

T.C.
Sağlık Bakanlığı
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Göz Hastalıkları Kliniği

Klinik Eğitim ve İdari Sorumlusu:

Prof. Dr. Ahmet Ergin

**Diyabetik Maküla Ödeminde Pars Plana Vitrektomi
ve İntravitreal Enjeksiyon Tedavi Sonuçlarımızın
Karşılaştırılması**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. BETÜL ÖNAL GÜNAY
Tez Danışmanı: Uzm. Dr. GÜRKAN ERDOĞAN

İSTANBUL-2016

İÇİNDEKİLER

I İÇİNDEKİLER	1
II KISALTMALAR	2
III ÖNSÖZ	4
IV ÖZET	5
V ABSTRACT	6
1. GİRİŞ	7
2. GENEL BİLGİLER	11
3. MATERYAL ve METOD	40
4. BULGULAR	45
5. TARTIŞMA	70
6. SONUÇLAR	77
7. KAYNAKLAR	79

KISALTMALAR

AGE	:İleri glikasyon son ürünleri	KAMÖ	:Klinik olarak anlamlı maküla ödemi
Anti-VEGF	:anti vasküler endotelyal büyüme faktörü	KGAH	:Kalın ve gergin arka hyaloid
DAG	:Diaçilgliserol	KMÖ	:Kistoid maküla ödemi
DLM	:Dış limitan membran	LFK	:Lazer fotokoagülasyon
DM	:Diyabetes mellitus	MM5	:Macular Map 5x5 mm
DMÖ	:Diyabetik maküla ödemi	MÖ	:Maküler ödem
DNT	:Dış nükleer tabaka	MV	:Maküler volüm
DPT	:Dış pleksiform tabaka	NAD	:Nikotinamid adenin dinükleotid
DR	:Diyabetik retinopati	NADP	:Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
DRCR	: Diabetic Retinopathy Clinical Research	NPDR	:Nonproliferatif diyabetik retinopati
EİDGK	:En iyi düzeltilmiş görme keskinliği	NVD	:Optik disk neovaskülarizasyonu
ETDRS	:Diyabetik retinopati erken tedavi çalışması	NVE	:Retina Neovaskülarizasyonu
Fab	:Antijen bağlayan fragman	OGTT	: oral glikoz tolerans testi
FAZ	:Foveal avasküler zon	OKT	:Optik koherens tomografi
FDA	: Federal Drug Administration	PDR	:Proliferatif diyabetik retinopati
FFA	:Fundus floresein anjiografi	PKC	:Protein kinaz C
GHT	:Ganglion hücreleri tabakası	PPV	:Pars plana vitrektomi
GİB	:Göz içi basıncı	READ	: Ranibizumab for edema of the macula in diabetes
GK	:Görme keskinliği	ROS	:Reaktif oksijen türevleri
HbA1c	:Glikolize hemoglobin	RPE	:Retina pigment epiteli
ILM	:İç limitan membran	SFK	:Santral fovea kalınlığı
IRMA	:İntraretinal mikrovasküler anomali	SLT	:Sinir lifi tabakası
İNT	: İç nükleer tabaka	SRA	:Santral retinal arter
İPT	: İç pleksiform tabaka	SRV	:Santral retinal ven
İVB	:İntravitreal bevacizumab	TA	:Triamsinolon
İVR	:İntravitreal ranibizumab	VEGF	:Vasküler endotelyal büyüme faktörü
İVTA	:İntravitreal triamsinolon	VİH	: Vitreus içi hemoraji

$<$: Küçüktür

$>$: Büyüktür

$\leq$: Küçük ve eşittir

$\geq$: Büyük ve eşittir

μ : Mikrometre

dl: Desilitre

st: Saat

dk: Dakika

ml: Mililitre

mg: Miligram

mm: Milimetre

mm³: Milimetre küp

Δ : değişimleri ifade etmekte

ÖNSÖZ

İhtisas süremin son zamanlarında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocam Prof. Dr. Ahmet Ergin'e

Güncel uygulamaları ile ufukumuzu genişleten, klinik ve cerrahi eğitimimize büyük katkıları olan, tezimin hazırlanmasında her aşamada bana yol gösteren Başasistan Dr. Gürkan Erdoğan'a,

Bilgileri ve yaklaşımları ile örnek alacağım yetişmemde emekleri geçen Dr. Gülünay Kıray, Dr. Cihan Ünlü, Dr. Esra Kardeş, Dr. Betül İlkay Sezgin Akçay, Dr. Kansu Bozkurt ve Dr. Aydın Maçın'e

Asistanlık dönemim boyunca beraber çalıştığımız çok değerli asistan arkadaşlarıma

Benim için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan anneme ve babama, her an yanımda olduğunu bildiğim sevgili kardeşlerime,

Hayatıma anlam katan sevgili eşim Dr. Murat Günay'a tüm kalbimle teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Amaç: Diyabetik maküla ödeminde (DMÖ) pars plana vitrektomi (PPV) ve intravitreal enjeksiyon tedavilerinin, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), santral fovea kalınlık (SFK), 1 mm maküler volüm (MV), 3 mm MV ve 5 mm MV üzerine olan etkilerini karşılaştırmak.

Materyal ve Metod: Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği Retina Biriminde Ocak 2011-Ocak 2015 tarihleri arasında DMÖ nedeni ile takip olan 127 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Diyabetik maküler ödem tanısı optik koherens tomografi (OKT; RTVue-100, Optovue Inc., Fremont, CA, USA) ve fundus floressein anjiyografi yardımı ile kesinleştirildi. Pars plana vitrektomi endikasyonları, en az 3 ardışık intravitreal enjeksiyon tedavisine yanıtızlık, çoklu enjeksiyonlara ve/veya lazer tedavisine rağmen OKT' de 300µm üzerinde SFK oluşu ve EİDGK'nın tedavi sonrası aynı kalması veya azalma göstermesi idi. Çalışmada 4 grup oluşturuldu; Grup 1a: Kalın ve gergin arka hyaloid (KGAH) olan PPV uygulanan hastalar, Grup 1b: KGAH olmayan PPV uygulanan hastalar; Grup 2a: KGAH olan intravitreal enjeksiyon uygulanan hastalar ve Grup 2b: KGAH olmayan intravitreal enjeksiyon uygulanan hastalar. Hastalara ait sistemik risk faktörleri belirlendi. Tüm cerrahi işlemlerden önce ve sonra EİDGK, göz içi basıncı (GİB), SFK, 1 mm MV, 3 mm MV ve 5 mm MV gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Grup 1a' da 36 (%28,3) hasta, grup 1b' de 25 hasta (%19,7), grup 2a' da 25 hasta (%19,7) ve grup 2b' de ise 41 hasta (%32,3) mevcuttu. Tedavi öncesi ve sonrası hiçbir grupta GİB açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Her grupta cerrahi işlem sonrası EİDGK'da artış gözlemlendi ancak bu artış grup 1a ($p=0,026$), grup 1b ($p<0,001$) ve grup 2a' da ($p=0,001$) anlamlı idi. Her grupta işlem sonrası SFK ve 1mm MV'de anlamlı azalma gözlemlendi ($p<0,05$). Her grupta işlem sonrası 3 mm MV ve 5 mm MV'de azalma gözlemlense de bu azalma grup 1a, grup 1b ve grup 2b'de anlamlı idi ($p<0,05$). Postoperatif 3. ayda PPV ve intravitreal enjeksiyon olan hastalar arasında EİDGK açısından fark görülmezken ($p=0,216$), PPV olan hastalarda SFK'da anlamlı olarak daha fazla azalma gözlemlendi ($p=0,011$).

Sonuç: Çalışmadaki takip süresi sonunda DMÖ' de PPV tedavisi ile intravitreal enjeksiyon tedavilerini eşit etkinlikte olduğu görüldü. Ayrıca PPV DMÖ hastalarında intravitreal enjeksiyon tedavi ihtiyacını azaltmakta ve eşlik eden KGAH'nın uzaklaştırılması ile ileride diyabete bağlı ortaya çıkabilecek proliferatif komplikasyonları engellediği düşünülebilir.

SUMMARY

Aim: To compare the efficacy of pars plana vitrectomy (PPV) and intravitreal injection (IVI) therapy in diabetic macular edema (DME) in terms of best corrected visual acuity (BCVA), subfoveal thickness (SFT), 1 mm macular volume (MV), 3 mm MV and 5 mm MV.

Material and Methods: Medical records of 127 patients who were followed-up for DME in Umraniye Training and Research Hospital, Ophthalmology Clinic, Retina Unit between January 2011 and January 2015 were retrospectively reviewed. The diagnosis of DME was confirmed by optical coherence tomography (RTVue-100, Optovue Inc., Fremont, CA, USA) and fundus fluorescein angiography. The indications for PPV were as follows; treatment failure to at least 3 consecutive IVI and a SFT of $>300\text{ }\mu\text{m}$ and/or unchanged or decreased BCVA despite multiple IVI and/or laser treatments. Four groups were designated throughout the study; Group 1a: Patients who underwent PPV for DME with a taut posterior hyaloid (TPH), Group 1b: Patients who underwent PPV for DME without TPH, Group 2a: Patients who received IVI for DME with TPH and group 2b: Patients who received IVI for DME without TPH. The systemic risk factors for all patients were identified. The BCVA, intraocular pressure (IOP), 1 mm MV, 3 mm MV and 5 mm MV were compared before and after the surgical procedures.

Results: There were 36 (28.3%) patients in group 1a, 25 (19.7%) patients in group 1b, 25 (19.7%) patients in group 2a and 41 (32.3%) patients in group 2b. No significant differences of IOP were observed in all groups before and after the interventions ($p>0.05$). The BCVA showed an increase in all groups following PPV and IVI, but this was significant in group 1a ($p=0.026$), group 1b ($p<0.001$) and group 2a ($p=0.001$). The SFT and 1 mm MV showed a significant decrease in all groups following either PPV or IVI ($p<0.05$). The 3 mm MV and 5 mm MV showed a decrease in all groups following PPV and IVI, but this decrease was significant in group 1a, group 1b and group 2b ($p<0.05$). At postoperative 3 months, change in BCVA was similar between patients who underwent PPV and IVI ($p=0.216$), but the SFT showed significantly greater decrease in patients who underwent PPV than the patients who received IVI ($p=0.011$).

Conclusion: At the end of the follow-up, a similar treatment efficacy was observed between PPV and IVI. The PPV procedure reduced the need for multiple IVI in patients with DME. We may think that PPV can also prevent further proliferative complications of diabetes by removing a TPH.

1.GİRİŞ

Diyabetes mellitus (DM) insülin sekresyonu, insülin etkisi veya her ikisinin birden bozukluğu sonucu ortaya çıkan, kronik hiperglisemi tablosu ile seyreden bir metabolizma hastalığıdır (1). Diyabetteki kronik hiperglisemi sonucu özellikle gözler, böbrekler, sinirler, kalp ve kan damarları başta olmak üzere çeşitli organların uzun dönemde hasarı, disfonksiyonu ve yetmezliği meydana gelebilmektedir (2). Diyabete özgü klasik semptomların ve komplikasyonların varlığında hastalığın tanısı kolaylıkla konulabilir. Ancak gerçek anlamda hastalığın tanısı, bazı laboratuvar yöntemlerinin doğru bir şekilde kullanılması ve sonuçlarının değerlendirilmesine dayanmaktadır. Amerikan Diyabet Birliği ve Avrupa Diyabet Çalışma Grubu, 1998 yılında DM tanı kriterlerini yeniden revize etmiştir. Buna göre, aşağıda belirtilen üç kriterden herhangi birinin varlığında DM tanısı konulabilir, a) Diyabet semptomları ile birlikte herhangi bir anda ölçülen plazma glikoz düzeyinin 200 mg/dl olması, b) Açlık plazma glikoz değerinin (en az 8 saat hiç kalori alınmadan) >126 mg/dl olması, c) 75 gram glikoz ile yapılan oral glikoz tolerans testi (OGTT) sırasında ilk iki saat içinde glikoz değerinin > 200 mg/dl olması (3). Ayrıca uluslararası standardizasyon kurallarını sağlamak koşuluyla DM tanısı için glikolize hemoglobin (HbA1c) değerinin % 6,5 (48 mmol/mol) seviyesinde olması gerektiği belirtilmiş ve HbA1c değerinin >% 6,5, açlık plazma glukozu değerinin > 126 mg/dL olduğu durumların DM olarak kabul edilmesi gerektiği önerilmiştir (4). Tanı aşamasında HbA1C değerinin standart OGTT' ye alternatif bir tanı yöntemi olarak öngörölmüştür (3). Ancak HbA1c' nin teknik ve standardizasyonundaki eksiklikler dikkate alındığında, ülkemizde testin bu amaçla kullanılması, şu an için uygun görölmemektedir (1).

Hastalığın tedavisinde amaç, glisemik kontrolün sağlanması, akut komplikasyon gelişiminin önlenmesi, mikrovasküler ve makrovasküler kronik komplikasyon gelişim riskinin azaltılması ve sonuçta hastanın yaşam kalitesinin yükseltilmesidir (2). Hastalığa ait komplikasyonlar şu şekilde özetlenebilir; akut komplikasyonlar; hipoglisemi, ketoasidoz (5), laktik asidoz (6), bakteri/mantar enfeksiyonları ve hiperglisemik nonketotik koma (7), kronik makrovasküler komplikasyonlar; hızlanmış ateroskleroz, diyabetik ayak, koroner arter hastalığı ve impotans (8,9), kronik mikrovasküler komplikasyonlar; retinopati (10), nefropati (11) ve nöropati (12).

Tüm dünyada 20–65 arası yaş grubunda görülen önlenebilir ve / veya tedavi edilebilir en önemli körlük nedeni olan diyabetik retinopati (DR), DM' nin en önemli mikrovasküler komplikasyonlarından biridir. Genel popülasyona göre körlük riski 25 kat daha fazladır. Dünya genelinde DM mevcut olan popülasyonun yaklaşık % 25' inde DR olduğu rapor edilmiştir (13). Diyabetik retinopatinin oluşumunda ve ilerlemesinde en önemli etkenlerden biri kronik hiperglisemidir. Ayrıca HbA1c değerleri normalin üstünde olanlarda, normal olan olgulara göre DR' nin 2,5 kat yüksek oranda görüldüğü bildirilmiştir (14).

Diyabetik retinopatisi olan hastalarda en önemli ve en sık görme azalması nedeni diyabetik maküla ödemidir (DMÖ) (15). Diyabetik maküla ödeminin gelişiminde DM' nin süresi, glisemik kontrol, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, mikroalbuminüri, proteinüri, hamilelik, gibi sistemik faktörlerin yanı sıra DR' nin evresi ve arka vitre dekolmanının gelişmemiş olması gibi oküler faktörlerin etkili olduğu bildirilmiştir (16,17,18). Diyabetik maküla ödemi tanısında klinik muayenenin yanında fundus renkli fotoğrafı, fundus floressein anjiyografisi (FFA) ve optik koherens tomografi (OKT) gibi görüntüleme yöntemlerinden faydalanılır (19). Anjiyografide fokal sızıntı, diffüz sızıntı, diffüz-kistoid sızıntı veya iskemi görülebilir. Ayrıca OKT' de ödemin fokal, diffüz, kistoid yapısı, vitreomaküler ara yüzeyin durumu ve traksiyon olup olmaması değerlendirilir (20). Günümüzde DMÖ' nün tedavisi lazer fotokoagulasyon (LFK), medikal tedavi ve cerrahi tedavi olmak üzere 3 gruba

ayrılmaktadır (21). Lazer tedavisinin etki mekanizması tam bilinmemekle birlikte, bir teoriye göre lazer tedavisi; oksijen tüketen fotoreseptörlerde hasar oluşturarak etkisini göstermektedir (22). Diyabetik maküla ödeminin medikal tedavisinde karbonik anhidraz inhibitörleri, nonsteroid antienflamatuarlar (siklooksijenaz inhibitörleri), intravitreal kortikosteroidler ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF- vascular endothelial growth factor) inhibitörleri (anti-VEGF ajanlar) kullanılmaktadır. İntravitreal anti-VEGF ilaçlar, DMÖ' de vasküler geçirgenliği azaltarak etkili olmaktadır. Bu grup ilaçlar intravitreal enjeksiyon olarak uygulanmaktadır; başlıca dört ilaç bulunmaktadır: pegaptanib, ranibizumab, bevacizumab ve aflibercept (23,24).

Diyabetik maküla ödemi nedeni ile uygulanan intravitreal anti-VEGF tedavi ile başarılı görsel ve anatomik sonuçlar elde edilmiştir (25,26,27). Ancak tedaviye yanıtızsızlık %10-%23 arasında gözlenmektedir (28,29). Ayrıca intravitreal anti-VEGF tedavisi olan dirençli DMÖ olgularında, tedavi edici ajanın etkisi uzun olmamakta, ilave enjeksiyonlar gerekmekte ve belli oranda mali yük ortaya çıkmaktadır (28,29). Bunlara ilaveten, tedaviye yanıt alınamayan olgularda, intravitreal olarak uygulanan ajanın başka bir intravitreal ajan ile değiştirilmesi gereği çalışmalarda belirtilmiştir. Örneğin, uzun süredir intravitreal bevacizumab ve/veya ranibizumab tedavisi olup, görsel ve anatomik olarak başarı sağlanamayan DMÖ olgularında intravitreal aflibercept uygulamasının anatomik sonuçlara olumlu etki gösterdiği bildirilmiştir (30,31).

Diyabetik maküla ödemi patogeneğinde vitreoretinal ara yüzeydeki traksiyonel güçlerin önemli rol oynadığı bildirilmiştir (32). Ayrıca diyabetik maküla ödemi gelişiminde kalın ve gergin arka hyaloid (KGAH) varlığının rol oynayabileceği ancak bazı olgularda KGAH' nin DMÖ' ye neden teşkil etmeyerek sadece kliniğe eşlik eden patoloji olarak ortaya çıkabileceği belirtilmiştir (32). Diyabetik maküla ödeminin cerrahi tedavisinde pars plana vitrektomi (PPV) ile vitreomaküler yüzeydeki traksiyonel güçlerin serbestleştirilmesinin,

ödemi ve görme derecesini düzelttiği ilk olarak 1992 yılında, Lewis ve ark. (33) tarafından bildirilmiştir. Ayrıca KGAH' nin cerrahi olarak tamamen uzaklaştırılmasının tanjansiyel traksiyon güçlerini ortadan kaldıracağı ve retina oksijenasyonunu artırarak DMÖ iyileşmesine olumlu katkı yapacağı vurgulanmıştır (34). Vitrektomi sırasında internal limitan membran (ILM) soyulmasının da DMÖ' yü iyileştirdiği bazı yazarlar tarafından bildirilmiştir (35,36). İnternal limitan membran soyulmasının dirençli DMÖ tedavisindeki etkisi tam olarak bilinmemektedir. Ancak ILM varlığının retinal ara yüzeyde protein ve kolloid birikimine yol açarak dirençli DMÖ'ye neden olabileceği vurgulanmıştır (37). Buna ilave olarak, ILM soyulması ile iskelet görevi gören rezidüel vitreus korteksi ve proliferatif hücreler tamamı ile uzaklaştırılarak postoperatif epiretinal membran oluşum riski azaltılmaktadır (37,38). Tüm bunlara karşın, bazı yazarlar DMÖ'nün cerrahi tedavisinde ILM soyulmasının görsel prognoza bir etkisinin olmadığını bildirmiştir (39). Diyabetik maküler ödem tedavisinde PPV primer tedavi olmayıp, konvansiyonel tedavilere yanıtız klinik veya subklinik traksiyonel komponenti olan hastalara uygulanması önerilir (32).

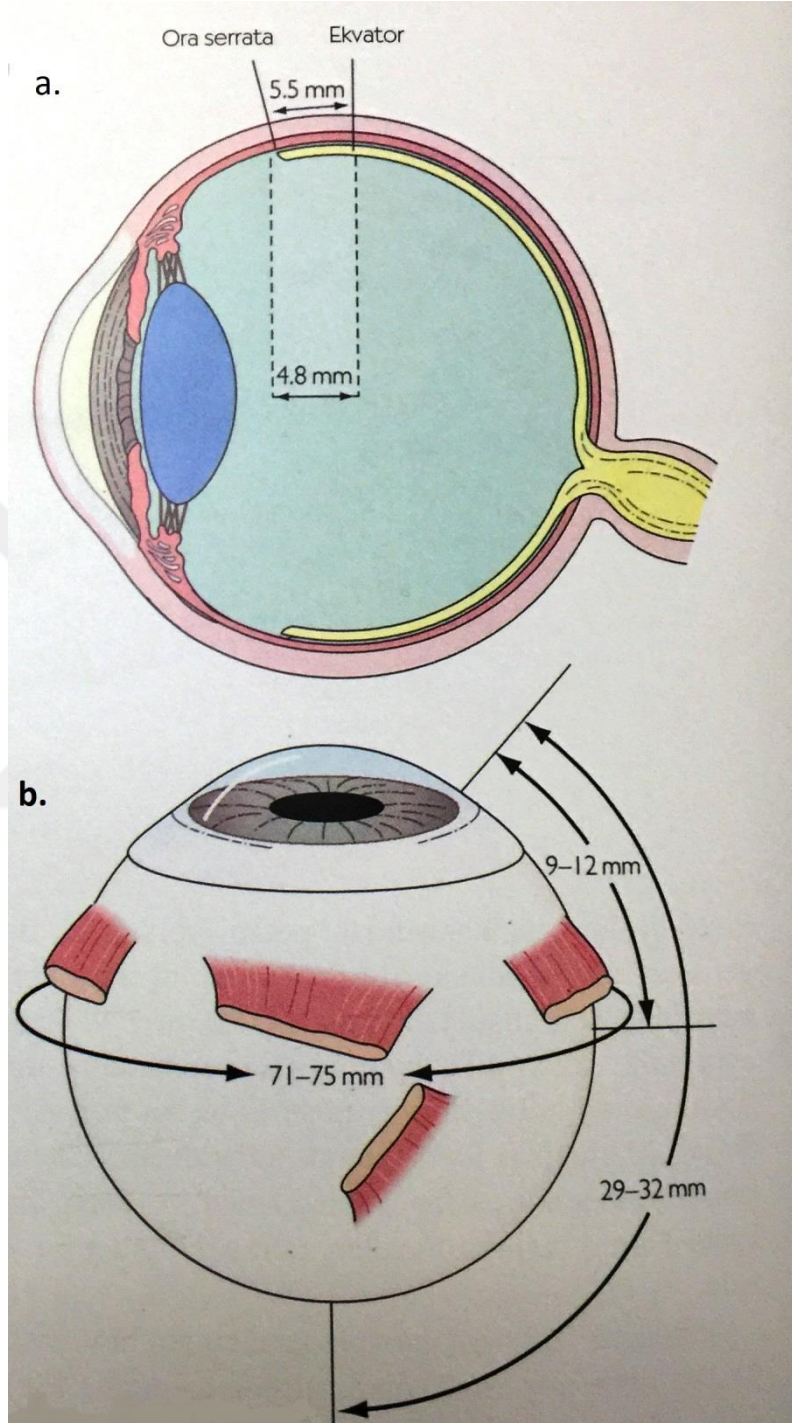
Mevcut çalışmamızda, 2011-2015 yılları arasında Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği Retina Biriminde, PPV veya intravitreal enjeksiyon tedavisi olmuş KGAH' lı veya KGAH' sız DMÖ hastalarının klinik bulguları ve tedavi sonuçları geriye dönük olarak değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 RETİNA

Retina gözün en iç tabakası olup nöroektodermden köken alır. Dışta retina pigment epiteli (RPE), içte nörosensoryel retina olmak üzere retinanın iki katmanı mevcuttur. Bu iki katmanın arasında “subretinal alan” olarak adlandırılan potansiyel bir boşluk bulunmaktadır. Nörosensoryel retina ve RPE arasında peripapiller bölge ve ora serrata dışında anatomik bir bağlantı yoktur. RPE ile nörosensoryal retinanın adezyonu ile ilgili bilgilerimiz hala yetersiz, fakat kanıtlar bu adezyonun anatomik, fiziksel ve metabolik faktörlere bağlı olduğunu ileri sürmektedir. Patolojik durumlarda bu iki tabaka birbirinden ayrılır ve retina dekolmanına yol açabilir. Retina bölgelerinin adlandırılması tartışmalıdır. Klinisyenler damar arkları arasındaki 6 mm’lik alanı arka kutup olarak tanımlarken, anatomistler bu alandan area sentralis olarak bahseder. Klinik maküla veya anatomik fovea 1,5 mm çapındaki merkezi dairesel alandır. Foveanın merkezi optik disk kenarının 3,4 mm temporalinde ve optik sinir başı merkezinin 0,8 mm aşağısındadır. Erişkin globu ortalama aksiyel uzunluğu 24 mm olan hafifçe asimetrik bir küredir. Vertikal ve horizontal yarıçapları sırasıyla 23 mm ve 23,5 mm olacak şekilde daha küçüktür. Korneanın eğrilik yarıçapı (8 mm) skleraninkiyile (12 mm) karşılaştırıldığında daha diktir. Ora serratada retina ile birleşen pars plana 4-4,5 mm genişliğine sahiptir. Globun anatomik ekvatoru ora serrattanın düz çizgi olarak yaklaşık 4.8 mm, sklera dış yüzeyinde ip uzunluğu olarak 5,5 mm gerisindedir (Şekil 1a). Ortalama bir erişkin göz küresinin ekvatordaki çevresi 74 mm’dir. Limbustan ekvatora skleral yay mesafesi 9-12 mm, limbustan arka kutba olan mesafe 29-32 mm’dir (Şekil 1b) (40). Retina periferde ince olup arka kutba doğru kalınlaşır. Retina, ora serratada 0.1 mm, ekvatorunda 0.2 mm ve optik sinir yakınında 0.56 mm kalınlıktadır. İç retina yüzeyi vitreus yüzeyi ile temastadır. Arkada sinir lifi tabakası

hariç bütün retina tabakaları optik sinir başında sonlanır. Periferde sensoryel retina ora serrataya uzanır ve pars plana non-pigmente siliyer epiteli ile devam eder.



Şekil 1. (a).Anatomik ekvator ora serratanın dikey olarak 4,8 mm, sklera dış yüzeyi boyunca ip uzunluğu olarak 5,5 mm gerisinde yerleşmiştir. **(b).** Anatomik ekvator limbustan 9-12 mm uzakta, arka kutup limbustan 29-32 mm uzakta yerleşmiştir.

