

T. C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ŞİŞLİ ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
2. GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**DİFFÜZ DİYABETİK MAKÜLA
ÖDEMİNDE İNTRAVİTREAL
BEVACİZUMAB ENJEKSİYONU:
ERKEN DÖNEM SONUÇLAR**

(Uzmanlık Tezi)

Klinik Şefi: Doç. Dr. Ersin OBA

Tez Danışmanı: Op. Dr. Gökhan Gülkılık

Dr. Ceylan Uslu

İSTANBUL – 2009

**T. C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ŞİŞLİ ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
2. GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**DİFFÜZ DİYABETİK MAKÜLA
ÖDEMİNDE İNTRAVİTREAL
BEVACİZUMAB ENJEKSİYONU:
ERKEN DÖNEM SONUÇLAR**

(Uzmanlık Tezi)

Klinik Şefi: Doç. Dr. Ersin OBA

Tez Danışmanı: Op. Dr. Gökhan Gülkılık

Dr. Ceylan Uslu

İSTANBUL – 2009

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde bilgi, deneyim ve desteklerini esirgemeyen, iyi bir göz hekimi olarak yetişmem için gayret gösteren, geniş bilgi ve tecrübesinden yararlandığım değerli hocam ve klinik şefim Doç. Dr. M. Ersin Oba' ya sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca her anlamda örnek aldığım ve her zaman "abla" olarak anacağım çok değerli sayın Op. Dr. F. Ulviye Yiğit' e katkılarından dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimimde desteklerini esirgemeyen değerli uzmanlarım Op. Dr. Mehmet Demir ve tez danışmanım Op. Dr. İ. Gökhan Gülkılık' a, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personellerimize teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman yanımda olan, hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen değerli dostlarım ve ailelerine teşekkür ederim.

Beni bugünlere getiren, tüm eğitim ve öğretim hayatım boyunca desteklerini yanımda hissettiğim aileme sonsuz minnet ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Ceylan Uslu
İstanbul - 2009

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	1
İÇİNDEKİLER.....	2
KISALTMALAR.....	3
ÖZET.....	5
GİRİŞ ve AMAÇ.....	6
GENEL BİLGİLER.....	9
GEREÇ-YÖNTEM.....	41
BULGULAR.....	44
TARTIŞMA.....	52
SONUÇ.....	58
KAYNAKLAR.....	59

KISALTMALAR

DM : Diyabetes Mellitus

DRP : Diyabetik Retinopati

DMÖ : Diyabetik Maküla Ödemi

WHO : Dünya Sağlık Örgütü

KAMÖ : Klinik Olarak Anlamlı Maküla Ödemi

VEGF : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

NPDR : Nonproliferatif Diyabetik Retinopati

PDR : Proliferatif Diyabetik Retinopati

DCCT : Diabetes Control and Complications Trial

ETDRS : Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LFK : Lazer Fotokoagülasyon

PPV : Pars Plana Vitrektomi

IVTA : Intravitreal Triamsinolon Asetonid

YBMD : Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasansı

SRVT : Santral Retinal Ven Tıkanıklığı

RVDT : Retina Ven Dal Tıkanıklığı

KMÖ : Kistoid Maküla Ödemi

FDA : Amerikan İlaç Komitesi

RPE : Retina Pigment Epiteli

FAZ : Foveal Avasküler Zon

WESDR : Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy

PAN : Panretinal Fotokoagülasyon

AGE : Advanced Glycosylation Endproducts

PKC : Protein Kinaz C

IGF-I : İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü I

IGF-II : İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü II

FGF : Fibroblast Büyüme Faktörü

DRS : Diabetic Rethinopathy Study

DRVS : Diabetic Rethinopathy Vitrectomy Study

FFA : Fundus Floresein Anjiografi

IRMA : İntraretinal Mikrovasküler Anomaliler

PKC-DMES : PKC İnhibition-Diabetic Macular Edema Study

OKT : Optik Koherens Tomografi

RTA : Retina Thickness Analyzer

ISIS : Intravitreal Steroid Injection Study

ÖZET

AMAÇ: Diyabete bağlı diffüz maküla ödemi tedavisinde intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası görme keskinliği ve merkezi maküla kalınlığındaki erken dönem değişiklikleri incelemek.

