

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

**DİABETİK MAKÜLA ÖDEMİNDE İNTRAVİTREAL
BEVACİZUMAB ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. M. Fuat ALAKUŞ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. M. Kaan ÜNLÜ

DİYARBAKIR – 2010

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Retina Anatomisi	3
2.2. Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi	9
2.3. Diyabetik Retinopati ve Maküla Ödemine Neden Olan Risk Faktörleri	10
2.4. Diyabetik Retinopati Patogenezi	12
2.5. Diyabetik Retinopatinin Sınıflandırılması	14
2.6. Diyabetik Makülopati	16
2.7. Diyabetik Maküla Ödeminde Tam Yöntemleri	19
2.8. Diyabetik Maküla Ödeminde Tedavi	21
3. MATERYAL-METOD	30
4. BULGULAR	32
4.1. Olgu Örneği	34
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ	42
7. ÖZET	43
8. SUMMARY	45
9. KAYNAKLAR	47

KISALTMALAR

ACE: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim

BUN: Kan Üre Azotu

DCCT: Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Çalışması

DDS: Deksametazon implant

DM: Diyabetes Mellitus

DMÖ: Diyabetik Maküla Ödemi

DRP: Diyabetik Retinopati

EÖ: Enjeksiyon Öncesi

ES: Enjeksiyon Sonrası

ETDRS: Diyabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışması

FAZ: Foveal Avasküler Zon

FA: Floresein Anjiografi

FK: Fotokoagülasyon

GİB: Göz İçi Basıncı

GK: Görme Keskinliği

HT: Hipertansiyon

HbA1c: Glikolize hemoglobin

İLM: İç Limitan Membran

İRMA: İntraretinal Mikrovasküler Anomali

İVH: İntravitreal Hemoraji

İVTA: İntravitreal Triamsinolon

KAMÖ: Klinik Olarak Anlamlı Maküla Ödemi

KMÖ: Kistoid Maküla Ödemi

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

LFK: Lazer Fotokoagülasyon

MA: Mikroanevrizma

MH: Mikrohemoraji

MCC: Metastatik Kolorektal Kanser

NO: Nitrik Oksit

NPDR: Nonproliferatif Diyabetik Retinopati

NV: Neovaskülarizasyon

OAD: Oral Antidiyabetik

OKT: Optik Koherens Tomografi
OD: Optik Disk
ODNV: Optik Disk Neovaskularizasyonu
PAN: Panretinal
PDR: Proliferatif Diyabetik Retinopati
PCK: Protein Kinaz C
RPE: RPE
RTA: Retina Kalınlık Analizatörü
RBX: Ruboksitaurin
SFK: Santral Fovea Kalınlığı
TA: Triamsinolon Asetenoid
TPA: Doku Plazminojen Aktivatörü
TxA2: Tromboksan A2
UKPDS: United Kingdom Prospective Diyabetes Study Group
VB: Venöz Boncuklanma
VEGF: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
YBMD: Yaşa Bağlı Maküla Dejeneresansı

TEŐEKKÜR

Dicle Üniversitesi Tıp Fakóltesi Göz Kliniği'nde almış olduğum uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini bizlere aktaran çok değerli hocam; Prof. Dr. M. Kaan nl'ye sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

Her zaman ilgisini ve desteğini gördüğüm hocalarım; Doç. Dr. Sevin Söker akmak'a, Doç. Dr. S. Uđur Keklikçi'ye, Doç. Dr. İhsan aa'ya, Yrd. Doç. Dr. Yıldırım Bayezıt Őakalar'a, Yrd. Doç. Dr. Alparslan Őahin'e teőekkürlerimi sunarım.

Her zaman yanımda olup beni destekleyen sevgili eőime ve aileme, birlikte çalıőmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, Dilek Hanım, Hediye Hanım, Ufuk Hanım, tüm klinik ve poliklinik hemőirelerine ve personellerine içtenlikle teőekkür ederim.

1. GİRİŞ

Diyabetes kelimesi ilk kez Anadolu topraklarında milattan sonra 2.yüzyılda Arateus tarafından kullanılmıştır (1). Diyabetes Mellitus (DM) tüm dünyada en sık rastlanan endokrin hastalıktır. Endojen İnsulinin mutlak veya göreceli yetersizliği, periferik etkisizliği sonucu ortaya çıkar. Kronik hiperglisemi, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluk, kapiller membran değişiklikleri ve hızlanmış aterosklerozis ile seyreden bir sendromdur (2). Diyabetin göze olan etkisi, ilk olarak 1855 yılında Jaeger tarafından tanımlanmıştır (3). Diyabetik hastalarda yapılan sonraki araştırmalarda, kornea hassasiyetinde azalma, gözyaşı yapımında azalma, epitelyal keratopati, gecikmiş yara iyleşmesi, kornea epitelinde değişiklikler, katarakt, retinal kapiller iskemik değişiklikler, maküla ödemi ve iskemisi, optik nöropati, vitreus hemorajisi, traksiyonel retina dekolmanına kadar uzanabilen birçok patolojiye rastlanmıştır (3). DM hastalığının değişik toplumlarda görülme sıklığının % 1-2 olduğu belirtilmektedir (4). Diyabetik retinopati (DRP) ciddiyetinde en iyi belirteç hastalığın süresidir (5). Beş yıldan az süreli tip I DM (İnsuline Bağımlı DM)'de retinopati sıklığı nadirdir, buna karşın 5-10 yıldır tip I DM olanların % 27'sinde, 10 yıldan uzun süredir tip I diyabeti olanların % 71-90'ında diyabet retinopatisi mevcutken, 20-30 yıl sonra insidans % 95'e yükselir ve bu hastalarda % 30-50'sinde proliferatif diyabetik retinopati (PDR) gelişir (6). Tip II diyabetli hastalardaki retinopati prevalansını Yanko ve arkadaşları tanımlamıştır (3). Buna göre tip II DM olgularında DRP prevalansı 11-13 yıllık sürenin sonunda % 23 iken 16 yıl veya daha eski olgularda bu oran % 60'a ulaşmaktadır. Bu olgularda 10 yılın üzerindeki süreçte PDR ortaya çıkış oranı % 3'tür. Diyabetik retinopati gelişmiş olgularda tüm tedavilere rağmen görme kaybı görülmektedir. Özellikle makülopati, DM'li hastalarda en sık görme keskinliği azalması nedenidir. Diyabete bağlı makülopatiler içinde en sık GK kaybı nedenini DMÖ oluşturur. Retinopatinin ciddiyetine bağlı olarak maküla ödemi sıklığı da artmaktadır. Hafif nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR)'de % 3, orta /ciddi NPDR'de % 38, PDR'de % 71 oranında maküla ödemi bildirilmiştir (8). Diyabetik maküla ödemi (DMÖ) tedavisi üzerindeki çalışmalar 1970-1990 yılları arasında laser tedavisi ve aldoz 5 redüktaz inhibitörleri üzerinde yoğunlaşmıştır ve son yıllarda intravitreal ilaç uygulamalarının diffüz maküla ödemi üzerindeki etkinliği üzerine çalışmalar hızla artmıştır (9). Bu çalışmada diffüz diyabetik maküla ödeminde intravitreal bevacizumab

uygulamasının görme keskinliği (GK), göz içi basıncı (GİB) ve santral fovea kalınlığı (SFK) üzerine olan etkileri araştırılmıştır.

DRP görme kayıplarının en önemli nedenlerinden biridir. Diyabetik hastalardaki görme kaybının başlıca nedeni ise maküla ödemi (10). Bu hastaların % 29'unda 20 yıl veya daha uzun süre sonunda maküla ödemi geliştiği gözlenmiştir. Maküla ödemi gelişen hastaların 2 yıllık takipleri sonucunda vakaların yarısından fazlasında iki veya daha fazla sıra görme kaybı tespit edilmiştir. Diyabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışması'nda (The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS) klinik olarak belirgin maküla ödeminde fokal lazer fotokoagülasyon (LFK)'nın faydalı olduğu belirtilmiştir (11). Ne var ki zamanında LFK uygulanan hastaların dahi % 12'sinde 3 yıllık gözlem sonucunda ETDRS ölçeğine göre 15 harflik görme kaybı tespit edilmiş; öte yandan hastaların ancak % 3'lük kısmında 15 harflik görme artışı izlenmiştir. Aynı zamanda, lazer tedavisi uygulanan gözlerin % 24'ünde 36 aylık takip sonrasında maküla merkezini içine alacak şekilde retina kalınlaşması gözlenmiştir. Tüm bunlar diyabetik maküla ödemi (DMÖ) gelişen gözlerin bir bölümünün LFK tedavisine dirençli olduğunu göstermektedir Diffüz maküla ödemi arka retina kapiller yatağının büyük bölümünden yaygın sızıntılar, nadir sert eksüdalar ve kistoid boşlukların oluşumu ile karakterizedir (12). ETDRS çalışmasında klinik olarak anlamlı maküla ödemi vakalarında faydalı olduğu bildirilen LFK tedavisinin diffüz maküla ödemi bulunan gözlerde ancak sınırlı fayda sağladığı başka çalışmalarla kanıtlanmıştır. Lee ve ark. grid lazer tedavisi ile diffüz DMÖ vakalarının % 68 ila % 94'ünde iyileşme sağlandığını, GK'nin % 61 vakada stabilize olduğunu bildirmişlerdir (13). Aynı serideki gözlerin % 24.6'sında GK'nin 3 veya daha fazla sıra gerilediği bildirilmiştir. LFK tedavisinin çok sayıda dirençli vakada yarar sağlamadığının anlaşılması ilgiyi alternatif tedavi yöntemlerine yöneltmiştir. Üzerinde durulan yöntemler arasında cerrahi tedavi olarak pars plana vitrektomi, medikal tedavi olarak ise protein kinaz C inhibitörleri, vasküler endotelial growth faktör (VEGF) inhibitörleri, intravitreal kortikosteroid enjeksiyonu ve yavaş salımlı intravitreal kortikosteroid implantları sayılabilir.

2. GENEL BİLGİLER

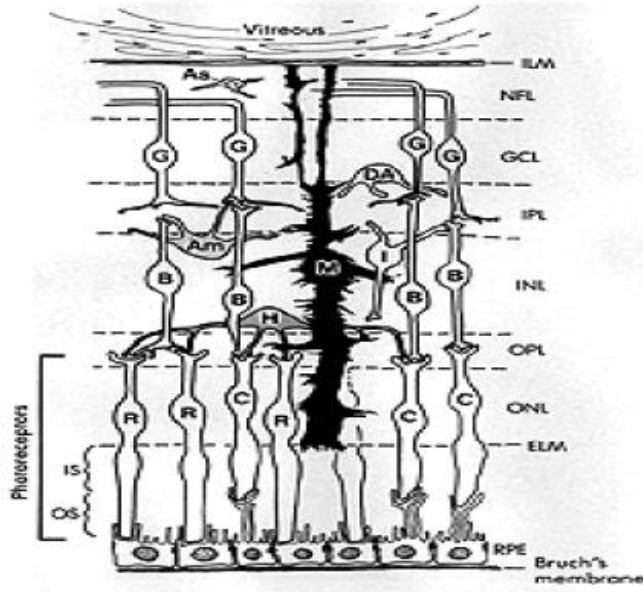
2.1. RETİNA ANATOMİSİ

Retina gözün en iç tabakasıdır ve nöroektodermden gelişir. İki katmanı vardır, dış retina pigment epiteli (RPE) ve iç nöral retina. Bunların arasında ise potansiyel bir boşluk bulunur. Duyusal tabaka ile RPE arasındaki bu potansiyel fizyolojik boşluğa, " subretinal alan" denir. Duyusal tabaka ve RPE arasında peripapiller bölge ve ora serrata dışında anatomik bir yapışıklık yoktur. Patolojik durumlarda 2 tabaka birbirinden ayrılıp, dekolmana yol açabilir. Retina vorteks venlerinin skleraya girdiği yerde meydana gelen daire ile santral (posterior) ve periferal (anterior) olmak üzere iki kısma ayrılabilir. Anatomik ekvator bu dairenin iki disk çapı önünde yer alır. Bireyin refraktif durumuna bağlı olarak değişmekle birlikte, emetropik erişkin göz retinasında ekvator, ora serratadan temporalde 6.0 mm, nazalde 5.8 mm, üstte 5.1 mm ve altta 4.8 mm geride bulunur. Retina periferde ince olup arka pole doğru kalınlaşır. Periferde yaklaşık 0.1 mm, midperiferde 0.14 mm ve makülanın periferinde 0.23 mm kalınlıktadır. Foveanın merkezinde ince olup yaklaşık 0.1 mm'dir. Optik sinirle birleştiği yer ise en kalın bölgeyi oluşturur.

Retina histolojik olarak incelendiğinde 10 tabakadan oluştuğu görülür (Resim 1) (80).

İçten dışa doğru bu tabakalar şu şekildedir:

- 1- İç limitan membran
- 2- Sinir lifleri tabakası
- 3- Ganglion hücreleri tabakası
- 4- İç pleksiform tabaka
- 5- İç nükleer tabaka
- 6- Dış pleksiform tabaka
- 7- Dış nükleer tabaka
- 8- Dış limitan membran
- 9- Fotoreseptör tabakası
- 10- RPE



Resim 1: Retinanın histolojik kesiti.*

**Retina pigment epiteli (RPE), koniler (C), basiller (R), dış limitan membran (ELM), dış nükleer tabaka (ONL), dış plexiform tabaka (OPL), iç nükleer tabaka (INL), iç plexiform tabaka (IPL), ganglion hücre tabakası (GCL), sinir lifleri tabakası (NFL), iç limitan membran (ILM).

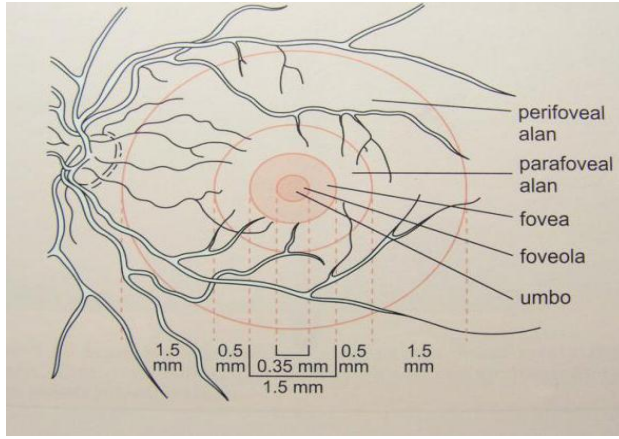
Duyusal retina 3 adet nükleer ve 3 adet fibriler tabakadan oluşmaktadır. Nükleer tabakalar; fotoreseptörlerin nükleuslarını içeren dış nükleer tabaka, bipolar, horizontal, amakrin ve müller hücrelerinin nükleuslarını içeren iç nükleer tabaka, ganglion hücrelerinin nükleuslarını içeren ganglion hücreleri tabakasıdır. Fibriler tabakalar; kon ve rodların, bipolar ve horizontal hücrelerle sinaps yaptığı dış plexiform tabaka, bipolar, amakrin ve ganglion hücrelerinin sinaps yaptığı iç plexiform tabaka, ganglion hücrelerinin aksonlarının oluşturduğu sinir lifleri tabakasıdır. İLM, Müller hücrelerinin ayakları (foot plate) oluşturulan, müller hücresi bazal membranıdır. Optik disk dahil tüm retina yüzeyini örter. Kalınlığı değişkendir. Optik disk yüzeyi, fovea yüzeyi, damarların üzerinde ve vitreus tabanında incedir. Bu noktalarda vitreye bakan yüzü düzdür, sinir liflerine bakan kısmı pürüzlüdür. Bu sınır noktalarında kalınlaşma yerleri Gunn noktaları olarak görülebilir. Bu noktalarda vitreye olan adhezyon sıkıdır.

2.1.1. RETİNANIN TOPOGRAFİK ANATOMİSİ

Retina topografik olarak santral retina (maküla) ve periferik retina olmak üzere iki bölümde incelenir.

2.1.1.a. MAKÜLA

Santral retina ya da maküla bölgesi, histolojik olarak gangliyon hücre tabakasının birden fazla nükleus tabakasına sahip olan bölgedir. Topografik olarak maküla 4 kısımdan oluşur (Resim 2) (81).



Resim2: Maküla Anatomisi (81)

Fovea; santral retinanın iç, yani vitreusa bakan yüzünde hafif bir çöküklük şeklindedir. Fovea optik sinir başı merkezinin 4,0 mm temporalinde ve 0.8 mm aşağısında yer alır ve yaklaşık 1.5 mm çaplı alandır. Foveanın derinliği değişmekle birlikte, ortalama 0.25 mm'dir. Foveada ikinci ve üçüncü nöronların kenara doğru itilmesine bağlı olarak 22 derecelik bir çukurluk oluşur. Foveada sinir lifleri, ganglion hücreleri ve iç pleksiform tabakaları yoktur. Foveal çukurluğun merkezindeki fotoreseptör katmanında sadece koniler bulunmaktadır ve bu hücreler yüksek GK için özelleşmişlerdir. İç nükleer hücre tabakası lateral olarak yer değiştirmiştir ve böylece dış pleksiform tabakadaki fotoreseptör aksonları horizontal ve bipolar hücrelerle sinaps yapmak üzere radyal bir gidişat gösterir. Buradaki kalın radyal akson tabakasına henle lifleri tabakası denir. Fotoreseptör aksonları merkezi 100 μ 'luk alan dışına çıkmadıkça bipolar hücrelerle sinaps yapmaz. Bu anatomik özelliklerden dolayı ışık saçılımı en aza indirgenmiştir. Rodlar uzun ve ince dış segmentleri ile foveal duvarın eğiminde bulunurlar. Fovea santralindeki rodların olmadığı saha 350-600 μ m çapındadır.