Retina histolojik olarak 10 tabakadan meydana gelmiştir (Şekil 2). İçten dışa doğru bu tabakalar şu şekildedir;

1-İnternal limitan membran (ILM)

2-Sinir lifleri tabakası (SLT)

3-Ganglion hücreleri tabakası (GHT)

4-İç pleksiform tabaka (İPT)

5-İç nükleer tabaka (İNT)

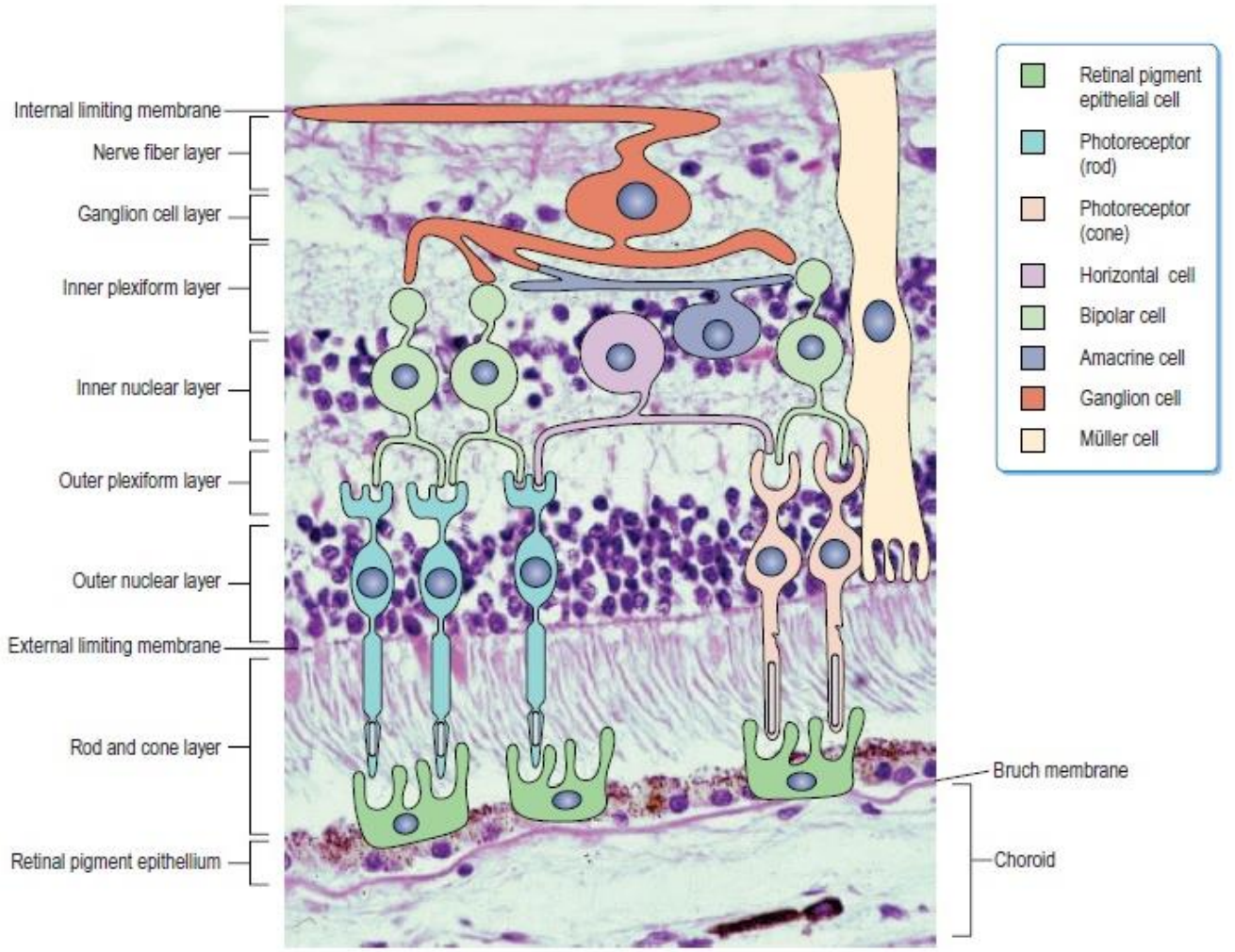
6-Dış pleksiform tabaka (DPT)

7-Dış nükleer tabaka (DNT)

8-Dış limitan membran (DLM)

9-Koni ve basiller

10-Retina pigment epiteli (RPE)



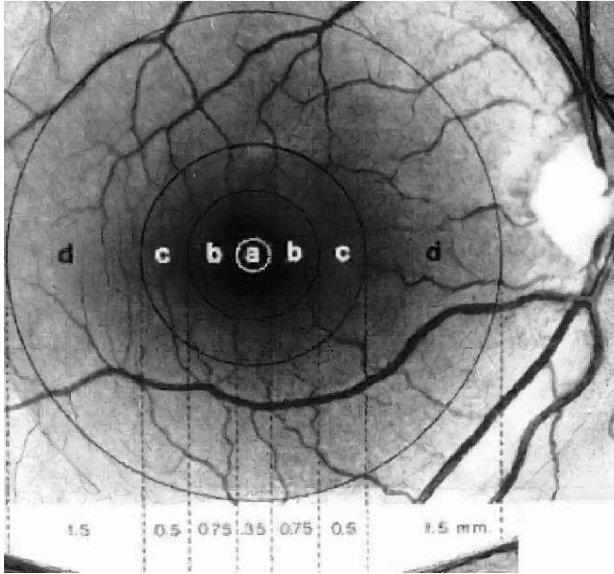
Şekil 2. Retinanın tabakaları ve içerikleri

Duyusal retinada 3 adet nükleer ve 3 adet fibriler tabaka bulunmaktadır. Nükleer tabakalar; fotoreseptörlerin nükleuslarını içeren dış nükleer tabaka (DNT), bipolar, horizontal, Amakrin ve Müller hücrelerinin nükleuslarını içeren iç nükleer tabaka (İNT), ganglion hücrelerinin nükleuslarını içeren ganglion hücreleri tabakasıdır (GHT). Fibriler tabakalar; kon ve rodların, bipolar ve horizontal hücrelerle sinaps yaptığı dış pleksiform tabaka (DPT), bipolar, amakrin ve ganglion hücrelerinin sinaps yaptığı iç pleksiform tabaka (İPT), ganglion hücrelerinin aksonlarının oluşturduğu sinir lifleri tabakasıdır (SLT). İnternal limitan membran (ILM), Müller hücrelerinin ayaksı çıkıntıları (foot plate) tarafından oluşturulan bir çeşit bazal membrandır. Kalınlığı değişken olup, optik disk yüzeyi, fovea yüzeyi, damarların üzerinde ve

vitreus tabanında incedir. Bu noktalarda vitreusa bakan yüzü düz, sinir liflerine bakan kısmı pürüzlü olup vitreusa olan adezyonu sıkıdır.

2.1.1 Santral Retina (Maküla)

Santral retina ya da maküla histolojik açıdan GHT' de en az iki nükleus tabakası içeren bölge şeklinde tanımlanır. Santral alanın periferik alandan farkı, bu bölgede GHT' nın birkaç katlı olmasıdır. Makülanın çapı yaklaşık olarak 5.5 mm dir. Makülanın sarı rengi, diyetteki karotenoidlerden türeyen, iki ksantofil pigmenti, lütein ve zeaksantine bağlıdır. Bu pigmentler antioksidandır ve fragil yapılı fotoreseptör dış segmentlerini, fotooksidasyondan ve fototoksik kısa dalgaboylu ışığın emiliminden korudukları düşünülmektedir. Mavi ışığın bu pigmentler tarafından emilimi ayrıca maküladaki kromatik aberasyonları da azaltmaktadır (41).



Şekil 3. Maküla anatomisi. (a) foveola, (b) fovea, (c) parafovea, (d) perifovea

2.1.1.a Fovea

Fovea, santral retinanın iç yüzünde hafif bir çöküklük şeklinde olan yaklaşık 1,5 mm çaplı alandır. Fovea, optik sinir başı merkezinin 4,0 mm temporalinde ve 0,8 mm aşağısında

yer alır. Foveanın derinliği ortalama 0,25 mm'dir. Foveada ikinci ve üçüncü nöronların kenara doğru itilmesine bağlı olarak 22 derecelik bir çukurluk oluşur. Foveada SLT, GHT ve İPT tabakaları yoktur. Foveal çukurluğun merkezindeki fotoreseptör katmanında sadece koniler bulunmaktadır ve bu hücreler yüksek görme keskinliği için özelleşmişlerdir. Fotoreseptör aksonları merkezi 100 mikrometrelilik alan dışına çıkmadıkça bipolar hücrelerle sinaps yapmaz. Bu anatomik özelliklerden dolayı ışık saçılımı en aza indirgenmiştir. Rodlar uzun ve ince dış segmentleri ile foveal duvarın eğiminde bulunurlar. Fovea santralindeki rodların olmadığı saha 350-600 mikron çapındadır.

2.1.1.b Foveola

Foveola, foveanın merkezinde olup yaklaşık 0,35 çaplı alandır. Foveolada, bazal lamina kalınlığı azalmıştır. Foveola, yalnızca uzamış ve farklılaşmış koniler, Müller hücreleri ve diğer glial hücrelerden oluşur (mm² de 38500 koni). Bu bölgedeki konilerin şekli rodlara benzerken histolojik olarak ekstramaküler konularla benzerdir. Umbo, fovea merkezinde oftalmoskopik olarak görülebilen foveolar reflidir. Burası retinanın en ince olduğu yerdir (0,13 mm). Foveal avasküler zon (FAZ) retinal damarlarının bulunmadığı yaklaşık 0.5-0.6 mm çaplı alandır. Foveolada 1. ve 2. nöronlar kenara itildiğinden DPT' deki lifler İNT' yi oluşturan hücrelerin uzantıları ile sinaps yapmadan önce ILM' ye paralel seyrederler. Sonuç olarak bu bölgede DPT'ye ait hücresel uzantıların horizontal seyri ile Henle tabakası oluşur.

2.1.1.c Parafovea

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 düzenlidir. 4-6 tabaka ganglion hücresi, 7-11 tabaka bipolar hücre içerir. Hücreler bu bölgenin periferinde sayı bakımından azalma gösterir.

2.1.1.d Perifovea

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

2.1.2 Periferik retina

Periferik retina ora serrataya yaklaştıkça inceliklenir ve pars plana nonpigmente epitel ile devam eder. Ora serrata temporalde 2.1 mm, nazalde 0.7-0.8 mm genişliğindedir. Ora serrata nazalde, temporal kadran ile karşılaştırıldığında daha öndedir. Nazal ora, limbusun 6 mm arkasında, temporal ora ise limbusun 7 mm arkasındadır. Rektus kaslarının yapışma yerleri ora serrata yakınındadır. Yalnızca üst rektus kasının yapışma yeri limbusun 7,7 mm gerisinde olup sıklıkla ora serrata arkasında kalır.

2.2 VİTREUS

Vitreus lens, arka kamara, siliyer cisim ve retina arasında yerleşen gözün en büyük hacimli iç yapısal elemanıdır. Erişkinde ortalama 4 mm³ olup göz küresi hacminin % 80' lik kısmını oluşturur ve ağırlığı 4 gr kadardır. Refraktif indeksi 1.334' tür. Vitreus ile retina arasındaki bağlantılar vitreus tabanı ve optik sinir başında oldukça güçlüdür. Ayrıca lensin gerisindeki hyaloid fossa periferinde, pars plana siliyer epitel yüzeyinde, retina damarları ve maküla düzleminde daha zayıf bağlantılar gözlenir. Vitreus iki kısımda incelenebilir, kortikal vitreus ve santral vitreus.

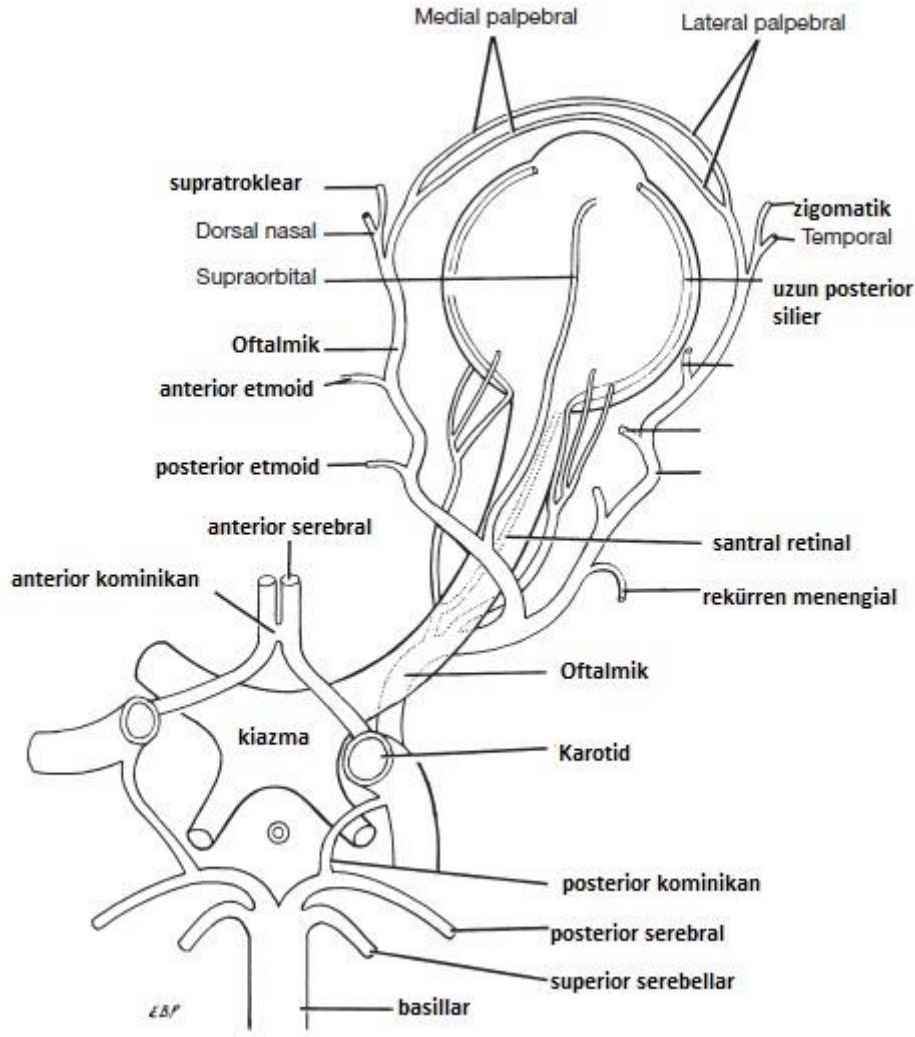
Kortikal vitreus: Vitreusun lense ve retinaya komsu olan dış bölgesidir. Vitreus korteksi yaklaşık 100 µm kalınlıktadır. Önde bir çöküntü yapar ve lentikuler fossa denilen bu bölgeye lens oturur. Kortikal vitreus bu bölgede yoğunlaşarak ön hyaloid membran adını alır ve özellikle de gençlerde lens arka kapsülüne sıkı bir yapışıklık gösterir (Weigert ligamanı). Vitreusun ora serrata hemen arkasındaki periferik retina ve hemen önünde pars plana epiteline olan ve yaşam boyu süren sıkı yapışıklık bölgesine de *vitreus tabanı* denir. Vitreus tabanında da kortikal vitreus yoğun kollajen fibriller içermektedir. Bir diğer sıkı yapışıklık bölgesi optik

disk kenarlarıdır. Ancak lens arka kapsülü ile oluşan sıkı yapışıklıklar gibi bunlar da zamanla gevşemektedir. Sağlıklı bir gözde kortikal vitreus tüm retina ile temas halinde olup, dağınık kollajen filamanlarla ILM' ye tutunmuştur. Bu bağlantılar da bazen sıkı olup retina deliklerine (santral retina ve ekvator da) sebep olabilir. Kortikal vitreusta hiyalosit denen fagositik hücreler de vardır.

Santral vitreus: Vitreusun merkezi kısmı daha az yoğun bir yapı olup, daha az kollajen fibril içerir. Fetal hayatta lensten optik sinir başına doğru uzanan hyaloid kanal (Cloquet kanalı) içindeki hyaloid arter doğumdan hemen sonra kaybolur. Kanal ise yaşam boyu devam eder. Bazen arterin de güdük bir uç kısmı lens arka yüzüne yapışık olarak vitreusta dalgalanır. Bu yapışma noktası (Mittendorf lekesi) oftalmoskopta muayenede siyah bir leke olarak izlenir.

2.3 RETİNA KAN DOLAŞIMI

Gözün arteriyel beslenmesi internal karotid arterin ilk dalı olan oftalmik arter tarafından sağlanır. Oftalmik arterden çıkan santral retinal arter, retinanın iç 2/3'ündeki tabakaları besler. Retinanın dış 1/3'ü ise (RPE ve fotoreseptörler) koroidden diffüzyon yolu ile beslenir. Oftalmik arterin santral retinal arterden sonraki dalları olan kısa ve uzun arka siliyer arterler optik sinir etrafından global girerler. Posterior koriokapillaris kısa arka siliyer arterlerden, anterior koriokapillaris ise uzun arka siliyer arterlerden ve ön siliyer arterlerden beslenir (Şekil 4). Retinanın venöz drenajı santral retinal ven ile 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.



Şekil 4. Orbitanın arteryel beslenmesi

Retinanın nörosensöriyel katı santral retinal arterden (SRA) ve varsa siliyoretinal arterden beslenir. Oftalmik arterin dalı olan SRA, optik diskten 1 cm uzaklıkta optik sinir içine girer. Disk merkezinde ilk önce alt ve üst, sonra da temporal ve nazal dallara ayrılarak retinaya yayılır. Retina yüzeyinde sinir lifleri ve ILM katında seyrederek. Santral retinal arter dallanmaları ikiye ayrılma şeklinde olur. Perifere doğru arterler, arteriyol ve kapillerlere dönüşürler. Siliyoretinal arter ise; koroidden gelen, disk çevresindeki Zinn arter çemberinden kaynaklanır. Diskin temporal kenarından çıkarak maküla bölgesini sular. Fundus fluorescein

anjiyografide, retina arterlerinden önce, koroid ile beraber boyanır. Siliyoretinal arter, olguların ancak % 6- 20'sinde bulunur.

Ora serratada venler, arterlere göre daha periferik kadar giderler. Ekvatordan itibaren arterlerle birlikte seyrederler ve optik diskte toplanarak santral retinal veni (SRV) oluştururlar. Arter ve venler sık sık çaprazlaşırlar. SRV, oftalmik vene, sonra da kavernoöz sinüse dökülür. Venlerin çapı arterlere göre daha geniştir. Normalde arter çapının ven çapına oranı 2/3'tür.

Retina arteriollerini ile venülleri arasında kapillerler bulunur. Koriyokapillerlerin duvarlarında geniş pencereler bulunmasına ve geçirgen olmalarına karşın, retina kapillerlerinin duvarları sızdırmazdır. Retina pigment epiteli dış kan-retina bariyerini, retina kapillerleri de iç kan-retina bariyerini oluşturur. Kapillerlerin bazal zarının içinde, birbirlerine zonula okludenslerle sıkıca yapışık endotel hücreleri, duvarlarında da kasılmalarını sağlayan çizgisiz kas lifleri, perisitler vardır. Normalde perisit hücresi ve endotel hücresi oranı birbirine eşittir. Retina kapillerleri yüzeysel ve derin olmak üzere iki ağ şeklindedirler. Yüzeysel kapillerler; retinanın sinir lifleri katındadırlar. Derin kapillerler ise; iç nükleer ve dış pleksiform katların birleşme yerindedirler. Derin kapillerler, yüzeysel kapillerlerden kaynaklanırlar ve onlara, dikine gelen kapillerlerle bağlıdırlar. Dış pleksiform tabaka, retina kapillerleriyle beslenen bölge ile koroidden beslenen katlar arasındadır.

2.4 DİYABETİK RETİNOPATİ

2.4.1 Epidemiyoloji

Diyabetes mellitus, genetik ve immün yapının neden olduğu, beta hücrelerinden salgılanan insülin hormonunun yokluğu, azlığı veya etkin olmaması sonucu, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında bozukluklara yol açan, vücudun tüm sistemlerinde komplikasyonlara yol açabilen kronik bir metabolik hastalıktır (42). Dünya Sağlık Örgütü, tüm dünya üzerinde yaklaşık olarak 170 milyon DM hastası olduğunu bildirmiştir. Buna ilave

olarak, 2030 yılında beklenen diyabetik hasta sayısının 360 milyon olacağını tahmin etmektedir (43). Tüm dünya genelinde en yüksek DM insidansı olan ülkeler arasında sırası ile Hindistan, Çin ve Amerika Birleşik Devletleri bulunmaktadır. Amerikan Diyabet Birliği yaptığı çalışmada diyabetten etkilenen nüfus sayısının yaklaşık 17 milyon (% 8) olduğunu belirtmiştir (44).

Diyabetes mellitus'a bağlı ortaya çıkan ve körlüğe en sık neden olan komplikasyon DR' dir. Tüm dünyada 20-65 yaş arası görülen önlenabilir en önemli körlük nedenlerinden biridir. Tüm dünyada yaklaşık % 1.5-2 oranında DM mevcut olup, bu nüfusun yaklaşık % 25'inde DR vardır. Diyabetik retinopati insidansı zamanla artar ve sonuçta diyabetik hastaların % 90'ından fazlasında hayatın herhangi bir döneminde DR gelişir (45). Diyabetin süresi arttıkça DR prevalansı da artmaktadır. Beş yıldan daha az süre ile tip 1 DM' ye sahip hastalarda DR prevalansı % 17 iken bu oran 15 yıl ve daha fazla diyabetli hastalarda % 97.5' lere varmaktadır. Tip 2 DM olan hastalarda ise insülin kullanan grupta DR prevalansı 15 yıldan sonra % 80' lerin üzerine çıkmaktadır (46).

Kronik hiperglisemi, retinopati oluşumunda ve progresyonunda önemli etkenlerden biridir. Glikolize hemoglobin (HbA1c) değerleri yüksek olanlarda DR daha şiddetli seyretmektedir. Yapılan bir çalışmada HbA1c seviyesinde %1' lik azalmanın DR oluşumunu %35 azalttığı gösterilmiştir (47).

Yapılan çalışmalar cinsiyetin diyabetik retinopati gelişimi üzerinde rolü olmadığını belirtmiştir. Bunun yanında hipertansiyon, DR gelişme riskini arttıran bir başka faktördür. Buna ilave olarak, diyabetik nefropati; kan basıncı ve fibrinojen düzeylerini yükselterek, lipoprotein profilini değiştirip proliferatif DR gelişme riskini artırır.

Travma ve enflamatuvar hastalıklar nedeniyle korioretinal skar saptanan hastalarda DR gelişiminin ve şiddetinin az oranda olduğu gösterilmiştir. Buna neden olarak ise retinal

metabolik ihtiyaçların, özellikle de oksijen ihtiyaının azalması sonucu vazoproliferatif faktör salınımının azalması ne sürülen hipotezdir.

2.4.2 Patogenez

Diyabetik retinopati gelişimindeki asıl mekanizma uzun süreli hiperglisemiye bağlı toksisitedir. Diyabetik retinopati esas olarak bir mikroanjyopatidir. Patogenezde olan iki temel değişiklik, vasküler permeabilitenin artması ve mikrovasküler oklzyondur. Vasküler permeabilite artışı lokal veya yaygın ödeme, mikrovasküler oklüzyon ise retinal iskemiyeye, daha ileri dönemde neovasklarizasyonlara neden olur. Bu değişikliklerin yaygınlığı ve ağırlığı retinopatinin evresini belirler.

Mikrovasküler kontraktıl hücrelerin (perisitler) kaybı diyabetik retinopatinin en erken ve özgül bulgusudur. Endotel hücre proliferasyonuna ve diyabetik retinopatinin en erken bulgusu olan mikroanevrizmalara yol açar. Sonrasında gelişen hemodinamik ve vasküler otoreğlasyondaki değişiklikler venöz dilatasyon ve venöz boncuklanmalar, intraretinal mikrovasküler anormallikler (IRMA) DR'deki karakteristik bulgulardır. Kapiller bazal membran kalınlaşması ve ekstraselüler matriks komponentlerinin depolanması da anormal retina hemodinamiğinin gelişiminde rol oynar.

Endotelyal hücreler kan-retina bariyerinin korunmasından sorumludur. Bu hücrelerde oluşabilecek bir hasar vasküler geçirgenlikte artışa sebep olur ve intraretinal hemorajiler ve sert eksüdalar ortaya çıkar. Diyabete bağlı maküla ödeminin erken safhalarında i kan-retina bariyeri zarar görür ve makülada ekstraselüler sıvı birikir. Vasküler hasar arttıkça retina kan akımının bozulmasıyla değişik derecelerde retina iskemisi oluşur. Bu süreçte artmış retinal lökostaz, trombositler ve eritrositler de yer alır. Kapiller oklüzyon sonucu gelişen retina iskemisi VEGF gibi anjiojenik faktörler aracılığı ile neovaskülarizasyonu indükler.

Neovaskularizasyonlar ileride VİH'e sebep olabilir. Daha ileri safhada ortaya çıkan fibrozis traksiyonel retina dekolmanına neden olabilir (48).

Çok sayıda hematolojik ve biyokimyasal parametre bozukluğu DR şiddeti ile korelasyon gösterir. Bu bozukluklar şöyle sayılabilir, artmış trombosit adhezyonu, artmış eritrosit agregasyonu, anormal serum lipid düzeyleri, defektif fibrinolizis, anormal büyüme hormon seviyeleri, VEGF upregülasyonu ve kan vizkositesinde anormal değişiklikler. Ayrıca mevcut bilgiler varlığında, retinopati gelişiminde rolü olan metabolik yollardan başlıcaları, polyol yolu aktivasyonu, ileri glikasyon son ürünleri (Advanced Glycation Endproducts, AGE) üretimi, oksidatif stresin artması, protein kinaz C (PKC)-beta aktivasyonudur.

Polyol (aldoz redüktaz) yolu: İntraselüler glukoz konsantrasyonu hiperglisemik seviyelere ulaştığında bu yol aktive olur. Aldoz redüktaz enzimi nikotinamid adenin dinükleotid fosfatı (NADPH) kullanarak glukozu sorbitole redükte eder. Sorbitol ise sorbitol dehidrogenaz enzimi aracılığı ile früktoza okside olur. Bu reaksiyonda NAD^+ kofaktör olarak yer alır. İntraselüler sorbitol birikimi ozmotik vasküler hasara yol açar. Buna ilave olarak NADH/NAD oranındaki artış enzim aktivitelerini etkileyerek komplikasyonların gelişiminde rol oynar (49).

AGE üretimi: Glukozun, proteinlerin amino grupları ile nonenzimatik glikasyonu ürünlerine genel olarak AGE denir. İleri glikasyon son ürünleri proteinlerin yapısını ve fonksiyonlarını bozar. İleri glikasyon son ürünleri transmembran reseptörlere bağlanarak hücre sinyalizasyonunda değişiklikler yoluyla hücre fonksiyonunda farklılıklara yol açarlar (50).