GEREÇ ve YÖNTEM: Bu prospektif çalışmada diyabete bağlı maküla ödemi tedavisi için intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulanan 14 hastanın 20 gözü incelendi. Çalışmaya optik koherens tomografi (OKT) ölçümlerinde fovea kalınlığı 350 μm 'un üzerinde olan diffüz diyabetik maküla ödemi olguları alındı. Olgulara 1 kez intravitreal 1.25mg/0.05ml bevacizumab enjeksiyonu yapıldı. Çalışmada araştırılan göstergeler görme keskinliği ve OKT ile ölçülen fovea kalınlığı değişiklikleri ve komplikasyonlardı.

BULGULAR : Tedavi öncesi , tedavi sonrası 1.hafta ve 1.ayda yapılan en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri sırasıyla ortalama $0,28 \pm 0,04$; $0,37 \pm 0,05$; $0,44 \pm 0,05$ olarak bulundu. Enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrası 1.hafta ve 1.ayda görme keskinliğindeki artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.0001$). Başlangıca göre 1.hafta sonunda 14 (%70) olgunun 1.ay sonunda ise 15 (%75) olgunun görme keskinliklerinde artış gözlemlendi. Ortalama fovea kalınlığı enjeksiyon öncesi $422,15 \pm 18,87\mu\text{m}$ iken tedavi sonrası 1.haftada $344,65 \pm 21,7\mu\text{m}$; 2.haftada $341,5 \pm 28,5\mu\text{m}$ ve 1.ayda $316,3 \pm 31,1\mu\text{m}$ olarak bulundu. Başlangıca göre, fovea kalınlığında 1.hafta ve 1.ayda görülen azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.0001$) Postoperatif muayenede gözlemlediğimiz tek komplikasyon 8 (%40) olgu ile subkonjonktival hemoraji idi.

SONUÇ: Diyabete bağlı diffüz maküla ödemi tedavisinde intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun erken dönemde etkili ve güvenilir olduğu görüldü. Ancak, bu konuda daha fazla olgu sayısı içeren uzun süreli, randomize ileriye dönük çalışmalar gerekmektedir.

GİRİŞ ve AMAÇ

“Diabetes” kelimesi ilk kez anadolu topraklarında milattan sonra 2. yy’da Arateus tarafından kullanılmıştır (1). Diyabetes Mellitus (DM) tüm dünyada en sık rastlanan endokrin hastalıktır. Endojen insülinin mutlak veya göreceli yetersizliği, periferik etkisizliği sonucu ortaya çıkar. Kronik hiperglisemi, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluk, kapiller membran değişiklikleri ve hızlanmış aterosklerozis ile seyreden bir sendromdur (2).

Diyabet gelişmiş ülkelerde en sık körlük sebebidir. Diyabetik retinopati (DRP) hastalarda görme keskinliği azalmasının temel nedenlerinden biri diyabetik maküla ödemidir (DMÖ) (3). Diyabetik maküla ödemi, retinanın iç nukleer tabakasında hücre dışı sıvı ve lipid birikmesi nedeniyle oluşur (4). Buna iskemi de eşlik ettiğinde tedavi çok güçleşmektedir.

Diyabetik hastalarda % 9 oranında DMÖ görülmekte ve bunların %40’ı merkezi makülayı tutmaktadır. Dünya sağlık örgütüne (WHO) göre dünyada yaklaşık 150 milyon diyabetik hasta bulunmaktadır. WHO, diyabetlilerde klinik olarak anlamlı maküla ödemi (KAMÖ) oranını % 25-30 olarak vermektedir. Tedavi edilmediğinde bu hastaların % 25-30’unda 3 yıl içerisinde 3 sıradan fazla görme azalması gerçekleşmektedir.

Maküla ödemine bağlı olarak 5/10’un altında görme keskinliği tip I diyabette % 20, tip II diyabette % 50 oranında görülmektedir (5). Tip 1 diyabet hastalarının %3,6’sında, tip 2 diyabet hastalarının ise %1,6’sında yasal körlük görüldüğü bildirilmiştir (6, 7).

Diyabetik maküla ödemi gelişmesinde rolü olduğu anlaşılan biyokimyasal araçların sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ; endotel, pigment epitel, müller ve glial hücreler tarafından salınmaktadır. VEGF; protein kinaz C β izoformunun uyarılmasıyla damar geçirgenliğini arttırmakta, aynı zamanda retina iskemisine de yol açmaktadır (8, 9).