Foveola; 350 µm çaplı ve 150 µm kalınlığında, yalnız konilerin yer aldığı fovea çukurluğudur. Avasküler foveola kapillerlerin oluşturduğu bir halka ile çevrelenir. Bu damarlar iç nükleer tabaka düzeyindedir ve 250-600 µm genişliğindeki avasküler zonu oluştururlar. Foveola merkezinde çapı yaklaşık 150-200 µm olan ve en keskin görmeyi sağlayan umbo yer alır. Fovealoda birinci ve ikinci nöronlar kenara itildiğinden dış pleksiform tabakadaki lifler, iç nükleer tabakayı oluşturan hücrelerin uzantıları ile sinaps yapmadan önce İLM'ye paralel seyrederek.

Parafovea; foveayı çevreleyen, 0.5 mm genişliğindeki bölgedir. İç retina tabakasında, özellikle iç nükleer ve ganglion hücre tabakasında belirgin hücre artışı ile karakterizedir. Retinanın bu bölgesinde tabakalar regülerdir. 4-6 tabaka ganglion hücresi, 7-11 tabaka bipolar hücre içerir. Hücreler bu bölgenin periferinde sayı bakımından azalma gösterir.

Perifovea; 1.5 mm genişliğindedir ve dış sınırı fovea merkezinden 2.75 mm uzaktadır. Çok sayıda ganglion hücre tabakası ve 6 bipolar hücre tabakası içerir.

2.1.1.b. PERİFERİK RETİNA

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

Ekvator; yakın periferde 1.5 mm genişliğinde perifovea ile ora serrata arasında yer alan yaklaşık 3 mm genişlikteki bölgedir. Vorteks venleri ekvatorunda, saat 1, 5, 7 ve 11 kadrantları hizasında konumlanmıştır. Üst nazal ve temporal vorteks venleri 7-8 mm, alt vorteks venleri 5-6 mm'lik mesafeden başlarlar. Gözün çevresi ekvatorunda ortalama 72 mm, ora serratada 60 mm'dir.

Ora serrata; uzak perifer, ekvator ile pars plana arasında, ora serrata olarak adlandırılan bölgedir. Ora serrata nöral retinanın sonlandığı, silyer cisim ile retinanın birleştiği yerdir. Ora serratada fotoreseptör yoktur. Burada RPE silyer cisim epiteline, Bruch's membranı pigment epitel bazal membranına, Müller hücreleri pigmentsiz epitele, İLM ise pigmentsiz epitelin bazal membranına dönüşür. Genişliği temporalde 2 mm, nazalde 1 mm'dir. Limbustan ora serrataya uzaklığı temporalde 7 mm, nazalde 6 mm'dir. Ora serrata bölgesinde sensoriyel retina, pigment epitel ile birleşir ve retina altı sıvı varlığı durumunda sıvının pars planaya geçişi engellenir. Retina ora serratada 20-30 adet parmaklı uzantılar vererek testere dişi görünümü oluşturur.

Pars plana; uzak periferin ikinci kısmı pars plana bölgesi olup, uç perifer bölgesi olarak da tanımlanmaktadır. Pars plana, retinanın ora serratası ile silier cismin pars pilikatası arasında bulunur. Silier cisim pars pilikata ve pars plana olarak iki kısımdan oluşur. Pars pilikata siliaris, iris kökünden arkaya doğru uzanan yaklaşık 2.5 mm kalınlığındaki bölgedir. Silier cismin oblik ve dairesel uzanan kasları ve 70-80 adet silier uzantıları bulunur. Pars plana siliaris, globun temporal ve nazal yarılarında farklı genişliklerde çepeçevre uzanan, siliyer cismin ikinci kısmıdır. Nazalde yaklaşık 3 mm, temporalde ise yaklaşık 4.5 mm genişlikindedir.

Vitreus; arka kamara gerisindeki tüm globu dolduran, berrak, transparan, jel benzeri bir maddedir. Vitreusun volümü glob volümünün yaklaşık üçte ikisidir. % 99'u sudan oluşur ve özgül ağırlığı 1.0053-1.0089 arasındadır. Ağırlığı yaklaşık 4 gr'dır. Refraktif indeksi 1.334'tür ve hümör aköze benzer. Jel olan vitreusun vizkozitesi suyun 1.8-2 katıdır ve hacmi 4.2 cc olarak ölçülmüştür. Vitreus hyaluronik asit içeren sıvı fazda ve kollajen benzeri madde içeren katı fazda olabilir. Genç insanlarda vitreusun % 80'i jel, % 20'si sıvı yapıdadır. Yaşlandıkça sıvı vitreusun hacmi % 50'ye ulaşır. Vitreusun şekli içini doldurduğu alana uyacak şekilde kabaca bir küredir. Öndeki patellar fossa lens arka kapsülü komşuluğundaki vitreus yüzünde bir depresyondur. Vitreusun iki bölgede çok sıkı yapışıklığı mevcuttur. Vitreus önnde silier cismin pigmentsiz epiteline sıkıca bağlanmıştır. Arkada optik disk çevresine yapışıktır. Bazı bireylerde maküla çevresinde de sıkı bağlantılar bulunabilmektedir. Vitreus ve damarlar arasında da bir miktar bağlantı bulunabilir. Vitreus ile optik disk yüzeyi arasında ise bağlantı bulunmamaktadır. Burada Martegiani adı verilen huni şeklinde bir alan vardır ve bu yapı öne doğru ilerleyerek cloquet kanalı ile devamlılık gösterir. Öndeki yapışıklık yaklaşık 2-3 mm genişlikindedir ve pars plananın arka yüzünü ve periferal retinanın ön yüzünün çoğunu çevreler. Silier proseslere, zonüllere ve 8-9 mm çaplı anüler bir alanda da (Weigert'in hyaloidokapsüler ligamanı) lensin arka yüzüne gevşek olarak yapışıktır. Diğer alanlarda vitreus lens arka kapsülünden Berger alanı adı verilen bir boşlukla ayrılmıştır. Ön hyaloidal yüzey ora serrata anteriorunda vitreal bir kondansasyon gösterir. Ora serrata posteriorunda, vitreus ILM ile optik disk çevresindeki yapışıklığa kadar sıkı temastadır. Buna arka hyaloidal yüzey adı verilir. Vitreus sıkı yapıştığı periferik retina ve ora serratada vitreus bazını oluşturur. Vitreus bazı 2-6 mm genişliğindedir. Ön sınırı ora serratanın 1-2 mm önünde, arka sınır ise 1-4 mm arkasında bulunur. Vitreus korteksi yaklaşık 100 µm kalınlıktadır; ön ve arka hyaloidi içerir. Tüm vitreusu çevreler ve kollajen fibrilleri, hücreler, proteinler ve mukopolisakkaridlerin kondansasyonundan oluşur. Fibrillerin yönleri rastgele dizilmiştir

ve kalınlıkları 10 nm kadardır. Retina ve vitreus korteksinin birleşim yerinde, korteksi ILM'den ayıran 40 nm'lik elektro-lusen bir boşluk bulunur. İnce fibriller bu alana doğru uzanır. Santral vitreusun yoğunluğu kortikal vitreusa göre daha azdır ve merkezde 1-2 µm ve periferde doğru 2.1-3.3 µm kalınlıkta olmak üzere fibriller daha gevşek bir organizasyonda bulunurlar. Pars plana, siliyer cismin arkada bulunan yassı kısmıdır. Önde siliyer cismin pars plikatası ve arkada ora serrata ile komşudur. Nazalde limbustan 2-5 mm, temporalde 2-7 mm'lik bir alan anatomik olarak pars planaya denk gelir.

2.1.2. RETİNANIN KAN DOLAŞIMI

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

2.1.2.a. ARTERLER

Retinanın nörosensöriyel katı santral retinal arterden ve var olduğunda siliyoretinal arterden beslenir.

Santral retinal arter; oftalmik arterin dalı olup papilladan 1 cm uzaklıkta optik sinir içine girer. Papilla merkezinde ilk önce alt ve üst, sonra da temporal ve nazal dallara ayrılarak retinaya yayılır. Retina yüzeyinde sinir lifleri ve iç limitan zarı katında seyrederek. Retina santral arteri dallanmaları ikiye ayrılma şeklinde olur. Periferde doğru arterler, arteriyoller ve kapillerlere dönüşürler.

Siliyoretinal arter; koroidden gelen, papilla çevresindeki Zinn arter çemberinden kaynaklanır. Papilla temporal kenarından çıkarak maküla bölgesini sular. Floresein anjiyografi (FA)'da, retina arterlerinden önce, koroid ile beraber boyanır. Siliyoretinal arter, olguların ancak % 6-20'sinde bulunur.

2.1.2.b. VENLER

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

2.1.2.c. KAPİLLERLER

Retina arteriyolları ile venülleri arasında kapillerler bulunur. Koriyokapillerlerin duvarlarında geniş pencerelemeler bulunmasına ve geçirgen olmalarına karşılık, retina kapillerlerinin duvarları sızdırmazdır. RPE dış, retina kapillerleri de iç kanretina bariyerini oluştururlar. Kapillerlerin bazal zarının içinde, birbirlerine zonula occludenslerle sıkıca yapışık endotel hücreleri, duvarlarında da kasılmalarını sağlayan çizgisiz kas lifleri, perisitler vardır. Normalde perisit/endotel hücresi oranı 1/1'dir. Retina kapillerleri yüzeysel ve derin olmak üzere iki ağ şeklindedirler. Yüzeysel kapillerler; retinanın sinir lifleri katındadırlar. Derin kapillerler; iç nükleer ve dış pleksiform katların birleşme yerindedirler. Derin kapillerler, yüzeysel kapillerlerden kaynaklanırlar ve onlara, dikine gelen kapillerlerle bağlıdırlar. Dış pleksiform kat, retina kapillerleriyle beslenen bölge ile koroidden beslenen katlar arasındadır.

2.1.2.d. LENFATİK DAMARLAR

Retinada lenfatik damar yoktur (14).

2.2. DİYABETİK RETİNOPATİ EPİDEMİYOLOJİSİ

Dünya popülasyonunun yaklaşık % 1,5-2'sinde diyabet mevcuttur. Diyabetik hastaların da yaklaşık % 25'inin herhangi bir evrede DRP'ye sahip olduğu düşünülmektedir (5). DRP, diyabetli hastalarda görme kaybının en önemli nedenidir ve diyabetik komplikasyonlara sahip hastaların yaklaşık % 49'unda görülmektedir. Bu oran Amerika Birleşik Devletlerinde % 47, gelişmiş Avrupa ülkelerinde % 39'dur. Bununla birlikte diyabetin süresi arttıkça retinopati prevalansı da artmaktadır. Beş yıldan daha az süre ile tip 1 diyabete sahip hastalarda retinopati prevalansı % 17 iken bu oran 15 yıl ve daha fazla diyabetli hastalarda % 97.5'lere varmaktadır. Tip 2 diyabetli hastalarda ise insülin kullanan grupta retinopati prevalansı 15 yıldan sonra % 80'lerin üzerine

çıkılmaktadır. DRP'li hastalarda görülen maküler ödem görme kayıplarının % 50'sinden sorumludur. Genel olarak tüm diyabetik hastaların yaklaşık % 9'unda, makülanın santralinde bir optik disk çapı kadar olan alanda maküla ödemi saptanmıştır. Bu olguların % 40'ında maküla merkezi etkilenecek GK 0.5'in altına indirmektedir. DMÖ'nün görülme sıklığı hastalığın başlangıç zamanı ve süresi ile korrelasyon göstermektedir. 30 yaşından önce (erken başlangıçlı) diyabeti saptanan olgularda 10 yıl sonrasında DMÖ insidansı % 0.05, 30 yaşından sonra geç başlangıçlı saptananlarda 3 yıllık takip sonunda Tip 1'de % 3, Tip 2'de % 8 olarak izlenmiştir (5). DMÖ saptanan hastaların yaklaşık olarak % 50'sinde takip eden 2 yıl içerisinde GK'de 2 veya daha fazla sıra görme kaybı görülür. Retinopati gelişen her hastada körlük gelişmesede, diyabete bağlı görme kayıpları hastaların günlük aktivitelerinde önemli problemler yaşamalarına neden olmaktadır (5).

2.3. DİYABETİK RETİNOPATİ VE MAKÜLA ÖDEMİNE NEDEN OLAN RİSK FAKTÖRLERİ

2.3.1. Diyabetin süresi ve tipi: DRP ve maküla ödemi gelişimini belirleyen önemli risk faktörlerinden biri diyabetin süresidir. DRP, tip 1 diyabette ilk 10 yılda nadir görülürken, 30 yıldan sonra % 32 oranında görülmektedir. Tip 2 diyabette ise ilk yıllarda % 3 iken, 25 yıldan sonra % 28 olarak bildirilmiştir. Ayrıca diyabetin tipi makülopati gelişiminde de önem taşımaktadır. Tip 1 diyabette % 11.2 oranında DMÖ görülürken, tip 2 diyabette % 8.4 olarak görüldüğü bildirilmiştir (15).

2.3.2. Glisemik Kontrol: DRP gelişiminde önemli rol oynayan faktörlerden biri de kan glikoz seviyesidir. Uzun süreli kan glikoz seviyesi HbA1c (Glikolize hemoglobin) ile belirlenir. Normal popülasyonda % 4-6 arasında iken diyabetik hastalarda daha yüksek seyrederek (16). Klein ve ark. yaptığı çalışmada HbA1c seviyelerinde her % 1'lik artış için maküler ödem görülmesinde 1.44 kat rölatif risk artışı olduğu bildirilmiştir (17).

2.3.3. Retinopatinin Evresi: Bresnick' in çalışmasında NPDR'de % 3, orta ve ağır NPDR'de % 38 oranında maküla ödemi görüldüğü bildirilmiştir (18). Ancak DRP' nin evresinden bağımsız olarak da ciddi görme kayıpları gelişmektedir ve sebep olarak diyabetik makülopati gösterilmiştir. Maküla ödemi ve maküla iskemisi olarak kendini gösteren diyabetik makülopati non proliferatif evredeki görme kayıplarının % 80'ninden sorumludur (19).

2.3.4. Hiperlipidemi: Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy ve ETDRS çalışmalarında yüksek kan lipid seviyeleri ve sert eksüda gelişimi arasında doğru orantı olduğu gösterilmiştir. Total ve LDL kolesterol seviyelerindeki artışın geniş ve çok sayıda sert eksüdaya neden olduğu ve bununla birlikte maküler ödem görüldüğü gösterilmiştir (20,21).

2.3.5. Hipertansiyon: Sistemik hipertansiyon DRP’de vasküler komplikasyon gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Sistolik hipertansiyon tip1 ve 2 diyabetlilerde maküla ödem riskini 3-5 kat artırırken, diastolik hipertansiyon varlığında yalnızca tip 1 diyabetlilerde 3 kat risk artışı olduğu bildirilmiştir (15).

2.3.6. Renal Yetmezlik: Retinopatili hastaların % 30’unda proteinüri, yüksek kan üre azotu ve yüksek kreatinin seviyeleri bulunmaktadır ve proliferatif evreye geçişte ciddi risk faktörüdür. Üremi optik disk ödemine, yaygın retinal ve maküler ödeme neden olmaktadır. Renal hastalığın tedavisi ile birlikte ödemde azalma görülmüştür (22).

2.3.7. Gebelik: Diyabetik hamilelerde özellikle hipertansiyon ve proteinüri varlığı diyabetik retinopati progresyonunu ve aynı zamanda maküler ödem görülme sıklığını ve şiddetini arttırmaktadır. Maküler ödem genellikle hamileliğin üçüncü trimesterinde gerilemesine rağmen bazı vakalarda uzun dönemli görme keskinliği azalmasına sebep olmaktadır (23).

2.3.8. Anemi: Ciddi anemi ve düşük hematokrit seviyeleri DR’ de risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Aneminin tedavisi ile maküladaki sert eksudaların azaldığı gözlenmiştir (19).

2.3.9. Oküler Patolojiler: Tek taraflı karotis arter tıkanıklığı, miyopi, optik atrofi, glokom, geniş koryoretinal skarlı gözlerde diğer göze göre daha az retinopati geliştiği ve varolan retinopatinin daha az ilerleme gösterdiği saptanmıştır (24). Katarakt cerrahisinin DRP ve DMÖ üzerinde olumsuz etkileri olduğu tespit edilmiştir (25). Panretinal fotokoagülasyon (PAN) yapılan hastaların % 43’ünde maküler ödemde geçici artış görülürken, bunların % 25’inde tedaviye rağmen artış devam etmiştir (26). YAG lazer kapsülotomi maküla ödemi progresyonunu hızlandırmaktadır. Santral veya retinal ven dal tıkanıklıkları DRP ve DMÖ’de prognozu kötüleştirir (27).

2.4. DİYABETİK RETİNOPATİ PATOGENEZİ

2.4.1. Diyabetik Mikroanjiopatide Biyokimyasal Mekanizmalar

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

2.4.1.a. Non-enzimatik glikozilasyon: Uzun süreli hiperglisemide glikoz, proteinlere kimyasal bakımdan nonenzimatik olarak yapışır ve bozulmaya dayanıklı bir takım maddelerin ortaya çıkmasına yol açar. Ketamin ve amodori ürünleri adını verdiğimiz proteinler, bir dizi reaksiyona uğrayarak ileri glikozilasyon ürünleri denilen AGE (Advanced Glycosylation Endproducts) ürünlerinin ortaya çıkmasına neden olur. Parçalanmaya dirençli AGE ürünleri bazal membranda albümin ve IgG birikimine neden olurlar. Non-enzimatik glikozilasyon hipergliseminin yüksekliğine ve devam süresine bağlı olarak gelişen yavaş bir reaksiyondur. Ara ürün olarak AGE ürünleri ve sonuçta yarı ömrü uzun makromoleküller ortaya çıkar. Bu gibi maddeler serbest radikal (kollajen DNA) oluşumunu arttırmaları.

2.4.1.b. Oksidatif stres: Bu teoriye göre oksidatif stres sonucu ortaya çıkan serbest radikaller, proteinlerin çapraz bağlantılarını etkiler ve farklı aminoasit kalıntılarının ortaya çıkmasına neden olurlar. Proteinlerin non-enzimatik glikozilasyonları, artmış serbest radikal hassasiyeti ile birleşince protein davranışlarında farklılıklar oluşur. Sonuçta kanın şekilli elemanlarının aglütinasyon ve agregasyonlarında artış meydana gelir. Mikrotromboz oluşumları görülür.