Oksidatif stres: Diyabete bağlı komplikasyonların ortaya çıkmasında suçlanan bir diğer mekanizma reaktif oksijen türevleridir (Reactive Oxygen Species, ROS). Diyabet'te ROS oluşumuna glukoz oto-oksidasyonu, polyol yolunun aşırı aktivasyonu, protein glikasyonunda

artıŖa neden olabilir. Reaktif oksijen turevleri, aldoz redüktazı ve PKC' yi aktive eder ve AGE üretimini arttırabilir (51).

Protein kinaz C aktivasyonu: Hiperglisemiye maruz kalan vasküler dokuda PKC aktivitesi ve PKC aktivatörü olan diaçilgliserol (DAG) seviyesinin arttığını göstermektedir. Diyabet'te GLUT-1 taşıyıcıları ile vasküler hücelere taşınan aşırı glukozun çoğu glikoliz ile metabolize olur. Glikolizdeki artış DAG sentezini arttırır. DAG ise PKC' nin özellikle de PKC- β izoformunun endojen başlıca aktivatörüdür. Glukozla indüklenmiş PKC aktivasyonu mitojenle aktive kinaz stimulasyonu yolu ile indirek olarak, fibronektin, tip 4 kollajen, nitrik oksit sentaz gibi proteinleri kodlayarak direkt olarak gen ekspresyonunu düzenlerler (52).

Sonuç olarak, DAG ve PKC, vasküler permeabilitede artış, endotelyal hücre aktivasyonu, kan akımı, lökosit adezyonu ve büyüme faktörleri sinyalizasyonu gibi olayları olumsuz etkilerler. Aşırı PKC aktivasyonu mikrovasküler iskemi, permeabilite artışı ve anjiyonez üçlünün temelinde yer alır.

Diyabetik retinopatide meydana gelen anjiyonezde, anjiyonek büyüme faktörlerinin rolü iyi bilinmektedir. Vasküler endotelyal growth faktör retinal anjiyonezde anahtar rolü olan bir medyatördür. Retinal iskemiye cevap olarak VEGF stimule olur. İnsan VEGF yapısının en az 4 adet yapısal izoformu mevcuttur. Bunlar, VEGF 121, VEGF 165, VEGF 189 ve VEGF 206 dır. Bunlardan VEGF 165 en güçlü biyoaktiviteye sahip olandır. Vasküler endotelyal growth faktör endotel proliferasyonunu ve vasküler permeabiliteyi düzenler. Nondiyabetik kişiler ile karşılaştırıldığında DM mevcut olan kişilerde aköz ve vitreusta VEGF seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (53). Anjiyoneziste önemli olan bir diğerk faktör heparin bağlayan fibroblast büyüme faktörüdür. Bu faktörlerin endotelyal hücre bazal laminalarının yapısına katılıp etki gösterdiği saptanmıştır. Bununla birlikte hücre hasarıyla birlikte ekstraselüler alana yayılarak onarım sürecine de katkıda bulunabilirler. Fibroblast büyüme

faktörünün, lens kapsülü, retinal iç limitan membran, desement membranı ve vasküler endotelin basal membranına bağlandığı gösterilmiştir. Ayrıca endotelial hücrelere de yüksek bir afinite ile bağlanmaktadır (54).

2.4.3 Sınıflandırma

Diyabetik retinopati, erken evre olan nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR) ve daha ileri evre olan proliferatif diyabetik retinopati (PDR) olarak sınıflandırılır. Proliferatif evre diyabetik iskeminin yol açtığı neovaskülarizasyonlar sonucu meydana gelir. Hastalık hafif evrelerden şiddetli evrelere doğru ilerlemesi adım adım gerçekleşir. Progresyon hızı hastadan hastaya değişiklik göstermektedir. Diyabetik maküla ödemi, hem NPDR hem de PDR ile birlikte bulunabilir. Nonproliferatif diyabetik retinopati hafif, orta, ağır veya çok ağır olarak alt evrelere ayrılır. Proliferatif diyabetik retinopati ise erken, yüksek risk ve ileri PDR olarak tanımlanır.

2.4.3.a Nonproliferatif diyabetik retinopati

Nonproliferatif diyabetik retinopatide meydana gelen retinal mikrovasküler değişiklikler ILM' yi aşmayacak şekilde retina içerisinde sınırlıdır. Nonproliferatif diyabetik retinopati'nin karakteristik bulguları, mikroanevrizmalar, mikrohemorajiler, kapiller nonperfüzyon alanları, SLT enfarktları, IRMA, nokta ve mürekkep lekesi tarzında retina içi kanamalar, retina venlerinde dilatasyon ve boncuklanma, retina ödemi, sert eksüdalardır. Nonproliferatif diyabetik retinopati görsel fonksiyonları iki temel mekanizma ile etkileyebilir;

- Maküla ödemi ile sonuçlanan retina içi damar geçirgenliğinin artması
- Maküla iskemisi ile neticelenen farklı derecelerde retina içi kapiller tıkanıklık olması

Mikroanevrizmalar: Diyabetik retinopatinin ilk bulgularındandır. Küçük, yuvarlak ya da oval kırmızı benekler tarzında görülürler. Mikrohemorajiler ile karıştırılırlar. Ayırıcı tanı FFA ile

sağlanır. Fundus floresein anjiografide mikroanevrizmalar hiperfloresans, mikrohemorajiler hipofloresans vermeleri ile ayırt edilir. Mikroanevrizmalar, perisit hücrelerinin erken kayıpları sonucu damarlarda kese tarzında genişleme ya da endotel hücrelerinde anormal proliferasyon sonucu gözlenirler.

Mikrohemorajiler: İlk evrelerde retinanın yüzeyel tabakalarında yer alan nokta ya da mum alevi şeklinde hemorajiler görülür. Mum alevi görünümü, hemorajilerin SLT'de yer aldığını gösterir. Hastalık ilerledikçe koyu kırmızı benek (blot) ya da ortası beyaz kırmızı benek görünümünde (roth lekeleri) hemorajiler ortaya çıkar. Bu tip hemorajiler retinanın orta tabakalarında yer alır. Küçük arteriollerin tıkanmasının işaretidir.

Sert eksüdalar: Damarsal geçirgenlik bozukluğunun sonucu oluşan lezyonlardır. Fundus muayenesinde parlak sarı renkli, keskin sınırlı lezyonlar görülür. Fundus floresein anjiografide hipofloresandır. Vasküler yapılardan retinaya geçen sıvı rezorbe olunca geride lipoprotein kristalleri kalır. Bu kristaller makrofajlar tarafından beslenmenin iyi olduğu bölgelere doğru taşınarak sınırda terk edilir. Biriken kristaller sert eksüdaları oluşturur. Birikinti retina derin tabakalarında (DPT) meydana gelir.

Yumuşak eksüdalar: İskemi bulgusu olup, kirli beyaz, gri renkte, kenarları kabarıp atılmış pamuk manzarasındaki plaklardır. Kapiller ya da arteriol tıkanmalar sonucunda meydana gelir. Ganglion hücrelerinin ödemi sonucu oluşur.

IRMA: İntraretinal mikroanjiopatiler retina vasküler yapılarının terminal özelliklerini kaybedip arter-arter, ven-ven, arter-ven bağlantısını sağlayan vasküler yapıların ortaya çıkmasıdır. İntraretinal mikrovasküler anormalliklere komşu alanlarda kapillerden yoksun bölgeler vardır. İntraretinal mikroanjiopatilerin neovaskülarizasyonlar ile ilişkisi yoktur. Ana kan damarlarını çaprazlamayan arteriollerden venüllere uzanan düzensiz belirgin kırmızı intraretinal çizgiler olarak görülürler.

Venöz boncuklanma: İskemi sonucu ortaya çıkar. Retina venlerindeki iskelet yapısının bozulması sonucu venlerde boğumlanma görüntüsü ortaya çıkar.

Nonproliferatif diyabetik retinopati şu şekilde sınıflandırılır;

Hafif NPDR: Arka kutupta en az bir mikroanevrizma bulunmalıdır. Dağınık halde hemoraji ve mikroanevrizmalar vardır. Eksudalar ve cotton wool spotlar orta NPDR seviyesine kadar görülebilir. İntraretinal mikroanjiopati ve venöz boncuklanma görülmez. Bir yılda PDR gelişme riski % 5 iken 5 yılda yüksek riskli PDR gelişme riski % 15'tir.

Orta NPDR: Daha geniş bir alanda hemoraji ve/veya mikroanevrizmalarla karakterizedir. Early Treatment for Diabetic Retinopathy (ETDRS) standart fotoğrafındakilerden (2A) fazla: 1-3 kadranda, her kadranda ortalama 20 orta-büyük retinal hemoraji veya hafif IRMA. Bir kadrandan fazla olmayacak şekilde venöz boncuklanma, yumuşak eksudalar genellikle vardır. Bir yılda PDR gelişme riski % 12-27'dir. 5 yılda yüksek riskli PDR gelişme riski % 33'tür. Orta NPDR olan hastalara 6 ayda bir kontrol önerilmelidir. Diyabetik maküler ödem varlığı hafif veya orta şiddetteki NPDR'de daha sık aralıklarla takibi gerektirir. Eğer klinik anlamlı maküler ödem varsa (KAMÖ) fokal lazer tedavisi önerilir.

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

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

Bir yılda PDR gelişme riski % 52'dir. 5 yılda yüksek riskli PDR gelişme riski % 60' tır.

Ağır NPDR olan hastalar 2-4 ay ara ile izlenirler. Klinik anlamlı maküler ödem varlığında

lazer tedavisi uygulanır. Klinik olarak anlamlı olmayan maküler ödemde panretinal lazer tedavisine hazırlık amacıyla fokal lazer tedavisi yapılabilir.

Çok ağır NPDR: Ağır NPDR bulgularının en az iki tanesi olmalıdır. Neovaskülarizasyon henüz gelişmemiştir. Bir yılda PDR gelişme riski % 75'tir. Çok ağır NPDR olan hastalar 2-3 ay ara ile izlenir. Panretinal lazer tedavisi düşünülebilir (55).

2.4.3.b Proliferatif diyabetik retinopati

Proliferatif diyabetik retinopati, retina perfüzyonunun bozulmasına bağlı olarak neovasküler dokunun optik disk yüzeyi ve retinada gelişmesi sonucu ortaya çıkar. Yaygın yumuşak eksuda, IRMA, venöz anomaliler, damarsal kılıflanma ve intraretinal koyu renkte hemorajiler retinal iskemi habercisi olup proliferatif faza yaklaşıldığını gösterir. Neovaskülarizasyonların gelişimi ile birlikte pre-retinal ve vitre içi hemoraji (VİH) gözlenebilir. Neovaskülarizasyonlar optik disk yüzeyinden çıkıp direkt vitreus boşluğuna doğru gelişim gösterebilirler veya retinal dolaşımın herhangi bir yerinden çıkıp arka vitreus yüzeyinde parsiyel posterior vitreus dekolmanı boyunca gelişebilirler. Bu duruma fibroblast proliferasyonunun da eşlik etmesi halinde fibrovasküler yapılar ortaya çıkar (55).

Proliferatif diyabetik retinopati şu şekilde sınıflandırılır;

Erken PDR: Neovaskülarizasyonlar gelişmiştir. Beş yılda yüksek riskli PDR gelişme riski % 75'tir. Panretinal lazer tedavisi gerekir. Maküler ödem, KAMÖ olmasa bile, panretinal öncesi fokal tedaviden fayda görebilir.

Yüksek riskli PDR: Aşağıdaki bulgulardan en az birinin varlığı;

- 1/3 disk alanından büyük disk üzerinde neovaskülarizasyon (NVD) ± VİH
- NVD + VİH / Preretinal hemoraji
- 1/2 disk alanından büyük retina neovaskülarizasyonu (NVE) +VİH/Preretinal hemoraji

veya aşağıdaki bulgulardan 3 tanesinin varlığı;

- VİH veya preretinal hemoraji
- Neovaskülarizasyonların varlığı
- Optik diske yakın veya disk üzerinde neovaskülarizasyon
- Orta veya ileri derecede retinal neovaskülarizasyonlar

2.5 DİYABETİK MAKÜLOPATİ

Nonproliferatif diyabetik retinopatili olgularda en önemli görme kaybı nedeni DMÖ'dür. Diyabetik maküla ödemi insidansı % 10'dur. Diyabetin süresi ile ilişkilidir. Retinopati ilerledikçe DMÖ insidansı da artar (13). Diyabetik maküla ödemi tanısı klinikte, biomikroskopik muayene ve OKT analizinde maküla bölgesinde retina kalınlaşması gözlemlendiğinde koyulur. Diyabetik maküla ödemi gelişiminde patofizyolojik mekanizmalar sırası ile, perisit kaybı, mikroanevrizma oluşumu, bazal membran kalınlaşması, kapiller yatakta kapanma, kan-retina bariyerinin yıkılması ve sonuçta vasküler geçirgenliğin artışıdır.

Retina kapillerlerinin hücresel elemanları endotelial hücreler ve perisitler tarafından oluşturulur. Normal sağlıklı damarlarda her bir endotelial hücreye bir adet perisit hücre karşılık gelmektedir. Perisitler kapillerlerin etrafını sararlar ve damar duvarının desteğini sağlayan hücrelerdir. Diyabetik hastalarda bu perisit hücrelerdeki dejenerasyon ve fonksiyon kaybı sonucu damar duvarında zayıflıklar oluşur (56,57) ve buralardan mikroanevrizmalar gelişir (58). Kapiller duvarda endotel hücre proliferasyonu ve bazal membran kalınlaşmasıyla kapiller lümen eritrosit agregasyonu ve trombüs ile tıkanır. Bu tıkanıklık neticesinde kompensatuar dilatasyon gelişir. Kan-retina bariyeri yıkımı ile dilate kapillerlerden yoğun biçimde mukopolisakkarid ve lipoprotein materyal damar dışına çıkar. Endotel hücreleri arasındaki zonula okludens hasarı kan-retina bariyeri yıkımına sebep olur. Ayrıca endotel sitoplazmasındaki fenestrasyonlar veya veziküllerdeki aktif transporttaki artış da kaçak

gelişiminde etkili olabilir. Ödem başlangıçta dış pleksiform ve iç nükleer tabakada lokalizedir. Daha sonra iç pleksiform ve sinir lifleri tabakasına lokalize olur (58).

2.5.1 Sınıflandırma

Diyabetik maküla ödemi fokal ve difüz retina kalınlaşma alanları olarak klinikte karşımıza çıkabilir. Beraberinde sert eksüda olabilir veya olmayabilir. DMÖ, klinik olarak iki kısım altında incelenir; fokal DMÖ ve difüz DMÖ.

2.5.1.a Fokal DMÖ

Mikroanevrizma gibi kapiller lezyonlardan fokal fluoresein kaçığı alanlarının oluşturduğu, maküla merkezinden itibaren bir disk çapı (1500µm) uzaklıktaki bir alanda herhangi bir retina kalınlaşması ya da sert eksüda oluşumları fokal DMÖ olarak tanımlanır. Lipid genellikle dış ve iç pleksiform tabakalarda birikir. İç kan-retina bariyerinin yıkılması sonucu oluşur. Etrafındaki ödemsiz retinadan sıklıkla kısmen veya tamamen sert eksüdalarla ayrılmış şekilde görülür.

2.5.1.b Difüz DMÖ

Yaygın retinal kapiller sızıntı ve kan beyin bariyerinin ileri derecede bozulması sonucu genellikle kistoid maküla ödeminin eşlik etmesiyle karakterizedir. Maküla merkezini, yani FAZ'ı da içine alan, iki veya daha fazla disk çapı büyüklükteki retina kalınlaşmaları diffüz DMÖ olarak adlandırılır. Fundus floresein anjiografi'de retinal damarların genişliğinin arttığı ve interkapiller boşluğun genişlediği görülür. Kapiller oklüzyon sonucunda gelişen hipooksijenizasyonu kompanse etmek amacıyla patent kapillerlerin dilate olduğu ve bunlardan gelişen difüz kaçakların ödem gelişimine yol açtığı düşünülmektedir. Diffüz kaçak görülen gözlerdeki difüz ödem çoğunlukla sert eksüdalarla ilişkili değildir. Diffüz DMÖ olan gözlerde sert eksüdalar ya hiç yoktur, ya da çok azdır. Diyabetik maküler ödemin spontan

düzeldiği hastalarda da eksüdatif kalıntılar oluşmamaktadır. Bu bulgu iç kan-retina bariyerinin difüz şekilde yıkıldığı hallerde su gibi küçük moleküllerin retinaya sızmalarına karşın, lipoproteinler gibi büyük moleküllerin retinaya sızamadıklarını gösterir. Fokal DMÖ'nün tersine FFA'da geç fazlarda floresein göllenmesi şeklinde görülen kistoid boşluklar sık görülür. Diffüz DMÖ'nün diğer bir özelliği bilateral ve simetrik olmaya eğilim göstermesidir.

Maküla iskemisi: Retinal kapillerlerin kapanması diyabetik retinopatinin erken bulgularından biridir. Fundus floresein anjiyografi'de FAZ'da genişleme ve düzensizlik şeklinde görülür. 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 (59).

2.6 DİYABETİK MAKÜLER ÖDEMDE KLİNİK SINIFLANDIRMA

Early Treatment Diabetic Retinopathy Study tarafından klinik uygulamada fokal bir ödemin şiddet ve düzeyini belirlemek ve tedavi kriterlerini daha kolay saptamak için KAMÖ tanımı teklif edilmiştir. Klinik olarak anlamlı maküla ödemi için bütün tanımlanmalarda retina kalınlaşması esas alınmıştır. Buna göre fokal bir maküla ödeminin KAMÖ kabul edilebilmesi için;

1-Maküla merkezine 500µm mesafede retinal ödem,

2-Maküla merkezinin 500µm 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, olmalıdır.

Çalışma sonuçlarına göre klinik olarak anlamlı olmayan maküler ödemlerde tedavi etmek için beklenebileceği ve yakın takibin gerekli olduğu bildirilmiştir. Klinik anlamlı

maküler ödemde hastaların erken tedaviden fayda gördüğü ve vakit kaybedilmeden bu hastalara grid LFK'ya başlanması gerektiği belirtilmiştir (60).

2.7 DİYABETİK MAKÜLA ÖDEMİNDE TANI YÖNTEMLERİ

Diyabetik maküla ödeminde tanı ve takip amacı ile kullanılan yöntemler şunlardır;

- Oftalmoskopi,
- Fundus Floresein Anjiografi,
- Optik Koherens Tomografi,
- Fundus fotoğraflama

2.7.1 Oftalmoskopi

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

2.7.2 Fundus Floresein Anjiografi

Maküla ödeminde tanı, tedavi planlaması ve takibinde en çok kullanılan tanı yöntemlerinden biri olan FFA oldukça yararlı bilgiler sağlar. Fundus floresein anjiografi vasküler sızıntı alanlarını saptamakta kullanılan bir görüntüleme sistemidir. Diyabetik maküler ödemde FFA'da:

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

- Kapiller dilatasyonlar,
- İskemi gibi patolojiler ayırt edilebilir.

Normal retinal damarlar floresein moleküllerinin ekstrasvasküler alana geçişine izin vermezken, anormal vasküler permeabilite olan alanlarda floresein kaçakları görülür. DMÖ'de FFA'da görülebilecek ilk belirti venlerin etrafında gelişen mikroanevrizma divertikülleridir. Retinopati ilerledikçe arterler etrafında da divertikül gelişimi ve kapiller yatakta dilatasyon görülür. Fundus floresein anjiografi tedavi planlamasında da yardımcı olur ve geç fazlarda çekilen görüntülerle retina kalınlığı ile kaçakların seviyesi ve lokalizasyonu hakkında fikir verir (25).

2.7.3 Optik Koherens Tomografi

Optik Kohorens Tomografi retinal kalınlaşmayı objektif ve duyarlı bir şekilde ortaya koyan bir tekniktir. Maküla ödemi tanısı, takibi ve uygulanan tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde son derece başarılıdır. Retinanın iki boyutlu görüntülerini oluşturarak 10µm'lik yüksek çözünürlüklü çapraz kesitlerinin alır ve kalınlık ölçümleri ile niceliksel olarak değerlendirme yapar. Diyabetik maküler ödemdeki 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 maküler ödem (KMÖ) ile kistoid dejenerasyon arasındaki farkın görüntülenebilmesidir. Kistoid maküler ödem uzun sürdüğünde boşluklar arasındaki septalar parçalanmakta ve boşluklar birbiriyle birleşerek kistoid dejenerasyonu oluşturmaktadır (61).

2.7.4 Fundus Fotoğraflama

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

2.8 DİYABETİK MAKÜLA ÖDEMİNDE TEDAVİ

Diyabetik maküla ödemi tedavisinde öncelikle kilo verme, egzersiz seviyesini arttırma, eğer kullanılıyorsa sigarayı bırakma gibi yaşam tarzı değişikliklerinin yanı sıra sistemik faktörlerin düzenlenmesi önerilmektedir. Bu amaçla kan glukozu, HbA1c seviyesi ve kan lipid düzeyi de normal değerlere düşürülmeli; kan basıncı kontrol altında alınmalıdır (62). Sistemik bulguların kontrol altında tutulması ile uygulanacak oftalmolojik tedaviler görsel prognoz üzerinde daha etkili olacaktır.

2.8.1 Lazer Fotokoagulasyon Tedavisi

Maküla merkezinin tehdit altında olduğu KAMÖ ve diffüz DMÖ’de LFK endikasyonu vardır. Maküler LFK, fokal ve grid olmak üzere iki tipte uygulanır. Early Treatment for Diabetic Retinopathy kurallarına göre aşağıda sıralanan lezyonların tedavi edilebilirlik kriterleri vardır:

1. Klinik olarak anlamlı olmayan maküler ödem takip edilir. FAZ merkezine 500µm’den uzak lezyonlarda izlem esnasında ödem artarsa ya da santrale doğru ilerleme olursa LFK yapılır.
2. Klinik anlamlı maküler ödemde santral tutulum varsa zaman kaybetmeden LFK uygulanır. Lazer fotokoagulasyon uygulanmayanlarda 3 yıl içinde 2 sıra görme kaybı oranı % 35-45’tir.
3. Eğer santral tutulum söz konusu değilse LFK kararı aşağıdaki durumlara dikkat edilerek verilmelidir.

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

b) Kalınlaşma FAZ merkezinden 300-500µm mesafede olunca LFK perifoveal kapiller halkayı tahrip etme riski taşır. Bu nedenle, GK 0,5'in altında ise ve kalan görmeyi tahrip etmeyecekse LFK uygulanır. Aksi halde takip edilir.

4. IRMA ve mikroanevrizmalardan diffüz sızıntı alanları gelişirse,

5. Makülada FAZ dışında kapiller kaybı gösteren alanlar gelişirse, LFK kararı verilir.

Lazer fotokoagulasyon kararı verilen olgulara fokal, grid veya kombine (fokal+grid) tedavi protokollerinden biri uygulanır (63).

2.8.2 İntravitreal ve Posterior Subtenon Steroid Tedavisi

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 1-2-4mg dozlarında ve intravitreal dekzametazon implantları uygulanmaktadır. İlk olarak 2001'de Jonas ve ark. (64) tarafından LFK' ya cevapsız DMÖ olan hastalarda intravitreal steroid tedavisi ile başarılı sonuçlar alınmıştır. Diyabetik maküler ödemde, kalıcı psödo-fakik kistoid maküler ödemde, üveitik kistoid maküler ödemde, santal retinal ven oklüzyonu sonrası gelişen kistoid maküler ödemde, eksudatif yaşa bağlı maküla dejeneresansında kullanılmıştır. Çalışmalarda posterior subtenon triamsinolon enjeksiyonunun birinci ayda görme keskinliğini arttırdığı ve bir yıla kadar stabilize ettiği gösterilmiştir. İntravitreal steroid tedavisi çeşitli komplikasyonlara neden olabilmektedir. Bu komplikasyonlar; GİB artışı, katarakt oluşumu, ilacın ön kamaraya migrasyonu sonucu psödohipopyon görünümü, steril vitritis ve endoftalmidir.

2.8.3 İntravitreal anti-VEGF Tedavi

Diyabetik maküla ödemi oluşumunda yüksek VEGF düzeylerinin etkisi ile kapiller endotelinin sıkı bağlantılarındaki gevşeme önemli rol oynar (65). Bunun sonucu olarak, perisit

kaybı ile hızlanan damar duvarı değişikliklerinin ve mikroanevrizmaların oluşmaya başlaması ve kapiller duvarda sızıntılarda artış meydana gelir. Özellikle difüz maküla ödeminde damar dışına sıvı çıkış hızı yaklaşık 12 kat artabilir. Oysa RPE' nin sıvıyı uzaklaştırma kapasitesi sadece 2 kat artabilir. Vasküler endotelyal büyüme faktörü vasküler sızıntıyı arttırarak mevcut inflamasyonu daha da arttırır. Tüm izoformlar arasında VEGF165 en fazla proinflamatuvar özellik gösterendir (66). Diyabetik maküler ödemde vitreusta VEGF düzeyleri belirgin olarak artmıştır. Diyabetik maküler ödem tedavisinde günümüzde kullanılan anti-VEGF ajanlar bevacizumab, ranibizumab, pegaptanib ve aflibercept' dir.

Bevacizumab: Tam uzunluklu rekombinant insan antikorudur ve VEGF' lerin tüm formlarına etkilidir. Şu anda da metastatik kolon kanserlerinde sistemik kullanım için Federal Drug Administration (FDA) onayı bulunmaktadır.

Diabetic Retinopathy Clinical Research (DRCR) Network protokolüne göre, intravitreal bevacizumab (İVB) DMÖ' de kısa dönem görme keskinliği üzerine olumlu etkinlik göstermiştir (67). Yapılan başka bir çalışmada, DMÖ' lü 51 göze 1,25 mg bevacizumab içeren 0,05 ml enjeksiyon uygulanmış ve 6 haftalık izlemde hastaların % 29'unda, 12 haftalık izlemde ise % 26'sında en az 3 sıralık görme artışı elde edilmiştir. Ortalama santral retina kalınlığı ve GK ile ilişkili anlamlı azalma saptanmıştır. Arevola ve ark. (68) takip süresi 24 ay olarak belirlenen çalışmalarında, 1,25 ve 2,50 mg dozlarla İVB uygulamışlardır. Burada da görme keskinlikleri ve santral retina kalınlığı ölçüt olarak kullanılmıştır. Takiplerde, OKT' de DMÖ varlığı saptandığında ya da GK' de azalma olduğunda tedavinin tekrar edilmiş olduğu görünmektedir. İlk tedavinin yapıldığı andan itibaren, 1. ayda görme derecesinde artış ve santral retina kalınlığında azalma izlenmiştir ve bu durum 24. ay muayenesine kadar muhafaza edilmiştir.

