolone acetonide for refractory diabetic macular edema*. Ophthalmology, 2009. **116**(11): p. 2182-7.
136. Isaac, D.L., et al., *Comparing intravitreal triamcinolone acetonide and bevacizumab injections for the treatment of diabetic macular oedema: a randomized double-blind study*. Acta Ophthalmol, 2012. **90**(1): p. 56-60.
137. Gillies, M.C., et al., *Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial*. Ophthalmology, 2006. **113**(9): p. 1533-8.
138. Tamura, H., et al., *Intravitreal injection of corticosteroid attenuates leukostasis and vascular leakage in experimental diabetic retina*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005. **46**(4): p. 1440-4.
139. Nehme, A., et al., *Glucocorticoids with different chemical structures but similar glucocorticoid receptor potency regulate subsets of common and unique genes in human trabecular meshwork cells*. BMC Med Genomics, 2009. **2**: p. 58.
140. Kuppermann, B.D., et al., *Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema*. Arch Ophthalmol, 2007. **125**(3): p. 309-17.
141. Boyer, D.S., et al., *Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients*. Retina, 2011. **31**(5): p. 915-23.
142. Pacella, E., et al., *Preliminary results of an intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex(R)) in patients with persistent diabetic macular edema*. Clin Ophthalmol, 2013. **7**: p. 1423-8.

143. Callanan, D.G., et al., *Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema*. Ophthalmology, 2013. **120**(9): p. 1843-51.
144. Gotzaridis, E.V., E.S. Lit, and D.J. D'Amico, *Progress in vitreoretinal surgery for proliferative diabetic retinopathy*. Semin Ophthalmol, 2001. **16**(1): p. 31-40.
145. Johnson, M.W., H.W. Flynn, Jr., and J.D. Gass, *Pars plana vitrectomy and direct diathermy for complications of multiple retinal angiomas*. Ophthalmic Surg, 1992. **23**(1): p. 47-50.
146. Gupta, V. and J.F. Arevalo, *Surgical management of diabetic retinopathy*. Middle East Afr J Ophthalmol, 2013. **20**(4): p. 283-92.
147. Machemer, R., et al., *Vitrectomy: a pars plana approach*. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol, 1971. **75**(4): p. 813-20.
148. Gupta, B., et al., *Visual and anatomical outcomes following vitrectomy for complications of diabetic retinopathy: the DRIVE UK study*. Eye (Lond), 2012. **26**(4): p. 510-6.
149. O'Hanley, G.P. and C.L. Canny, *Diabetic dense premacular hemorrhage. A possible indication for prompt vitrectomy*. Ophthalmology, 1985. **92**(4): p. 507-11.
150. Lewis, H., et al., *Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction*. Ophthalmology, 1992. **99**(5): p. 753-9.
151. Moss, S.E., R. Klein, and B.E. Klein, *The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population*. Ophthalmology, 1998. **105**(6): p. 998-1003.
152. Matsuda, S., et al., *Impact of insulin treatment in diabetic macular edema therapy in type 2 diabetes*. Can J Diabetes, 2015. **39**(1): p. 73-7.
153. *Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group*. Ophthalmology, 1991. **98**(5 Suppl): p. 823-33.
154. Parodi, M.B., P. Iacono, and F. Bandello, *Subthreshold grid laser versus intravitreal bevacizumab as second-line therapy for macular edema in branch retinal vein occlusion recurring after conventional grid laser treatment*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2015. **253**(10): p. 1647-51.

155. Aksoy, S., et al., *Comparison of intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetonide therapies for diffuse diabetic macular edema*. Int J Ophthalmol, 2015. 8(3): p. 550-5.
156. Shin, J.Y., S.H. Byeon, and O.W. Kwon, *Optical coherence tomography-guided selective focal laser photocoagulation: a novel laser protocol for diabetic macular edema*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2015. 253(4): p. 527-35.
157. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research, N., et al., *Panretinal Photocoagulation vs Intravitreal Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: A Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2015. 314(20): p. 2137-46.
158. Mehta, H., M. Gillies, and S. Fraser-Bell, *Perspective on the role of Ozurdex (dexamethasone intravitreal implant) in the management of diabetic macular oedema*. Ther Adv Chronic Dis, 2015. 6(5): p. 234-45.
159. Gillies, M.C., et al., *A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema: the BEVORDEX study*. Ophthalmology, 2014. 121(12): p. 2473-81.
160. Mehta, H., et al., *Efficacy of dexamethasone versus bevacizumab on regression of hard exudates in diabetic maculopathy: data from the BEVORDEX randomised clinical trial*. Br J Ophthalmol, 2015.
161. Fraser-Bell, S., et al., *Bevacizumab or Dexamethasone Implants for DME: 2-year Results (The BEVORDEX Study)*. Ophthalmology, 2016.
162. Boyer, D.S., et al., *Outcomes with As-Needed Ranibizumab after Initial Monthly Therapy: Long-Term Outcomes of the Phase III RIDE and RISE Trials*. Ophthalmology, 2015. 122(12): p. 2504-2513 e1.