2.4.1.c. Sorbitol yolu: Vücutta glikoz aldoz redüktaz enzimi ile sobitole, sorbitol ise sorbitol dehidrogenaz yardımıyla fruktoza dönüşür. Glikoz sorbitole dönüşürken NADPH kullanılır. Fazla glikoz varlığında NADPH fazla tüketilir ve miyoinozitol ortaya çıkar. Miyoinozitol ise vasküler disfonksiyona neden olur. Fazla miktarda glikoz alındığında NADPH fazla miktarda tüketilir ve aşırı sorbitol ortaya çıkar. NADPH'ın aşırı tüketimi ve sorbitol birikimi, sorbitol dehidrogenazı etkisizleştirerek işlemin ikinci kısmını bloke eder ve fruktoza dönüşümü engellenir. Bunun sonucunda sorbitol daha da artar ve kısır bir döngü ortaya çıkar. Bu kısır döngünün sonucu aşırı sorbitol ve miyoinozitol

birikimi ve NADPH tüketimi aracılığıyla ortaya çıkan yaygın vasküler disfonksiyondur (28).

2.4.1.d. Miyoinozitol metabolizmasının değişmesi: Diyabetiklerde glikoz, miyoinozitolün hem tübüluslardan reabsorbsiyonu hem de hücre içine alınmasını sağlayan Na-K ATP‘az enzim transport sistemini yarışmalı olarak inhibe eder. Hiperglisemi hücre seviyesinde Na-K pompasının çalışmasını ve Na-K ATP‘az enziminin etkisini uzatır. Buna bağlı olarak hücre içi miyoinozitol azalması sorbitol dehidrogenaz enzimini yavaşlatır ve poliol yoluna giren glikozdan fruktoz oluşumu yerine sorbitol miktarı artar. Sorbitol özellikle sinir iletimi ve diğer hücre fonksiyonlarında bozulmaya neden olmaktadır. Normalde sinir hücrelerindeki miyoinozitol konsantrasyonu plazmadakinin 90-100 katıdır ve diyabetik hastalarda bu oranın azaldığı tespit edilmiştir (29).

2.4.1.e. Protein Kinaz C sistemi: Serin-treonin protein kinaz ailesinin bir üyesidir. Hücrede uygun stimulan sonra sitozolden plazma membranına geçerek aktive olur. Protein kinaz C (PKC)’nin ciddi hücre fonksiyonları vardır. Büyüme faktörleri, hormonlar ve nörotransmitterlerin sinyal iletiminde önemli rol oynayan bir izoenzimdir. Yüksek glikoz düzeyleri endotel hücrelerinde PKC aktivitesini arttırarak hücrelerin albumine geçirgenliğinin artmasına, matriks proteinlerinin sentezinin ve vazodilatör prostaglandinlerin artmasına neden olmaktadır. PKC aktivasyonu, vasküler permeabilite, kontraktilite, hücresel proliferasyon, bazal membran sentezi, hormon ve sitokinlere cevabı düzenler. Renal mezenkimal hücre kültürlerinde, retinal endotel ve aortik endotelde hiperglisemiye cevap olarak 1-2 diaçilgliserol seviyesi yükselir. Yükselmiş intrasellüler diaçilgliserol düzeyi PKC aktivasyonu ile paralellik göstermektedir. Artmış PKC seviyeleri ise vasküler hücre disfonksiyonlarına neden olmaktadır (29-32).

2.4.1.f. Hemodinamik anormallikler: Yükselmiş hidrostatik basınç sonucu potansiyel zararlı etkiye sahip moleküllerin, immün komplekslerin ve proteinlerin damar duvarı ve bağ dokusu içine infiltrasyonlarında artış meydana gelir. Bu mekanizmanın bazal membran kalınlaşmasında rol oynadığı düşünülmektedir (33).

2.4.2. DİYABETİK MİKROANJİOPATİDE PATOGENEZ

Mikroanjiopati gelişimindeki patofizyolojik mekanizmalar:

- Perisit kaybı
- Mikroanevrizma oluşumu
- BAZAL MEMBRAN kalınlaşması
- Kapiller yatakta fokal kapanmalar
- Vasküler geçirgenlikte artış ve kan-retina bariyerinde bozulma

Mikroanevrizmalar:

DRP'nin klinik olarak saptanan en erken bulgusudur. Oluşumu hakkında 2 tip görüş mevcuttur:

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

2.4.2.a. Vasküler Hücrelerdeki Değişiklikler: Perisit kaybı erken histolojik bulgulardan biridir ve hiperglisemiye bağlı sorbitol yolu aktivasyonu bundan sorumlu tutulmaktadır. Retinal kan akımındaki değişikliklerle beraber kapiller çapta artma, BAZAL MEMBRAN'da kalınlaşma, endotel hücre proliferasyonu, damar yapısında bozulma, mikroanevrizma oluşumu ve permeabilite artışı görülmektedir. Diyabetik mikroanjiopatide kapiller endotel hücre proliferasyonu ile birlikte sitoplazmik fenestrasyonlar gelişir (34).

2.4.2.b. Neovaskülarizasyon: DRP'de kapiller oklüzyon sonucu gelişen hipoperfüzyona cevap olarak vazoproliferatif faktörler salınır ve neovaskülarizasyon başlar. Normalde retinanın vasküler yapılarında anjiogenezisi uyaran faktörler denge halindedir. DRP mevcudiyetinde retinada gelişen hipoksi sonucunda algılanan vasküler VEGF başta olmak üzere birçok vazoproliferatif ajan saptanmıştır (22).

2.5. DRP'NİN SINIFLANDIRILMASI

DRP, NPDR ve PDR olmak üzere iki ana grup altında sınıflandırılır. DMÖ, NPDR ya da PDR ile beraber bulunabilir.

2.5.1. NONPROLİFERATİF DİYABETİK RETİNOPATİ

2.5.1.a. Hafif NPDR: Arka kutupta en az bir mikroanevrizma bulunmalıdır. Dağınık halde hemoraji ve mikroanevrizmalar vardır. Başka herhangi bir diyabetik lezyon izlenmez, 1 yılda PDR gelisme riski % 5'tir. 5 yılda yüksek riskli PDR gelişme riski % 15'dir (35,36).

2.5.1.b. Orta NPDR: Daha geniş bir alanda hemoraji ve/veya mikroanevrizmalarla karakterizedir. Yumuşak eksüdalar, venöz boncuklanma ve IRMA hafif derecede bulunabilir. 1 yılda PDR gelişme riski % 12-27'dir. 5 yılda yüksek riskli PDR gelişme riski % 33'dür. Hafif ve orta dereceli NPDR'li hastalar panretinal lazer tedavisi için uygun adaylar değildir. 6-12 ay aralıklarla güvenle takip edilebilirler. Maküler ödem varlığı hafif veya orta şiddetteki NPDR'de daha sık aralıklarla takibi gerektirir. Eğer klinik olarak anlamlı maküler ödem varsa (KAMÖ) fokal lazer tedavisi önerilir (35,36).

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

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

1 yılda PDR gelişme riski % 52'dir. 5 yılda yüksek riskli PDR gelişme riski % 60'tır, 2-4 ay ara ile izlenirler. KAMÖ varlığında LFK yapılır. Klinik olarak anlamlı olmayan maküler ödemde PAN LFK'a hazırlık amacıyla fokal LFK yapılabilir (35,36).

Çok ağır NPDR: Ağır NPDR bulgularının en az iki tanesi olmalıdır. Neovaskülarizasyon henüz gelişmemiştir. 1 yılda PDR gelişme riski % 75'tir. 2-3 ay ara ile izlenir, PAN LFK düşünülebilir. Maküler ödem (KAMÖ olmasa da), olası PAN LFK öncesi hazırlık olarak tedavi gerektirebilir. KAMÖ fokal tedavi gerektirir (35,36).

2.5.2. PROLİFERATİF DİYABETİK RETİNOPATİ

Yeni damar oluşumu ve fibröz doku proliferasyonu ile karakterize diyabetik retinopati PDR olarak tanımlanır. Yeni damarlar optik disk yüzeyinden çıkıp direkt vitreus boşluğuna doğru gelişim gösterebilirler. Ya da retinal sirkülasyonun herhangi bir yerinden

çıkıp arka vitreus yüzeyinde parsiyel AVD boyunca gelişebilirler. Yeni damar oluşumuna fibroblastlar ve glial hücrelerin eşlik etmesiyle, fibrogial doku proliferatif retinopatinin predominant komponenti haline gelebilir. Preretinal veya VİH olabilir. Proliferatif retinopati ayrıca rubeosis iridis ya da iris yüzeyi ve ön kamara açısında yeni damar oluşumlarını da kapsar (36).

Erken PDR: Neovaskularizasyonlar gelişmiştir. Yüksek riskli PDR bulguları henüz gelişmemiştir. 5 yılda yüksek riskli PDR gelişme riski % 75'tir. PAN LFK gerekebilir. Maküler ödem, KAMÖ olmasa bile, panretinal öncesi fokal tedaviden fayda görebilir. Ağır NPDR, çok ağır NPDR ve erken PDR'li hastalarda, özellikle ağır veya çok ağır NPDR ile beraber yeni damar oluşumu, eleve yeni damarların varlığı ya da NVD varlığında erken PAN LFK tedavisi düşünülebilir (35,36).

Yüksek Riskli PDR: Aşağıdaki bulgulardan en az birinin varlığıyla karakterizedir. PAN LFK yapılıdır (36).

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

2.6. DİYABETİK MAKÜLOPATİ:

2.6.1. DİYABETİK MAKÜLER ÖDEM PATOGENEZİ

DMÖ gelişmesinde patofizyolojik olaylar sırasıyla;

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

Diyabetik retinada saptanan biyokimyasal değişiklikler ise şunlardır;

- 1- Artmış oksidatif stres
- 2- Protein kinaz C aktivasyonu
- 3- Nonenzimatik glikolizasyon
- 4- Polyol yolu
- 5- Artmış nitrik oksit

Retina kapillerlerinin hücresel elemanları endotelial hücreler ve perisitler tarafından oluşturulur. Endotelial hücreler arasındaki sıkı bağlantılar iç kan-retina bariyerini oluştururlar. Perisitler kapillerlerin etrafını sararlar ve damar duvarının desteğini sağlayan hücrelerdir. Normal sağlıklı damarlarda her bir endotelial hücreye bir adet perisit hücre karşılık gelmektedir. Diyabetik hastalarda bu perisit hücrelerdeki dejenerasyon ve fonksiyon kaybı sonucu damar duvarında zayıflıklar oluşur (37,38) ve buralardan mikroanevrizmalar gelişir (25,26). Kapiller duvarda endotel proliferasyonu ve bazal membran kalınlaşmasıyla kapiller lümen eritrosit agregasyonu ve trombüs ile tıkanır (37,38). Bu tıkanıklık neticesinde kompansatuar dilatasyon ve kan akım artışı gelişir. Kan-retina bariyeri yıkımı ile dilate kapillerlerden yoğun biçimde mukopolisakkarid ve lipoproteinaz materyel damar dışına çıkar (37,38). Kan-retina bariyeri yıkımı çoğunlukla endotel hücreleri arasındaki bağlantıların yıkımı sonucu olur. Fakat endotel sitopazmasındaki fenestrasyonlar veya veziküllerdeki aktif transpottaki artış da kaçak gelişiminde etkili olabilir. Ödem başlangıçta dış plexiform ve iç nükleer tabakada lokalizedir. Daha sonra iç plexiform ve sinir lifleri tabakasına lokalize olur.

2.6.2. DİYABETİK MAKÜLER ÖDEM SINIFLAMASI

Maküler ödem 2 başlık altında sınıflandırılabilir.

2.6.2.a. Fokal maküler ödem: Maküla merkezinden itibaren bir disk çapı (1500 μ) uzaklıktaki bir alanda yer alan herhangi bir retina kalınlaşması ya da sert eksüda oluşumları fokal DMÖ olarak adlandırılır. Retina kalınlaşmasının lokalize olması ile diffüz formdan ayrılır. Başlıca mikroanevrizmalardan ve intraretinal mikrovasküler anomalilerden kaynaklanır; yani iç kan retina bariyerinin yıkılması sonucu ortaya çıkar. Etrafındaki ödemsiz retinadan sıklıkla kısmen veya tamamen sert eksüdalarla ayrılmış şekilde görülür. Biyokimyasal olarak sert eksüdalar, plazma orjinli lipoproteinlerden oluşur. Mikroanevrizmalar sert eksüda çemberinin merkezinde yer alır. Ciddi vakalarda retina altındaki sert eksüda birikimine bağlı fotoreseptör dejeneransı gelişebilir. Bu durum foveola altına doğru uzanan sert eksüda plaklarının olduğu hastalarda santral yerleşimli olmayan plaklara sahip hastalara göre daha ağır ve düzelmeyen GK kaybı olmasının nedeni olabilir. Yine maküla altındaki subretinal eksüdaların stimülasyonu ile RPE'nin fibröz metaplazisi sonucu gelişen fibröz plaklar da bulunabilir (39,40).

2.6.2.b. Diffüz maküler ödem: Maküla merkezini, yani FAZ'ı da içine alan, iki veya daha fazla disk çapı büyüklükteki retina kalınlaşmaları diffüz DMÖ olarak adlandırılır. Yaygın dilate kapillerlerden diffüz sızıntı sonucu gelişir. Anjiyografide retinal damarların genişliğinin arttığı ve interkapiller boşluğun genişlediği görülür. Klinikopatolojik çalışmalarda da kapiller yatağın bir kısmındaki oklüzyon varlığı ve damar duvarının asellüler olduğu, bir kısmında da dilatasyon ve damar duvarının hipersellüler olduğu görülmüştür. Kapiller oklüzyon sonucunda gelişen hipooksijenizasyonu kompanse etmek amacıyla patent kapillerlerin dilate olduğu ve bunlardan gelişen diffüz kaçakların ödem gelişimine yol açtığı düşünülmektedir. Diffüz kaçak görülen gözlerdeki diffüz ödem çoğunlukla sert eksüdalarla ilişkili değildir. Diffüz maküla ödemli gözlerde sert eksüdalar ya hiç yoktur, ya da çok azdır. Spontan olarak ödemin düzeldiği hastalarda da eksüdatif kalıntılar oluşmamaktadır. Bu bulgu iç kan-retina bariyerinin diffüz şekilde yıkıldığı hallerde su gibi küçük moleküllerin retinaya sızmalarına karşın, lipoproteinler gibi büyük moleküllerin retinaya sızamadıklarını gösterir. Fokal ödemin tersine anjiyografide geç fazlarda floresein göllenmesi şeklinde görülen kistoid boşluklarda sık görülür. Bazı hastalarda kistoid ödem görülebilir. Diffüz maküler ödemin diğer bir özelliği bilateral ve simetrik olmaya eğilim göstermesidir. Ayrıca tedavi etmeden izlenen iki gözde de aynı zamanda kaybolup yine aynı zamanda ve simetrik olarak yeniden ödem gelişebilir. Kardiyovasküler hastalıklar, nefropati, ciddi hipertansiyon veya preeklampsi gibi sistemik hastalıklardan da olumsuz etkilenmektedir. Yapılan deneysel çalışmalarda dış kan-retina bariyerinin de yıkılabildiği ve diffüz maküler ödem gelişmesinde etkili olabileceği gösterilmiştir. Streptozosinle diyabetik yapılan hayvanlarda RPE'de nekroz ve hücre yapılarında değişim izlenmiş, vitreus florofotometri ile de retinal kapillerlerden geçiş olmadan vitreusta artmış floresein seviyeleri gözlenmiştir (41).

Maküler İskemi: Retinal kapillerlerin kapanması DRP'nin erken bulgularından biridir. Floresein anjiyografi (FA)'de FAZ'da genişleme ve düzensizlik şeklinde görülür (42). FAZ'ın 1000 µm çapından daha büyük olduğu hastalarda GK'de azalma görülebilir (37). İskemi ile birlikte dilate olan damarlarda kan akımı artışı sonucu diffüz ödem gelişimi veya var olan ödemde artış görülebilir. Ödem ve iskeminin birlikte görüldüğü gözlerde prognoz daha kötüdür (42).

2.6.3. DİYABETİK MAKÜLER ÖDEMİNİN KLİNİK SINIFLANDIRMASI

ETDRS’de maküla ödemi klinik olarak anlamsız, tedavi gerektirmeyen, ve klinik olarak anlamlı olan, tedavi edilmesi gereken, ödem olarak sınıflandırılmıştır (43). KAMÖ kriterleri olarak da şu bulguların olması gerektiği belirtilmiştir:

1-Maküla merkezine 500 µm mesafede retinal ödem

2-Maküla merkezinin 500 µm içine uzanan sert eksüda ve bu sert eksüda komşuluğunda retinal kalınlaşma

3-Maküla merkezinden 1 disk çapı alan içerisinde 1 disk çapı veya daha büyük retinal kalınlaşma

Çalışma sonuçlarına göre klinik olarak anlamlı olmayan maküler ödemlerde tedavi etmek için beklenebileceği ve yakın takibin gerekli olduğu bildirilmiştir. KAMÖ’de hastaların erken tedaviden fayda gördüğü ve vakit kaybedilmeden bu hastalara grid LFK’a başlanması gerektiği belirtilmiştir (43).