Ranibizumab: Humanize anti-VEGF antikorlarının, antijen bağlayan fragmanından oluşur (Fab) ve VEGF-A'nın aktif proteolitik fragmanları ve biyolojik olarak aktif izoformlarını inhibe eder. 2011'de ise diyabetik maküla ödemi için FDA onayı almıştır. Faz 1 ve 2 çalışmalarda 6 ay boyunca ayda 2mg'a kadar dozlarda verilmesi güvenilir ve etkili bulunmuştur. Ranibizumab for Edema of the Macula in Diyabetes (READ-2) çalışmasında, DMÖ' de 0.5 mg ranibizumab ve fokal/grid LFK etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Çalışmada 6. ay sonunda ranibizumab tedavisinin LFK tedavisine kıyasla anlamlı derecede artmış GK ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (69).

Pegaptanib: Pegaptanib 28 nukleotidli RNA aptameridir ve VEGF 164 ve 165 isoformlarına çok yüksek bir bağlanma kapasitesi göstermektedir. Macugen Diyabetik Retinopati çalışmasında, 0.3, 1.0 ve 3 mg pegaptanib veya sham uygulama ilk uygulama sonrasında 6. ve 12. haftalarda yapılmıştır. Otuz altıncı haftada son vizit yapılmıştır ve değerlendirmeye alınmıştır. Buna göre, 0.3 mg pegaptanib almış olan hastalar, sham grubuna göre, avantaj sağlamışlardır (70).

Aflibercept (VEGF-Trap-Eye): VEGF-Trap-Eye 115 K Daltonluk rekombinan bir füzyon proteindir ve VEGF reseptörlerinin 1 ve 2 tipinin taklidi ile insan IgG'sinin Fc bölümünün bileşimidir. Tüm VEGF-A isoformlarına çok yüksek bir affinite göstermektedir. Böylece VEGF'lerin, ilgili resptörlere ulaşmadan, kendisine bağlanmasını sağlayarak, VEGF'leri etkisiz hale getirmektedir. Do ve ark' nın (71) yaptığı çalışmada, 4 mg'lik intravitreal aflibercept uygulaması sonrasında, biyoaktivite ve güvenlik açısından değerlendirme yapılmıştır. Maküla kalınlığındaki azalma çok belirgin olarak 4. hafta ile 6. hafta arasında ortaya çıkmıştır.

2.8.4 Cerrahi tedavi

Medikal tedaviye dirençli uzun süren maküla ödemi tedavisinde cerrahi tedavi uygulanabilmektedir. DMÖ' de aşağıdaki cerrahi tedavi seçenekleri uygulanmaktadır;

- Pars plana vitrektomi ve arka hyaloidin soyulması
- Pars plana vitrektomi, arka hyaloid ve ILM soyulması
- Pars plana vitrektomi ve submakuler sert eksuda rezeksiyonu

Pars plana vitrektominin DMÖ tedavisindeki etkinliği çeşitli görüşler ile desteklenmiştir. Bunlardan bazıları şunlardır; dirençli DMÖ gelişimine katkıda bulunan inflamatuvar mediatörler ile dolu patolojik vitreusun uzaklaştırılması, konvansiyonel yöntemler ile gösterilemeyen subklinik tanjansiyel mikrotraksiyonların PPV ile ortadan kaldırılması, özellikle KGAH soyulması ile retinanın iç tabakalarında oksijenasyonun artışı ve VEGF üretiminin azalması (özellikle ILM soyulmasının Müller hücrelerindeki VEGF üretimini azalttığı) (32,34).

Arka hyaloidin soyulmasında değişik yöntemler uygulanabilir. Aktif veya pasif aspirasyon gücünü kullanarak soymak en sık kullanılan yöntemdir. Vitrektomi probu ile aktif aspirasyon uygulanarak arka hyaloid kaldırılabilir, veya aspirasyon iğneleri kullanılabilir. Genellikle pasif aspirasyon gücü yeterli olmamaktadır. Bir diğer yöntem ise pik yardımı ile mekanik olarak arka hyaloidin ayrıştırılmasıdır. Bu yöntemde Weiss halkasının dirençli yapısından yararlanılır ve optik sinir üzerinden pik ile Weiss halkasının arkasına geçilip öne doğru traksiyon uygulayarak rahatlıkla arka hyaloid kaldırılabilir. Bu yöntemde en önemli nokta pik ucunun Weiss halkasının arkasına geçirilebilmesidir (72).

Sensoryal retinanın en iç tabakasını oluşturan ve müller hücrelerinin bazal membranı olan ILM, hücre proliferasyonu için iskelet görevi gördüğü ve epiretinal membran, vitreo-makuler traksiyon sendromu, idiopatik makuler delik ve kronik maküla ödemi gibi vitreo-

maküler yüzeyi ilgilendiren hastalıkların patogeneğinde rol oynadığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (73,74). Yapılan çalışmalarda DMÖ' lü olgularda ILM' nin kalınlığında belirgin artış gözleendiği belirtilmiştir. Diyabetik maküler ödemde anormal kalınlaşmış ILM' nin uzaklaştırılması ile üzerindeki hücre proliferasyonu sonucu membranların oluşturduğu traksiyonlar da ortadan kaldırılarak, ILM soyulmasının DMÖ tedavisinde etkin bir prosedür olduğu belirtilmiştir (75,76).



3. MATERYAL VE METOD

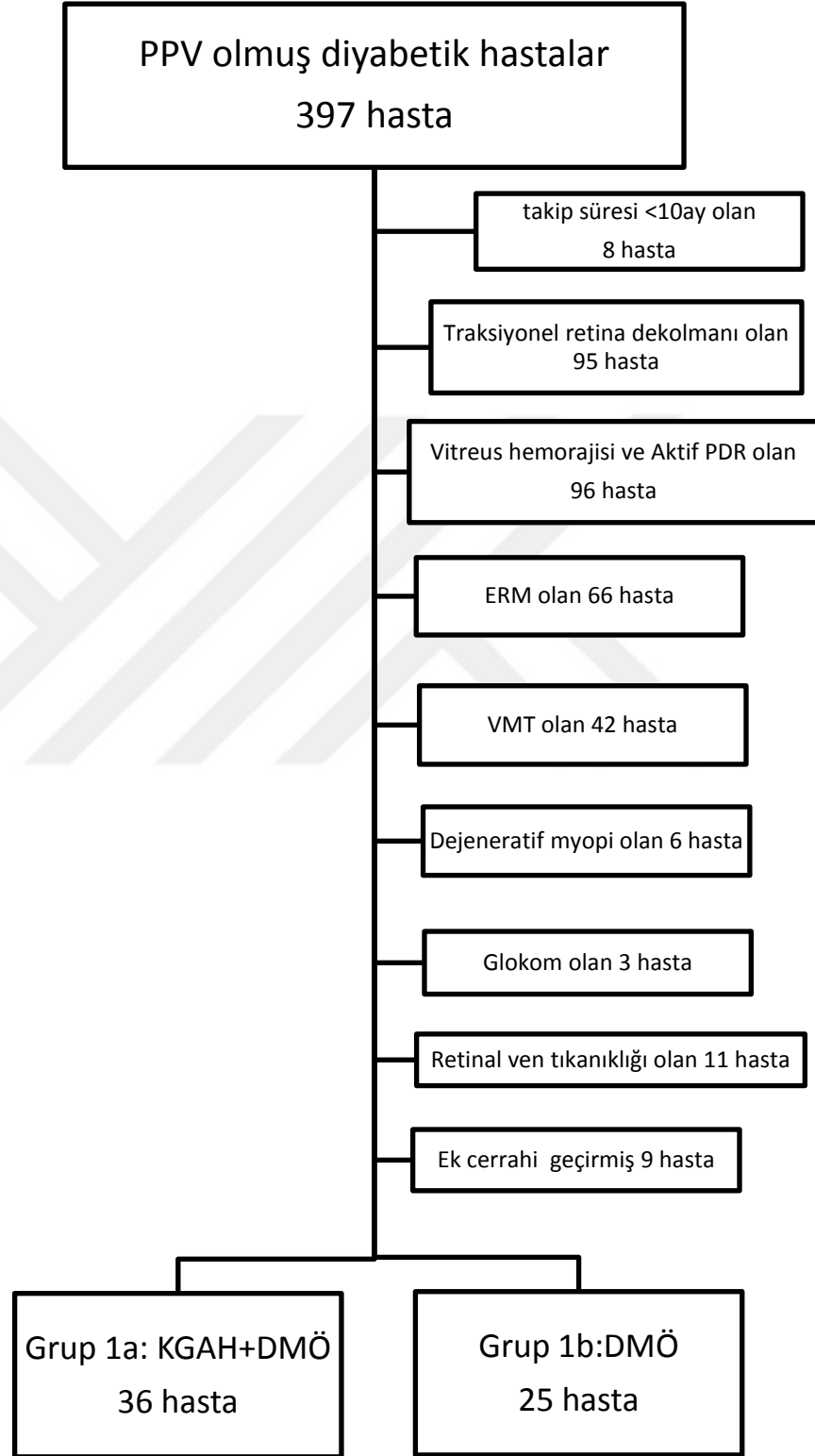
Bu retrospektif çalışmaya Ocak 2011-Ocak 2015 tarihleri arasında Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği Retina Biriminde DMÖ nedeni ile takip olan ve tedavi olarak PPV (Grup 1) veya intravitreal enjeksiyon (Grup 2) uygulanan hastalar dahil edildi. Tüm cerrahi işlemlerden önce hastalar tedaviden sonraki beklentiler ve olası komplikasyonlar yönünden bilgilendirilerek, hastalardan yazılı onam alındı. Tüm hastalarda Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) tespit edildi ve istatistiksel değerlendirmeler için logMAR eşeline çevrildi. Hastalara her vizitte detaylı oftalmolojik muayene yapıldı. Ön segment muayeneleri biyomikroskop ile arka segment muayeneleri 90D non-kontakt lens ile yapıldı. Goldmann aplanasyon tonometresi ile göz içi basınç (GİB) ölçümü uygulandı. Her hastaya her vizitte renkli fundus fotoğrafı ve OKT (RTVue-100, Optovue Inc.,Fremont, CA, USA) çekildi. Fundus floresein anjiografi ise ilk vizitte ve kontrollerde gerekli görüldüğünde yapıldı. Hastalara ait demografik özellikler, yaş, cinsiyet, sistemik ve oküler hastalık hikayesi, HbA1c, açlık kan glukoz seviyeleri, diyabetin süresi ve takip süresi kaydedildi.

Pars plana vitrektomi uygulanan grup 1' deki hastalar, KGAH mevcudiyetine göre grup 1a (KGAH mevcut olanlar) ve grup 1b (KGAH mevcut olmayanlar) olarak ikiye ayrıldı. İntravitreal enjeksiyon tedavisi uygulanan grup 2' deki hastalar grup 2a (KGAH mevcut olanlar) ve grup 2b (KGAH mevcut olmayanlar) olarak ayrıldı. Kalın ve gergin arka hyaloid tanısı, biyomikroskopik fundus muayenesinde maküla yüzeyinde parlak ve belirgin olarak gözlenen arka hyaloidin varlığını düşündüren ve OKT' de retina yüzeyinde reflektans artışı gösteren arka hyaloid görülmesi durumunda konuldu.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri şu şekilde belirlendi; takip süresinin 10 aydan kısa olması, maküler ödeme neden olabilecek başka bir göz rahatsızlığının mevcudiyeti, oküler travma hikayesinin bulunması, katarakt cerrahisi dışında geçirilmiş başka oküler cerrahi öyküsü, psödotakik KMÖ ile ilişkili olabilecek klinik ya da anjiyografik bulgulara sahip olma, görme keskinliğini etkileyebilecek diğer göz rahatsızlıklarının bulunması (örn; lens opasitesi, glokom, ambliyopi, dejeneratif myopi), aktif proliferatif diyabetik retinopati ve vitreus hemorajisinin varlığı, vitreomaküler traksiyon, epiretinal membran mevcudiyeti ve traksiyonel retina dekolmanı varlığı (Şekil 5).

Diyabetik maküla ödemi olan hastalarda PPV endikasyonları şu şekilde belirlendi; öncesinde en az 3 ardışık intravitreal anti-VEGF tedaviye yanıtızsızlık; çoklu enjeksiyonlara ve/veya lazer tedavisine rağmen OKT' de 300µm üzerinde subfoveal kalınlık (SFK) olması ve EİDGK'nın tedavi sonrası aynı kalması veya azalma göstermesi idi.

Şekil 5. PPV ve ILM soyulması uygulanan diyabetik hastaların dahil edilme sürecini gösteren diyagram



Ameliyat Tekniği

Operasyonlar retrobulber anestezi altında ve tek cerrah (G.E) tarafından gerçekleştirildi. Cerrahi ncesi pupilla %1 tropikamid, %2,5 fenilefrin ve %1 siklopentolat damlalar yardımı ile dilate edildi.

Vitrektomi cerrahisinde ameliyat mikroskobu olarak Leica M844 F20 ve Zeiss Lumera T; cihaz olarak ise Alcon Accurus, Alcon Constellation ve Dorc Associate ile birlikte vitrektomi niti kullanıldı.

Ameliyat ncesi hastalara anestezi uygulandıktan sonra periorbital bölge ve göz kapakları %10 ve göz içi % 5 povidon iyot ile temizlendi. Tek kullanımlık drape kirpikler drape altında kalacak şekilde örtüldü ve kapak blefarostası kullanılarak kapaklar açıldı.

Standart 23-gauge  port PPV uygulandı. n ve kor vitrektomi yapıldı. Sonrasında arka hyaloid optik disk başından aktif aspirasyon ile dekole edildi. Bu manevralar esnasında görme ve morfolojik sonuçlara olası etkisini engellemek amacı ile triamsinolon kullanılmadı. Posterior vitrektomi yapıldı. İnternal limitan membran brilliant blue ile boyanarak, mikroforseps yardımıyla vasküler arkadlar arasında tüm ödemli alanı kapsayacak şekilde soyuldu. İnteroperatif olarak fokal veya grid lazer uygulanmadı. Endotamponad gereken hastalara konuldu. Sklerotomilerin sızdırmazlığı kontrol edilerek, gerektiğinde 8/0 vicryl sütür ile kapatıldı. Subkonjonktival gentamisin ve deksametazon enjeksiyonu yapıldı. Hastalar PPV sonrası rutin olarak 1.gün, 1.hafta, 1.ay, 2 ay, 3.ay, 6.ayda ve gerektiğinde muayene edildi.

İntravitreal enjeksiyon tekniği

İntravitreal enjeksiyonlar ameliyathane koşullarında proparakain hidroklorid (Alcaine, Alcon, Türkiye) ile topikal anestezi yapılp, göz kapaklarının sterilizasyonu % 10'luk povidon-iyot ile sağlanıp, blefarosta yerleştirildikten sonra, göz yüzeyine %5'lik povidon-iyot damlatılarak 3 dakika bekletildi. Göz yüzeyi daha sonra steril laktatlı ringer solüsyonu ile irriğe edildi. Fakik gözlerde limbustan 4 mm, psödo fakik gözlerde 3,5 mm geriden 26-gauge veya 30-gauge iğne ile anti-VEGF ajan enjekte edildi. Enjeksiyon sonrası, iğne geri çekildikten hemen sonra ilacın veya vitreusun geri sızmasını ve konjonktiva kanamasını önlemek için enjeksiyon noktasına pamuk ile hafifçe, kısa süreli basınç uygulandı. Göz kapama bandı ile göz kapatıldı. Enjeksiyondan 24 saat sonra tüm olguların biyomikroskopik ön segment muayeneleri ve GİB ölçümleri yapıldı. Olgulara 5 damla/gün olacak şekilde topikal antibiyotik damla tedavisi 1 hafta süre ile verildi. Enjeksiyondan sonra olguların 1. gün, 1.ay ve sonrasında aylık kontrolleri yapıldı.

Tüm çalışma gruplarında işlem öncesi ve sonrası takiplerde EİDGK ve OKT bulguları analiz edildi. Optik koherens tomografi parametreleri olarak cihazın MM5 protokolü (Macular Map 5x5 mm) ile çekilmiş SFK, 1 mm makuler volüm (MV), 3 mm MV ve 5 mm MV kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya DMÖ olan toplam 127 diyabetik hastanın 127 gözü dahil edildi. Olguların 67'si (%52,8) kadın, 60'ı (%47,2) erkek idi. Hastalara ait ortalama yaş $60,2 \pm 8,9$ idi. Grup 1' de 61 hasta (%48), grup 2' de 66 hasta (%52) mevcut idi. Grup 1a' da 36 (%28,3) hasta, grup 1b' de 25 hasta (%19,7), grup 2a' da 25 hasta (%19,7) ve grup 2b' de ise 41 hasta (%32,3) mevcuttu. Gruplara ait klinik veriler Tablo 1'de özetlenmiştir.

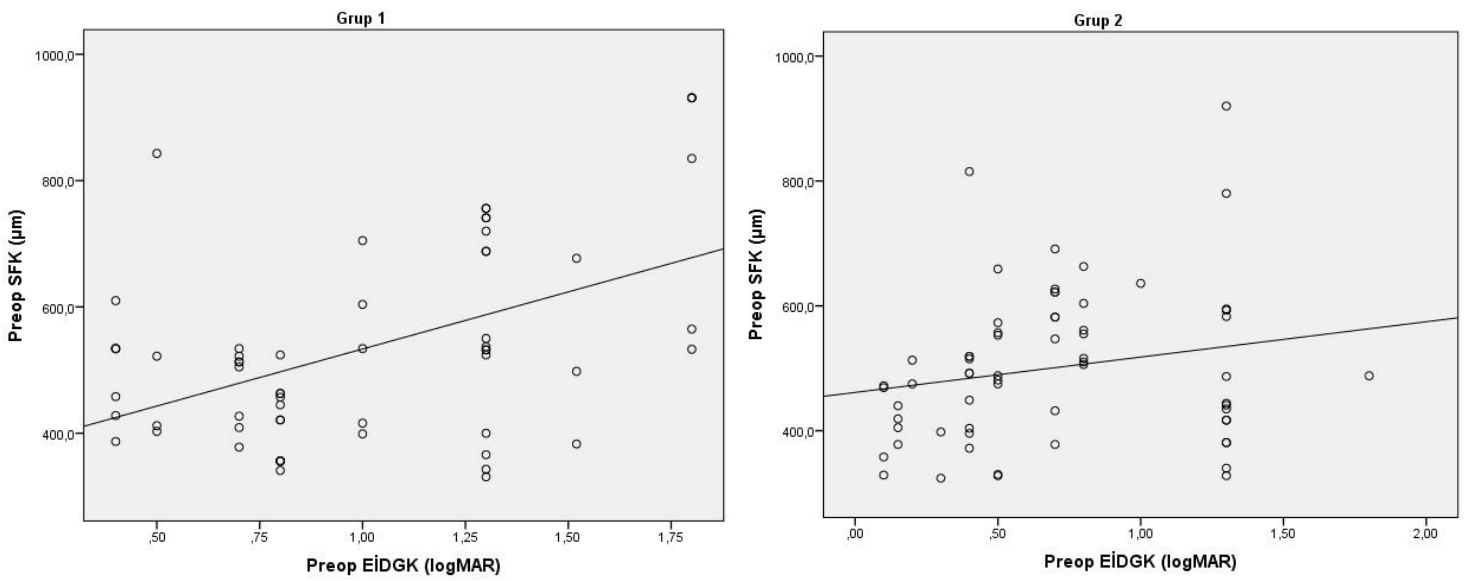
Tablo 1. Grup 1 ve grup 2' ye ait klinik özellikler

	Grup 1	Grup 2	p
Cinsiyet	33 kadın (%54,1) 28 erkek (%45,9)	34 kadın (%51,5) 32 erkek (%48,5)	0,771 ^a
Yaş (Ort±SS)	62,08±1,17	58,82±1,15	0,018 ^b
Diyabet süresi (yıl) (Ort±SS)	16,72±0,99	13,47±0,76	0,120 ^b
HbA1c düzeyi (%) (Ort±SS)	9,16±0,27	8,79±0,25	0,678 ^b
Açlık glukoz düzeyi (mg/dL) (Ort±SS)	223,01±11,48	222,77±8,93	0,326 ^b
Takip süresi (ay) (Ort±SS)	19,44±1,63	21,42±1,56	0,026 ^b
Preop EİDGK (logMAR) (Ort±SS)	1,00±0,05	0,71±0,05	0,001 ^b
Preop SFK (µm) (Ort±SS)	533,96±20,27	506,12±16,77	0,397 ^b

^aChi-Square test ^bMann-Whitney U test $p < 0,05$

Grup 1'deki hastaların 24 tanesinde (%39,3) endotamponad olarak C_3F_8 gazı, 20 tanesinde (%32,8) hava, 9 tanesinde (%14,8) SF_6 , 5 tanesinde (%8,2) silikon yağı ve 3 tanesine de (%4,9) sıvı kullanıldı.

Grup 1 ve grup 2'deki hastalara ait preop EİDGK ile HbA1c seviyesi ve diyabet süresi arasında herhangi bir ilişki saptanmadı (Tablo 2). Preop EİDGK ile preop SFK arasında grup 1 ($r=0,341$; $p=0.007$) ve grup 2'de ($r=0,263$; $p=0.036$) anlamlı korelasyon mevcuttu (Şekil 6).



Şekil 6. Grup 1 ve grup 2'de preop EİDGK ve preop SFK arasındaki ilişki

Tablo 2. Grup 1 ve grup 2'de preop EİDGK (logMAR) ile HbA1c ve diyabet süresinin korelasyonu

	r:p	HbA1c (%)	Diyabet süresi (yıl)
Preop EİDGK	Grup 1	-0,066; 0,611	0,251; 0,051
(logMAR)	Grup 2	-0,091; 0,495	0,198; 0,110

r=Spearman Rho correlation coefficient

Tüm çalışma gruplarında preop ve postop GİB arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 3).

Tablo 3. Çalışma gruplarındaki preop ve postop GİB değişimleri

	Preop GİB (mm-Hg) (Ort±SS)	Postop GİB (mm-Hg) (Ort±SS)	p
Grup 1a	17.5±2.6	17.3±2.6	0.481 ¹
Grup 1b	18.0±2.8	17.2±2.7	0.173 ²
Grup 2a	18.1±2.8	18.8±2.8	0.052 ²
Grup 2b	17.0±3.2	17.9±2.8	0.087 ²

¹Paired sample t test, ² Wilcoxon Signed Rank Test

Grup 1 ve grup 2’de EİDGK, SFK, 1 mm MV, 3 mm MV ve 5 mm MV’nin preop, postop 1.ay, postop 3.ay, postop 6.ay ve postop son vizit değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4).

Tablo 4. Grup 1 ve grup 2’de preop ve postop EİDGK, SFK, 1 mm MV, 3 mm MV ve 5 mm MV’deki değişimler

EİDGK (logMAR)			SFK (µm)		1 mm MV		3 mm MV		5 mm MV	
	Grup 1	Grup 2	Grup 1	Grup 2	Grup 1	Grup 2	Grup 1	Grup 2	Grup 1	Grup 2
	(Ort±SS)	(Ort±SS)	(Ort±SS)	(Ort±SS)	(Ort±SS)	(Ort±SS)	(Ort±SS)	(Ort±SS)	(Ort±SS)	(Ort±SS)
Preop	1,01±0,05	0,71±0,05	535,45±159,26	501,28±124,15	0,42±0,13	0,39±0,11	3,41±0,83	3,26±0,64	8,40±1,70	8,22±1,38
1. ay	1,02±0,04	0,62±0,05	419,48±111,16	416,22±111,12	0,33±0,09	0,33±0,08	2,84±0,50	2,92±0,55	7,39±1,06	7,58±1,22
3. ay	0,93±0,05	0,64±0,05	391,08±106,1	424,68±129,14	0,31±0,08	0,33±0,10	2,73±0,45	2,94±0,69	7,16±0,99	7,77±1,46
6. ay	0,92±0,04	0,61±0,05	368,23±111,5	414,08±120,98	0,29±0,09	0,31±0,10	2,60±0,49	2,80±0,66	6,96±0,99	7,83±1,46
Son vizit	0,89±0,05	0,58±0,06	334,36±133,6	345,47±104,42	0,26±0,13	0,25±0,07	2,37±0,68	2,45±0,53	7,24±1,53	7,84±1,39
p ^a	<0,001	0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,004

^aFriedman testi $p<0,05$

Grup 1 ve grup 2’de EİDGK, SFK, 1 mm MV, 3 mm MV ve 5 mm MV’ nün preop, postop 1.ay, postop 3.ay, postop 6.ay ve postop son vizit değişimlerinin anlamlılığı ikili karşılaştırma ile test edildi. EİDGK değişimindeki anlamlılık grup 1’de preop-son ($p=0,005$), postop 1.ay-3.ay ($p<0,001$), postop 1.ay-6.ay ($p=0,001$) ve postop 1.ay-son vizit ($p=0,002$) şeklinde idi. Grup 2’de ise bu değişim preop-1.ay ($p=0,03$), preop-6.ay ($p=0,013$), preop-son vizit ($p=0,003$) ve 3.ay-son vizit ($p=0,007$) arasında anlamlı idi.

Subfoveal kalınlık ve 1 mm MV değişimi grup 1’de bütün ikili karşılaştırmalarda anlamlı idi ($p<0,05$). Grup 2’de ise bu değişim postop 1.ay-3.ay, 1.ay-6.ay ve 3.ay-6.ay hariç diğer karşılaştırmalarda anlamlı idi ($p<0,001$).

3 mm MV değişimi grup 1’de postop 1.ay-3.ay hariç diğer karşılaştırmalarda anlamlı idi ($p<0,05$). Grup 2’de ise postop 1.ay-3.ay, 1.ay-6.ay ve 3.ay-6.ay hariç diğer karşılaştırmalarda anlamlı idi ($p<0,001$).

5 mm MV değişimi grup 1’de preop ve postop tüm karşılaştırmalar ve postop 1.ay-6.ay arasında anlamlı fark göstermekte idi ($p<0,001$). Grup 2’de ise preop-1.ay ve preop-3.ay arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0,05$).

Tablo 5’te grup 1 ve grup 2’deki EİDGK, SFK, 1 mmMV, 3 mm MV ve 5 mm MV’de olan değişimlerin ikili karşılaştırması gösterilmiştir.