Diyabetik retinada saptanan biyokimyasal değişiklikler; artmış oksidatif stres, protein kinaz C aktivasyonu, nonenzimatik glikolizasyon, polyol yolu ve artmış büyüme faktörü sentezi olarak özetlenebilir (10-12).

Diabetik retinopatinin ciddiyetine bağlı olarak maküla ödemi görölme oranları da artmaktadır. Hafif nonproliferatif diabetik retinopatide (NPDR) %3, orta/ciddi NPDR'de %38 , proliferatif diabetik retinopatide (PDR) %71 oranlarında maküla ödemi bildirilmiştir (13).

Son zamanlarda DMÖ'ye bağlı görme keskinliği azalması için kabul görmüş tedavi seçenekleri "Diabetes Control and Complications Trial" (DCCT) (15) ve "U. K Prospective Diabetes Study (16) " tarafından ispatlanan sıkı kan şekeri regölasyonu ile hipertansiyonun kontrolü ve "Early Treatment Diabetic Retinopathy Study" (17) (ETDRS) grubu tarafından ispatlanan lazer fotokoagölasyon (LFK) tedavisidir.

Early Treatment Diabetic Retinopathy Study çalışmasında DMÖ'de LFK'nın tedavide faydalı olduğu belirtilmesine rağmen zamanında lazer fotokoagölasyon uygulanan hastaların %12'sinde 3 yıllık gözlem sonucunda 3 sıra görme kaybı tespit edilmiştir. Hastaların ancak %3' lük kısmında 3 sıra görme artışı izlenmiştir. Aynı zamanda, lazer tedavisi uygulanan gözlerin %40'ında 12 aylık takip sonrasında, %24' ünde 36 aylık takip sonrasında maküla merkezini içine alacak şekilde retina kalınlaşması gözlenmiştir(18).

ETDRS çalışmasında klinik olarak belirgin maküla ödemi vakalarında faydalı olduğu bildirilen lazer fotokoagölasyon tedavisinin, diffüz maküla ödemi bulunan gözlerde sınırlı fayda sağladığı başka çalışmalarla kanıtlanmıştır. Lee ve Olk; grid lazer tedavisi ile diffüz DMÖ vakalarının yaklaşık %75'inde iyileşme sağlandığını, görme keskinliğinin %61 vakada stabilize olduğunu bildirmişlerdir (19).

Lazer fotokoagölasyon tedavisinin dirençli vakalarda yetersiz kaldığının anlaşılması ilgiyi alternatif tedavi yöntemlerine yöneltmiştir. Üzerinde durulan yöntemler arasında medikal tedavi olarak intravitreal kortikosteroid enjeksiyonu, VEGF inhibitörleri, protein kinaz C inhibitörleri ile intravitreal kortikosteroid implantları bulunmaktadır. Cerrahi tedavi olarak ise pars plana vitrektomi (PPV) sayılabilir (20) . Intravitreal triamsinolon asetonid (İVTA) enjeksiyonu ile başarılı sonuçlar elde edilirken katarakt ve glokom gibi önemli komplikasyonlar gözlenmiştir (21, 22).

Retina hastalıklarında göziçi neovaskülerizasyonun gelişmesi ve vasküler geçirgenliğin artmasında rol oynayan en önemli anjiyojenik faktörün VEGF olduğu gösterilmiştir (9, 23-26). Yaşa bağlı maküla dejenerasansı (YBMD), PDR , DMÖ ,

santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT), retina ven dal tıkanıklığı (RVDT), psödo fakik kistoid maküla ödemi (KMÖ) gibi vasküler geçirgenliğin arttığı ve oküler neovaskülarizasyonun görüldüğü hastalıkların tedavisi için VEGF'nin farmakolojik inhibisyonu gündeme gelmiştir. Amerikan İlaç Komitesi(FDA) tarafından metastatik kolorektal kanser olgularında kullanım onayı verilen ilk antianjiyojenik ajan olan bevacizumab VEGF'ye karşı geliştirilmiş rekombinan humanize monoklonal antikordur(27-29). YBMD'ye bağlı subfoveal koroidal neovasküler membran, PDR, DMÖ ve psödo fakik KMÖ olgularında intravitreal bevacizumab enjeksiyonu ile erken dönemde başarılı sonuçlar elde edilmiştir(30-35). Faz 2 çalışması sonucunda intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun DMÖ'yü geriletmediği fakat faz 3 çalışması sonuçlarının önemli olduğu bildirilmiştir(36). Yapılan başka bir çalışmada intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun diffüz DMÖ'lü olgularda merkezi maküla kalınlığını azalttığı, görme keskinliğini arttırdığı gösterilmiştir fakat bu etki 3ay sonra gerilemiştir(37). Uygulamanın tekrar gereksinimi ileri çalışmaları gündeme getirmektedir.