2.7. DİYABETİK MAKÜLA ÖDEMİNDE TANI YÖNTEMLERİ

DRP ve maküla ödeminde erken tanı, retinopatinin ilerleyişini ve buna bağlı görme kaybını azaltmaktadır. Günümüzde tanı ve takip amacı ile kullanılan yöntemler şunlardır:

- Oftalmoskopi
- Fundus Floresein Anjiyografisi (FA)
- Optik Koherens Tomografi (OCT)
- Retina Kalınlık Analizörü (RTA)
- Fundus Fotoğraflama

2.7.1.OFTALMOSKOPİ

Maküla ödemi tanısında önemli olan makülanın stereoskopik olarak değerlendirilmesidir. Direkt oftalmoskopi yüksek büyütme bir görüntü sağlamasına rağmen stereoskopik görüntü elde edilemediğinden en ideal yöntem biomikroskopik indirekt oftalmoskopidir. Biomikroskopik indirekt oftalmoskopi fundus kontakt lensleri ile (Goldman, Hruby Lensi) veya 60 D, 78 D, 90 D asferik lenslerle yapılabilir. Bu muayenede maküla ödeminin ilişkin elde edilecek temel bulgu retina kalınlaşmasıdır. Retinada ödem geliştikçe retina gri beyaz bir görünüm alır. KAMÖ tanısında GK bir kriter değildir. GK tam olsa bile KAMÖ tanısı konulabilir (44).

2.7.2.FUNDUS FLORESEİN ANJİYOĞRAFI (FA)

Maküla ödemi tanısı, tedavi planlaması ve takibinde klinikte en çok kullanılan yardımcı tanı yöntemi olan FA oldukça yararlı bilgiler verir. FA vasküler sızıntı alanlarını saptamakta kullanılan kalitatif ve fonksiyonel bir görüntüleme sistemidir. DMÖ'de FA'da saptanabilecek patolojiler:

- Fokal, diffüz ve diffüz kistoid floresein sızıntısı
- Kapiller kayıplar
- Kapiller dilatasyonlar
- İskemi

Normal retinal damarlar floresein moleküllerinin ekstravasküler alana geçişine izin vermezken, floresein kaçaklarının görüldüğü alanlar anormal vasküler permeabilite olduğunu gösterir. DMÖ'de FA'da görülebilecek ilk belirti venlerin etrafında gelişen mikroanevrizma divertikülleridir (54). Retinopati ilerledikçe arterler etrafında da divertikül gelişimi ve kapiller yatakta dilatasyon görülür (54). FA tedavi planlaması içinde yardımcı olup geç fazlarda çekilen görüntülerle retina kalınlığı ile kaçakların seviyesi ve lokalizasyonunu tahmin etmede faydalıdır.

2.7.3. OPTİK KOHERENS TOMOGRAFI

OKT retinal kalınlaşmayı objektif ve duyarlı bir şekilde ortaya koyan yeni geliştirilmiş bir tekniktir. Retinanın iki boyutlu görüntülerini oluşturarak 10 µm'lik yüksek çözünürlüklü çapraz kesitlerinin alır ve kalınlık ölçümleri ile niceliksel olarak değerlendirme yapar. Maküla ödemi tanısı, takibi ve uygulanan tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde son derece başarılıdır. DMÖ'deki OKT bulguları preretinal (vitreomaküler traksiyonlar ve epiretinal membranlar), intraretinal (kistoid maküla ödemi, kistoid dejenerasyon, sert eksudalar) ve subretinal (seröz maküla dekolmanı, subretinal fibrozis ve sert eksudalar) olarak 3 ayrı bölümde incelenebilir. DMÖ ile vitreomaküler traksiyon veya epiretinal membranın birlikte oluşu, OKT'de gösterildiği takdirde tedavi yöntemi cerrahidir. Bir başka önemli nokta ise kistoid maküla ödemi ile kistoid dejenerasyon arasındaki farkın görüntülenebilmesidir. Kistoid maküla ödemi uzun sürdüğünde boşluklar arasındaki septalar parçalanmakta ve boşluklar birbiriyle birleşerek kistoid dejenerasyonu oluşturmaktadır. OKT, ayrıca sert eksüdaların retina katlarındaki yeri ve gerilemesinin takibi açısından da önemli bilgiler vermektedir.

2.7.4. RETİNA KALINLIK ANALİZÖRÜ

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

2.7.5. FUNDUS FOTOĞRAFLAMA

Renkli fundus fotoğrafı için stereoskopik veya non stereoskopik 20-35-50 derecelik kameralar kullanılmaktadır. Hastalığın ilerleyişinin takibi ve tedavinin etkinliğini değerlendirmek için gereklidir.

2.8. DİYABETİK MAKÜLA ÖDEMİNDE TEDAVİ

Günümüzde DMÖ tedavilerinin etkinliğini artırmak için bazı tedbirlerin alınmasının yararlı olduğu bilinmektedir. Tedavi öncesinde kan şekeri regüle edilmeli, HbA1c seviyesi normale düşürülmelidir. Yoğun sert eksudalarla gelişen eksudatif makülopatilerde kan lipid seviyesini düşürmek progresyonu yavaşlatacağı gibi, bu tedavinin koagülasyon ile kombinasyonu daha iyi sonuçlar vermektedir Diffüz DMÖ'lü olgularda gerekli sistemik kontroller sağlanmadan yapılacak LFK tedavisi yeterli gelmeyebilir.

2.8.1. LAZER FOTOKOAGÜLASYON TEDAVİSİ

KAMÖ'de, maküla merkezinin tehdit altında olduğu olgularda ve diffüz DMÖ'de LFK endikasyonu vardır. LFK fokal ve grid olmak üzere iki tipte uygulanır. ETDRS kurallarına göre aşağıda sıralanan lezyonların tedavi edilebilirlik kriterleri vardır:

1. Klinik olarak anlamlı olmayan DMÖ'ler tedavi edilmeksizin izlenir. FAZ merkezine 500 µ'dan uzak lezyonlarda izleme esnasında DMÖ artarsa ya da santrale doğru ilerleme olursa LFK yapılır.

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

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

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

b) Kalınlaşma FAZ merkezinden 300-500 µ mesafede olunca LFK perifoveal kapiller halkayı tahrip etme riski taşır. Bu nedenle, GK 0.5'in altındaysa ve kalan görmeyi

tahrip etmeyecekse LFK uygulanır. Aksi halde takip edilir. Takip esnasında, eğer görme daha azalır ya da, ödemde artış görülürse LFK kararı verilir.

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

5. Makülada FAZ dışında kapiller kaybı gösteren alanlar gelişirse, LFK kararı verilir. LFK kararı verilen olgulara fokal (direk), grid veya kombine (fokal+grid) tedavi protokollerinden biri uygulanır (45-48).

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

2.8.1.a. FOKAL LAZER TEDAVİSİ

Maküla merkezinden itibaren 500-3000 µm alan içinde sızıntı gösteren mikroanevrizmalar üzerine 50-100 µm çapında spot büyüklüğü ve 0,1 sn süre ile lezyon beyazlaşımaya kadar lazer uygulanır (79). Fokal lazer tedavisi sızıntı gösteren odakları etkisizleştirir ve endotel replikasyonunu uyarır. Tedavinin etkisi en erken 6 haftada, en geç 6 ay içinde ortaya çıkar. ETDRS ile fokal LFK'nın 5 yıl içerisinde orta derecede görme kaybını % 50 oranında azalttığı gösterilmiştir (48, 49).

2.8.1.b. GRİD LAZER TEDAVİSİ

Maküla merkezinden 500-3000 µm uzakta olacak şekilde FAZ 'ın kenarından 50 µm ile başlayıp periferik doğru 200 µm ye kadar artan lazer spot büyüklüğü, 0.1 sn süre ve birer spot ara ile uygulanır. Fokal sızıntılara da fotokoagülasyon uygulanırsa modifiye grid tedavisi olarak adlandırılır. Tedavinin etkinliği en erken 3 ay sonra değerlendirilmelidir. Grid tedavisi pigment epitelini uyararak RPE pompa aktivitesini ve fagositozu artırır. Ortaya çıkan atrofik alanlar ödemin mekanik olarak emilimini ve oksijenin sağlıklı retina

katmanlarına ulaşmasını sağlamaktadır. Uzun süreli maküla ödemi, maküla merkezinde yoğun eksuda plağının olması, ödemin kistoid karakterde oluşu, ağır maküler iskemi ve tedavi öncesi düşük GK, lazer tedavisinde prognozu olumsuz etkileyen faktörlerdir.

2.8.2. MEDİKAL TEDAVİ

2.8.2.a. İNTRAVİTREAL STEROİDLER

Kortikosteroidler; araşidonik asit yolu blokajı ile prostoglandinlerin azalmasını ve dolayısıyla damar geçirgenlik faktörünün azalmasını sağlayarak kan-retina bariyerini stabilize etmektedirler. Bu amaçla kullanılan Triamsinolon Asetonid (TA) enjeksiyonları subtenon 20- 40 mg ve intravitreal 4-25 mg dozlarında uygulanmaktadır. İlk olarak 2001'de Jonas tarafından lazere cevapsız DMÖ olan hastalarda etkili sonuçlar alınmıştır (50). Suda çözünen kortizonun 24 saat içinde intraoküler dokulardan elimine olmaktadır. DMÖ'de, kalıcı psödofakik kistoid maküler ödemde, üveitik kistoid maküler ödemde, santal retinal ven oklüzyonu sonrası gelişen kistoid maküler ödemde, eksüdatif yaşa bağlı maküla dejeneresansı (YBMD)'de kullanılmıştır. İntavitreal TA'nın komplikasyonları aşağıda belirtilmiştir.

Göz içi basınç (GİB) artışı: Steroide bağlı göz içi basıncı artışı topikal, perioküler, nazal ve sistemik kullanımlarda görülebilmektedir. En sık görülen komplikasyondur.

Katarakt: Katarakt ikinci sıklıkta gelişen komplikasyondur (100).

Psödohipopyon: İVTA'nın ön kamaraya migrasyonu sonucu görülen komplikasyondur. En sık psödofak ve afak hastalarda görülür ve enjeksiyondan hemen sonra ortaya çıkması steril vitrit ve endoftalmi tanısından uzaklaştırır. Periferik iridektomisi olan ve fakik gözerde de görülebilir.

Steril Vitritis: Vitritis ve hipopyonla seyreden, kültür negatif inflamatuvar bir olaydır. Sadece izlemek yeterlidir. Bu durumu gerçek endoftalmiden ayırmak güçtür. Oranı yaklaşık % 0.87'dir.

Endoftalmi: İVTA sonrası kültür pozitif endoftalmi insidansı % 0,87'dir. GK sonuçları yüz güldürücü değildir.

2.8.2.b. VEGF İNHİBİTÖRLERİ:

VEGF damar geçirgenliğini histaminden 50.000 kat daha güçlü arttırmaktadır. Tümörleri besleyen kan damarlarının permeabilitesini sağlayan güçlü bir mediatör olduğundan ilk keşfedildiğinde vasküler permeabilite faktörü olarak adlandırılmıştır. Bu faktör güçlü bir in vitro endotelial hücre büyümesi stimülatörü ve in vivo

neovaskularizasyon stimulatörüdür (82) . VEGF endotel hücre kültüründe do novo kan damarı oluşumunu desteklemesinin yanı sıra endotel hücrelerin proliferasyonu ve migrasyonunu da içeren yeni damar oluşumunda yer alan basamakların çoğunu tetiklemektedir. VEGF gen transkripsiyonu için en önemli uyarıcı hipoksidir (83). Aynı zamanda patolojik anjiogenezde rol alan en önemli mediatördür. Patolojik anjiogenezde yer alan bir hücre tipi olan monositler için güçlü bir kemoatraktandır.

VEGF mikrovasküler endotel hücrelerin kollajen jelle doğru göçmesini ve kapiller benzeri yapıların oluşmasını indükler. İn vitro ortamda serumdan yoksun kalan endotel hücrelerini apoptozisten korur. Bunu fosfatidil inozitol-3 (PI3 KİNAZ) /Akt enzim yoluyla sağlar. Aynı zamanda VEGF endotel hücrelerinde Bcl-2, A1, XIAP ve survivin gibi antiapoptik proteinler salgılar. Ayrıca anjiogenezin, damarların perisitle kaplanmadan önce VEGF'e bağımlı olduğu ancak bu etkinin tümörlerde geçerli olmadığı ileri sürülen tezler arasındadır. Damarlar perisitle çevrelendikten sonra VEGF'nin bu etkisi ortadan kalkar (84). Endotel hücreler VEGF için primer hedef olmalarına rağmen nonendotel hücreler üzerinde de mitojenik etkileri olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Retina pigment epitel hücreleri, pankreas kanal hücreleri, schwann hücreleri bunlardan bazılarıdır.

VEGF vasküler sızıntıyı arttırmadan dolayı vasküler permeabilite faktörü olarak bilinir. Bu etkisi özellikle enflamasyon ve patolojik durumlarda artar. Kılcal damarlarda kalsiyum içe akışını artırır ve sıvı iletimi artırır. VEGF hem vasküler permeabilite artışı hem de anjiogenezdeki etkisinde nitrik oksit (NO)'nun önemli rolü vardır. Anjiogenez, damar çapı, kan akış oranı ve vasküler permeabilite NO oranı ile orantılı olarak değişir. Ancak farelerde yapılan çalışmada NO inhibe edildiğinde normal damar gelişiminde herhangi bir aksaklık gelişmemiştir (85). Kapiller permeabilite artışı anjiogenez için gerekli ve yeterli bir basamaktır. Çünkü permeabilite artışı endotel hücre proliferasyonu ve migrasyonu için gerekli fibrinin ekstravaze olmasını sağlar. Ancak permeabilite artışı mutlak kural olarak anjiogenezisi uyarmaz. Nitekim background DRP 'de olduğu gibi vasküler sızıntı ve fibrin depozisyonu proliferatif DRP' den yıllar önce başlar. VEGF intravenöz yolla yapıldığında doza bağlı olarak geçici taşikardi, hipotansiyon ve azalmış kardiyak outputa yol açar. Bu etkiler muhtemelen venöz dönüşün endotel hücre kaynaklı NO salınması sonucu azalmasına bağlıdır. Buna karşılık kanser hastalarında anti-VEGF uygulandığında kan basıncı artar bu da VEGF'nin kan basıncı üzerinde tonik hemostatik bir etkisinin olduğunu göstermektedir (84) .

VEGF bir proinflamatuardır, temelde parakrin etken olarak görev yapan VEGF'nin lökositlere bağlandığına ve proinflamatuvar özellik taşıdığına ilişkin yeni kanıtlar elde edilmiştir (86). VEGF reseptörleri, trombositler dahil olmak üzere tüm inflamatuvar hücre alt tiplerinde mevcut ve aktiftir. Yeni elde edilen veriler inflamatuvar hücrelerin kan-retina bariyeri hasarı ve neovaskülarizasyon süreçlerine katıldığına işaret etmektedir. İskeminin indüklediği neovaskülarizasyonunun non-inflamatuvar özellikte olduğu düşünülmektedir; bununla birlikte inflamatuvar hücrelerin de bu sürece dahil oldukları artık bilinmektedir (87). Tüm izoformlar arasında VEGF 165 en fazla proinflamatuvar özellik gösterendir. Bu aynı zamanda patolojik retinal neovaskülarizasyonda tercihli olarak yer alan izoformudur, normal retinal vasküler gelişimde etkili değildir (87). VEGF 164 patolojik neovaskülarizasyona ilişkin en özgül izoformdur. VEGF 164, hedef alındığında patolojik retinal neovaskülarizasyon baskılanırken, normal damar büyümesi zayıflamaktadır. VEGF 164 hücrelerarası adezyon molekülü-1'in indüklenmesiyle lökositlerin neovaskülarizasyon alanlarına adezyonunu ve görev almalarını sağlamaktadır (84). İnflamatuvar hücrelerin patolojik neovaskülarizasyon alanlarına ulaşmaları inhibe edildiğinde yeni damar gelişimi şiddetle baskılanmaktadır. Bu alanlarda görevli inflamatuvar hücrelerin bazıları endotelial progenitör hücrelere dönüşmektedir. Bu hücreler fiziksel olarak yeni damar yapımına katılabilmektedirler. T lenfositler de görev almakta ve vaskülatürün yeniden şekillendirilmesi yoluyla anjiogenik süreçte düzenleyici rol oynamaktadırlar.

Hipoksik retina hücrelerinin ürettiği tüm faktörler arasında VEGF'nin tek endotelial mitojen olduğu düşünülmektedir. VEGF inhibe edilirse mitojenik kapasite ortadan kalkar. Retina iskemik hale getirildiğinde VEGF düzeyleri retinada artar, vitreusta ve aközde yüksek seyrederek. Bunun da ötesinde, düzeyler patolojik damarların büyümesi ve regresyonu ile uyumlu olarak yükselir ve düşer (88).

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

vasküler geçirgenlik ile tanımlanan bir süreç olan neovaskülarizasyon için geçen süreden azdır.

Anti-VEGF Ajanlar: VEGF, ilk kez 1983'te izole edilerek, vasküler permeabilite faktörü olarak tanımlanmıştır. 46 kDa homodimer bir glikoproteindir. Vasküler endotelial büyüme faktörü; retina pigment epitel hücreleri, gangliyon hücreleri, retinal vasküler yataktaki endotel hücreleri tarafından salgılanan ve in vivo anjiogenezisi sağlayan önemli bir faktördür. Dört ana izoformu mevcuttur: VEGF, 121, 165,189 ve 206 aminoasitten oluşan 4 peptidlik bir ailedir. DRP patogenezinde predominant form VEGF 165'tir. Yapılan çalışmalarda deneysel diyabette ve DRP'li gözlerde vitreus ve hümör aközde VEGF 165 yüksek olarak saptanmıştır. İlk kez 1939' da Ide ve ark. tümör kökenli damarlanma faktöründen bahsetmiş, 1971' de Folkman kanser tedavisinde antianjiogenezis tedavisini öne sürmüştür. 1997' de metastatik kolorektal kanserde (MCC) klinik çalışmalar başlamış ve 2004' de MCC tedavisinde FDA onayı alınmıştır. Antianjiogenetik tedavide Bevacizumab (Avastin), Pegaptanib Sodyum (Macugen), Ranibizumab (Lucentis), Anekortav asetat (Retaane) kullanılmaktadır. VEGF, kapiller kaybından ve/veya mikroanevrizma formasyonundan hipoksiye cevap olarak üretilir. VEGF anjiogenezisin anahtar mediyatörüdür ve iskemik retinada kan-retina bariyerini bozar. Böylelikle VEGF aktivitesinin inhibisyonu PDR'nin önlenmesinde çok önemli bir rol oynayabilir. Halen 3 preparat üzerinde çalışmalar yoğun olarak sürmektedir.