Tablo 5. Grup 1 ve 2’de EİDGK, SFK, 1 mmMV, 3 mm MV ve 5 mm MV’de ikili karşılaştırma

		Preop- 1. Ay (p)	Preop- 3. Ay (p)	Preop- 6. Ay (p)	Preop- Son (p)	1. ay- 3.Ay (p)	1. ay- 6.Ay (p)	1.ay- Son (p)	3. ay- 6.Ay (p)	3.ay- Son (p)	6.ay- Son (p)
EİDGK	Grup 1	0,493	0,073	0,058	0,005	<0,001	0,001	0,002	0,548	0,123	0,112
(logMAR)	Grup 2	0,003	0,087	0,013	0,003	0,111	0,809	0,135	0,064	0,007	0,156
SFK	Grup 1	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,015	<0,001	<0,001	0,049	<0,001	0,024
(µm)	Grup 2	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,844	0,755	<0,001	0,757	<0,001	<0,001
	Grup 1	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,014	<0,001	<0,001	0,027	<0,001	0,012
1 mm MV	Grup 2	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,742	0,186	<0,001	0,180	<0,001	<0,001
	Grup 1	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,094	<0,001	<0,001	0,011	<0,001	<0,001
3 mm MV	Grup 2	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,701	0,126	<0,001	0,531	<0,001	<0,001
	Grup 1	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,080	<0,001	0,213	0,145	0,719	0,077
5 mm MV	Grup 2	<0,001	0,008	0,078	0,058	0,172	0,069	0,068	0,508	0,737	0,776

Wilcoxon-Signed Rank Test p<0,05

Grup 1 ve grup 2, EİDGK ve SFK değişimi yönünden karşılaştırıldığında, tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3.ay EİDGK’ de her iki grup arasında anlamlı fark görülmezken ($p=0,216$), SFK değişimleri açısından anlamlı fark gözlendi. Grup 1’ de SFK’ da tedavi sonrası grup 2’ ye göre daha fazla düşüş olduğu saptandı ($p=0,011$).

Tablo 6. Grup 1 ve grup 2’ de 3.ay sonunda EİDGK ve SFK değişimlerinin karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	P ¹
EİDGK (Δ preop-3.ay)	-0,06 $\pm$ 0,03	-0,04 $\pm$ 0,03	0,216
SFK (μ m) (Δ preop-3.ay)	-144,46 $\pm$ 23,45	-77,03 $\pm$ 16,96	0,011

¹Mann-Whitney U test $p<0,05$

Tüm gruplarda EİDGK’ nin çalışma süresi boyunca değişimi incelendiğinde, grup 2b hariç diğer tüm gruplarda EİDGK’de istatistiksel anlamlı değişiklik olduğu saptandı ($p<0,05$) (Tablo 7). Grup 1a, 1b, 2a, 2b’ deki preop ve postop EİDGK değişimleri şekil 7’de gösterilmiştir.

Yapılan ikili karşılaştırmalarda, grup 1a’da postop 1.ay-3.ay ($p=0,009$), 1.ay-6.ay ($p=0,032$) ve 1.ay-son ($p=0,009$) vizitteki EİDGK’ deki değişimler anlamlı olarak bulunmuştur. Grup 1b’ de EİDGK değişimleri preop-3.ay ($p<0,001$), preop-6.ay ($p=0,001$), preop-son vizit ($p=0,004$), postop 1.ay-3.ay ($p=0,022$) ve 1.ay-6.ay ($p=0,013$) arasında anlamlı bulundu. Grup 2a’ da preop-son vizit ($p=0,049$) ve postop 3.ay-6.ay ($p=0,038$) EİDGK değişikliği arasında anlamlı fark saptandı (Tablo 8).

Tablo 7. Grup 1a, 1b, 2a, 2b'deki preop ve postop EİDGK değişimleri

	p ^a	Preop (Ort±SS)	1.ay (Ort±SS)	3.ay (Ort±SS)	6.ay (Ort±SS)	Son (Ort±SS)
Grup 1a	0,026	0,95±0,41	1.03±0,37	0,93±0,40	0,94±0,39	0,88±0,42
Grup 1b	<0.001	1,08±0,46	1,02±0,41	0,95±0,39	0,91±0,37	0,90±0,38
Grup 2a	0.001	0,76±0,42	0,73±0,37	0,75±0,37	0,7±0,38	0,68±0,40
Grup 2b	0,124	0,64±0,43	0,56±0,38	0,59±0,42	0,56±0,38	0,53±0,38

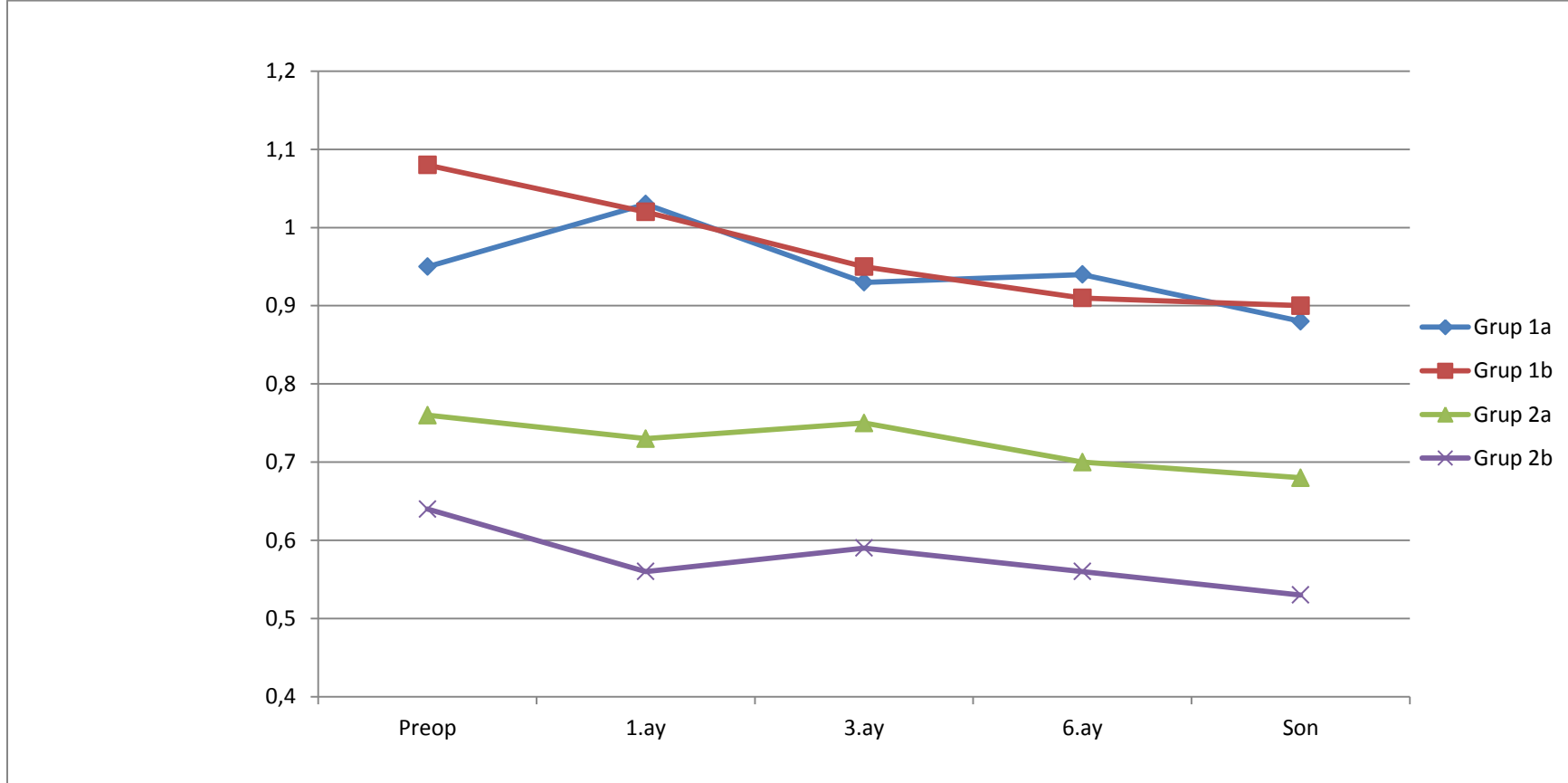
^aFriedman testi p<0,05**Tablo 8.** Grup 1a, 1b, 2a'da EİDGK ikili karşılaştırmaları

		Δ Preop- 1. Ay (p)	Δ Preop- 3. Ay (p)	Δ Preop- 6. Ay (p)	Δ Preop- Son (p)	Δ 1. ay- 3.Ay (p)	Δ 1. ay- 6.Ay (p)	Δ 1.ay- Son (p)	Δ 3. ay- 6.Ay (p)	Δ 3.ay- Son (p)	Δ 6.ay- Son (p)
	Grup 1a	0,165	0,871	0,819	0,145	0,009	0,032	0,009	0,809	0,202	0,075
EİDGK	Grup 1b	0,280	<0.001	0.001	0,004	0,022	0,013	0,093	0,339	0,327	0,589
(logMAR)	Grup 2a	0,090	0,278	0,053	0,049	0,685	0,427	0,152	0,038	0,091	0,205

Wilcoxon-Signed Rank Test p<0,05

“Δ” değişimleri ifade etmektedir.

Şekil 7. Grup 1a, 1b, 2a, 2b' de preop ve postop EİDGK değişimleri



Tüm gruplarda SFK, 1 mm MV, 3 mm MV ve 5 mm MV' nin çalışma süresi boyunca değişimi incelendiğinde, grup 2a' daki 5 mm MV hariç diğer tüm gruplarda SFK, 1 mm MV, 3 mm MV ve 5 mm MV' de anlamlı değişiklik olduğu saptandı ($p<0,05$) (Tablo 9). Grup 1a, 1b, 2a, 2b' deki preop ve postop SFK değişimleri şekil 8'de gösterilmiştir.

Yapılan ikili karşılaştırmalarda, grup 1a' da SFK değişimleri anlamlı olarak bulunmuştur ($p<0,05$). Grup 1b' de ise preop ile 1.ay, 3.ay, 6.ay, son vizit SFK değişimleri anlamlı saptandı ($p<0,05$). Grup 2a' da preop ile 1.ay, 3.ay, 6.ay, son vizit ve postop 6.ay -son vizit SFK değişimleri anlamlı saptandı ($p<0,05$). Grup 2b' de postop 1.ay-3.ay, 1.ay-6.ay, 3.ay-6.ay SFK değişimleri hariç diğer karşılaştırmalarda anlamlı fark bulundu ($p<0,05$) (Tablo 10).

Tüm çalışma gruplarında EİDGK değişimi ile SFK, 1 mm MV, 3 mm MV, 5 mm MV değişimi değerlendirildiğinde; EİDGK değişimi ile SFK değişimi arasında grup 1b ve 2b'de preop-6 ay arasında anlamlı korelasyon saptandı ($p<0,05$) (Şekil 9). Grup 2b'de preop-3ay arasında anlamlı korelasyon saptandı ($p<0,024$). En iyi düzeltilmiş görme keskinliği değişimi ile 1 mm MV değişimi arasında grup 1b ve 2b'de preop-6ay arasında anlamlı korelasyon saptandı ($p<0,05$). EİDGK değişimi ile 3 mm MV değişimi arasında grup 1b'de preop-6ay, preop-son arasında anlamlı korelasyon saptandı ($p<0,05$). En iyi düzeltilmiş görme keskinliği değişimi ile 5 mm MV değişimi arasında grup 1a'da preop-son, grup 2b'de preop-3.ay, preop-6 ay arasında anlamlı korelasyon saptandı ($p<0,05$) (Tablo 11).

Tablo 9. Grup 1a, 1b, 2a, 2b' de preop ve postop SFK, 1mm MV, 3mm MV, 5mm MV değişimleri

		p ^a	Preop (Ort±SS)	1.ay (Ort±SS)	3.ay (Ort±SS)	6.ay (Ort±SS)	Son (Ort±SS)
SFK (µm)	Grup 1a	<0.001	495,03±127,69	398,78±99,19	376,08±91,50	334,75±85,33	395,29±98,38
	Grup 1b	<0.001	590,04±182,67	449,12±120,31	408,84±123,01	412,48±128,99	389,08±157,44
	Grup 2a	<0.001	505,30±89,88	394,65±80,60	405,435±113,16	394,783±116,78	339,77±98,50
	Grup 2b	<0.001	498,51±137,19	424,07±121,79	431,98±133,95	419,37±122,03	345,22±107,17
1mm MV (mm ³)	Grup 1a	<0.001	0,39±0,10	0,31±0,80	0,29±0,07	0,26±0,06	0,22±0,07
	Grup 1b	<0.001	0,46±0,14	0,35±0,08	0,32±0,09	0,31±0,10	0,31±0,18
	Grup 2a	<0.001	0,40±0,07	0,31±0,06	0,32±0,08	0,29±0,31	0,25±0,06
	Grup 2b	<0.001	0,39±0,11	0,33±0,09	0,33±0,10	0,31±0,10	0,25±0,08
3mm MV (mm ³)	Grup 1a	<0.001	3,21±0,64	2,73±0,48	2,68±0,42	2,43±0,39	2,19±0,49
	Grup 1b	<0.001	3,68±0,99	2,99±0,49	2,80±0,49	2,82±0,54	2,62±0,81
	Grup 2a	0,003	3,32±0,50	2,88±0,45	2,85±0,67	2,73±0,66	2,50±0,59
	Grup 2b	<0.001	3,26±0,69	2,94±0,59	2,96±0,69	2,81±0,66	2,40±0,50
5mm MV (mm ³)	Grup 1a	<0.001	8,13±1,43	7,18±1,07	7,03±0,94	6,58±0,91	6,66±1,19
	Grup 1b	0.001	8,76±1,97	7,72±0,96	7,38±1,01	7,50±0,84	8,05±1,60
	Grup 2a	0,173	8,42±1,26	7,62±1,02	7,70±1,32	7,84±1,41	7,92±1,59
	Grup 2b	0,044	8,25±1,50	7,60±1,31	7,82±1,51	7,86±1,48	7,80±1,25

^aFriedman testi p<0,05

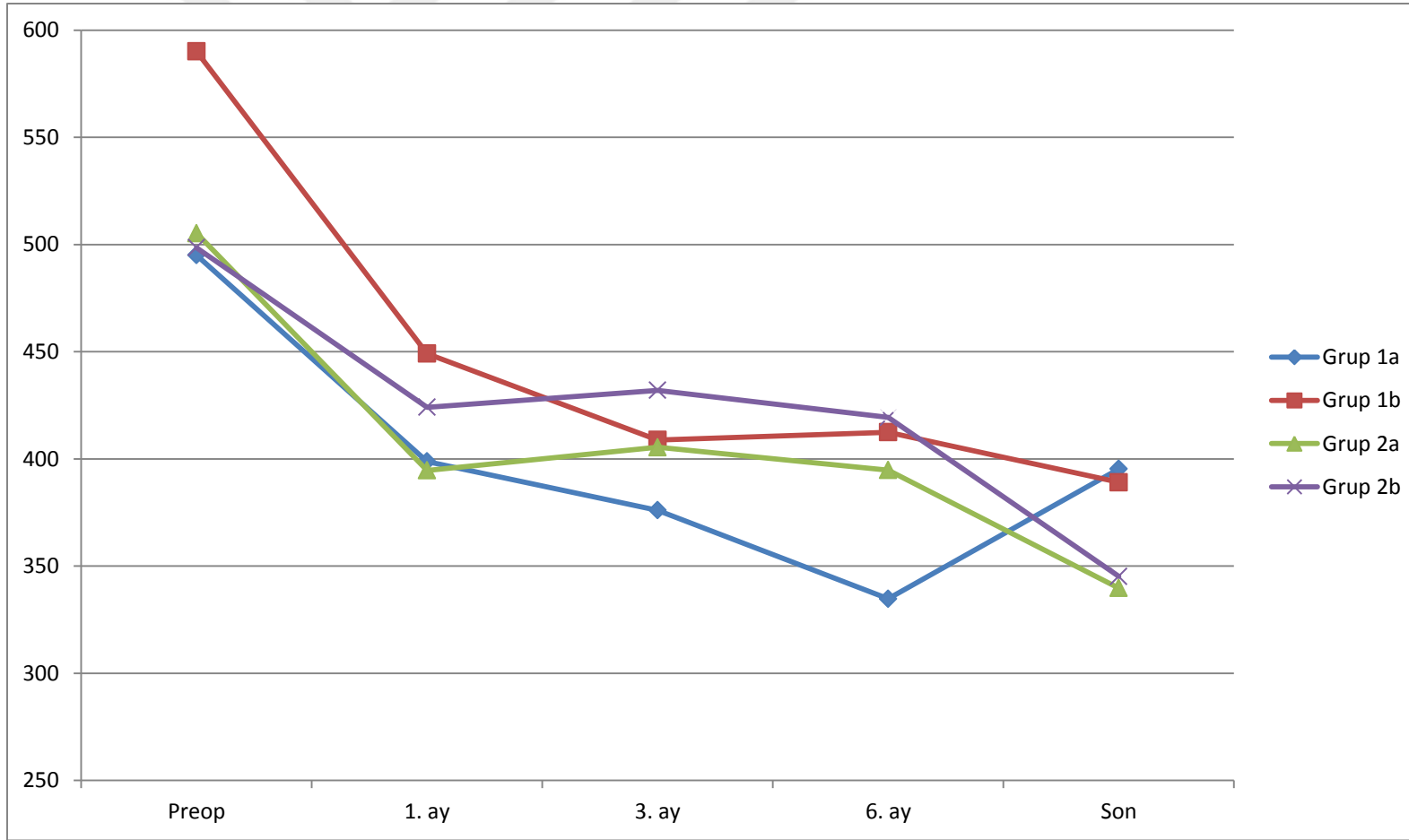
Tablo 10. Grup 1a, 1b, 2a, 2b arasında preop ve postop SFK değişimlerinin ikili karşılaştırılması.

SFK (µm)	Grup 1a	Grup 1b	Grup 2a	Grup 2b
Δ preop-1.ay	<0.001	0.007	0.001	0.001
Δ preop-3.ay	<0.001	0.001	0.001	0.018
Δ preop-6.ay	<0.001	0.002	0.002	0.004
Δ preop-Son	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Δ Postop 1. ay -3.ay	0.037	0.337	0.903	0.732
Δ Postop 1. ay -6.ay	<0.001	0.326	0.796	0.818
Δ Postop 1. ay -Son	<0.001	0.069	0.121	<0.001
Δ Postop 3. ay -6.ay	0.010	0.989	0.958	0.862
Δ Postop 3. ay -Son	<0.001	0.183	0.121	<0.001
Δ Postop 6. ay -Son	0.012	0.326	0.006	<0.001

Wilcoxon-Signed Rank Test $p<0,05$

“Δ” değişimleri ifade etmektedir.

Şekil 8. Grup 1a, 1b, 2a, 2b arasında preop ve postop SFK(μm) değişimleri

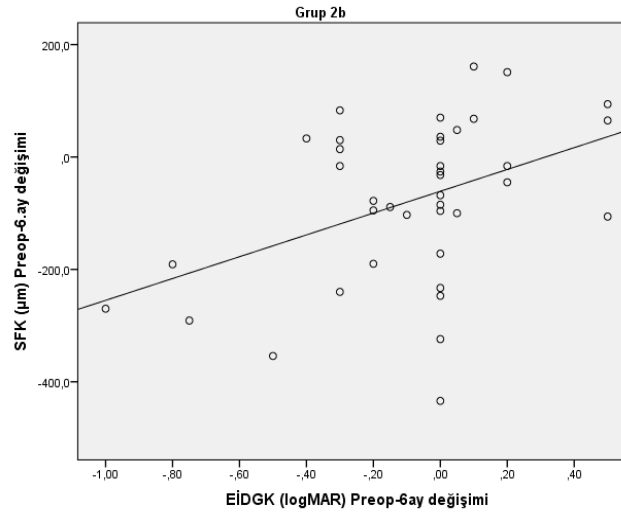
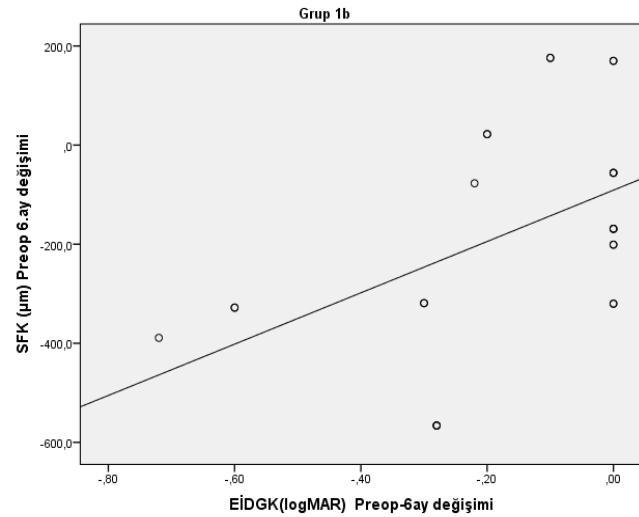


Tablo 11. Grup 1a, 1b, 2a, 2b’de EİDGK değişimi ile SFK, 1 mm MV, 3 mm MV ve 5 mm MV değişimlerinin korelasyonu

		SFK (μm)	1 mm MV (mm^3)	3 mm MV (mm^3)	5 mm MV (mm^3)
Grup 1a	Δ Preop-3. ay	0.104; 0.546	0.144; 0.402	0.046; 0.792	0.056; 0.746
	Δ Preop-6. ay	0.187; 0.274	0.166; 0.333	0.007; 0.966	0.047; 0.787
	Δ Preop-Son	0.272; 0.114	0.247; 0.153	0.178; 0.305	0.131; 0.452
Grup 1b	Δ Preop-3. ay	0.349; 0.088	0.349; 0.088	0.358; 0.079	0.512; 0.009
	Δ Preop-6. ay	0.501; 0.011	0.501; 0.011	0.494; 0.012	0.330; 0.108
	Δ Preop-Son	0.388; 0.055	0.325; 0.113	0.489; 0.013	0.341; 0.095
Grup 2a	EİDGK (logMAR)				
	Δ Preop-3. ay	0.396; 0.062	0.343; 0.109	0.356; 0.095	0.320; 0.137
	Δ Preop-6. ay	0.150; 0.516	0.038; 0.869	-0.051; 0.826	0.223; 0.331
Grup 2b	Δ Preop-Son	0.129; 0.588	0.108; 0.652	0.127; 0.593	0.311; 0.182
	Δ Preop-3. ay	0.358; 0.024	0.277; 0.083	0.264; 0.1	0.494; 0.001
	Δ Preop-6. ay	0.394; 0.013	0.350; 0.029	0.246; 0.132	0.613; <0.001
	Δ Preop-Son	0.116; 0.476	0.125; 0.442	0.123; 0.450	0.330; 0.038

r =Spearman correlation coefficient $p < 0,05$

“ Δ ” değişimleri ifade etmektedir.



Şekil 9. Grup 1b ve 2b’de preop- 6.ay EİDGK değişimi ile SFK değişimi arasındaki ilişki

Yapılan korelasyon analizinde, Grup 1 için diyabet süresi ile preop-1.ay ($r=0,112;p=0,388$), preop-3.ay ($r=0,029;p=0,825$), preop-6.ay ($r=0,096;p=0,462$) ve preop-son ziyaret ($r=0,043;p=0,745$) EİDGK değişimi arasında anlamlı korelasyon gözlenmedi. Grup 2 için diyabet süresi ile preop-1.ay ($r=-0,017;p=0,895$), preop-3.ay ($r=0,120;p=0,349$), preop-6.ay ($r=-0,007;p=0,958$) ve preop-son ziyaret ($r=0,031;p=0,809$) EİDGK değişimi arasında anlamlı korelasyon gözlenmedi (Tablo 12).

Grup 1 için diyabet süresi ile preop-1.ay ($r=-0,448;p<0,001$), preop-6.ay ($r=-0,258;p=0,044$) SFK değişimi arasında anlamlı korelasyon saptandı; preop-3.ay ($r=-0,224;p=0,083$), preop-son ziyaret ($r=-0,221;p=0,090$) SFK değişimi arasında anlamlı korelasyon gözlenmedi. Grup 2 için diyabet süresi ile preop-1.ay ($r=-0,268;p=0,032$) SFK değişimi arasında anlamlı korelasyon saptandı; preop-3.ay ($r=-0,032;p=0,804$), preop-6.ay ($r=-0,014;p=0,910$), preop-son ziyaret ($r=-0,037;p=0,776$) SFK değişimi arasında anlamlı korelasyon gözlenmedi (Tablo 13).

Grup 1 için açlık glukoz düzeyi ile preop-1.ay ($r=0,271;p=0,035$) EİDGK değişimi arasında anlamlı korelasyon saptandı; preop-3.ay ($r=-0,069;p=0,598$), preop-6.ay ($r=-0,014;p=0,918$), preop-son ziyaret ($r=-0,204;p=0,117$) EİDGK değişimi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Grup 2 için açlık glukoz düzeyi ile preop-1.ay ($r=-0,001;p=0,992$) preop-3.ay ($r=-0,073;p=0,594$), preop-6.ay ($r=-0,111;p=0,421$), preop-son ziyaret ($r=-0,032;p=0,815$) EİDGK değişimi arasında anlamlı korelasyon gözlenmedi (Tablo 12).

Grup 1 için açlık glukoz düzeyi ile preop-1.ay ($r=-0,078;p=0,550$) preop-3.ay ($r=-0,104;p=0,426$), preop-6.ay ($r=-0,125;p=0,336$), preop-son ziyaret ($r=-0,027;p=0,836$) SFK değişimi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Grup 2 için açlık glukoz düzeyi ile preop-1.ay ($r=0,132;p=0,327$) preop-3.ay ($r=-0,008;p=0,953$), preop-6.ay ($r=-0,187;p=0,168$), preop-son ziyaret ($r=-0,061;p=0,661$) SFK değişimi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 13).

Grup 1 için HbA1c düzeyi ile preop-1.ay ($r=0,260;p=0,043$) EİDGK değişimi arasında anlamlı korelasyon saptandı; preop-3.ay ($r=0,026;p=0,845$), preop-6.ay ($r=-0,001;p=0,992$), preop-son vizit ($r=-0,233;p=0,073$) EİDGK değişimi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Grup 2 için HbA1c düzeyi ile preop-1.ay ($r=-0,169;p=0,210$) preop-3.ay ($r=-0,108;p=0,430$), preop-6.ay ($r=-0,018;p=0,897$), preop-son vizit ($r=-0,008;p=0,956$) EİDGK değişimi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 12).

Grup 1 için HbA1c düzeyi ile preop-1.ay ($r=-0,212;p=0,102$) preop-3.ay ($r=-0,217;p=0,092$), preop-6.ay ($r=-0,227;p=0,078$), preop-son vizit ($r=-0,010;p=0,940$) SFK değişimi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Grup 2 için HbA1c düzeyi ile preop-1.ay ($r=0,065;p=0,633$) preop-3.ay ($r=-0,042;p=0,761$), preop-6.ay ($r=0,174;p=0,200$), preop-son vizit ($r=0,095;p=0,496$) SFK değişimi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 13).