Çalışmamızın amacı diyabete bağlı diffüz maküla ödemi gözlenen olgularda intravitreal bevacizumab kullanımının erken dönemde görsel ve anatomik prognoza etkisini prospektif olarak araştırmak ve olası komplikasyonları irdelemektir.

GENEL BİLGİLER

RETİNA ANATOMİSİ

Retina, sklera ve koroidden sonra göz küresinin en içteki üçüncü gömleğidir. Ora serratada 0,1mm , ekvatorunda 0,2mm , optik sinir yakınında 0,5mm kalınlığı olan ince saydam bir dokudur.

Retina; pigment epiteli ve saydam bir zar olan sensoriyel retinadan oluşmuştur. Periferde sensoriyel retina ora serrataya uzanır ve pars plana pigmentsiz siliyer epiteli ile devam eder. Retina , pigment epiteline sadece iki bölgede, optik disk ve ora serratada, sıkı yapışıklık gösterir. Diğer bölgelerde yapışıklık zayıftır. Pigment epiteliyle sensoriyel retina arasında anatomik bağ yoktur, birbirlerine sadece yaslanmışlardır. Retina dekolmanı, santral seröz koryoretinopati gibi hastalıklarda sensoriyel retina, pigment epitelinden ayrılır.

Retina oftalmoskopik ve mikroskopik olarak incelenebilir.

Mikroskopik olarak retinanın on katı vardır:

1. Retina pigment epiteli
2. Fotoreseptör tabakası
3. Dış limitans zarı
4. Dış nükleer tabaka
5. Dış pleksiform tabaka
6. İç nükleer tabaka
7. İç pleksiform tabaka
8. Gangliyon hücreleri katı
9. Sinir lifleri tabakası
10. İç limitans zarı

Oftalmoskopik olarak :

- 1) Arka kutup (optik disk, maküla)
- 2) Ekvator
- 3) Ora serrata olmak üzere üç bölgeye ayrılır.

1) RETİNA PİGMENT EPİTELİ : Retina pigment epiteli (RPE) tek sıralı, 4-6 milyon hücreden oluşmuştur. Bu hücreler koroidin Bruch zarına yapışık, küboid yapıda, melanin pigmenti içeren hücrelerdir. Bu hücreler arasında zonula okludens denen sıkı bağlantılar vardır. Bu özelliğiyle ışığın koroide geçmesini engellerler. Bu bağlantılar suyun ve iyonların serbest geçişini engellediğinden sıvının subretinal alana pompalanması için metabolik enerji kullanılır. Hücreler arasındaki bağlantıların çok sıkı olması, retina damarlarıyla birlikte pigment epitelinin ikinci kan-retina bariyerini oluşturmasını sağlar.

Pigment epiteli fotoreseptörlerin fonksiyonunu idame ettirmesindeki yaşamsal dokudur. Fotoreseptör hücrelerinin yoğunluğu retinanın farklı bölgelerinde değişiklik göstermekle birlikte, ortalama her bir retina pigment epiteli hücresine karşılık 45 adet fotoreseptör hücresi bulunur.

Retina pigment epiteli hücreleri arasında, retinanın farklı bölgelerinde şekil ve boyut farklılıkları görülmektedir. Maküla bölgesindeki hücreler daha küçük çapta (10-14 mikron), daha yüksek ve pigmentli iken periferdeki hücreler düz ve daha geniş çaptadır (60 mikron). Bu nedenle floresein anjiyografide fovea, koroid floresansının maskelenmesine bağlı olarak daha karanlık görülür.

2) FOTORESEPTÖR TABAKASI : Fotoreseptör hücreleri gözün kırıcı ortamı tarafından yönlendirilen görüntüyü nöral sinyallere çevirerek görme olayını başlatan özelleşmiş hücrelerdir. Retinada koniler ve basiller olmak üzere iki tip fotoreseptör hücresi vardır. Basiller karanlıkta, koniler aydınlıkta işlev yaparlar. Foveada hiç basil bulunmazken koniler en yüksek konsantrasyona sahiptir.