Pegabtanib sodium (Macugen; Eyetech Pharmaceuticals Inc, New York and Pfizer Inc, New York, US). Macugen, ekstrasellüler VEGF 165'e yüksek spesifiklik ve affinite ile bağlanarak aktivitesini inhibe eden pegile edilmiş, değiştirilmiş aptamerdir. Aptamerler; spesifik bir şekilde kıvrılmış olan ve ekstrasellüler hedeflere çok yüksek bir affinite ile bağlanan, antikör şeklinde hareket eden kimyasal olarak sentezlenmiş oligonükleotidlerdir. Bu aptamer 28 baz uzunluğundadır ve vitreus içindeki yarı ömrünü arttıracak 2 tane polietilen glikol grubuna sahiptir. VEGF 165 izoformuna çok yüksek bir affinite ve spesifisite ile bağlanır ve izoformun reseptörlerine bağlanmasını önler. Macugen, eksüdatif YBMD tedavisi için endikedir. Macugen, ayrıca DMÖ'de de denenmektedir. 0.3 mg olarak intravitreal olarak uygulanmaktadır. Pegabtanibin faz II klinik çalışmasında 36 hafta takip edilen DMÖ'lü hastalarda sonuçta sham injeksiyonu uygulanan hastalara göre GK, SFK'da azalma ve ek fotokoagülasyon tedavisine ihtiyaçta azalma tespit edilmiştir (51). Faz III klinik çalışması devam etmektedir.

Ranibizumab (Lucentis; Genentech Inc, South San Francisco, CA, US) Lucentis, VEGF'in bütün izoformları için spesifik bir rekombinan insan monoklonal antikor fragmanıdır. Vitreus yarı ömrü 3.2 gün olup molekül ağırlığının düşük (48.000 D) olması sebebiyle retina katlarına geçebilmektedir. Faz 1 ve 2 çalışmalarda 6 ay boyunca ayda 2 mg'a kadar dozlarda verilmesi güvenilir ve etkili bulunmuştur. Yapılan tek merkezli pilot çalışmada DMÖ'sü olan 10 gözün 5' ine 0.3 mg, 5' ine 0.5 mg şeklinde üç enjeksiyon uygulanmıştır. Sistemik yan etki saptanmamış, ancak 5 hastada hafif-orta dereceli oküler inflamasyon görülmüştür. 6. ayda görme artışı düşük doz alan grupta ortalama 8.8 harf iken yüksek doz alan grupta ortalama 0.8 harf olarak bulunmuştur. 6. ayda santral retinal kalınlıktaki azalma düşük doz alan grupta 74 µm iken yüksek doz alan grupta 223.4 µm düzeyinde olmuştur. Bu pilot çalışma ile ranibizumab tedavisinin iyi tolere edildiği, GK'nin düzelmesinde ve SFK azalmasında etkin olduğu görülmüştür. Ancak yüksek doz alan grupta başlangıç GK'nin daha iyi olması ve başlangıç SFK'nın daha fazla olması nedeniyle iki grup arasındaki fark şüpheli olarak değerlendirilmiştir (55). DMÖ'lü hastalarda yapılan bir pilot çalışmada lucentis ile tedavi edilen hastalarda GK'de artma ve retinal kalınlıkta azalma tespit edilmiştir (52).

Bevacizumab (Avastin; Genentech, South San Francisco, California, US) Avastin, VEGF'nin tüm izoformlarına karşı etkili insan monoklonal antikorudur. Retinanın tüm katlarını geçebilmektedir, ancak % 1.9-4.4 oranında tromboemboli riski bulunmaktadır. DRP'de kullanım endikasyonları; maküla ödemi, iris neovaskülarizasyonu, retina ve disk neovaskülarizasyonu, vitrektomi sonrası reprojeksiyon ve tekrar kanamadan korunmaktır. Diyabete sekonder iris ve/veya retinal neovaskülarizasyonu bulunan 32 hastanın 45 gözünde yapılan bir çalışmada intravitreal avastin enjeksiyonu yapılan hastalarda retinal ve iris neovaskülarizasyonunda hızlı gerileme tespit edilmiştir (53). Haritoğlu ve ark. DMÖ'lü 51 göze 1.25 mg bevacizumab içeren 0.05 ml enjeksiyon uygulamışlar ve 6 haftalık izlemde % 29'unda, 12 haftalık izlemde ise % 26'sında en az 3 sıralık görme artışı elde etmişlerdir. Ortalama SFK'da GK ile ilişkili anlamlı azalma saptanmıştır. İntravitreal bevacizumab'ın fotokoagülasyon, İVTA, vitrektomi gibi tedavilere cevap vermeyen diffüz DMÖ'sü olan gözlerde faydalı olduğu bildirilmiştir (54).

2.8.3. DİĞER TEDAVİLER

2.8.3.a. Sistemik Faktörlerin Kontrolü:

Glisemik Kontrol: Metabolik durumun kontrolü, diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının önlenmesinde mutlak gereklidir. Glisemik kontrolün en önemli göstergelerinden birisi HbA1C'dir. Normal değer % 3-6 arasındadır. DCCT 10 yıldan kısa süreli diyabetik olan ve çalışma başlangıcında 30 yaşın altında olan 1441 hastada gerçekleştirilmiştir. DCCT'nin sonuçlarına göre, intensif tedavi ile glisemi kontrolü, konvansiyonel tedaviye göre daha başarılı olup, retinopati sıklığını ve şiddetini olumlu yönde etkilemektedir. Nitekim, konvansiyonel tedavide HbA1c ortalama % 9.1 iken, bu oran intensif tedavide % 7.2'dir. Her % 10'luk HbA1C düşüşü retinopatinin ilerleme riskini % 35-40 azaltır. “United Kingdom Prospective Diabetes Study Group” (UKPDS) (56) ise tip 2 diyabette, sıkı glisemi kontrolünün, yeni tanı almış 5102 hastada, retinopati olasılığını belirgin şekilde azalttığını göstermiştir. UKPDS'de her % 1'lik HbA1c düşüşü ile mikrovasküler komplikasyonların % 35 oranında azaldığı ortaya konulmuştur. Amerikan Diyabet Cemiyeti, HbA1c'nin % 7'nin altında, açlık kan glukoz düzeyinin de 110 mg/dl'nin altında olmasını önermektedir (57).

Kan Basıncı Kontrolü: DRP'nin progresyonunda ve DMÖ insidansında yükselmenin, yüksek diastolik basınçla ilgili olduğu bilinmektedir (104). Önerilen, kan basıncı düzeyi 130/85 mmHg'nin altıdır. Avrupa'da 354 hastada multisentrik olarak insüline bağlı diyabetik olgularda Lisinopril (ACE inhibitörü) kullanımı ile retinopati ilerlemesi arasındaki ilişki araştırılmıştır (EURODIAB). Hastalar hipertansif olmayıp, % 85'i normoalbuminemik, % 15'i ise mikroalbuminemiktir. 24 aylık takip sonrası, retinopati progresyonunda % 73 oranında risk azalması, proliferatif evreye geçişte % 82 oranında risk azalması saptanmıştır. ACE inhibitörlerinin sadece hipertansiyonu kontrol altına alarak mı retinopati üzerinde olumlu etki ettiği, yoksa direkt etkilerinin de olup olmadığı halen belirsizdir (58)

Dislipidemik Kontrol: Özellikle, kötü glisemik kontrolü olan hastalarda total kolesterol, LDL ve trigliserid düzeyleri genellikle artmış, HDL düzeyleri ise düşmüştür. ETDRS çalışmasında (21), total kolesterol seviyesi 240 mg/dl'nin üzerinde olan hastalarda, sert eksuda görülme olasılığı 200 mg/dl 'nin altında total kolesterol düzeyi olan hastalara göre 2 kat daha fazladır. Simvastatin gibi lipid düşürücü ajanların retinopati üzerine etkili olabileceği düşünülmektedir.

2.8.3.b. CERRAHİ TEDAVİ

Medikal tedaviye dirençli uzun süren maküler ödem tedavisinde cerrahi tedavi seçenekleri arasındadır. Kronik diffüz tip maküla ödemi olan ve grid lazer tedavisine cevap vermeyen gözlerde vitreomaküler bileşkede parlak, gergin ve kalınlaşmış bir arka hiyaloid membran saptanırsa vitrektomi ve arka hiyaloid membranın soyulma işlemi yapılmalıdır. Arka hiyaloidin soyulması ile ilgili değişik çalışmalarda % 45'ten % 100'e varan görme artış oranları verilmiştir. İLM soyulması ile ilgili çalışmalarda ise % 80'e varan oranlar bildirilmiştir. Özellikle kistoid karakterler taşıyan diffüz maküler ödemli olgularda görsel başarı % 14 gibi oldukça düşük oranlar bulunmuştur (59).

3. MATERYAL –METOD

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği Retina Birimi'nde Aralık 2007-Aralık 2009 tarihleri arasında DMÖ tanısıyla takipleri bulunan ve DMÖ tedavisi için intravitreal bevacizumab (Altuzan, F.Hoffman-La Roche, Switzerland) enjeksiyonu uygulanan 29 yaş üzerindeki 35 hastanın 39 gözü çalışma kapsamına alındı. Fundus muayenesinde, maküla merkezinde sert eksüda ve bu sert eksüda komşuluğunda retinal kalınlaşma ile birlikte KAMÖ; FA'da makülada sızıntı ve ödem; OKT'de en az 300 µm ve üzerinde SFK'sı bulunan olgular çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların tümüne DMÖ nedeniyle daha önce bir veya daha fazla fokal, grid veya modifiye grid LFK tedavisi uygulanmıştı ve bu hastalarda en az 3 ay takip sonrası DMÖ etmekteydi. Daha önceden glokom öyküsü, vitreoretinal cerrahi geçirmiş olgular, oküler travma öyküsü olanlar ve daha önceden intravitreal steroid enjeksiyonu yapılmış olgular çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen hastalara DRP ve hastalıklarının olası seyri ile ilgili bilgi verildi. Gözlerinin tedavi öncesindeki durumu, o ana kadar uygulanan tedavilerin etkinliği ve tedavi seçenekleri anlatıldı. Hastalar intravitreal bevacizumab (Altuzan, F.Hoffman-La Roche, Switzerland) enjeksiyonu, uygulanış biçimi, beklenen etkisi ve olası komplikasyonları hakkında bilgilendirildi ve işlemin gerçekleştirilmesi öncesinde tüm hastalardan bilgilendirilmiş yazılı onam formu alındı. Olguların GK, GİB, slit lamba ile biyomikroskopik muayene ve dilate fundus muayenesini içeren detaylı oküler muayeneleri yapıldı. GK, olguların çoğunun okuma yazma bilmemesi ya da ETDRS eşeline uyum sağlamaması nedeniyle Snellen eşeli ile değerlendirildi. GİB Goldmann applanasyon tonometresi ile ölçüldü. Fundus muayeneleri pupilla dilatasyonu sonrasında +90 dioptri non-kontakt lens veya Goldmann üç aynalı lensi kullanılarak yapıldı. Her olguya FA ve renkli fundus fotoğrafı çekildi. Hastaların FA değerlendirmeleri intravenöz 4 ml % 10'luk sodyum floresein uygulamasını takiben dijital fundus kamera (Carl Zeiss 450 FF fundus kamera; Visupac 2, USA) ile yapıldı. Her olguda SFK pupilla dilatasyonu sonrası OKT (Carl Zeiss model 3000 CA, USA) cihazı ile, maküler kalınlık tarama protokolü kullanılarak değerlendirildi.

Klinik muayene, FA ve OKT değerlendirilmesi sonrasında yukarıda bahsedilen özelliklere sahip maküla ödemi olan olgulara intravitreal bevacizumab enjeksiyonu önerildi. İntravitreal enjeksiyonlar steril koşullarda yapıldı. Göz kapakları % 10'luk povidon-iyodin emdirilmiş steril gazlı bezle silindi. Topikal anestezi için proparakain

hidroklorid (Alcain oftalmik solüsyon, Alcon Pharmaceuticals Switzerland) damlatıldı. Steril kapak ekartörü yerleştirildikten sonra, göz yüzeyine % 5'lik povidon-iyodin dökülerek 3 dakika bekletildi. Göz yüzeyi daha sonra steril izotonik solüsyonla yıkandı. Fakik gözlerde limbustan 3.5-4.0 mm, psödotakik gözlerde 3.5 mm geriden 30-gaugelik iğne ile midvitreusa dik olarak girilerek 1.25 mg/ 0.1 ml bevacizumab enjekte edildi. Enjeksiyon sonrası (ES) iğne geri çekildikten hemen sonra ilacın veya vitrenin geri sızmasını ve konjonktiva kanamasını önlemek için enjeksiyon noktasına pamuk ile hafifçe, kısa süreli basınç uygulandı. Topikal antibiyotik ve pomad uygulandıktan sonra göze normal kapama uygulandı. Olgulara 6 damla/gün lomefloksasin (Okacin oftalmik solüsyon Novartis Pharma AG, Basel Switzerland) topikal damla tedavisi 1 hafta süre ile verildi. Enjeksiyon sonrası 1. günde olgular kontrole çağrıldı ve olguların biomikroskopik ön ve arka segment muayeneleri yapıldı, herhangi bir problemi olmayan olgular 1. ay kontrollerine çağrıldı.

Olgulara ES 1. ayda tekrar GK, GİB, SFK bakıldı. SFK'sı 300 µ ve üzerinde olan olgulara tekrar enjeksiyon önerildi. 29 gözde SFK 300 µ ve üzerinde idi. 1. enjeksiyondan ortalama 1 ay sonra 2. enjeksiyon uygulandı. 29 gözde 1 ay sonra GİB, GK, SFK bakıldı. 12 gözde 2. Ayın sonunda SFK 300 µ ve üzerinde bulundu. 2. enjeksiyondan ortalama 1 ay sonra 3. enjeksiyon uygulandı. Olgular 1 ay sonra kontrole çağrıldı ve tekrar GİB, GK, SFK bakıldı. Olgularımızdan tek enjeksiyon uygulananların rutin birer aylık kontrollerinde maküla ödeminin devam etmediği ve ortalama SFK 'nın 300 µ altında olduğu görüldü. Maküla ödemi devam eden olgularda enjeksiyon kararı verirken SFK'yı esas aldık 300 µ üzerindeki olgulara tekrar enjeksiyon uyguladık.

İstatiksel analizler SPSS 15.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL ,USA) istatistik paket programı ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı özellikleri ortalama \pm SD olarak verildi. $p < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hastaların enjeksiyon öncesi (EÖ) ve her enjeksiyondan 1 ay sonraki GK, GİB ve SFK değerleri arasındaki karşılaştırmalar için eşleştirilmiş student's t testi kullanıldı.

4.BULGULAR

Çalışmaya alınan 35 olgunun 18'i (% 51.42) erkek, 17'si (% 48.58) kadındı ve olguların ortalama yaşı 56.42 ± 11.25 (29-73 yaş) yıl idi. 39 gözün 25'inde PDR, 14'ünde NPDR olduğu izlendi. DMÖ nedeniyle tüm hastalara daha önce grid LFK yapılmıştı ve PDR'si olan 25 olguya panretinal LFK da uygulanmıştı. LFK'dan en az 3 ay sonra DMÖ'sü devam eden 39 göze 1 enjeksiyon intravitreal bevacizumab uygulandı. 1 ay sonra yapılan kontrolde 28 gözde DMÖ'nün devam ettiği görüldü, 2. enjeksiyon intravitreal bevacizumab uygulandı. 1 ay sonra yapılan kontrolde 12 gözde DMÖ'nün devam etmesi nedeniyle 3. intravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapıldı. İntravitreal enjeksiyonlar sonrası 33 gözde subkonjonktival hemoraji, 3 gözde ön kamarada 2 pozitif hücre izlendi.

EÖ GK ve 1. ES GK, 1. ES ve 2. ES GK, 2 ES GK ve 3. ES GK'nin karşılaştırılması Tablo 2'de belirtilmiştir. EÖ GK ile 1. ES 1 aydaki GK arasında ve 2 ES 1. Ay GK ile 3. ES 1. Aydaki GK arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$).

Takip	Ortalama GK	P
EÖ GK	0.206 ± 0.17	0.005
1. ES GK	0.294 ± 0.22	
1. ES GK	0.294 ± 0.22	0.882
2. ES GK	0.285 ± 0.23	
2. ES GK	0.284 ± 0.23	0.039
3. ES GK	0.417 ± 0.31	

ES: Enjeksiyon sonrası, EÖ: Enjeksiyon öncesi,

Tablo 1: Enjeksiyonlar öncesi ve sonrası GK

35 hastanın 39 gözüne DMÖ nedeniyle intravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapıldı. DMÖ'sü devam eden 28 göze 2. intravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapıldı. 2. ES DMÖ'sü devam eden 12 göze 3. intravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapıldı. Enjeksiyon öncesi ve enjeksiyonlardan sonraki SFK değişiklikleri Tablo 3'te belirtilmiştir. EÖ GK ile 1. ES 1 aydaki SFK arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p <$

0.05). 1. ES 1. Ay SFK ile 2. ES 1. Ay SFK arasında, 2 ES 1. Ay SFK ile 3. ES 1. Aydaki SFK arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Takip	Ortalama SFK	P
EÖ SFK	464.5 $\mu \pm 115.35$	<0.001
1 ES SFK	332.11 $\mu \pm 127.60$	
1.ES SFK	332.11 $\mu \pm 127.60$	0.10
2.ES SFK	402.50 $\mu \pm 124.00$	
2. ES SFK	402.50 $\mu \pm 124.00$	0.62
3.ES SFK	370.0 $\mu \pm 142.31$	

EÖ: Enjeksiyon öncesi, ES: Enjeksiyon sonrası

Tablo 2: Enjeksiyonlar öncesi ve sonrası SFK

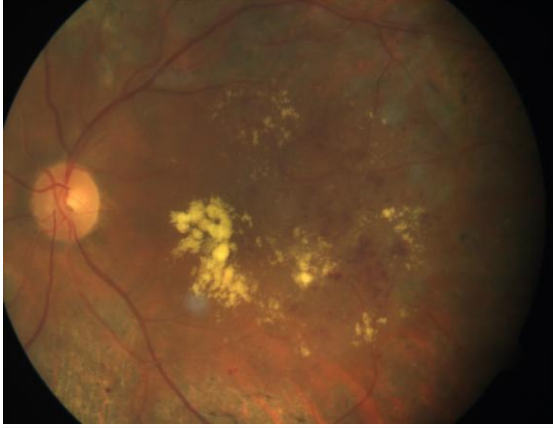
Enjeksiyon öncesi GİB ve 1. ES GİB, 1. ES ve 2. ES GİB, 2 ES GİB ve 3. ES GİB'in karşılaştırılması Tablo 4'te belirtilmiştir. EÖ GİB ile 1. ES 1 aydaki GİB arasında, 1. ES 1. Ay GİB ile 2. ES 1. Ay GİB arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p > 0.05$). 2 ES 1. Ay GİB ile 3. ES 1. Aydaki GİB arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$).