Tablo 12. Grup 1 ve grup 2’de EİDGK değişimi ile diyabet süresi, HbA1c ve açlık glukoz değerlerinin korelasyonu

	EİDGK (logMAR)	Diyabet süresi (yıl)	HbA1C (%)	Açlık glukoz (mg/dL)
Grup 1	Δ preop-1.ay	0.112; 0.388	0.260; 0.043	0.271; 0.035
	Δ preop-2.ay	-0.063; 0.635	0.123; 0.353	0.143; 0.279
	Δ preop-3.ay	0.029; 0.825	0.026; 0.845	0.069; 0.598
	Δ preop-6.ay	0.096; 0.462	-0.001; 0.992	0.014; 0.918
	Δ preop-Son	0.043; 0.745	-0.233; 0.073	-0.204; 0.117
Grup 2	Δ preop-1.ay	-0.017; 0.895	-0.169; 0.210	0.001; 0.992
	Δ preop-3.ay	0.120; 0.349	-0.108; 0.420	0.073; 0.594
	Δ preop-6.ay	-0.007; 0.958	-0.018; 0.897	0.111; 0.421
	Δ preop-Son	0.031; 0.809	-0.008; 0.956	0.032; 0.815

r =Spearman Rho correlation coefficient $p<0,05$

“ Δ ” değişimleri göstermektedir.

Tablo 13. Grup 1 ve grup 2’de SFK değişimi ile diyabet sũresi, HbA1c ve açlık glukoz değerlerinin korelasyonu

	SFK (µm)	Diyabet sũresi (yıl)	HbA1C (%)	Açlık glukoz (mg/dL)
Grup 1	Δ preop-1.ay	-0.448; <0.001	-0.212; 0.102	-0.078; 0.550
	Δ preop-2.ay	-0.320; 0.013	-0.318; 0.014	-0.165; 0.213
	Δ preop-3.ay	-0.224; 0.083	-0.217; 0.092	-0.104; 0.426
	Δ preop-6.ay	-0.258; 0.083	-0.227; 0.078	-0.125; 0.336
	Δ preop-Son	-0.221; 0.090	-0.010; 0.940	0.027; 0.836
Grup 2	Δ preop-1.ay	-0.268; 0.032	0.065; 0.633	0.132; 0.327
	Δ preop-3.ay	0.032; 0.804	-0.042; 0.761	-0.008; 0.953
	Δ preop-6.ay	-0.014; 0.910	0.174; 0.200	0.187; 0.168
	Δ preop-Son	-0.037; 0.776	0.095; 0.496	0.061; 0.661

r=Spearman Rho correlation coefficient p<0,05

“Δ” ile ifade edilen değerler SFK (µm) değişimlerini gũstermektedir.

Grup 1’de preoperatif maküla LFK uygulanan hastalar maküla LFK uygulanmamış hastalar ile karşılaştırıldığında, postoperatif 3. ayda SFK ve 1 mm MV istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Ayrıca grup 1b’de preoperatif maküla LFK uygulanan hastalarda, LFK uygulanmamış hastalara göre istatistiksel olarak daha düşük SFK, 1 mm MV ve 3 mm MV değerleri gözlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 14) .

Tablo 14. Grup 1’de postop 3. ayda maküla LFK tedavisinin EİDGK (logMAR), SFK, 1 mm MV, 3 mm MV ve 5 mm MV üzerine etkisi

		EİDGK (logMAR)	SFK (μm)	1mm MV (mm^3)	3mm MV (mm^3)	5mm MV (mm^3)
Grup 1a	Maküla LFK (-)	1,0 $\pm$ 0.4	389.3 $\pm$ 75.4	0.3 $\pm$ 0.1	2.7 $\pm$ 0.3	7.1 $\pm$ 0.9
	Maküla LFK (+)	0.8 $\pm$ 0.3	359.1 $\pm$ 114.4	0.3 $\pm$ 0.1	2.6 $\pm$ 0.5	7.0 $\pm$ 1.1
	p^1	0.377	0.359	0.293	0.414	0.778
Grup 1b	Maküla LFK (-)	0.9 $\pm$ 0.4	470.7 $\pm$ 123.4	0.3 $\pm$ 0.1	3.0 $\pm$ 0.5	7.5 $\pm$ 0.9
	Maküla LFK (+)	1.0 $\pm$ 0.4	330.1 $\pm$ 65.9	0.3 $\pm$ 0.05	2.6 $\pm$ 0.5	7.2 $\pm$ 1.1
	p^1	0.373	0.001	0.001	0.033	0.272
Grup 1	Maküla LFK (-)	0.9 $\pm$ 0.4	421.9 $\pm$ 103.9	0.3 $\pm$ 0.1	2.8 $\pm$ 0.4	7.3 $\pm$ 0.9
	Maküla LFK (+)	0.9 $\pm$ 0.4	346.4 $\pm$ 95.5	0.3 $\pm$ 0.1	2.6 $\pm$ 0.5	7.1 $\pm$ 1.1
	p^1	0.933	0.009	0.008	0.064	0.431

¹Mann Whitney u test $p<0,05$

Tablodaki değerler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde verilmiştir.

Grup 1'deki hastalara toplamda ortalama $3,57 \pm 0,37$ kez intravitreal anti-VEGF tedavi uygulanmıştı. Grup 2'deki hastalara toplamda ortalama $4,47 \pm 1,81$ kez intravitreal anti-VEGF, $0,97 \pm 0,76$ kez maküla LFK ve $0,1 \pm 0,43$ kez intravitreal triamsinolon tedavisi uygulanmıştı. İki grup arasında toplam enjeksiyon sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p=0,01$). Grup 1'deki hastalara PPV öncesi ortalama $3,54 \pm 1,9$ kez intravitreal anti-VEGF enjeksiyon uygulanmıştı. Grup 1a da uygulanan intravitreal enjeksiyon sayısı $2 \pm 1,98$ ve Grup 1b de ise $4 \pm 2,02$ idi. Ayrıca Grup 1 deki hastalara ortalama $2 \pm 1,24$ kez maküla LFK yapılmıştı. Pars plana vitrektomi sonrasında 26 (%42,6) hastaya ek tedavi gerekti. Ek tedavilerin hepsi PPV sonrası 3.aydan sonra uygulandı. Hastalara ortalama $0,75 \pm 1,67$ kez intravitreal anti-VEGF tedavi, $0,09 \pm 0,3$ kez uzun etkili intravitreal deksametazon implantı, $0,11 \pm 0,32$ kez subtenon triamsinolon enjeksiyonu ve $0,18 \pm 0,46$ kez de maküla LFK uygulandı. Grup 1'de 35 (%57,4) hastaya ek tedavi gerekmedi.

Grup 1'de ek tedavi gerektiren ve gerektirmeyen hastalar karşılaştırıldığında EİDGK (logMAR) ($p=0,62$), SFK ($p=0,49$), 1 mm MV ($p=0,42$), 3 mm MV ($p=0,22$) ve 5 mm MV ($p=0,55$) değişimleri cerrahi öncesi ve cerrahi sonrası son vizitte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Grup 1a (PPV olan KGAH'lı DMÖ'lü hastalar) ve grup 2a (intravitreal tedavi olan KGAH'lı DMÖ'lü hastalar) karşılaştırıldığında EİDGK (logMAR) değişimi preop-1. ay arasında anlamlı bulundu ($p=0,046$). Ayrıca her iki grup arasında 5 mm MV açısından preop-son vizit arasında anlamlı fark mevcuttu ($p=0,024$) (Tablo 15).

Grup 1b (PPV olan DMÖ'lü hastalar) ve grup 2b (intravitreal tedavi olan DMÖ'lü hastalar) karşılaştırıldığında EİDGK (logMAR) değişimi ($p=0,018$), SFK ($p=0,020$), 1 mm MV ($p=0,009$), 3 mm MV ($p=0,009$) ve 5 mm MV ($p=0,021$) preop-3. ay arasında anlamlı farklılık göstermekte idi (Tablo 16).

Tablo 15. Grup 1a ile grup 2a EİDGK, SFK, 1 mm MV, 3 mm MV, 5 mm MV değişimi karşılaştırılması

		Grup 1a	Grup 2a	P ¹
EİDGK (logMAR)	Δ Preop-1. ay	0.1±0.4	-0.1±0.2	0.046
	Δ Preop-3. ay	-0.02±0.4	-0.1±0.3	0.824
	Δ Preop-Son	-0.1±0.3	-0.1±0.3	0.480
SFK (μm)	Δ Preop-1. ay	-96.3±126.8	-110.7±125.2	0.721
	Δ Preop-3. ay	-118.9±141.2	-99.9±117.4	0.406
	Δ Preop-Son	-201.2±138.4	-166.2±130	0.452
1mm MV (mm ³)	Δ Preop-1. ay	-0.1±0.1	-0.1±0.1	0.780
	Δ Preop-3. ay	-0.1±0.1	-0.1±0.1	0.371
	Δ Preop-Son	-0.2±0.1	-0.1±0.1	0.806
3mm MV (mm ³)	Δ Preop-1. ay	-0.5±0.6	-0.4±0.7	0.926
	Δ Preop-3. ay	-0.5±0.6	-0.5±0.7	0.963
	Δ Preop-Son	-1±0.7	-0.8±0.6	0.208
5mm MV (mm ³)	Δ Preop-1. ay	-1.0±1.3	-0.8±0.9	0.926
	Δ Preop-3. ay	-1.1±1.4	-0.7±1.4	0.544
	Δ Preop-Son	-1.5±1.7	-0.4±1.2	0.024

¹ Mann Whitney U test p<0,05

Tablodaki değerler ortalama±standart sapma şeklinde verilmiştir.

Tablo 16. Grup 1b ile grup 2b EİDGK, SFK, 1 mm MV, 3 mm MV, 5 mm MV değişimi karşılaştırılması

		Grup 1b	Grup 2b	P ¹
EİDGK (logMAR)	Δ Preop-1. ay	0.1±0.2	-0.1±0.2	0.648
	Δ Preop-3. ay	-0.1±0.1	-0.04±0.2	0.018
	Δ Preop-Son	-0.2±0.3	-0.1±0.3	0.168
SFK (μm)	Δ Preop-1. ay	-140.9±231.4	-74.4±123.6	0.483
	Δ Preop-3. ay	-181.2±229.1	-63.9±143.4	0.020
	Δ Preop-Son	-201±155	-150.7±154.8	0.063
1mm MV (mm ³)	Δ Preop-1. ay	-0.1±0.2	-0.1±0.1	0.275
	Δ Preop-3. ay	-0.1±0.2	-0.04±0.1	0.009
	Δ Preop-Son	-0.2±0.2	-0.1±0.1	0.071
3mm MV (mm ³)	Δ Preop-1. ay	-0.7±1.1	-0.3±0.5	0.358
	Δ Preop-3. ay	-0.9±1	-0.3±0.7	0.009
	Δ Preop-Son	-1.1±0.7	-0.8±0.7	0.067
5mm MV (mm ³)	Δ Preop-1. ay	-1±1.8	-0.6±0.9	0.890
	Δ Preop-3. ay	-1.4±1.6	-0.3±1.2	0.021
	Δ Preop-Son	-0.7±1.2	-0.4±1.3	0.177

¹ Mann Whitney U test p<0,05

Tablodaki değerler ortalama±standart sapma şeklinde verilmiştir

En iyi düzeltilmiş görme keskinliği değişimini etkileyen faktörler univariate regresyon analizi uygulanarak saptandı. Grup 1' de diyabet süresi ($R^2=0,12$; $p=0,025$), preop EİDGK ($R^2=0,12$; $p=0,015$), grup 2' de ise diyabetik retinopati durumu ($R^2=0,11$; $p=0,023$), preop

EİDGK ($R^2=0,37$; $p<0,001$); preop SFK ($R^2=0,37$; $p=0,004$); preop-son vizit SFK değişimi ($R^2=0,34$; $p=0,005$) EİDGK değişimi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkili idi (Tablo 17).

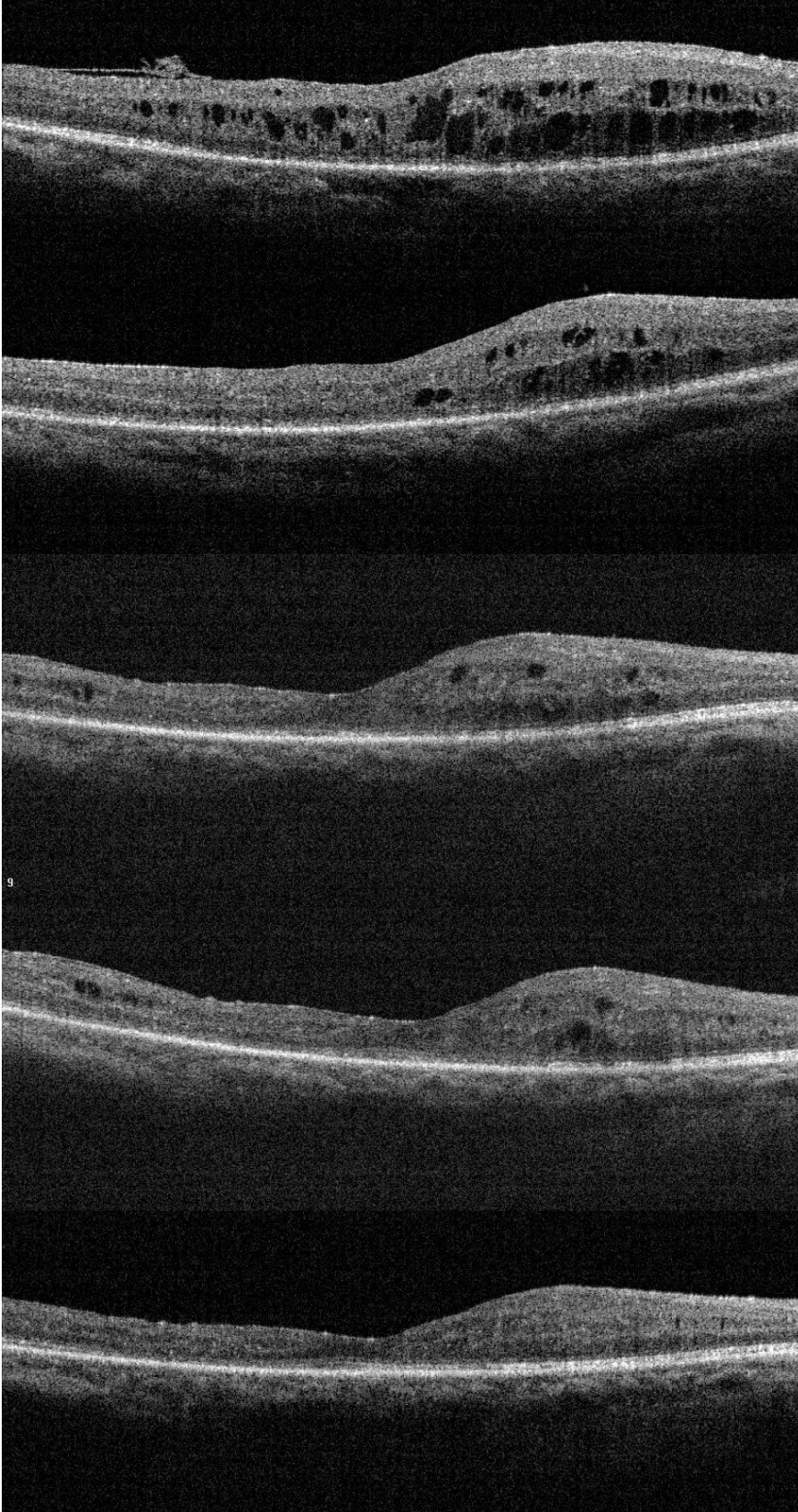
Tablo 17. Grup 1 ve grup 2 de preop-son vizit EİDGK değişimi ile klinik özelliklerin ilişkisini gösteren univariate regresyon analizi.

	Bağımsız değişkenler	RC	R^2	p
Grup 1	Yaş	-0,218	0,0475	0,201
	Cinsiyet	0,110	0,0121	0,415
	Diyabet süresi	0,360	0,1296	0,025
	Diyabetik retinopati durumu (NPDR/PDR)	0,068	0,0046	0,658
	HbA1c (%)	0,033	0,0011	0,859
	Açlık Glukoz Seviyesi (mg/dl)	-0,201	0,0404	0,319
	Preop EİDGK (logMAR)	-0,360	0,1296	0,015
	Preop SFK (μm)	-0,115	0,0132	0,532
	Δ Preop-son SFK	0,265	0,0702	0,082
Grup 2	Yaş	0,138	0,0190	0,385
	Cinsiyet	0,081	0,0065	0,589
	Diyabet süresi	0,137	0,0187	0,332
	Diyabetik retinopati durumu (NPDR/PDR)	0,338	0,1142	0,023
	HbA1c (%)	0,087	0,0075	0,635
	Açlık Glukoz Seviyesi (mg/dl)	-0,010	0,0001	0,959
	Preop EİDGK (logMAR)	-0,611	0,3733	<0,001
	Preop SFK (μm)	0,610	0,3721	0,004
	Δ Preop-son SFK	0,589	0,3469	0,005

RC: Regresyon Coefficient $p<0,05$

“ Δ ” değişimleri ifade etmektedir.

Şekil 10. Grup 1a' da yer alan bir olguya ait OKT görüntüleri. Olguya preop 5 kez İV anti-VEGF, 2 kez İVTA, 3 kez de maküla LFK uygulanmıştı. Postop 1 kez subtenon triamsinolon uygulanmış idi.



Preop :

SFK: 426 μ m

EİDGK(logMAR): 0,5

Postop 1. ay :

SFK: 390 μ m

EİDGK (logMAR): 0,4

Postop 3. ay :

SFK: 375 μ m

EİDGK(logMAR): 0,4

Postop 6.ay :

SFK 323 μ m

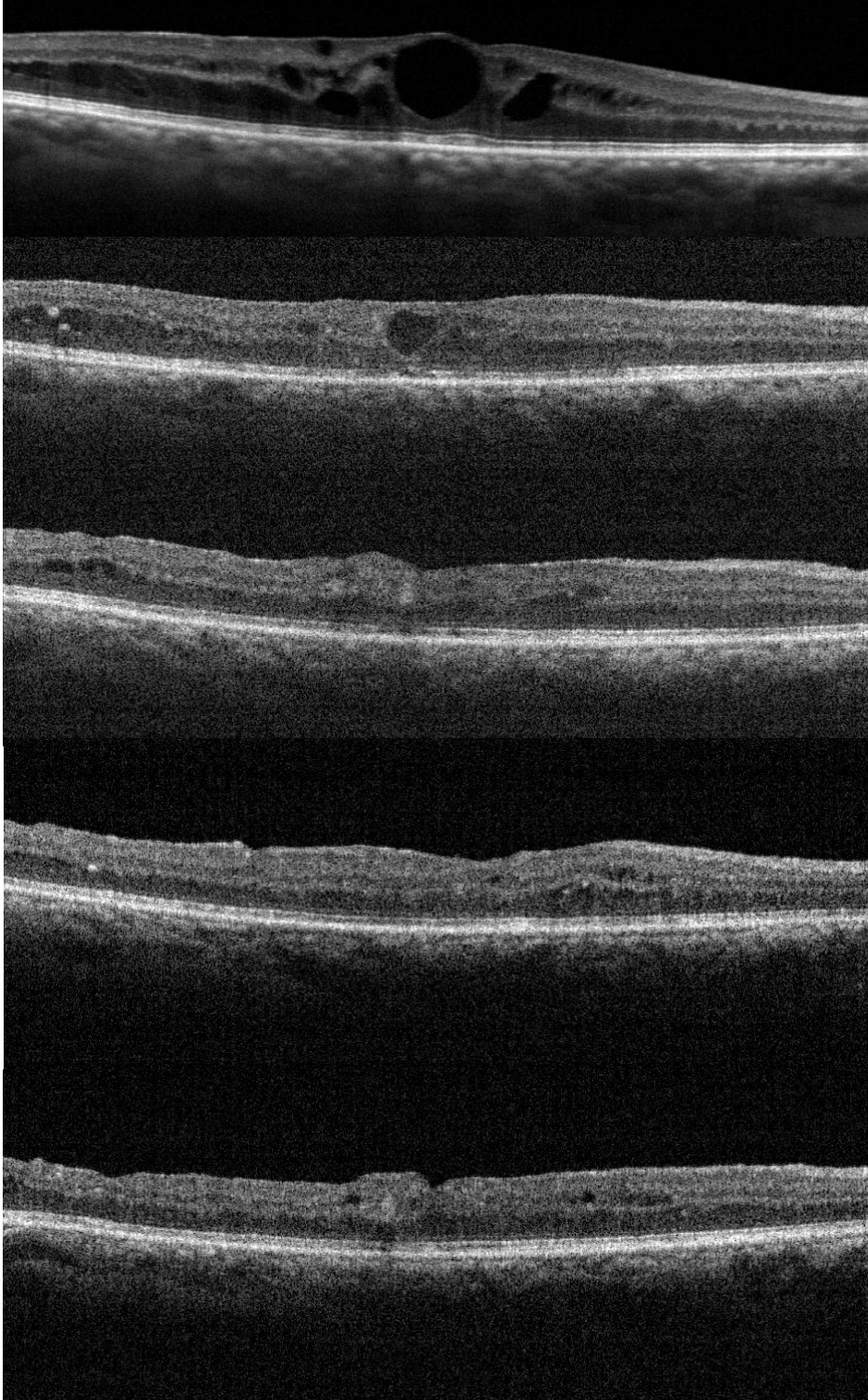
EİDGK (logMAR): 0,4

Postop son (15ay) :

SFK 279 μ m

EİDGK (logMAR): 0,4

Şekil 11. Grup 1b’de yer alan bir olguya ait OKT görüntüleri. Olguya preop 6 kez intravitreal anti-VEGF, 2 kez maküla LFK uygulanmıştı. Postop ilave tedavi uygulanmadı.



Preop:

SFK 593 μm

EİDGK (logMAR): 0,4

Postop 1.ay:

SFK 406 μm

EİDGK (logMAR): 0,5

Postop 3.ay:

SFK 376 μm

EİDGK (logMAR): 0,3

Postop 6.ay:

SFK 324 μm

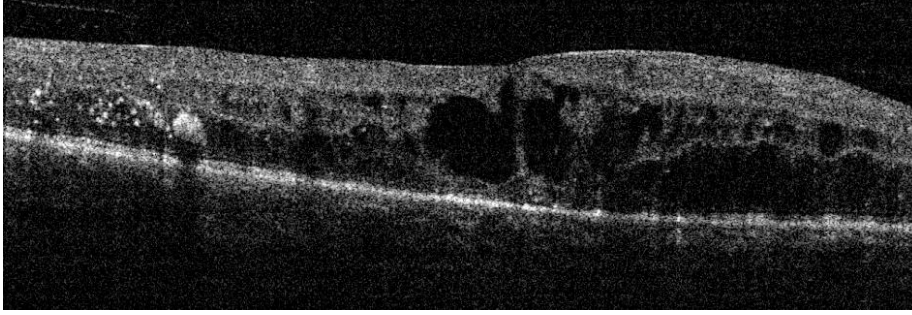
EİDGK (logMAR): 0,3

Postop son (18ay):

SFK 329 μm

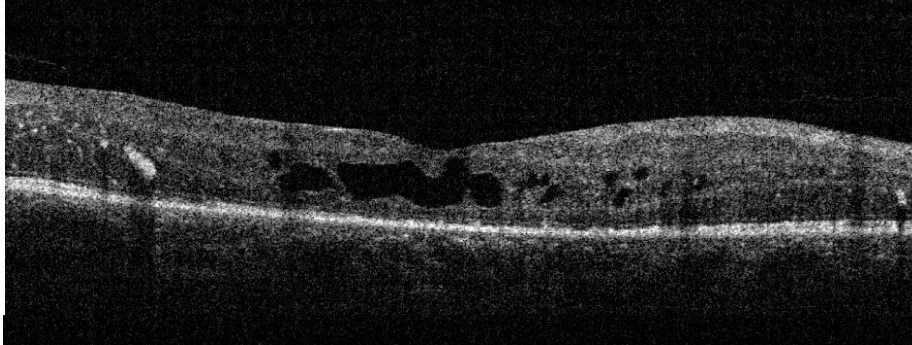
EİDGK (logMAR): 0,3

Şekil 12. Grup 2a’da yer alan bir olguya ait OKT görüntüleri. Olguya 7 kez intravitreal anti-VEGF uygulanmış idi.