İnsan koni pigmentleri 419 nm (mavi), 531 nm (yeşil), 558 nm (kırmızı) olmak üzere ışık spektrumunun üç bölgesindeki fotonları maksimum olarak absorbe ederler. Koniler ışıktaki renk ayırımı, aydınlıkta görme işlevinden sorumludur. Koniler horizontal ve bipolar hücrelerle olduğu kadar diğer basiller ve konilerle de sinaps yaparlar. Konilerin toplam sayısı yaklaşık 6,5 milyondur. Konilerin sayısında merkezden perifer doğru hızla bir düşüş gözlenir.

Basil hücreleri foveoladan 0,5 mm uzaklıkta ortaya çıkarlar. Basiller konilerden daha dar ve uzun yapıdadırlar. Periferik retinada basillerin çapı 25 mikrondur. Basiller alacakaranlıkta ve karanlıkta görmeden sorumludurlar. Bir basilde ortalama 6.000-

10.000 disk bulunur. Basiller iki horizontal hücre dentriti ile, bir ya da daha çok bipolar hücre dendriti ile sinaps yapmaya uyumludurlar. Retinada toplam basil sayısı yaklaşık 120 milyondur.

3) DIŞ LİMİTANS ZARI : Fotoreseptörlerin iç segmentleriyle Müller destek hücrelerinin dış uzantılarının aralarındaki bağdan oluşmuştur. Gerçek bir membran değildir. Koni ve basillerin dış ve iç segmentlerinin arasından geçer. Periferik retinada bu membran ora serrata pigment epiteli ile birleşir.

4) DIŞ NÜKLEER TABAKA : Fotoreseptörlerin çekirdek ve sitoplazmalarının bulunduğu bölgedir.

5) DIŞ PLEKSİFORM TABAKA : Birinci nöron fotoreseptörler ile bipolar ve horizontal hücrelerin arasındaki sinapsların bulunduğu bölgedir. Normal retinada kalınlığı 2 mikron olmasına karşılık, fovea çukurluğunun kenarında clivusta 50 mikronu bulur. Foveada konilerin önünü serbest bırakmak için kenarlara çekilerek Henle katını oluştururlar.

6) İÇ NÜKLEER TABAKA : İkinci nöron bipolar hücreleri, bağlantı hücreleri, amakrin ve yatay hücreler ile Müller hücrelerinin çekirdeklerinin bulunduğu bölgedir.

7) İÇ PLEKSİFORM TABAKA : Foveolada bulunmayan iç pleksiform kat ikinci nöron bipolarlar ile üçüncü nöron gangliyonlar ve amakrin hücreleri arasındaki sinapsların bulunduğu bölgedir.

8) GANGLİYON HÜCRE KATI : Üçüncü nöron olan gangliyon hücreleri katıdır. İç pleksiform kat gibi foveolada bulunmaz. Gangliyon hücreler iki çeşittirler. Merkezdekiler küçüktür ve dendritleri konilerle sinaps yapan bipolar hücrelerle sinaps yaparlar. Periferidekiler ise daha büyüktürler ve birkaç bipolar hücreyle sinaps yaparlar.

9) SİNİR LİFLERİ TABAKASI : Korpus genikulatum lateralede sonlanan 1,2 milyon dolayındaki gangliyon hücresi aksonları, sinir lifleri katını oluşturur. Burada ayrıca retina arter ve venleri, astrositler, mikrogliyal hücreler ile oligodendrositler de vardır. Retina beslenmesinde rolü olan astrosit, mikrogliyal hücreler ve oligodendrositler retinanın arter, ven ve kapillerleri çevresinde kümelenmişlerdir.

10) İÇ LİMİTANS ZARI : Retinanın en iç katı olan iç limitans zarı, retinayı vitreustan ayırır. Vitreus ile temas halinde olan iç yüzünün düzgün olmasına karşılık, dış yüzü Müller hücrelerinin uçlarından dolayı pürüklüdür. Yazarların bir kısmına göre gerçek bir zardır. Diğerlerine göre de Müller hücrelerinin uçları tarafından oluşturulmuş yalancı bir zardır.