Takip	Ortalama GİB	P
EÖ GİB	13.11 mmHg ± 2.80	0.61
1 ES GİB	13.31 mmHg ± 3.22	
1.ES GİB	13.31 mmHg ± 3.22	0.18
2. ES GİB	13.72 mmHg ± 3.04	
2 .ES GİB	13.72 mmHg ± 3.04	0.01
3. ES GİB	14.27 mmHg ± 2.72	

EÖ: Enjeksiyon öncesi, ES: Enjeksiyon sonrası

Tablo 3: Enjeksiyonlar öncesi ve sonrası GİB

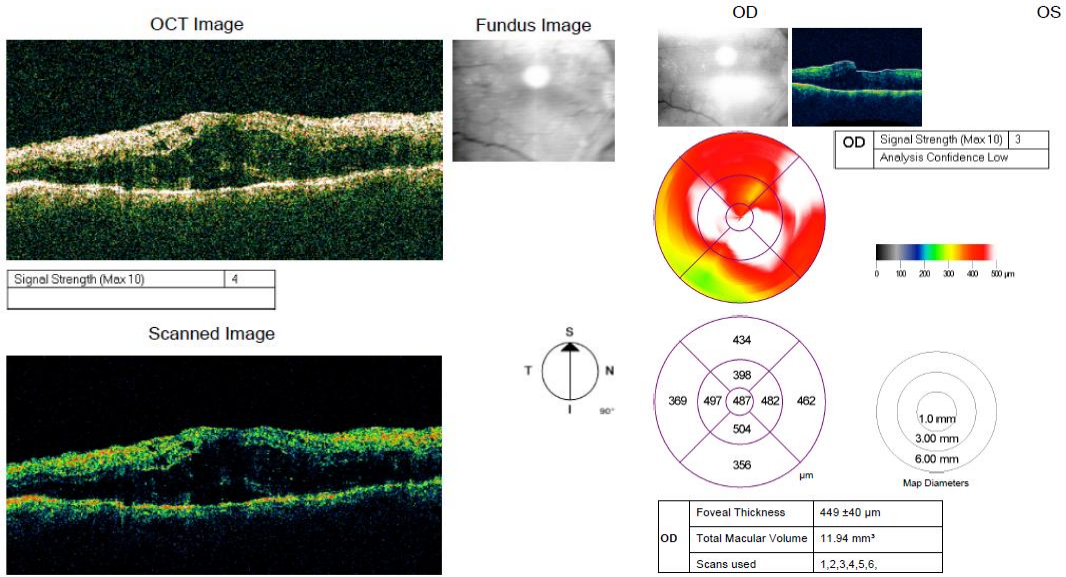
OLGU ÖRNEĞİ



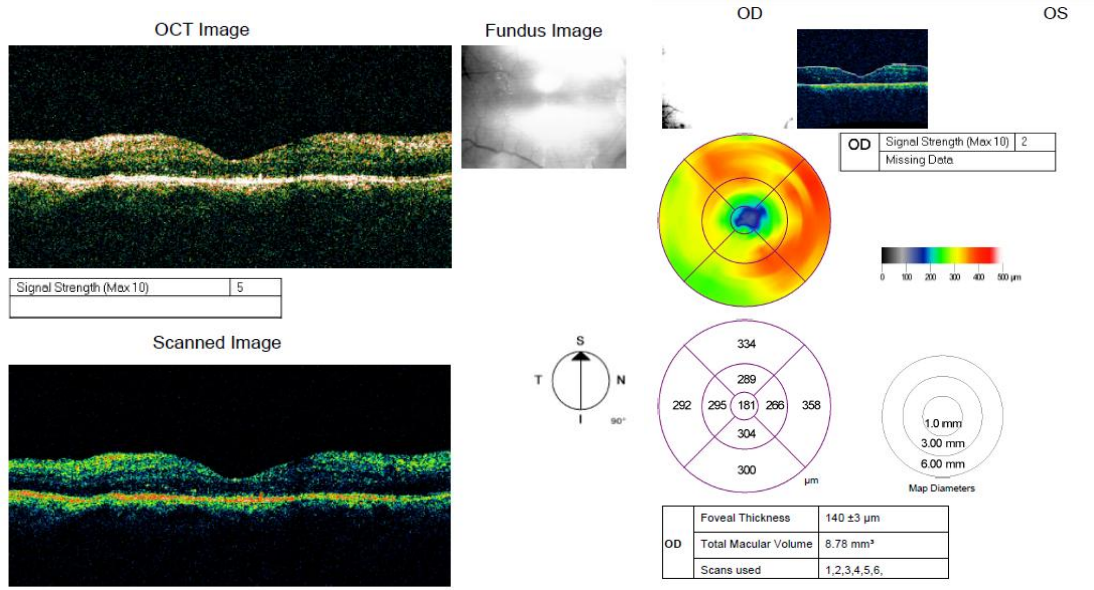
Resim 3: Olgu 1; Sol gözde diffüz DMÖ'sü olan olgunun enjeksiyon öncesi renkli fundus görüntüsü



Resim 4: Olgu 1; enjeksiyon öncesi FA'da maküler ödem görüntüsü



Resim 5: Olgu 1, Enjeksiyon öncesi OKT'de kistoid makula ödemi ve kalınlık haritasında artmış santral foveal kalınlık.



Resim 6: Olgu 1; 3 enjeksiyon sonrası OKT’de ödemde gerileme, foveal konturda belirginleşme ve kalınlık haritasında başlangıca göre santral foveal kalınlıkta azalma.

5.TARTIŞMA

DMÖ, DRP sürecinde görme düşüklüğünün en önemli nedenlerindedir (60). Günümüzde halen diffüz DMÖ'nün patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak iskemik retina tarafından salınan endojen faktörlerin kan-retina bariyerinin bütünlüğünü etkilediği düşünülmektedir. Damar geçirgenliğinde artışa neden olan prostaglandinler endojen faktörlerin başında gelmektedir. DMÖ'de vasküler permeabilededeki artışa bağlı olarak intraretinal ve subretinal diffüz maküler sıvı birikimi ile karakterize kistoid değişiklikler izlenmektedir (12). ETDRS çalışma sonuçlarına göre maküla diffüz olarak etkilenmedikçe retinadaki fokal vasküler sızdırmalar için fokal LFK önerilmektedir (61). LFK maküla ödeminin neden olduğu görme kaybı riskini % 50 azaltmaktadır. Ancak LFK tedavisi ile diffüz DMÖ'de elde edilen sonuçlar, fokal diyabetik maküla ödemindeki sonuçlar kadar başarılı değildir. Lee ve ark. çalışmasında maküla merkezinin tutulmadığı olgularda 3 yıllık lazer tedavi sonuçlarına göre görme kaybı oranları tedavi gören grupta % 13.2 iken tedavisiz grupta % 22.12 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada maküla merkezi tutulumu olan olgularda ise bu oran sırası ile % 13.8 ve % 33 olarak verilmiştir., Lee ve ark. diffüz DMÖ olan hastalarda grid lazer ile olguların yaklaşık % 68 ile % 94'ünde ödemde gerileme gözlemişlerdir. Hastaların % 61'inde GK'de azalma olmaz iken % 24.6'sında tedaviye rağmen 3 sıra görme kaybı görülmüştür (62). Bu sonuçlar DMÖ tedavisinde yeni arayışlara yol açmıştır. VEGF'e ilişkin geçirgenliği indükleyen etkilerin maküla ödemi gelişiminin altında yatan neden olduğu düşünülmektedir. DRP'de kan-retina bariyeri VEGF inhibisyonu ile korunmakta ve kan-retina bariyeri hasarı oluşmuş ise bu hasarda geri dönüşüm sağlanmaktadır (63). DMÖ'de vitreusta VEGF düzeyleri belirgin olarak artmıştır ve bu artışın FA'da makülada hiperfloresans derecesiyle korelasyon içinde olduğu gösterilmiştir (64). VEGF'in indüklediği kan-retina bariyeri hasarının altında yatan mekanizmalar oldukça karmaşık görünmektedir. Bu mekanizmalar tek başına ya da uyum içinde toplu halde çalışarak kan-retina bariyerinde hasar oluşturabilirler. VEGF'in indüklediği geçirgenlik artışı VEGF'in varlığını gerektirmektedir. VEGF inhibisyonu ya da kesintisi ile kan-retina bariyerini yeniden oluşturmak mümkündür. Kan-retina bariyeri hasarına yol açacak VEGF maruziyetinin miktarı ve süresi, vasküler geçirgenlik ile tanımlanan bir süreç olan neovaskülarizasyon için gerekenden azdır (65). DMÖ'de kortikosteroid kullanımının etkinliği tanımlanmıştır (66). Bu pozitif yanıtı ortaya çıkaran mekanizmalar arasında retinal VEGF ekspresyonunun baskılanması ve VEGF ile

indüklenen lökosit hasarının inhibisyonu sayılabilir (67). VEGF rolünün anlaşılmasıyla oftalmoloji pratiğinde anti-VEGF uygulamaları eksüdatif YBMD ve DMÖ tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Anti-VEGF'ler lökosit aracılı endotel hasarı, fenestra oluşumu, sıkı bağlantıların çözülmesi ve hücreler arası masif sıvı akışı içeren birçok mekanizmayı bloke ederek esas olarak vasküler permeabilityyi stabilize ederek ödemi azaltırlar. VEGF inhibisyonu gerçekleştiğinde kan-retina bariyeri tekrar oluşur. Bevacizumab, ranibizumab ve pegaptanib kullanılan anti-VEGF'lerdir. Bu üç ajanın da endotelial hücre proliferasyonunu belirgin olarak düşürdüğü, retinaya sitotoksik etkileri olmadığı ve biouyumluluklarının iyi olduğu görülmüştür (68).

Paccola ve ark. daha önceden lazer tedavisi görmüş ve dirençli DMÖ nedeniyle 28 gözü iki gruba ayırmışlardır ve birinci gruba 1.5 mg/0.1 ml bevacizumab enjeksiyonu uygulamışlar, ikinci gruba da 4 mg/0.1 ml TA enjeksiyonu uygulamışlar ve 4 haftalık takiplerinde enjeksiyon öncesine göre 1. ayda iki grupta da GK'de istatistiksel olarak anlamlı artış saptamışlardır. Ancak TA enjeksiyonu yapılan grupta GK artışı bevacizumab enjeksiyonu yapılan gruba göre daha yüksek bulunmuş ve bu artışın daha uzun sürdüğünü bildirmişlerdir (69). Shimura ve ark. bilateral DMÖ nedeniyle takip edilen 14 olgunun bir gözüne 1.25 mg/0.1 ml intravitreal bevacizumab enjeksiyonu ve diğer göze de 4 mg/0.1 ml TA enjeksiyonu uygulayıp değerlendirmişler. ES birinci hafta ve 1. ayda iki grupta da GK'de istatistiksel olarak anlamlı artış saptamışlar. TA enjeksiyonu yapılan grupta GK'deki artışın 24 hafta kadar sürdüğünü bildirmişler (70). Lam ve ark. 52 gözde DMÖ nedeniyle birer ay ara ile üç doz intravitreal 1.25 mg/0.1 ml bevacizumab uygulamışlar ve ES takiplerde birinci hafta dışındaki tüm vizitlerde GK'de istatistiksel olarak anlamlı artış tespit etmişlerdir (71). Faghihi ve ark. yapmış olduğu çalışmada 130 DMÖ tanılı olguyu üç gruba ayırmışlar; birinci gruba 1.25 mg/0.1 ml bevacizumab enjeksiyonu, ikinci gruba 2 mg/0.1 ml TA enjeksiyonu ve üçüncü gruba da LFK uygulamışlardır. Bevacizumab enjeksiyonu yapılan olgularda tüm vizitlerde GK'de anlamlı artış bulmuşlar ancak 16. haftadaki görme keskinliğinde artış saptamamışlardır. 6. haftada triamsinolon ve bevacizumab gruplarında lazer grubuna göre GK'da daha yüksek artış saptamışlar, 16. haftada GK'nin TA grubunda bevacizumab grubuna göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır (72). Kumar ve ark. yapmış oldukları çalışmada daha önce DMÖ nedeniyle lazer tedavisi uygulanmış ancak DMÖ'sü devam eden 20 göze 2 doz 1.25 mg/0.1 ml bevacizumab enjeksiyonu uygulamışlar ve 2. enjeksiyondan sonra 3. ve 6. aydaki kontrollerde GK'de enjeksiyon öncesine göre anlamlı artış saptamışlardır (73). Nagasawa ve ark. yapmış oldukları çalışmada 19 olgunun 20 gözüne DMÖ nedeniyle intravitreal 1.25

mg/0.1 ml bevacizumab enjeksiyonu uygulamışlardır. ES 1. haftada 6 gözde (% 30) 2 sıradan daha fazla GK'de artış saptamışlar, 1. ay sonunda 9 gözde (% 45) 2 sıradan daha fazla GK'de artış saptamışlardır. Çalışmalarında 1. ay sonunda rekürrens geliştiğini bulmuşlardır (74). Kook ve ark. yapmış oldukları çalışmada 126 DMÖ'lü olgulara 1.25 mg/0.1 ml bevacizumab enjeksiyonu uygulamışlar. % 48 oranında olgulara 3 doz enjeksiyon uygulamışlar. 12 aylık takiplerinde 6. ay sonunda GK'de anlamlı artış saptamamışlar ancak 12. ay sonunda GK'de anlamlı artış saptamışlar (89). Arevalo ve ark. yapmış oldukları çok merkezli çalışmada 139 gözü iki gruba ayırmışlar 1. gruba 1.25 mg/0.1 ml ve 2. grubada 2.5 mg/0.1 ml bevacizumab enjeksiyonu uygulamışlar. 24 ay takip edilmiş ve ortalama 5.8 enjeksiyon tekrarı uygulanmış (1-15 enjeksiyon). Takipler boyunca olgularda GK'da istatistiksel artışı her iki doz grubundada saptamışlar ve iki grup arasında fark saptamamışlar (90). Jeong Won Seo ve ark. yapmış oldukları çalışmada 28 olgunun 30 gözüne DMÖ nedeniyle intravitreal 1.25 mg bevacizumab enjeksiyonu uygulamışlar. 3 aylık takip sonunda, enjeksiyon öncesi GK 0.73 ± 0.36 logMAR idi ve 1. haftadaki GK 0.63 ± 0.41 ($p = 0.02$) yükselmiş, birinci ayda GK 0.58 ± 0.36 ($p = 0.003$) yükselmiş, 3. ayda GK 0.61 ± 0.40 logMAR ($p = 0.006$) yükselmiş. Son vizite GK 15 eyes (% 50) sabit kalırken 12 (% 40) GK 2 veya daha fazla sıra artışı olmuş. İntravitreal bevacizumab enjeksiyonunun GK üzerine olumlu etkileri olduğunu savunmuşlar ve bu etkinin 3 ay kadar sürdüğünü belirtmişlerdir ancak 3. aydan sonra bu etkinin azalmasıyla reenjeksiyonlara ihtiyaç olabileceğini savunmuşlardır (75). Sabine Biester ve ark. yapmış oldukları çalışmada 10 olgunun 12 gözüne DMÖ nedeniyle intravitreal 1.25 mg/0.1 ml bevacizumab enjeksiyonu uygulamışlar. Olguları ES 6-8 hafta aralıklarla takip etmişler, 2 ES GK artmayan ve SFK'ı 100 μ dan daha fazla azalmayan olgulara tekrar enjeksiyon uygulamamışlar. 2-10 arasında değişen sayıda intravitreal bevacizumab enjeksiyonunu tekrarlamışlar. 12 aylık takipleri sonrası GK'de anlamlı bir artış saptamamışlar ve intravitreal bevacizumabın DMÖ'de etkili olmadığını savunmuşlardır (76).

Bizim çalışmamızda daha önceden grid LFK uygulanmış ve DMÖ'sü devam eden 35 hastanın 39 gözüne 1.25 mg/0.1 ml intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulandı ve olguların ES 1. aydaki görme keskinliklerini snellen eşeline göre değerlendirildi. Çalışmamızın sonucuna göre EÖ GK ortalama 0.206 ± 0.17 ve 1. ES 1. aydaki ortalama GK 0.294 ± 0.22 idi ve istatistiksel olarak anlamlı artış izledik ($p < 0.05$). DMÖ'sü devam eden 28 göze 2. intravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapıldı, 1 ay sonraki ortalama GK 0.285 ± 0.23 idi ve bu 1. ES 1. ay GK ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p > 0.05$). 2. ES DMÖ'sü devam eden 12 göze 3. intravitreal bevacizumab

enjeksiyonu yapıldı, 3. ES 1.aydaki GK ortalama 0.417 ± 0.31 idi ve bu 2. enjeksiyon 1. ay GK ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış izlendi ($p < 0.05$). Bizim çalışmamızdaki intravitreal bevacizumabın DMÖ tedavisinde GK üzerine olan olumlu etkileri daha önceden yapılmış çalışmalar ile benzerlik göstermektedir. Tedavi sonrası anatomik olarak iyileşme gösterip GK artışı olmayan olgularda RPE'de sert eksüda plaklarına ve maküler ödeme sekonder gelişen dejeneratif değişikliklerin etkili olduğu düşünülmektedir. Ancak maküla ödeminin devam etmesi tekrar enjeksiyon ihtiyacını doğurmaktadır. Yapılmış çalışmalar 3-12 hafta arasında değişen sürelerde tekrar enjeksiyon ihtiyacı olabileceğini bildirmişlerdir (77). Bizim çalışmamızda maküla ödemi devam eden olgulara 4 hafta ara ile tekrar enjeksiyon uyguladık.