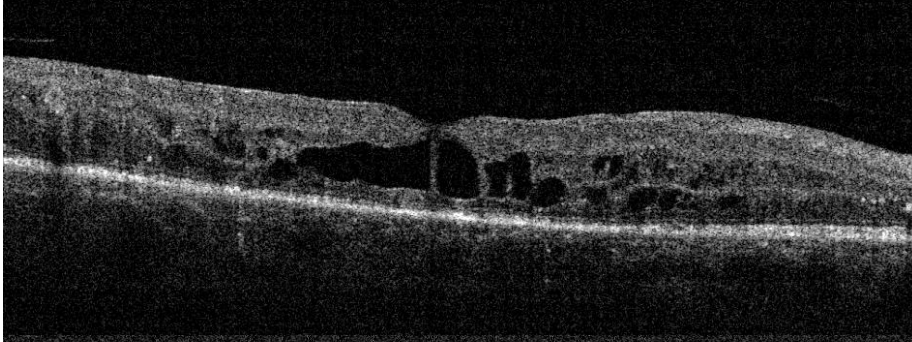
Preop:

SFK 636 μm
EİDGK (logMAR):
1,0



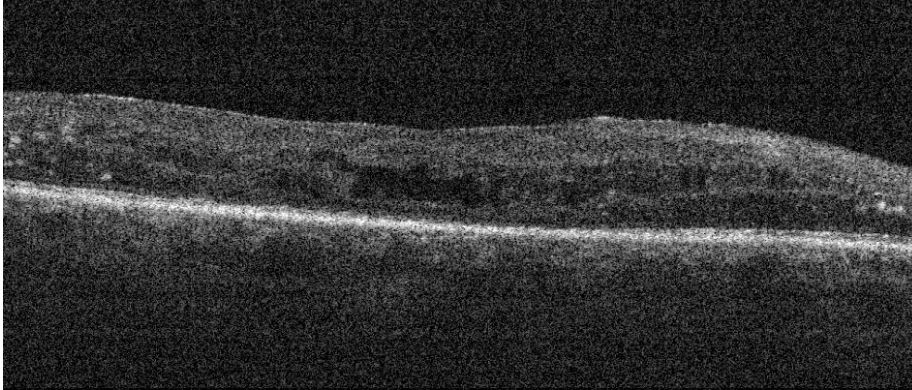
Postop 1.ay:

SFK 376 μm
EİDGK (logMAR):
0,8



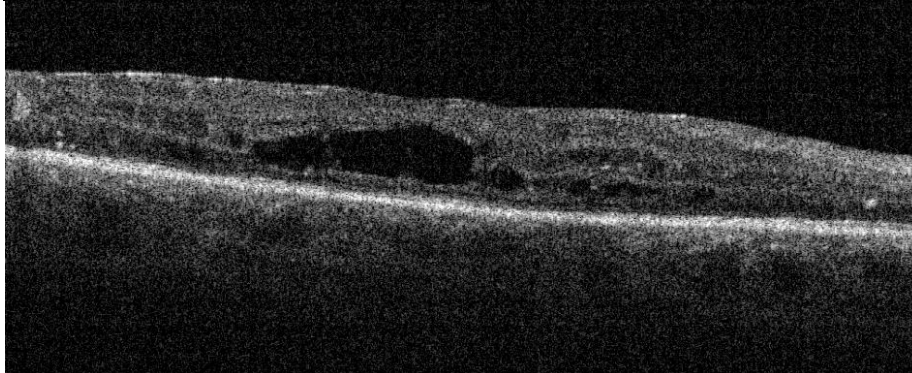
Postop 3.ay:

SFK 401 μm
EİDGK (logMAR):
0,7



Postop 6.ay:

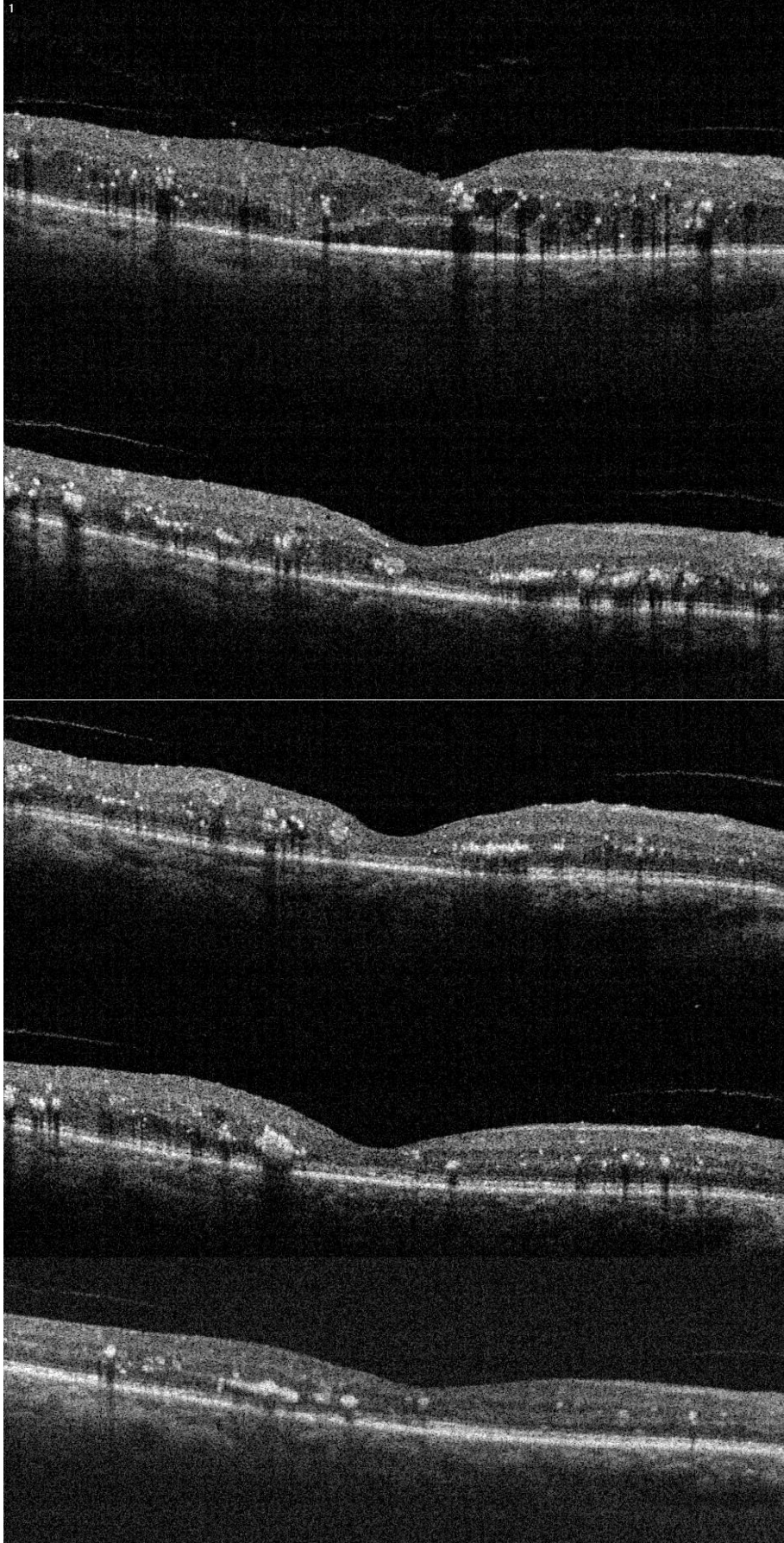
SFK 410 μm
EİDGK (logMAR):
0,7



Postop son (24ay):

SFK 408 μm
EİDGK (logMAR):
0,7

Şekil 13. Grup 2b' de yer alan bir olguya ait OKT görüntüleri. Olguya 3 kez intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu uygulanmış idi.



Preop:

SFK 481 μm
EİDGK (logMAR):
0,5

Postop 1.ay:

SFK 282 μm
EİDGK (logMAR):
0,4

Postop 3.ay:

SFK 266 μm
EİDGK (logMAR):
0,4

Postop 6.ay:

SFK 241 μm
EİDGK (logMAR):
0,2

Postop son (13ay):

SFK 266 μm
EİDGK (logMAR):

5. TARTIŞMA

Diyabetik maküla ödemi, DR olan hastalarda görme kaybının en önemli nedenlerinden biridir (58). Çalışmalarda fovea merkezinin 1 disk çapı mesafesinde mikroanevrizmalar ve blot kanamalar ile birlikte sert eksüdaların varlığı DMÖ olarak ifade edilir (77,78). Diyabetik maküla ödemi prevalansının %1,4 ile % 33,3 arasında değiştiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (79,80,81,82). Early Treatment for Diabetic Retinopathy Study DMÖ'de KAMÖ'nün bulunmasını tedavi kriteri olarak belirlemiştir (60).

Diyabetik maküla ödeminin progresyonunu etkileyen çeşitli sistemik risk faktörleri bulunmaktadır. Bunlardan bazıları hiperglisemi (83), yüksek HbA1c seviyesi (84), hipertansiyon (85), dislipidemi (86) ve obezitedir (87). Diyabetik retinopati ve DMÖ tedavisinde glisemik kontrol, sistemik kan basıncı regülasyonu ve lipid profilinin düzeltilmesinin önemi çoğu çalışmada vurgulanmıştır. Bunun yanı sıra antikoagülan tedavi, statin tedavisi, protein kinaz C inhibitörleri ve aldoz redüktaz inhibitörleri gibi ajanların da hastalığın ilerlemesini durdurucu etkilerinin olduğu belirtilmiştir (88,89,90). Çalışmamızda PPV grubunda HbA1c ve açlık glukoz seviyesi ile 1.ay EİDGK değişimi ve diyabet süresi ile 1. ve 6.ay EİDGK değişimi; enjeksiyon grubunda ise diyabet süresi ile 1.ay EİDGK değişimi arasında anlamlı ilişki gözlemlendi. Bu bulgu literatür ile uyumlu idi. Literatürde, diyabete ait sistemik risk faktörlerinin kontrol altında tutulmasının tedavi prognozunu etkilediği vurgulanmıştır (91).

Kan-retina bariyerinin iskemik retinadan salınan çeşitli endojen faktörler sonucu bütünlüğünün bozulması sonucu DMÖ'nün ortaya çıktığı düşünülmektedir. Mikroanevrizmalardan ve dilate kapillerden fokal sızıntı sonucu fokal DMÖ meydana gelebileceği gibi, arka kutup dilate retina kapillerden difüz sızıntı sonucu difüz DMÖ de ortaya çıkabilir (92). Early Treatment for Diabetic Retinopathy Study çalışmasının sonuçlarına

göre fokal DMÖ' de uygulanacak fokal lazer tedavisi progresyonu engelleme açısından başarılı bulunmuştur (93). Ancak difüz DMÖ' de tek başına lazer tedavisinin etkinliği kısıtlıdır (94). Grid lazer tedavisinin retina kalınlaşmasını azalttığı ancak görme keskinliği üzerine fazla etkisinin olmadığı belirtilmiştir (95,96). Lazer tedavisi haricinde çeşitli tedavi modaliteleri DMÖ tedavisinde kullanılmıştır. Bu tedavilerin başında intravitreal steroid ve anti-VEGF enjeksiyonları gelmektedir. Bu amaçla en sık intravitreal triamsinolon asetat (İVTA), İVB ve intravitreal ranibizumab (İVR) tedavileri uygulanmıştır (97,98,99,100). Özellikle VEGF' nin DMÖ patogenezindeki rolü daha iyi anlaşıncaya intravitreal anti-VEGF uygulamalardan, intravitreal steroid ve lazer tedavilerine kıyasla daha fazla oranda yararlanılmaya başlanılmıştır. Vasküler endotelyal büyüme faktörü retina endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantıların yapısını bozarak vasküler geçirgenliği arttırmakta ve intra/ekstraselüler sıvı birikmesine neden olarak DMÖ gelişimine katkı yapmaktadır (101). Diyabetik maküla ödemi tedavisinde sık kullanılan iki anti-VEGF ajan olan bevacizumab ve ranibizumab karşılaştırıldığında, her iki tedavinin de koroidal endotel hücre proliferasyonunu baskıladığı, retinada herhangi bir sitotoksik etki oluşturmadığı ve önerilen dozlarda kullanıldığında biyokompabilite açısından iki tedavi arasında herhangi bir farkın olmadığı gösterilmiştir (102). Diyabetik maküla ödemi tedavisinde İVB ve İVR tedavilerinin retina kalınlığını azaltıcı ve görme keskinliğini artırıcı etkisi mevcuttur. Ancak uzun dönem takiplerde intravitreal anti-VEGF tedavinin etkinliğinin sürekli olmadığı gösterilmiştir (26,103). Biz de çalışmamızda intravitreal anti-VEGF tedavi sonrası EİDGK' da anlamlı artış ve SFK' da anlamlı azalma gösterdik.

Literatüre baktığımızda DMÖ' de uygulanan intravitreal anti-VEGF tedavi başarısızlığını ifade eden kabul edilmiş standart bir protokol yoktur. Ancak tedaviye yeterli yanıt alınamayan olgularda uygulanan intravitreal anti-VEGF ajanın bir diğer ajan ile değiştirilmesinin tedavi sonuçlarına olumlu etki yaptığı bildirilmiştir (97,104). Rahimy ve ark.

(30) yaptıkları çalışmada, öncesinde İVB ve/veya İVR uygulanan ve yeterli yanıt alınamayan olgularda intravitreal aflibercept tedavisine geçiş ile tedavi sonrası retina kalınlığında anlamlı azalma olduğunu göstermişlerdir.

Tedaviye dirençli DMÖ' de PPV' nin etkinliğini araştıran çalışmalar da başarılı sonuçlar ortaya koymuştur. Bu çalışmalarda PPV sonrası SFK' da azalma ve görme keskinliğinde anlamlı artışların olduğu gösterilmiştir (101,105). Mevcut çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak tedaviye dirençli DMÖ' de PPV sonrası SFK' da istatistiksel olarak anlamlı azalma ve EİDGK' da istatistiksel olarak anlamlı artış görüldü. Ayrıca PPV' ye ilave ILM soyulmasının cerrahi sonrası prognoza olumlu katkı yaptığı çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir (91,106,107,108). Bazı çalışmalarda ise ILM soyma işlemi gerçekleştirilmeden yapılan PPV cerrahisi sonrası başarılı sonuçlar bildirilmiştir (105,109). Mevcut çalışmamızda tüm hastalarda ILM soyma işlemi gerçekleştirilmiştir. Literatürde ILM' nin retina ve vitreus ara boşluğunda kolloid ve protein toplanmasını hızlandırarak DMÖ gelişiminde rol oynadığı saptanmış ve buradan hareketle ILM soyulması ile beraber hücre proliferasyonunun ve dolayısı ile postoperatif epiretinal membran oluşumunun engellendiği vurgulanmıştır (35).

Diyabetik maküla ödemi ile birlikte mevcut olan KGAH durumunda yapılacak PPV cerrahisinin de görsel prognozda başarı sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur (110,111). İlk olarak Lewis ve ark. (33) tedaviye dirençli DMÖ ile birlikte KGAH olan 10 olgunun 10 gözüne PPV uygulamışlar ve PPV cerrahisinin bu tür olgularda görme keskinliği üzerine olumlu etki yaptığını göstermişlerdir. Sonrasında konu üzerine yapılan çalışmalar DMÖ tedavisinde PPV ile ilgili çeşitli sonuçlar ortaya koymuştur (75,112). Pendergast ve ark. (32) yaptıkları çalışmada öncesinde yapılan lazer tedavilerine cevapsız diffüz DMÖ ile beraber KGAH olan 50 hastanın 55 gözüne arka hyaloid ayrıştırılmasını da içeren PPV uygulamışlardır. Çalışmada arka hyaloid ayrıştırılmasının önemi belirtilmiş olup, özellikle cerrahi öncesi EİDGK seviyesinin yüksek olması, maküler iskeminin olmaması, RPE

atrofisinin olmaması ve fokal lazer tedavisinin geniş bir alana yayılmamış olması gibi faktörlerin cerrahi öncesi hasta seçiminde önemli olduğu vurgulanmıştır. Mevcut çalışmamızda yaptığımız regresyon analizinde son vizitteki EİDGK değişimini etkileyen klinik ve sistemik özellikler incelendiğinde grup 1’ de diyabet süresi ve cerrahi öncesi EİDGK’ nin, grup 2’ de ise DRP sınıfı, cerrahi öncesi EİDGK, cerrahi öncesi SFK ve preop-son vizit SFK değişiminin EİDGK değişimini etkileyen anlamlı parametreler olduğu saptanmıştır. Yamamoto ve ark. (113) DMÖ olan 63 hastanın 65 gözüne PPV cerrahisi uygulamışlardır. Araştırmacılar PPV’ nin lazer tedavisine dirençli DMÖ’ de etkin bir prosedür olduğunu belirtmişlerdir. İlave olarak PPV etkinliğini değerlendirmede postoperatif takiplerin en az 4.aydan sonra yapılması gerektiğini çünkü retina kalınlığındaki azalmanın bu zamana kadar devam ettiğini vurgulamışlardır.

Raizada ve ark. (35) DMÖ tedavisinde İVB ve PPV etkinliğini araştırmak amacı ile prospektif ve randomize bir çalışma yapmışlardır. Çalışma sonunda PPV grubunda hastalarda erken dönemde görme keskinliğinde artış gözlenmiş ancak son görme keskinliğinde anlamlı bir değişikliğin olmadığı belirtilmiştir. Aynı çalışmada SFK değişimi açısından istatistiksel anlamlı bir fark görülmemiştir ancak PPV grubunda SFK’ da daha fazla ve hızlı bir azalmanın olduğu belirtilmiştir. Çalışma sonunda hem PPV hem de İVB’ nin DMÖ tedavisinde eşit etkinlik gösterdiği vurgulanmıştır. Mevcut çalışmamızda vitrektomi grubu ile enjeksiyon grubu preop-postop 3.ay EİDGK ve SFK değişimi açısından karşılaştırıldığında, iki grup arasında EİDGK’ de anlamlı değişim görülmezken, SFK’ daki azalma PPV grubunda istatistiksel olarak daha fazla idi. Vitrektomi ve enjeksiyon gruplarında tedavi sonrası kontrollerde EİDGK, SFK, 1 mm MV, 3 mm MV ve 5 mm MV’ de istatistiksel olarak olumlu yönde anlamlı değişim saptandı. Alt grup analizleri incelendiğinde, grup 2b (KGAH olmayan DMÖ) hastalarında EİDGK’ de tedavi sonrası artış olmasına rağmen, bu değişim istatistiksel anlamlılık göstermedi. Diğer üç grupta ise EİDGK’ de anlamlı artış gözlemlendi. Ayrıca SFK, 1

mm MV ve 3 mm MV tedavi sonrası tüm alt gruplarda anlamlı olarak azalma gösterdi. Literatürde mevcut diğer çalışmalar DMÖ tedavisinde hem PPV hem de enjeksiyon sonrası olumlu anatomik ve fonksiyonel sonuçlar bildirmişlerdir (24,114,115,116,117)

Tachi ve ark. (34) DMÖ olan KGAH' lı 41 hastanın 58 gözüne PPV uygulamışlar ve ilk yılın sonunda görme keskinliğinde anlamlı olarak iyileşme olduğunu gözlemlemişlerdir. Çalışmamızda KGAH olan hastalarda PPV ile enjeksiyon tedavileri karşılaştırıldığında 1.aydaki görme artışı enjeksiyon grubunda istatistiksel olarak daha fazla idi. Ancak 3.ay ve son vizitte iki grup arasında EİDGK açısından fark yoktu. Buna ilave olarak, OKT parametreleri açısından da her iki grup arasında fark görülmedi. Kumagai ve ark. (118) KGAH olmayan difüz DMÖ' lü 326 hastaya PPV uygulamışlar ve 178' inde ILM soymuşlardır. Çalışmada sonunda, cerrahi sonrası uzun dönemde ILM soyulsun ya da soyulmasın difüz DMÖ' de PPV' nin etkin bir prosedür olduğu belirtilmiştir. Rosenblatt ve ark. (119) tedaviye dirençli DMÖ olup KGAH bulunmayan 20 hastanın 26 gözünde PPV ile birlikte ILM soyulması gerçekleştirmişler ve ortalama 8 ay sonra görme keskinliği ve retina kalınlığında azalma tespit etmişlerdir. Mevcut çalışmamızda KGAH bulunmayan hastalarda PPV ve enjeksiyon tedavileri karşılaştırıldığında 3.ayda EİDGK, SFK, 1 mm MV, 3 mm MV ve 5 mm MV değişimleri PPV grubunda enjeksiyon grubuna kıyasla istatistiksel olarak daha fazla oranda idi. Konu ile ilgili yapılan diğer çalışmalarda arka hyaloid ayrıştırılması ile birlikte ILM soyulmasının önemi üzerine vurgu yapılmış ve PPV' nin DMÖ' lü olgularda görme keskinliği ve retina kalınlığı üzerinde olumlu etkisinin olduğu bildirilmiştir. (105,114,120).

Çalışmamızda PPV uygulanmış KGAH bulunmayan DMÖ hastalarında cerrahi öncesi maküla lazer tedavisinin görme keskinliği üzerine anlamlı etkisi saptanmazken, OKT bulguları değişimi üzerine olumlu katkı yaptığı saptandı. Bu bulgu, PPV öncesi yapılan maküla lazerinin cerrahi sonrası anatomik sonuçlara olumlu etki gösterebileceğini

düşündürebilir. Synek ve ark. (121) ise yaptığı çalışmada klinik olarak traksiyonel komponenti olmayan kronik diyabetik kistoid maküla ödemi nedeni ile PPV uygulanan 20 hastayı iki gruba ayırmıştır. Bir gruba ameliyattan 6 ay önce lazer tedavisi uygulamış, diğer gruba ise lazer tedavisi uygulamamıştır. Her iki grupta da operasyon sonrası ortalama 18 ay takip sonucunda EİDGK de artış saptanmış ancak preoperatif maküla lazeri uygulanmayan grupta uygulanan gruba göre daha fazla görme kazancı sağlandığı ortaya konmuştur.

Yapılan çalışmalarda intravitreal anti-VEGF tedavinin DMÖ' de etkinliği gösterilmiş ancak tedavi süresince kaç adet enjeksiyon gerekeceği veya tedavinin hangi zaman sonlandırılacağı konularında fikir birliği yoktur. Çalışmamızda PPV ve intravitreal anti-VEGF enjeksiyon grupları arasında enjeksiyon sayıları açısından anlamlı farklılık mevcuttu. Literatürde vitrektomize gözlerde anti-VEGF ajanın yarılanma ömrünün kısaldığı ve bu nedenle ilacın etkinliğinin vitrektomize olmayan göze göre daha kısa süreli olduğu da belirtilmesine rağmen (122); PPV grubunda ortalama intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu sayısı daha düşük idi. Bu farklılık PPV sonrası enjeksiyon ihtiyacının azalması ile açıklanabilir. Adelman ve ark. (117) yaptığı çalışmada da benzer şekilde PPV ve ILM soyulması yapılan hastalarda ek tedavi ihtiyacının azaldığını belirtmişlerdir.

Yapılan çalışmalarda OKT ile ölçülen retina kalınlığı ile EİDGK arasındaki ilişkiyi 0,28-0,73 arasında değişik derecelerde korelasyon katsayıları ile belirtmişlerdir (123,124,125). Bizim çalışmamızda hem PPV hem de enjeksiyon grubunda işlem öncesi EİDGK ile SFK arasında anlamlı bir ilişki mevcut idi. Düşük görme keskinliği seviyesi ile artmış SFK arasında anlamlı ilişki mevcuttu. Alt gruplarda yaptığımız korelasyon analizinde, PPV yapılan KGAH olmayan DMÖ ($r:0.501;p:0.011$) ile enjeksiyon uygulanmış KGAH olmayan DMÖ ($r:0,394; p:0,013$) grupları arasında işlem sonrası 6.ayda EİDGK ve SFK değişimleri arasında anlamlı korelasyon bulundu. Çalışma bulgularımıza göre SFK' da ne kadar çok azalma var ise EİDGK' de o oranda artış mevcuttu. Kalın ve gergin arka hyaloid

olan hastalarda ise böyle bir ilişki gösterilemedi. Bu bulgu preoperatif KGAH varlığının hem PPV hem de enjeksiyon sonrası görme keskinliği ve SFK değişimleri arasındaki ilişkiyi etkilediğini düşündürebilir.

Sonuç olarak, çalışmamızdaki takip süresi sonunda DMÖ' de PPV tedavisi intravitreal tedavi ile karşılaştırıldığında eşit etkinlikte olduğu görüldü. Basit bir prosedür olması, ofis ortamında dahi uygulanabilmesi, kompleks ve spesifik cerrahi araç-gereç gerektirmemesi her ne kadar intravitreal enjeksiyon tedavisinin avantajları olarak karşımıza çıksa da, çok sayıda enjeksiyon gerekmesi ve etkinliğinin kısa olması intravitreal tedavinin dezavantajları olarak sayılabilir. Literatürde bahsedildiği gibi, her ne kadar vitrektomize gözlerde intravitreal enjeksiyonların etkinlik süresinin kısılması bir dezavantaj olsa da, çalışmamızda PPV' nin diyabetik hastalarda intravitreal tedavi ihtiyacını azalttığını saptadık. İleride proliferasyona iskelet görevi görecektir arka hyaloidin alınması da PPV' nin avantajı olarak sayılabilir.

6. SONUÇLAR

Hem pars plana vitrektomi hem de intravitreal enjeksiyon sonrası kontrollerde EİDGK, SFK, 1 mm MV, 3 mm MV ve 5 mm MV’ de istatistiksel olarak olumlu yönde anlamlı değişim saptandı. Grup 2b’ de EİDGK’ de tedavi sonrası artış olmasına rağmen, bu değişim istatistiksel olarak anlamlılık göstermedi. Diğer üç grupta ise EİDGK’ de anlamlı artış gözlemlendi. Tüm gruplarda SFK, 1 mm MV ve 3 mm MV tedavi sonrası anlamlı olarak azalma gösterdi.

Pars plana vitrektomi olan hasta grubunda intravitreal enjeksiyon sayısı daha düşük idi. Bu farklılık DMÖ’de, PPV sonrası intravitreal enjeksiyon ihtiyacının azalması ile açıklanabilir.

Çalışmada hem PPV hem de intravitreal enjeksiyon olan hastalarda EİDGK ve SFK ile HbA1c, açlık glukoz seviyesi ve diyabet süresi anlamlı ilişki göstermekte idi. Bu sonuçlar, diyabete ait bazı klinik özelliklerin görme prognozu değişimini etkilediğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda PPV uygulanmış KGAH bulunmayan DMÖ hastalarında cerrahi öncesi maküla lazer tedavisinin EİDGK üzerine anlamlı etkisi saptanmazken, OKT bulguları değişimi üzerine olumlu katkı yaptığı saptandı. Bu bulgu, PPV öncesi yapılan maküla lazerinin cerrahi sonrası anatomik sonuçlara olumlu etki gösterebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda KGAH olan hastalarda PPV ile intravitreal enjeksiyon tedavileri karşılaştırıldığında 1. aydaki görme artışı enjeksiyon grubunda istatistiksel olarak daha fazla idi. Ancak 3.ay ve son vizitte iki grup arasında EİDGK açısından fark yoktu. Her iki tedavi sonrası OKT parametreleri açısından anlamlı fark görülmedi. Kalın ve gergin arka hyaloid bulunmayan hastalarda PPV ve intravitreal enjeksiyon tedavileri karşılaştırıldığında 3.ayda

EİDGK, SFK, 1 mm MV, 3 mm MV ve 5 mm MV değişimleri PPV olan hastalarda intravitreal enjeksiyon olan hastalara kıyasla istatistiksel olarak daha fazla idi.

Çalışmada hem PPV hem de intravitreal enjeksiyon işlemleri öncesi hastalara ait EİDGK ile SFK arasında anlamlı bir ilişki mevcut idi. Düşük görme keskinliği seviyesi artmış SFK ile ilişkili idi. Ayrıca grup 1b ile grup 2b arasında işlem sonrası 6.ayda EİDGK ve SFK değişimleri arasında anlamlı ilişki bulundu. Subfoveal kalınlıkta ne kadar çok azalma var ise EİDGK’ de o oranda artış mevcuttu. Kalın ve gergin arka hyaloid mevcut olan hastalarda ise böyle bir ilişki gösterilemedi. Bu bulgu preoperatif KGAH varlığının hem PPV hem de enjeksiyon sonrası EİDGK ve SFK değişimleri arasındaki ilişkiyi etkilediğini düşündürülebilir.

Pars plana vitrektomi ve intravitreal enjeksiyon sonrası 3. ayda EİDGK ve SFK değişimi karşılaştırıldığında, EİDGK’ de anlamlı değişim görülmezken, SFK’ daki azalma PPV sonrası istatistiksel olarak daha fazla idi.

7.KAYNAKLAR

1. Dinççağ N. Diabetes Mellitus Tanı ve Tedavisinde Güncel Durum. İç Hastalıkları Dergisi. 2011;181-223
2. Yenigün M, Altuntaş Y: Her yönüyle Diabetes Mellitus. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2001. 2. baskı.
3. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care; 29 Suppl : 43-48 (2006).
4. Expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of expert committee on diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2003;26(suppl 1):5-20.
5. Qari F. Clinical characteristics of patients with diabetic ketoacidosis at the Intensive Care Unit of a University Hospital. Pak J Med Sci. 2015 Nov-Dec;31(6):1463-6.
6. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. Metabolism. 2016 Feb;65(2):20-9.
7. Pasquel FJ, Umpierrez GE. Hyperosmolar hyperglycemic state: a historic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment. Diabetes Care. 2014 Nov;37(11):3124-31.
8. Kozakova M, Palombo C. Diabetes Mellitus, ArterialWall, and Cardiovascular Risk Assessment. Int J Environ Res Public Health. 2016 Feb 6;13(2).
9. Peter-Riesch B. The Diabetic Foot: The Never-Ending Challenge. Endocr Dev. 2016;31:108-34. doi: 10.1159/000439409.
10. Agarwal A, Ingham SA, Harkins KA, Do DV, Nguyen QD. The role of pharmacogenetics and advances in gene therapy in the treatment of diabetic retinopathy. Pharmacogenomics. 2016 Feb;17(3):309-20

11. Elsherbiny NM, Al-Gayyar MM. The role of IL-18 in type 1 diabetic nephropathy: The problem and future treatment. *Cytokine*. 2016 Jan 30;81:15-22.
12. Freedman BI, Smith SC, Bagwell BM, Xu J, Bowden DW, Divers J. Electrochemical Skin Conductance in Diabetic Kidney Disease. *Am J Nephrol*. 2015;41(6):438-47.
13. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1994 Sep;112(9):1217-28.
14. Günalp I. Diabetik retinopatide son gelişmeler. *T Klin Oftalmoloji* 1993;2(1):1-2.
15. Bandello F, Iacono P, Battaglia Parodi M. Treatment options for diffuse diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol*. 2011;21 Suppl 6:S45-50.
16. Das R, Kerr R, Chakravarthy U, Hogg RE. Dyslipidemia and Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmology*. 2015 Sep;122(9):1820-7.
17. Al Dhibi HA, Arevalo JF. Clinical trials on corticosteroids for diabetic macular edema. *World J Diabetes*. 2013 Dec 15;4(6):295-302.
18. Pescosolido N, Campagna O, Barbato A. Diabetic retinopathy and pregnancy. *Int Ophthalmol*. 2014 Aug;34(4):989-97
19. Murakami T, Yoshimura N. Structural changes in individual retinal layers in diabetic macular edema. *J Diabetes Res*. 2013;2013:920713. doi: 10.1155/2013/920713
20. Jittpoonkuson T, Garcia PM, Rosen RB. Correlation between fluorescein angiography and spectral-domain optical coherence tomography in the diagnosis of cystoid macular edema. *Br J Ophthalmol*. 2010 Sep;94(9):1197-200
21. Regnier SA, Malcolm WA. Efficacy Comparison of Anti-Vegf and Laser Photocoagulation in the Treatment of Visual Impairment due to Diabetic Macular

Edema: a Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Value Health*. 2015 Nov;18(7):A416.

22. Stefánsson E. Ocular oxygenation and the treatment of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol*. 2006 Jul-Aug;51(4):364-80.
23. Kiire CA, Morjaria R, Rudenko A, Fantato A, Smith L, Smith A, Chong V. Intravitreal pegaptanib for the treatment of ischemic diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol*. 2015 Dec 11;9:2305-11.
24. Wells JA, Glassman AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, Baker CW, Bressler NM, Browning DJ, Connor CG, Elman MJ, Ferris FL, Friedman SM, Melia M, Pieramici DJ, Sun JK, Beck RW; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Association of Baseline Visual Acuity and Retinal Thickness With 1-Year Efficacy of Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *JAMA Ophthalmol*. 2016 Feb 1;134(2):127-34.
25. Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, Wolf A, Priglinger S, Strauss R, Gandorfer A, Ulbig M, Kampik A. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina*. 2006 Nov-Dec;26(9):999-1005.
26. Stewart MW. Anti-VEGF therapy for diabetic macular edema. *Curr Diab Rep*. 2014 Aug;14(8):510.
27. Wiley HE, Thompson DJ, Bailey C, Chew EY, Cukras CA, Jaffe GJ, Lee RW, Loken EK, Meyerle CB, Wong W, Ferris FL 3rd. A Crossover Design for Comparative Efficacy: A 36-Week Randomized Trial of Bevacizumab and Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2016 Feb 10. pii: S0161-6420(15)01410-4. doi: 10.1016/j.opthta.2015.11.021.
28. Do DV, Nguyen QD, Khwaja AA, Channa R, Sepah YJ, Sophie R, Hafiz G, Campochiaro PA; READ-2 Study Group. Ranibizumab for edema of the macula in

diabetes study: 3-year outcomes and the need for prolonged frequent treatment. *JAMA Ophthalmol.* 2013 Feb;131(2):139-45.

29. Bressler SB, Qin H, Beck RW, Chalam KV, Kim JE, Melia M, Wells JA 3rd; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Factors associated with changes in visual acuity and central subfield thickness at 1 year after treatment for diabetic macular edema with ranibizumab. *Arch Ophthalmol.* 2012 Sep;130(9):1153-61.
30. Rahimy E, Shahlaee A, Khan MA, Ying GS, Maguire JI, Ho AC, Regillo CD, Hsu J. Conversion to Aflibercept After Prior Anti-VEGF Therapy for Persistent Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol.* 2015 Dec 31. pii: S0002-9394(15)30051-9. doi: 10.1016/j.ajo.2015.12.030.
31. Lim LS, Ng WY, Mathur R, Wong D, Wong EY, Yeo I, Cheung CM, Lee SY, Wong TY, Papakostas TD, Kim LA. Conversion to aflibercept for diabetic macular edema unresponsive to ranibizumab or bevacizumab. *Clin Ophthalmol.* 2015 Sep 16;9:1715-8. doi: 10.2147/OPTH.S81523
32. Pendergast SD, Hassan TS, Williams GA, Cox MS, Margherio RR, Ferrone PJ, Garretson BR, Trese MT. Vitrectomy for diffuse diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaloid. *Am J Ophthalmol.* 2000 Aug;130(2):178-86.
33. Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo RV. Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology.* 1992 May;99(5):753-9.
34. Tachi N, Ogino N. Vitrectomy for diffuse macular edema in cases of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1996 Aug;122(2):258-60.
35. Raizada S, Al Kandari J, Al Diab F, Al Sabah K, Kumar N, Mathew S. Pars plana vitrectomy versus three intravitreal injections of bevacizumab for nontractional

diabetic macular edema. A prospective, randomized comparative study. *Indian J Ophthalmol.* 2015 Jun;63(6):504-10.

36. Kumagai K, Hangai M, Ogino N, Larson E. EFFECT OF INTERNAL LIMITING MEMBRANE PEELING ON LONG-TERM VISUAL OUTCOMES FOR DIABETIC MACULAR EDEMA. *Retina.* 2015 Jul;35(7):1422-8.
37. Saravia M. Persistent diffuse diabetic macular edema. The role of the internal limiting membrane as a selective membrane: the oncotic theory. *Med Hypotheses.* 2011 Jun;76(6):858-60.
38. Tamura K, Yokoyama T, Ebihara N, Murakami A. Histopathologic analysis of the internal limiting membrane surgically peeled from eyes with diffuse diabetic macular edema. *Jpn J Ophthalmol.* 2012 May;56(3):280-7
39. Nakajima T, Roggia MF, Noda Y, Ueta T. EFFECT OF INTERNAL LIMITING MEMBRANE PEELING DURING VITRECTOMY FOR DIABETIC MACULAR EDEMA: Systematic Review and Meta-analysis. *Retina.* 2015 Sep;35(9):1719-25
40. Peyman GA, Meffert SA, Conway MD (Çeviri: Karaçorlu M, Karaçorlu SA, Özdemir H, Şentürk F). *Vitreoretinal Cerrahi Teknikleri*, 2nd edn. Hayat Tıp Kitabevi:İstanbul;2008:2,3
41. Bone RA, Landrum JT, Dixon Z, Chen Y, Llerena CM: Lutein and zeaxanthin in the eyes, serum and diet of human subjects. *Exp Eye Res.* 2000 Sep;71(3):239-45. A7
42. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th edition; pp:2109-2143.
43. Wild S, Roglic G, Green A, King H: Global prevalance of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes care.* 2004;27:1047-53. a5
44. American Diabetes Association: Economic costs of diabetes in the U.S. in 2007. *Diabetes Care.* 2008;31:596-615.

45. Kannel WB: Influence of fibrinogen on cardiovascular disease drugs. 1997;54:32-40.
46. Klein R, Klein BE, Moss SE. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. Diabetes Care. 1992 Dec;15(12):1875-91.
47. Prabhu M, Kakhandaki A, Chandra KR, Dinesh MB. A Hospital Based Study Regarding Awareness of Association Between Glycosylated Haemoglobin and Severity of Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetic Individuals. J Clin Diagn Res. 2016 Jan;10(1):NC01-4. doi: 10.7860/JCDR/2016/15834.7014.
48. Aiello LP, Cavallerano J, Bursell SE. Diabetic eye disease. Endocrinol Metab Clin North Am. 1996 Jun;25(2):271-91.
49. Van den Enden MK, Nyengaard JR, Ostrow E, Burgan JH, Williamson JR. Elevated glucose levels increase retinal glycolysis and sorbitol pathway metabolism. Implications for diabetic retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1995 Jul;36(8):1675-85.
50. Yamagishi S, Nakamura N, Suematsu M, Kaseda K, Matsui T. Advanced Glycation End Products: A Molecular Target for Vascular Complications in Diabetes. Mol Med. 2015 Oct 27;21 Suppl 1:S32-40
51. Chertow B. Advances in diabetes for the millennium: vitamins and oxidant stress in diabetes and its complications. MedGenMed. 2004 Nov 1;6(3 Suppl):4.
52. Idris I, Donnelly R. Protein kinase C beta inhibition: A novel therapeutic strategy for diabetic microangiopathy. Diab Vasc Dis Res. 2006 Dec;3(3):172-8.
53. Li JK, Wei F, Jin XH, Dai YM, Cui HS, Li YM. Changes in vitreous VEGF, bFGF and fibrosis in proliferative diabetic retinopathy after intravitreal bevacizumab. Int J Ophthalmol. 2015 Dec 18;8(6):1202-6
54. Lu J, Yu H, Mo Y, Ma X, Hao Y, Lu W, Li H, Bao Y, Zhou J, Jia W. Patterns of Circulating Fibroblast Growth Factor 21 in Subjects with and without Type 2

Diabetes. PLoS One. 2015 Nov 5;10(11):e0142207. doi: 10.1371/journal.pone.0142207

55. Guillermo A-U, Ariadna S-L. Diabetik Retinopati. Agarwal S, Agarwal Athiya, Apple D J, Buratto L, Alio J L, Pandey S K, Agarwal Amar. Textbook of Ophthalmology. Volume 4. Retina and Vitreous, Systemic Diseases, Miscellaneous. New Delhi 2002;4:2560-80.
56. Durham JT, Dulmovits BM, Cronk SM, Sheets AR, Herman IM. Pericyte chemomechanics and the angiogenic switch: insights into the pathogenesis of proliferative diabetic retinopathy? Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015 Jun;56(6):3441-59
57. Ashton N. Studies of the retinal capillaries in relation to diabetic and other retinopathies. Br J Ophthalmol 1963;47:521–38.
58. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. Eye Vis (Lond). 2015 Sep 30;2:17. doi: 10.1186/s40662-015-0026-2.
59. Bresnick GH, Condit R, Syrjala S, Palta M, Groo A, Korth K. Abnormalities of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol. 1984 Sep;102(9):1286-93.
60. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Arch Ophthalmol. 1985 Dec;103(12):1796-806.
61. Mookiah MR, Acharya UR, Fujita H, Tan JH4, Chua CK, Bhandary SV, Laude A, Tong L. Application of different imaging modalities for diagnosis of Diabetic Macular Edema: A review. Comput Biol Med. 2015 Nov 1;66:295-315. doi: 10.1016/j.combiomed.2015.09.012. Epub 2015 Sep 25.

62. Yu X, Song S, Yang F, Dai H, Yang Z. Clinical features of diabetes retinopathy in elderly patients with type 2 diabetes in Northern Chinese. *Niger J Clin Pract.* 2015 Mar-Apr;18(2):183-8.
63. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology.* 1991 May;98(5 Suppl):766-85.
64. Jonas JB, Hayler JK, Söfker A, Panda-Jonas S. Intravitreal injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2001 Apr;131(4):468-71.
65. Scholl S, Augustin A, Loewenstein A, Rizzo S, Kupperman B. General pathophysiology of macular edema. *Eur J Ophthalmol.* 2011;21 Suppl 6:S10-9.
66. Ishida S1, Usui T, Yamashiro K, Kaji Y, Amano S, Ogura Y, Hida T, Oguchi Y, Ambati J, Miller JW, Gragoudas ES, Ng YS, D'Amore PA, Shima DT, Adamis AP. VEGF164-mediated inflammation is required for pathological, but not physiological, ischemia-induced retinal neovascularization. *J Exp Med.* 2003 Aug 4;198(3):483-9.
67. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network1, Scott IU, Edwards AR, Beck RW, Bressler NM, Chan CK, Elman MJ, Friedman SM, Greven CM, Maturi RK, Pieramici DJ, Shami M, Singerman LJ, Stockdale CR. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2007 Oct;114(10):1860-7.
68. Arevalo JF, Sanchez JG, Wu L, Maia M, Alezzandrini AA, Brito M, Bonafonte S, Lujan S, Diaz-Llopis M, Restrepo N, Rodríguez FJ, Udaondo-Mirete P; Pan-American Collaborative Retina Study Group. Primary intravitreal bevacizumab for diffuse diabetic macular edema: the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 24 months. *Ophthalmology.* 2009 Aug;116(8):1488-97

69. Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, Do DV, Lim J, Boyer D, Abraham P, Campochiaro PA; READ-2 Study Group. Primary End Point (Six Months) Results of the Ranibizumab for Edema of the mAcula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*. 2009 Nov;116(11):2175-81
70. Adamis AP, Altaweel M, Bressler NM, Cunningham ET Jr, Davis MD, Goldbaum M, Gonzales C, Guyer DR, Barrett K, Patel M; Macugen Diabetic Retinopathy Study Group. Changes in retinal neovascularization after pegaptanib (Macugen) therapy in diabetic individuals. *Ophthalmology*. 2006 Jan;113(1):23-8
71. Do DV, Nguyen QD, Shah SM, Browning DJ, Haller JA, Chu K, Yang K, Cedarbaum JM, Vitti RL, Ingerman A, Campochiaro PA. An exploratory study of the safety, tolerability and bioactivity of a single intravitreal injection of vascular endothelial growth factor Trap-Eye in patients with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2009 Feb;93(2):144-9
72. Avcı R. Kronik Diabetik Maküla Ödeminde Cerrahi Tedavi. *Ret - Vit* 2004; 12 : Özel Sayı: 271-273
73. Clarkson JG, Green WR, Massof D. A histopathologic review of 168 cases of preretinal membrane. *Am J Ophthalmol*. 1977 Jul;84(1):1-17.
74. Zarbin MA, Michels RG, Green WR. Epiretinal membrane contracture associated with macular prolapse. *Am J Ophthalmol*. 1990 Dec 15;110(6):610-8.
75. Gandorfer A, Messmer EM, Ulbig MW, Kampik A. Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. *Retina*. 2000;20(2):126-33.
76. Kumagai K, Ogino N, Furukawa M, Demizu S, Atsumi K, Kurihara H, Iwaki M, Ishigooka H, Tachi N. [Internal limiting membrane peeling in vitreous surgery for diabetic macular edema]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 2002 Sep;106(9):590-4.

77. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 1984 Dec;91(12):1464-74.
78. Ferris FL 3rd, Patz A. Macular edema. A complication of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol*. 1984 May;28 Suppl:452-61.
79. Mathenge W, Bastawrous A, Peto T, Leung I, Yorston D, Foster A, Kuper H. Prevalence and correlates of diabetic retinopathy in a population-based survey of older people in Nakuru, Kenya. *Ophthalmic Epidemiol*. 2014 Jun;21(3):169-77
80. Petrella RJ, Blouin J, Davies B, Barbeau M. Prevalence, Demographics, and Treatment Characteristics of Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema in a Representative Canadian Cohort. *J Ophthalmol*. 2012;2012:159167. doi: 10.1155/2012/159167.
81. Dutra Medeiros M, Mesquita E, Papoila AL, Genro V, Raposo JF. First diabetic retinopathy prevalence study in Portugal: RETINODIAB Study--evaluation of the screening programme for Lisbon and Tagus Valley region. *Br J Ophthalmol*. 2015 Oct;99(10):1328-33.
82. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, Chen SJ, Dekker JM, Fletcher A, Grauslund J, Haffner S, Hamman RF, Ikram MK, Kayama T, Klein BE, Klein R, Krishnaiah S, Mayurasakorn K, O'Hare JP, Orchard TJ, Porta M, Rema M, Roy MS, Sharma T, Shaw J, Taylor H, Tielsch JM, Varma R, Wang JJ, Wang N, West S, Xu L, Yasuda M, Zhang X, Mitchell P, Wong TY; Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012 Mar;35(3):556-64.
83. Wong TY, Liew G, Tapp RJ, Schmidt MI, Wang JJ, Mitchell P, Klein R, Klein BE, Zimmet P, Shaw J. Relation between fasting glucose and retinopathy for diagnosis of

diabetes: three population-based cross-sectional studies. *Lancet*. 2008 Mar 1;371(9614):736-43.

84. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *JAMA*. 2007 Aug 22;298(8):902-16.
85. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE, Matthews DR. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia*. 2001 Feb;44(2):156-63.
86. Salinero-Fort MÁ, San Andrés-Rebollo FJ, de Burgos-Lunar C, Arrieta-Blanco FJ, Gómez-Campelo P; MADIABETES Group. Four-year incidence of diabetic retinopathy in a Spanish cohort: the MADIABETES study. *PLoS One*. 2013 Oct 17;8(10):e76417. doi: 10.1371/journal.pone.0076417.
87. Henricsson M, Nyström L, Blohmé G, Ostman J, Kullberg C, Svensson M, Schölin A, Arnqvist HJ, Björk E, Bolinder J, Eriksson JW, Sundkvist G. The incidence of retinopathy 10 years after diagnosis in young adult people with diabetes: results from the nationwide population-based Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetes Care*. 2003 Feb;26(2):349-54.
88. A randomized trial of sorbinil, an aldose reductase inhibitor, in diabetic retinopathy. Sorbinil Retinopathy Trial Research Group. *Arch Ophthalmol*. 1990 Sep;108(9):1234-44.
89. Ticlopidine treatment reduces the progression of nonproliferative diabetic retinopathy. The TIMAD Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1990 Nov;108(11):1577-83.
90. Tuuminen R, Sahanne S, Haukka J, Loukovaara S. Improved outcome after primary vitrectomy in diabetic patients treated with statins. *Eur J Ophthalmol*. 2016 Feb 15;26(2):174-81.

91. Bonnin S, Sandali O, Bonnel S, Monin C, El Sanharawi M. VITRECTOMY WITH INTERNAL LIMITING MEMBRANE PEELING FOR TRACTIONAL AND NONTRACTIONAL DIABETIC MACULAR EDEMA: Long-term Results of a Comparative Study. *Retina*. 2015 May;35(5):921-8.
92. Bresnick GH. Diabetic maculopathy. A critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology*. 1983 Nov;90(11):1301-17.
93. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1987 Jul;94(7):761-74.
94. Solaiman KA, Diab MM, Abo-Elenin M. Intravitreal bevacizumab and/or macular photocoagulation as a primary treatment for diffuse diabetic macular edema. *Retina*. 2010 Nov-Dec;30(10):1638-45.
95. Tababat-Khani P, Bengtsson B1, Agardh E1. Effects of focal/grid laser treatment on the central visual field in diabetic macular oedema: a 2-year follow-up study. *Acta Ophthalmol*. 2016 Jan 25. doi: 10.1111/aos.12956.
96. Avitabile T, Longo A, Reibaldi A. Intravitreal triamcinolone compared with macular laser grid photocoagulation for the treatment of cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2005 Oct;140(4):695-702.
97. Ciulla TA, Hussain RM, Ciulla LM, Sink B, Harris A. RANIBIZUMAB FOR DIABETIC MACULAR EDEMA REFRACTORY TO MULTIPLE PRIOR TREATMENTS. *Retina*. 2015 Nov 18. [Epub ahead of print]
98. Simunovic MP, Maberley DA. ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR THERAPY FOR PROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Retina*. 2015 Oct;35(10):1931-42.

99. Bandello F, Cicinelli MV, Parodi MB. Anti-VEGF Molecules for the Management of Diabetic Macular Edema. *Curr Pharm Des.* 2015;21(32):4731-7.
100. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net), Bressler SB¹, Glassman A², Almkhatar T³, Bressler N¹, Ferris FL⁴, Googe JM Jr⁵, Gupta SK⁶, Jampol LM⁷, Melia M³, Wells JA 3rd⁸. Five Year Outcomes of Ranibizumab with Prompt or Deferred Laser versus Laser or Triamcinolone Plus Deferred Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol.* 2016 Jan 20. pii: S0002-9394(15)30030-1. doi: 10.1016/j.ajo.2015.12.025.
101. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, Pasquale LR, Thieme H, Iwamoto MA, Park JE, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med.* 1994 Dec 1;331(22):1480-7.
102. Spitzer MS, Yoeuruk E, Sierra A, Wallenfels-Thilo B, Schraermeyer U, Spitzer B, Bartz-Schmidt KU, Szurman P. Comparative antiproliferative and cytotoxic profile of bevacizumab (Avastin), pegaptanib (Macugen) and ranibizumab (Lucentis) on different ocular cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007 Dec;245(12):1837-42
103. Ahmadi H, Ramezani A, Shoeibi N, Bijanzadeh B, Tabatabaei A, Azarmina M, Soheilian M, Keshavarzi G, Mohebbi MR. Intravitreal bevacizumab with or without triamcinolone for refractory diabetic macular edema; a placebo-controlled, randomized clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008 Apr;246(4):483-9
104. Hussain RM, Ciulla TA. Treatment strategies for refractory diabetic macular edema: switching anti-VEGF treatments, adopting corticosteroid-based treatments, and combination therapy. *Expert Opin Biol Ther.* 2016 Mar;16(3):365-74. doi: 10.1517/14712598.2016.1131265. Epub 2016 Jan 12.

105. Stefaniotou M, Aspiotis M, Kalogeropoulos C, Christodoulou A, Psylla M, Ioachim E, Alamanos I, Psilas K. Vitrectomy results for diffuse diabetic macular edema with and without inner limiting membrane removal. *Eur J Ophthalmol*. 2004 Mar-Apr;14(2):137-43.
106. Jahn CE, Töpfner von Schutz K, Richter J, Boller J, Kron M. Improvement of visual acuity in eyes with diabetic macular edema after treatment with pars plana vitrectomy. *Ophthalmologica*. 2004 Nov-Dec;218(6):378-84.
107. Hartley KL, Smiddy WE, Flynn HW Jr, Murray TG. Pars plana vitrectomy with internal limiting membrane peeling for diabetic macular edema. *Retina*. 2008 Mar;28(3):410-9.
108. Kolacny D, Parys-Vanginderdeuren R, Van Lommel A, Stalmans P. Vitrectomy with peeling of the inner limiting membrane for treating diabetic macular edema. *Bull Soc Belge Ophthalmol*. 2005;(296):15-23.
109. Yamamoto T, Hitani K, Sato Y, Yamashita H, Takeuchi S. Vitrectomy for diabetic macular edema with and without internal limiting membrane removal. *Ophthalmologica*. 2005 Jul-Aug;219(4):206-13.
110. Yamamoto T, Akabane N, Takeuchi S. Vitrectomy for diabetic macular edema: the role of posterior vitreous detachment and epimacular membrane. *Am J Ophthalmol*. 2001 Sep;132(3):369-77.
111. Güngel H, Öztürker ZK, Zırtıloğlu S, Eltutar K. The correlation between visual acuity outcomes and optical coherence tomography parameters following surgery for diabetic epiretinal membrane and taut posterior hyaloid. *Clin Ophthalmol*. 2015 Aug 18;9:1483-90

112. Harbour JW, Smiddy WE, Flynn HW Jr, Rubsamen PE. Vitrectomy for diabetic macular edema associated with a thickened and taut posterior hyaloid membrane. *Am J Ophthalmol.* 1996 Apr;121(4):405-13.
113. Yamamoto T, Hitani K, Tsukahara I, Yamamoto S, Kawasaki R, Yamashita H, Takeuchi S. Early postoperative retinal thickness changes and complications after vitrectomy for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2003 Jan;135(1):14-9. A58
114. Yanyali A, Horozoglu F, Celik E, Nohutcu AF. Long-term outcomes of pars plana vitrectomy with internal limiting membrane removal in diabetic macular edema. *Retina.* 2007 Jun;27(5):557-66.
115. Stolba U, Binder S, Gruber D, Krebs I, Aggermann T, Neumaier B. Vitrectomy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2005 Aug;140(2):295-301.
116. Krispel C, Rodrigues M, Xin X, Sodhi A. Ranibizumab in diabetic macular edema. *World J Diabetes.* 2013 Dec 15;4(6):310-8.
117. Adelman R, Parnes A, Michalewska Z, Parolini B, Boscher C, Ducournau D. Strategy for the management of diabetic macular edema: the European vitreo-retinal society macular edema study. *Biomed Res Int.* 2015;2015:352487. doi: 10.1155/2015/352487. Epub 2015 Jan 28.
118. Kumagai K, Furukawa M, Ogino N, Larson E, Iwaki M, Tachi N. Long-term follow-up of vitrectomy for diffuse nontractional diabetic macular edema. *Retina.* 2009 Apr;29(4):464-72.
119. Rosenblatt BJ, Shah GK, Sharma S, Bakal J. Pars plana vitrectomy with internal limiting membranectomy for refractory diabetic macular edema without a taut posterior hyaloid. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005 Jan;243(1):20-5.

120. La Heij EC, Hendrikse F, Kessels AG, Derhaag PJ. Vitrectomy results in diabetic macular oedema without evident vitreomacular traction. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2001 Apr;239(4):264-70.
121. Synek S, Synkova M. Chronic diabetic macular oedema, pars plana vitrectomy or combination of PPV and laser? *Coll Antropol*. 2008 Oct;32 Suppl 2:11-4. A66
122. Ahn J, Kim H, Woo SJ, Park JH, Park S, Hwang DJ, Park KH. Pharmacokinetics of intravitreally injected bevacizumab in vitrectomized eyes. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2013 Sep;29(7):612-8.
123. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network¹, Browning DJ, Glassman AR, Aiello LP, Beck RW, Brown DM, Fong DS, Bressler NM, Danis RP, Kinyoun JL, Nguyen QD, Bhavsar AR, Gottlieb J, Pieramici DJ, Rauser ME, Apte RS, Lim JJ, Miskala PH. Relationship between optical coherence tomography-measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2007 Mar;114(3):525-36. Epub 2006 Nov 21.
124. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, et al. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1019–29. [PubMed: 7639652]
125. Goebel W, Kretzchmar-Gross T. Retinal thickness in diabetic retinopathy. A study using optical coherence tomography (OCT) *Retina* 2002;22:759–67.