Paccola ve ark. daha önceden lazer tedavisi görmüş ve dirençli DMÖ nedeniyle 28 gözü iki gruba ayırmışlardır. Birinci gruba 1.5 mg/0.1 ml bevacizumab enjeksiyonu uygulamışlar, ikinci gruba da 4 mg TA enjeksiyonu uygulamışlar ve 4 haftalık takiplerinde enjeksiyon öncesine göre 1. ayda iki grupta da SFK'da istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptamışlardır. TA grubunda SFK'daki düşüş bevacizumab grubuna göre daha fazlaymış ve düşüş daha uzun süre devam ettiğini saptamışlardır (69). Shimura ve ark. bilateral DMÖ nedeniyle takip edilen 14 olgunun bir gözüne 1.25 mg / 0.1 ml intravitreal bevacizumab enjeksiyonu ve diğer göze de 4 mg/0.1 ml TA enjeksiyonu uygulayıp değerlendirmişler. ES 1. hafta ve 1. ayda iki grupta da SFK'da istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptamışlardır. TA grubunda 24. haftada SFK'daki düşüş bevacizumab grubuna göre daha fazla saptamışlardır (70). Lam ve ark. 52 gözde DMÖ nedeniyle intravitreal 1.25 mg/0.1 ml bevacizumabı birer ay ara ile üç doz uygulamışlar ve ES takiplerinde tüm vizitlerde SFK'da düşüş izlemişler ancak 3. ES 3. ve 4. aylarda SFK'da daha belirgin düşüş saptamışlar ve tekrar enjeksiyonlar sonrası SFK'da düşüşün daha çok olabileceğini savunmuşlardır (71). Faghihi ve ark. yapmış olduğu çalışmada 130 DMÖ tanılı olguları üç gruba ayırmışlar birinci gruba 1.25 mg/0.1 ml bevacizumab enjeksiyonu, ikinci gruba 2 mg/0.1 ml TA enjeksiyonu ve üçüncü gruba da LFK uygulamışlar. Bevacizumab enjeksiyonu yapılan olgularda 6. ve 16. haftalarda SFK'da istatistiksel olarak belirgin düşüş saptamışlar. 6. haftada TA ve bevacizumab gruplarında lazer grubuna göre SFK'da daha fazla düşüş saptamışlar, 16. haftada ise TA grubunda bevacizumab grubuna göre SFK daha fazla düşüş saptamışlardır (72). Kumar ve ark. yapmış oldukları çalışmada daha önce DMÖ nedeniyle lazer tedavisi uygulanmış ancak DMÖ'sü devam eden 20 göze 2 doz 1.25 mg/0.1 ml bevacizumab enjeksiyonu uygulamışlar ve 2. enjeksiyondan sonraki 3. ve 6. aydaki kontrollerde SFK'da enjeksiyon öncesine göre anlamlı düşüş saptamışlardır (73).

Nagasawa ve ark. yapmış oldukları çalışmada 19 olgunun 20 gözüne DMÖ nedeniyle intravitreal 1.25 mg/0.1 ml bevacizumab enjeksiyonu uygulamışlar. Enjeksiyon öncesi ortalama SFK $411 \pm 170 \mu$ idi ES 1. haftada ortalama SFK 349 ± 102 170μ idi ve ES 1. ayda ortalama SFK $380 \pm 159 \mu$ idi. Çalışmalarında enjeksiyondan sonra 1. haftada SFK'da en belirgin düşüşün olduğu ve 1. ay sonunda rekürrens geliştiğini bulmuşlardır (74). Arevalo ve ark. yapmış oldukları çok merkezli çalışmada 139 gözü iki gruba ayırmışlar 1. gruba 1.25 mg/0.1 ml ve 2. grubada 2.5 mg/0.1 ml bevacizumab enjeksiyonu uygulamışlar. 24 ay takip edilmiş olgulara ortalama 5.8 enjeksiyon tekrarı uygulanmış (1-15 enjeksiyon). Takipler boyunca olgularda SFK'da istatistiksel olarak düşüşü her iki doz grubundada saptamışlar ve iki grup arasında fark saptamamışlardır (90).

Bizim çalışmamızda DMÖ nedeniyle 1.25 mg/0.1 ml bevacizumab enjeksiyonu uygulanan olguların enjeksiyon öncesi SFK ortalamaları $464.5 \mu \pm 115.35$ idi ve 1. ES 1. ay SFK ortalamaları $332.11 \mu \pm 127.60$ idi ve EÖ 'ne göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşüş izledik($p < 0.05$). DMÖ'sü devam eden 28 göze 2. intravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapıldı ve 1 ay sonraki SFK ortalamaları $402.50 \mu \pm 124.00$ idi ve bu 1. ES 1. ay SFK ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlemedik($p > 0.05$). 2. ES DMÖ'sü devam eden 12 göze 3. intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uyguladık ve 3. ES 1. ay SFK ortalamaları $370.0 \mu \pm 142.31$ idi ve bu 2. enjeksiyon 1.ay SFK ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlemedik ($p > 0.05$). 3. enjeksiyondan sonra SFK'da düşüş izledik ancak bu anlamlı değildi. İntravitreal bevacizumabın DMÖ'de enjeksiyonu ile SFK'da düşüş beklenen sonuçtur ancak tek enjeksiyon ile yeterli düşüşün olmadığını ve tekrarlayan enjeksiyonlara ihtiyaç olduğunu gördük (77). Bu daha önceden yapılmış çalışmalar ile benzerlik göstermektedir. OKT 'de SFK'da azalma görülen olgularda GK'da artış görüldü.

Intravitreal enjeksiyonlar sonrası GİB artışı olası komplikasyonlardandır. Ciardella ve ark. DMÖ nedeniyle intravitreal TA enjeksiyonu sonrası 1. ayda % 40 oranında GİB artışını bulmuşlardır (78). Karaçorlu ve ark. DMÖ nedeniyle intravitreal TA enjeksiyonu sonrası %16 oranında GİB artışı tespit etmişlerdir (79). Jonas ve ark. TA sonrası GİB değişikliklerini inceledikleri çalışmada olguların %52'sinde GİB'nin 21 mmHg üzerine çıktığını bildirmişler (91). Şimşek ve ark. yapmış oldukları çalışmada intravitreal TA enjeksiyonu uyguladıkları olgularda %68 oranında GİB artışı tespit etmişlerdir (92).

Bizim çalışmamızda da daha önceden intravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapılan çalışmalara benzer şekilde ES hiçbir olgumuzda 20 mmHg üzerinde GİB saptanmadı. Çalışmamızda EÖ GİB ortalaması $13.11 \text{ mmHg} \pm 2.80$ idi. 1. ES 1. ay GİB ortalaması

13.31 mmHg \pm 3.22 idi, 2. ES 1. ay GİB ortalaması 13.72 mmHg \pm 3.04 idi ve 3. ES 1. ay GİB ortalaması 14.27 mmHg \pm 2.72 idi. 3. ES 1. Ay GİB'i ile 2. Enjeksiyon 1. Ay GİB'i arasında istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu görüldü. Bu artışın neye bağlı olduğunu saptayamadık. İntravitreal TA enjeksiyonu ile değerlendirdiğimizde bevacizumab enjeksiyonunun GİB artışı açısından güvenilir olduğunu düşünebiliriz.

Çalışmamızda intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası 3 gözde 1. ES ÖK'da 2 pozitif hücre izlendi, bu reaksiyon steril reaksiyon olup ilaca bağlı toksisite ve ilacın liyofilize yapısına sahip olmamasına bağlı olduğunu düşündük. Yapılmış çalışmalar bevacizumabın liyofilize yapısının olmayışının intraoküler enflamasyona yol açabileceğini bildirmişler (93). Steril ön kamara reaksiyonu gelişen olgulara tedavi olarak topikal dexametazon (maxidex oftalmik solüsyon Alcon, Pharmaceuticals Switzerland) ve lomefloxasin (okacin oftalmik solüsyon Novartis, Pharma AG, Switzerland) 6 damla/gün 1 hafta süre ile verildi. Tüm olgularda 1 hafta sonunda ön kamara reaksiyonu geriledi ve tekrar oluşmadı. Çalışmamızda enjeksiyona bağlı olarak toplam 79 enjeksiyondan 33'ünde (% 41.7) subkonjonktival hemoraji izlendi. Bu olguların tümünde subkonjonktival hemorajinin 10-15 gün arasında spontan olarak rezorbe olduğu gözlemlendi. Olgularımızda ES retina dekolmanı, ani görme azlığı, VİH gibi oküler komplikasyonlar görülmedi. Yine bevacizumaba bağlı gelişebilecek sistemik komplikasyonlardan olan serebrovasküler olaylar, geçici iskemik atak, miyokard enfarktüsü ve periferik vasküler bozukluk gibi komplikasyonlara rastlanmadı (75). Jonas ve ark. yapmış oldukları çalışmada her intravitreal bevacizumab enjeksiyonundan sonra enfeksiyöz endoftalmi oranını % 0.1 olarak bulmuşlardır (94). Mason ve ark. ise 5233 olguya intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulamışlar ve ES endoftalmi oranını % 0.019 olarak bulmuşlardır (95). Wu ve ark. yapmış oldukları çalışmada 1173 olguya intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulamışlar, 6 olguda serebrovasküler oklüzyon, 5 olguda miyokard enfarktüsü, 7 olguda bakteriyel endoftalmi ve 7 olguda traksiyonel retinal dekolman geliştiğini saptamışlardır (96). Olgulara tekrar enjeksiyon uygulamadan önce olguların serebrovasküler ve kardiovasküler açıdan problemlerinin olmadığını tespit etmenin gerekli olduğunu düşünmekteyiz. Literatürde bildirilen kesin bir enjeksiyon tekrar sayısı olmamakla birlikte tekrar enjeksiyon sayısı DMÖ'nün devam edip etmemesine ve hastanın klinik özelliğine göre ayarlanabilir. Literatürde 15 enjeksiyona kadar tekrar enjeksiyon sayısı bildirilmiştir. (90).

6. SONUÇ

Çalışmamızda DRP'ye bağlı diffüz maküla ödemi olan, daha önce grid LFK uygulanan ve DMÖ'sü devam eden olgularda intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun etkinliği değerlendirildi. Olguların EÖ ve enjeksiyonlar sonrası GK, SFK, GİB değerlendirilip karşılaştırıldı.

DMÖ nedeniyle intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun GK üzerine etkisi değerlendirildiğinde tekrarlayan enjeksiyonlardan sonra GK üzerine olumlu etkileri olduğu görüldü. Bu etkinin anti-VEGF'lerin vasküler permeabiliteyi azaltması, sızıntıda gerilemeyle maküla ödeminde azalmaya neden olması ve sonuçta GK üzerine olumlu etkileri olduğu çalışmamızda saptandı.

Intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun maküla ödeminde etkisi, vasküler geçirgenliği azaltıp ödemi geriletmesidir. Çalışmamızda da tekrarlayan enjeksiyonlar sonucu OKT ile gösterilen SFK'da tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı oranda azalma görülmesi hem fonksiyonel hem de anatomik düzelme sağlanabildiğini göstermektedir.

Çalışmamızda bevacizumab enjeksiyonu sonrası tüm enjeksiyonlardan sonra hiçbir olguda ölçülen GİB'de 20 mmHg üzerinde değildi. Ancak 2. ve 3. enjeksiyonlar sonrası GİB'de istatistiksel olarak anlamlı artış gördük bu yüzden enjeksiyonlar sonrası GİB takiplerinin yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Enjeksiyonlardan sonra 3 gözde ÖK'da inflamatuvar reaksiyon ve 33 gözde subkonjonktival hemoraji dışında enjeksiyona bağlı retinal dekolman, VİH, enjeksiyona bağlı ani görme azlığı, serebrovasküler hastalık, miyokard infarktüsü gibi komplikasyonlara rastlanmadı. Tüm olgular ES erken ve geç dönemde komplikasyonlar açısından takip edilmelidir. Nörolojik ve kardiyak hadiseleri olan olgularda enjeksiyon kararı verilirken dikkatli olunmalıdır.

Tedavi edilmeden bırakılmış kronik seyirli DMÖ'ye bağlı görsel kayıp göz önüne alındığında, intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun getirdiği fonksiyonel ve anatomik iyileşmenin güncel tedavide yerini koruyacağı düşünülebilir. Ancak intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun DMÖ tedavisinde standart tedavi yöntemi olarak kullanılması ve tedavi protokolünün belirlenmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

7. ÖZET

Giriş: Bu çalışmada DMÖ tedavisinde intravitreal bevacizumab uygulamasının, GK, GİB ve SFK olan etkileri araştırıldı.

Materyal-Metod: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde Aralık 2007-Aralık 2009 tarihleri arasında DMÖ tanısıyla takipleri bulunan ve DMÖ tedavisi için intravitreal bevacizumab (Altuzan, F.Hoffman-La Roche, Switzerland) enjeksiyonu uygulanan 35 hastanın 39 gözü çalışma kapsamına alındı. Olguların yaş ortalamaları 56.42 ± 11.25 yıl idi. Olgulara enjeksiyon öncesi GK, GİB ve OKT ile SFK bakıldı. Çekilen FA'da makülada ödem saptanan tüm hastalarda, OKT'de SFK en az 300μ ve üzerindediydi. Makülada ödem saptanan bu olgulara $1.25 \text{ mg}/0.1 \text{ ml}$ bevacizumab enjeksiyonu uygulandı ve olgular enjeksiyondan sonraki 1. ayda tekrar kontrol edilip GK, GİB ve OKT ile SFK bakıldı. SFK'sı 300μ ve üzerinde olan olgulara 2. ve 3. Enjeksiyon uygulandı.

Bulgular: Olguların EÖ, GK ortalama snellen eşelinde 0.206 ± 0.17 sıra idi ve 1. ES 1. aydaki ortalama GK 0.294 ± 0.22 idi ve istatikselsel olarak anlamlı artış izlendi ($p < 0.05$). DMÖ'sü devam eden 28 göze 1. enjeksiyondan ortalama 1 ay sonra 2. intravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapıldı, 1 ay sonraki ortalama GK 0.285 ± 0.23 sıra idi ve bu 1. ES 1. ay GK ile karşılaştırıldığında istatikselsel olarak anlamlı fark görülmedi ($p > 0.05$). 2. ES DMÖ'sü devam eden 12 göze ortalama 1 ay sonra 3. intravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapıldı, 3. ES 1.aydaki GK ortalama 0.417 ± 0.31 sıra idi ve bu 2. enjeksiyon 1. ay GK ile karşılaştırıldığında istatikselsel olarak anlamlı artış izlendi ($p < 0.05$). Enjeksiyon öncesi SFK ortalamaları $464.5 \pm 115.35 \mu$ idi ve 1. ES 1. ay SFK ortalamaları $332.11 \mu \pm 127.60$ idi ve EÖ 'ne göre karşılaştırıldığında istatikselsel olarak anlamlı düşüş izlendi ($p < 0.05$). DMÖ'sü devam eden 28 göze 2. intravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapıldı ve 1 ay sonraki SFK ortalamaları $402.50 \mu \pm 124.00$ idi ve bu 1. ES 1. ay SFK ile karşılaştırıldığında istatikselsel olarak anlamlı düşüş gözlemedik ($p > 0.05$). 2. ES DMÖ'sü devam eden 12 göze 3. intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulandı ve 3. ES 1. ay SFK ortalamaları $370.0 \mu \pm 142.31$ idi ve bu 2. enjeksiyon 1.ay SFK ile karşılaştırıldığında istatikselsel olarak anlamlı düşüş gözlenmedi ($p > 0.05$). 3. enjeksiyondan sonra SFK'da düşüş izledik ancak bu anlamlı değildi. EÖ GİB 13.11 ± 2.80

mmHg ve 1. ES GİB 13.31 ± 3.22 mmHg idi EÖ ile 1. ES 1 aydaki GİB arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p > 0.05$). 2.ES 1. Ay GİB 13.72 ± 3.04 mmHg idi ve 1. Enjeksiyon ile 2. ES GİB arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p > 0.05$). 3. ES 1. Ay GİB 14.27 ± 2.72 mmHg idi ve 2. ES GİB ile 3. ES 1. Aydaki GİB arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$). Olgularda ES ciddi komplikasyona rastlanmadı.

Sonuçlar: DRP'ye bağlı gelişen DMÖ tedavisinde intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun GK'yi arttırdığı ve SFK'ı azalttığı görüldü. Ancak tekrar enjeksiyonlara gerek olabileceği görüldü.

8. SUMMARY

Purpose: The efficacy of application of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema (DME) investigated in this study; visual acuity (VA), intraocular pressure (IOP) and central foveal thickness (CFT) were examined.

Materials and Methods: Thirty nine eyes of 35 patients who were treated with intravitreal bevacizumab (Altuzan, F.Hoffman-La Roche, Switzerland) for DME between December 2007 to December 2009 were included to the study at Dicle University Faculty of Medicine eye department. The mean age of patients was $56.42 \pm 11:25$ years. Prior to injection VA, IOP and CFT were examined. In fundus fluorescein angiography macular edema was detected and the CFT was at least 300μ at OCT (Optical Chorence Tomography) measurement, macular edema detected in these cases and $1.25 \text{ mg} / 0.1 \text{ ml}$ bevacizumab was injected, after 1 month injection patients were observed for VA, IOP. Results: Before injection of (BI), visual acuity (VA), while the average was 0.216 ± 0.17 and 1 month after injection VA was 0.294 ± 0.22 and showed a statistically significant increase ($p < 0.05$). 28 patients who DME was ongoing afford 1 month after first injection second intravitreal bevacizumab injection was performed. 1 month after second injection VA was 0.285 ± 0.23 and when compared with first injection VA was not significantly different statistically ($p > 0.05$). 12 patients who DME was ongoing afford third intravitreal bevacizumab injection was performed. 1 month after third injection VA was 0.417 ± 0.31 2 and when compared with second VA showed a statistically significant increase ($p < 0.05$). Mean CFT was $464.5 \pm 115.35 \mu$ before injection. 1 month after first injection CFT was $332.11 \mu \pm 127.60$ a statistically significant decrease was observed ($p < 0.05$). 28 patients who DME was ongoing afford 1 month after first injection second intravitreal bevacizumab injection was performed and 1 month after second injection CFT was $402.50 \mu \pm 124.00$ when compared with first injection there were no statistically significant decrease ($p > 0.05$). 12 patients who DME was ongoing afford third intravitreal bevacizumab injection was performed and 1 month after third injection CFT was $370.0 \mu \pm 142.31$ when compared with second injection there were no statistically significant decrease was observed ($p > 0.05$). After third injection CFT decreased but it was not meaningful. Before injection IOP was $13.11 \pm 2.80 \text{ mmHg}$, after 1 month first injection IOP was $13.31 \pm 3:22 \text{ mm Hg}$ when compared with first injection statistically significant

differences were not found ($p > 0.05$) . After second injection IOP was 13.72 ± 3.04 mmHg, and when compared with first injection statistically significant differences were not found ($p > 0.05$).After third injection IOP was 14.27 ± 2.72 mmHg and when compared second injection the IOP was statistically significant difference was found ($p < 0.05$). There were no serious complication after injections.

Conclusion: Intravitreal bevacizumab injection in the treatment of DME due to DRP increased visual acuity and decreased foveal thickness was seen. Even if repeated injections will be needed.

9. KAYNAKLAR

1. Atabek E. Kapadokyalı Arateus. TDC Yayınları, Celik Cilt Matb;1973;s:4-9.
2. Garber AJ. Diyabetes Mellitus “internal medicine” Editor: Stein JH Mosby-Year. Book St. Louis, Missouri. 1994;1391-92.
3. Davidson J K. Clinical Diyabetes Mellitus, Diyabetic Eye Disease. Thime Medica Publishers 1991:427-44.
4. Klein R, Klein B, Moss S, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diyabetic retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diyabetic retinopathy. Arch Ophthalmol 1994;112:1217-28.
5. Klein R, Klein B. Epidemiology of proliferative diyabetic retinopathy. Diyabetes Care 1992;15:1875-91.
6. The Diyabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diyabetic relinopathy: The second report of diyabetic retinopathy study findings. Ophthalmology 1978;85:82.
7. Ferris FL III, Patz A. Macular Edema: A complication of diyabetic retinopathy 1984;28:452-61
8. Hikichi T, Fujio N, Akiba Y, et al. Association between the short-term natural history of diyabetic macular edema and the vitreomacular relationship. Ophthalmology 1997;104:473-8
9. Klein R; et al. Diyabetes in America 2nd Edition; Chapter 14.
10. Klein R, Klein BE, Moss SE. Visual impairment in diyabetes. Ophthalmology 1984;91:1-9.
11. Photocoagulation for diyabetic macular edema. Early Treatment Diyabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diyabetic Retinopathy Study Research Group. Arch Ophthalmol 1985;103:1796-806.
12. Bresnick GH. Diyabetic maculopathy: a critical review highlighting diffuse macular edema. Ophthalmology 1983;90:1301-17.
13. Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diyabetic macular edema: long-term visual results. Ophthalmology 1991;98:1594-602.
14. Bengisu Ü. Göz Hastalıkları. Palme Yayıncılık, Ankara, 1989;s:161-166.
15. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diyabetic Retinopathy IV. Diyabetic Macular Edema. Ophthalmology 1984;91:1464-74.

16. Bayrak Y, Yanyalı A, Özman D, Karaağaç H, Nohutçu A. Risk factors for clinically significant macular edema in patients with diyabetic retinopathy. *T Klin Ophthalmology* 2003;12:133-38.
17. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. Association of ocular disease and mortality in a diyabetic population. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1487-95.
18. Bresnick GH. Diyabetic Macular Edema: a review. *Ophthalmology* 1986;93:989-97.
19. Atmaca LS, Gündüz K. Diyabetik retinopatinin tedavisi. *Oftalmoloji* 1993;2:29-46.
20. Klein BE, Moss SE, Klein R, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diyabetic Retinopathy, XIII: relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology* 1991;98:1261-5.
21. Chew EY, Klein ML, Ferris FL, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diyabetic retinopathy: ETDRS Report 22. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1079-84.
22. Miller JW and Damico DJ. Proliferative Diyabetic Retinopathy. *Principles and Practice of Ophthalmology* 1985:760-782.
23. Sunness JS. The pregnant woman's eye. *Surv Ophthalmol* 1988;32:219-38.
24. Rand LI, Krolewski AS, Ajalla LM, Warram JH, Baker RS, Maki T. Multiple factors in the prediction of risk of proliferative diyabetic retinopathy. *N Engl J Med* 1985;313:143-8.
25. Jaffe GJ, Burton TC, Khun E, et al. Progression of nonproliferative diyabetic retinopathy and visual outcome after extracapsular cataract extraction and intraocular lens implantation. *Am J of Ophthalmol* 1992;114:448-456.
26. McDonald HR, Schatz H. Macular edema following panretinal photocoagulation. *Retina* 1985;5:5-10.
27. Lopes De Faria JM, Jalkh AE, Trempe CI, Mc Meel JW. Diyabetic macular edema, Risk factors and concomitants; *Acta Ophthalmol* 1999;77(2):170-5.
28. Özkan Ş, Akar S. Diyabetik retinopati. İstanbul: Türk Oftalmoloji Derneği 2000;s:11-5.
29. Yenigün M. Diyabetik mikroanjiopati ve diyabetik makroangiopati. Her yönüyle diyabetes mellitus kitabından. Editör: Yenigün M: Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 2001;s:315-75.

30. King LG, Banskota NK. Mechanisms of diyabetic mikrovascular complications. *Joslin's Diyabetes*. Chapter 37:631-41.
31. Ishii H, Koya D, King GL. Protein kinase C activation and its role in the development of vascular complacations in diyabetes. *J Mol Med* 1998;76:21-3.
32. Brownlec M, and Cerami A. The biochemistry of the complications of diyabetes mellitus. *Annu Rev Biochem* 1981;50:385-432.
33. Unger RH, Foster DV. Diyabetes Mellitus. In: Wilson JD, Foster DV, Kronenberg HM, Larsen Pd(ed). *Williams Textbook of Endocrinology*. USA W: B: Saunders Company 1998;21:1014-24.
34. Wallow IHL, Engerman RL. Permeability and patency of retinal blood vessels in experimental diyabetes. *Invest Ophthalmolo Vis Sci* 1977;16:447-60.
35. Aiello LM: Diagnosis, management and treatment of nonproliferative diyabetic retinopathy and macular edema. _n Albert DM and Jakobiec FA. ed. *Principles and Practice of Ophthalmology*, WB. Saunders Company 1994:747-760
36. Guillermo A-U, Ariadna S-L. Diyabetik Retinopati. Agarwal S, Agarwal Athiya, Apple D J, Buratto L, Alio J L, Pandey S K, Agarwal Amar. *Textbook of Ophthalmology. Volume 4. Retina and Vitreous, Systemic Diseases, Miscellaneous*. New Delhi 2002;4:2560-80.
37. Ashton N. Studies of the retinal capillaries in relation to diyabetic and other retinopathies. *Br J Ophthalmol* 1963;47:521–38.
38. Cogan DG, Toussaint D, Kuwabara T. Retinal vascular patterns. *Arch Ophthalmol* 1961;66:100–12.
39. Begg IS, Rootman J. Clinico-pathological study of an organized plaque in exudative diyabetic maculopathy. *Can J Ophthalmol* 1976;11:197-202.
40. Sigurdsson R, Begg IS. Organised macular plaques in exudative diyabetic maculopathy. *Br J Ophthalmol* 1980;64:392-97.
41. Tso, MOM, Cunha-Vaz, JGF, Shih CY, Jones CW. A clinico-pathological study of blood-retinal barrier in experimental diyabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1979;18:169.
42. Bresnick GH, Condit R, Syrjala S, Patla M et al. Abnormalities of the foveal avascular zone in diyabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1984;103:1317-24.

43. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Report Number 1 Photocoagulation for diabetic macular edema Arch Ophthalmol 1985;103:1796-806
44. ETDRS Research Group: Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema: Relationship of treatment effect to fluorescein angiography and other retinal characteristics at baseline. ETDRS Report Number 19. Arch Ophthalmol 1995;113:1144-55.
45. Klein BE, Klein R and Moss SE. Is serum cholesterol associated with progression of diabetic retinopathy or macular edema in persons with younger onset diabetes of long duration. Am J Ophthalmol 1999;128(8):652-4.
46. Davis D, Fisher MR, Gangnon RE, et al. Risk factors for high risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: ETDRS Report 18. Invest Ophthalmol Vis. Sci 1998;39 (2):233-52.
47. Browning DJ, Zhang Z, Benfield J.M and Scott AO. The effect of patient characteristics on response to focal laser treatment for diabetic macular edema. Ophthalmology 1997;104 (3):466-72.
48. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Early photocoagulation for diabetic retinopathy: ETDRS Report No 9. Ophthalmology 1987;94:761-74.
49. Ai E. Current management of diabetic retinopathy. West J Med 1992;157:67-70.
50. Jonas JB, Sofker A. Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. Am J Ophthalmol 2001;132:425-27.
51. Cunningham ET Jr, Adamis AP, Altaweel M, et al. A phase II randomized double masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. Ophthalmology 2005;112:1747-57
52. Chun DW, Heier JS, Topping TM, Duker JS, Bankert JM. A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema. Ophthalmology 2006;113:1706-12.
53. Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. Ophthalmology 2006;113:1695.

54. Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, et al. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2006;26:999-1005.
55. Chun DW, Heier JS, Topping TM, et al. A Pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2006;113:1706-12.
56. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;21:23-31.
57. American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998;21:23-31.
58. Saatçi AO: Diyabetik Makulopatiye Medikal Tedavi. *Ret-Vit* 2004;12:267-70.
59. Penfold PL, Wen L, Madigan MC, King NJ, Provis JM. Modulation of permeability and adhesion molecule expression by human choroidal endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:3125-30.
60. Klein R, Moss S. A Comparison of the study populations in the diabetes control and complications trial and the wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Arch Intern Med* 1995;10:745-54.
61. Early Treatment Diabetic Retinopathy Research Group. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. *Ophthalmology* 1987;94:761.
62. Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema: long-term visual results. *Ophthalmology* 1991;98:1594-602.
63. Qaum T, Xu Q, Jousseaume AM, et al. VEGF-initiated blood-retinal barrier breakdown in early diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:2408-13.
64. Hideharu Funatsu, Hidetoshi Yamashita, Kumi Sakata, et al. Vitreous Levels of Vascular Endothelial Growth Factor and Intercellular Adhesion Molecule 1 Are Related to Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2005;112:806-16.
65. Dvorak HF, Harvey VS, Estrella P, Brown LF, McDonagh J, Dvorak AM. Fibrin containing gels induce angiogenesis. Implications for tumor stroma generation and wound healing. *Lab Invest* 1987;57:673-86

66. Adamis AP, Shima DT. The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. *Retina* 2005;25(2):111-8
67. Nouck M, Karakiulakis G, Perruchoud AP, et al. Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 1998;341:309-15.
68. Martin S, Spitzer, Efdal Yoeruek, Anaa Sierra and et al Comparative antiploriferative and cytotoxic profile of bevacizumab (Avastin), pegaptanib (Macugen) and ranibizumab (Lucentis) on different ocular cells. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245 (12):1837-42
69. Paccola L, Costa RA, Folgosa MS, Barbosa JC, Scott IU, Jorge R. Intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for treatment of refractory diyabetic macular oedema (IBEME study). *Br J Ophtalmol* 2008;92:76-80.
70. Shimura M, Nakazawa T, Yasuda K, Shiono T, Iida T, Sakamoto T, Nishida K, Comparative therapy evaluation of intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetone on persistent diffuse diyabetic macular edema. *Am J Ophtalmol* 2008;145:854-61.
71. Lam DS, Lai TY, Lee VY, Chan CK, Lui DT, Mohamed S, Li CL. Efficacy of 1.25 mg versus 2.5 mg intravitreal bevacizumab for diyabetic macular edema: six months results of a randomized controlled trial. *Retina* 2009;29:292-99.
72. Faghihi H, Roohipour R, Mohammadi SF, Hojat-Jalali K, Mirshahi A, Lashay A, Piri N, Faghihi Sh (2008) Intravitreal bevacizumab versus combined bevacizumab-triamcinolone versus macular laser photocoagulation in diyabetic macular edema. *Eur J Ophtalmol* 18:941-48.
73. Kumar A, Sinha S. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of diffuse diyabetic macular edema in an Indian population. *Indian J Ophtalmol* 2007;55:451-55
74. Nagsawa T, Naito T, Matsushita S, Sato H, Katome T, Shiota H. Efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for short term treatment of diyabetic macular edema *The Journal of Medicine Investigation* 2008; 86:800-5
75. Seo J, Park W, Intravitreal Bevacizumab for Treatment of Diyabetic Macular Edema. *Korean J Ophtalmol* 2009;23(1):17-22.

76. Biester S, Ziemssen F, Ulrich Bartz-Schmidt K, Gelişken F Is intravitreal bevcizumab treatment effective in diffuse diyabetic macular edeme? Graefes Arch Clin Exp Ophtalmol 2009;247:1575-77.
77. Benjamin P, Nicholson-Andrew P, Schachat Areview of clinical trials of anti-VEGF agents for diyabetic retinopathy Graefes Arch Clin Exp Ophtalmol 2009;00417:1010-315
78. Ciardella A, Klanchnik J, Schiff W, Barile G, Langton K, Chang S. Intravitreal triamcinolone for the treatment of refractory diyabetic macular edema with hard exudates: an Optical Coherence Tomography Study. Br J Ophthalmol 2004;88:1131-36.
79. Karaçorlu M, Özdemir H, Alacalı N, Mudun B, Karaçorlu S, Bürümcek E. Diffüz diyabetik maküla ödemi tedavisinde intravitreal triamsinolon. Türk Oftalmoloji Gazetesi 2003;33:488-97.
80. Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE: Histology of the Human Eye. Philadelphia: WB Saunders 1971;491-8
81. Fine BS. Yanoff M. Ocular histology. Atext and atlas Newyork: Harper&Row; 1979;p:111-24.
82. Senger DR, Conolly DT, Van de WL, et al. Purification and NH₂-terminal amino acid sequence of guinea tumor-secreted vascular permeability factor. Cancer Res 1990;50:1774-78
83. Ferrara N,Vascular endothelial growth factor :basic science and clinical progress. Endocr Rev 2004;25:581-611.
84. Benjamin LE, Golijanin D, Itin A, Pode D, Keshet E Selective ablation of immature blood vessels in established human tumors follows vascular endothelial growth factor withdrawal.J Clin Invest 1999;103:159-5 .
85. Fukumura D, Gohongi T, Kadambi A,et al.Predominant role of endothelial nitric oxide syntase in vascular growth factor induced angiogenesis and vascular permeability .Proc Natl Acad Sci USA 2001;98:2604-9.
86. Miyomato K, Khosrof S, Bursell SE, et al.Vascular endothelial growth factor (VEGF) induced retinal vascular permeability is mediated by intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1).Am J Pathol 2000;156:1733-39.
87. Ishida S, Usui T, Yamashiro K, et al.VEGF14-mediated inflammation is required for pathological, but not physiological, ischemia-induced retianl neovasculariztion.J Exp Med 2003;198:483-89.

88. Miller J, Adamis AP, Shima DT, et al. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is temporally and spatially correlated with ocular angiogenesis in a primate model. *Am J Pathol* 1994;145:574-84.
89. Kook D, Wolf A, Kreutzer T, Neubaer A, Strauss R, Ulbig M, Kampik A, Haritoglu C. Long-term effect of intravitreal bevacizumab (avastin) in patients with chronic diabetic macular edema. *Retina* 2008;28(8):1053-60.
90. Arevalo JF, Sanchez JG, Wu L, Maia M, Alezzandrini AA, Brito M, Bonafonte S, Lujan S, Diaz-Llopis M, Restrepo N, Rodriguez FJ, Udaondo-Mirete P; Pan-American Collaborative Retina Study Group. Primary intravitreal bevacizumab for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology*.2009;116(8):1488-97.
91. Jonas B, Kreisser I, Degenring R. Intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol* 2003;87:24-7.
92. Şimşek T, Soykan E, Elgin U, Tırhış H, Özkan SS, Batman A, Zilelioğlu O. İntravitreal triamsinolon asetonidin göz içi basıncına olan etkisi. *T Oft Gaz.* 2006; 36: 411-415.
93. Sophie J, Theresa A. Intraocular inflammation following intravitreal injection of bevacizumab. *Graefess Arch Clin. Exp. Ophthalmol.*2008;246:779-81.
94. Jonas JB, Spandau UH, Rensch F, Von Baltz S, Schlichtenbrede F. Infectious and noninfectious endophthalmitis after intravitreal bevacizumab. *J Ocular Pharmacol.*2007;23:240-42.
95. Mason JO, White MF, Feist RM et al. Incidence of acute onset endophthalmitis following intravitreal bevacizumab (Avastin) injection. Retina. 2008;28(4):564-7.
96. Wu L, Martinez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H et al. PanAmerican Collaborative Retina Group (PACORES). Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin(R)): Results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008; 246:81–87.