PERİFERİK RETİNA ANATOMİSİ

1) EKVATOR : Perifovea ile ora serrata arasında yeralan yaklaşık 3 mm genişlikteki bölgedir. Vorteks venleri ekvatorunda saat 1, 5, 7, 11 kadrantları hizasında konumlanmıştır. Gözün çevresi ekvatorunda ortalama 72 mm, ora serratada 60 mm'dir.

2) ORA SERRATA : Uzak perifer, ekvator ile pars plana arasında, ora serrata olarak adlandırılan bölgedir. Ora serrata nöral retinanın sonlandığı, silyer cisim ile retinanın birleştiği yerdir. Retina ora serratada 20-30 adet parmaklı uzantılar vererek testere dişi görünümü oluşturur.

Ora serratadan 1 mm posteriora kadar olan bölümde rodler bulunmaz ve geri kalan diğer fotoreseptörler dış segmentleri gelişmemiş konilerdir. Burada retina pigment epiteli silyer cisim epiteline, Bruch's membranı pigment epitelinin bazal membranına, Müller hücreleri pigmentsiz epitele, iç limitan membran ise pigmentsiz epitelin bazal membranına dönüşür. Genişliği temporalde 2 mm, nazalde 1 mm'dir. Limbustan ora serrataya uzaklığı temporalde 7 mm, nazalde 6 mm'dir. Ora serrata bölgesinde sensoriyel retina pigment epiteli ile birleşir ve retina altı sıvının pars planaya geçişi engellenir.

3) PARS PLANA : Uzak periferin ikinci kısmı pars plana bölgesi olup, uç perifer bölgesi olarak da tanımlanmaktadır. Pars plana, retinanın ora serratası ile silyer cismin pars pilikatası arasında bulunur. Silyer cisim pars pilikata ve pars plana olarak iki kısımdan oluşur. Pars pilikata siliyaris, iris kökünden arkaya doğru uzanan yaklaşık 2,5 mm kalınlığındaki bölgedir. Silyer cismin oblik ve dairesel uzanan kasları ve 70-80 adet silyer uzantıları bulunur. Pars plana siliyaris, globun temporal ve nazal yarılarında farklı genişliklerde çepeçevre uzanan, silyer cismin

ikinci kısmıdır. Nazalde yaklaşık 3 mm, temporalde ise yaklaşık 4,5 mm genişliktedir.

MAKÜLA ANATOMİSİ

Temporal damar yaylarıyla sınırlanan, foveayı çevreleyen ve horizontal çapı 5,5 mm olan santral retina alanı maküla olarak tanımlanmıştır (38).

Makülanın merkezindeki fovea, göz küresinin optik ekseninde, optik sinir başı merkezinden 4,0 mm temporal ve 0,8 mm aşağıda yer alan 1,5 mm çapındaki bölgedir. Foveada 2. ve 3. nöronların yana itilmesine bağlı olarak 22 derecelik bir girinti oluşur (clivus). Bu bölgede retina kalınlığı 0,25 mm kadardır. Fovea kenarında ganglion hücre tabakası ve iç nükleer tabaka kalındır, biyomikroskopik olarak halka şeklinde refle olarak gözlenir. Foveada sinir lifleri katı, ganglion hücre tabakası ve iç pleksiform tabaka yoktur. İç yüzeyi retina katmanlarının incelenmesi dolayısıyla konkav olarak görülür. Foveanın santral 0,57 mm çaplı bölgesi fotoreseptör olarak sadece konileri içerir. Buradaki koniler yüksek görme keskinliği için özelleşmişlerdir.

Foveanın merkezine foveola (foveal pit) denir. Uzamış ve farklılaşmış koniler, müler hücreleri, glial hücreler ve kalınlığı azalmış bazal laminadan oluşur. Foveolada retina kalınlığı 150 µm'ye kadar inmiştir. Yaklaşık olarak 0,35 mm çapındadır. Kırmızı-yeşil konilerin dış segmentleri hariç hücrelidir, kapillerler bulunmaz (39).

Umbo fovea merkezinde oftalmoskopik olarak görülebilen foveola reflesidir.

Burası 0,13mm kalınlığında olup retinanın en ince bölgesidir. Avasküler foveola kapillerlerin oluşturduğu bir halka ile çevrelenir. Bu damarlar iç nükleer tabaka düzeyindedir ve 250-600 µm genişliğindeki foveal avasküler zon (FAZ) oluştururlar. Parafovea, foveayı çevreleyen yaklaşık 0,5mm genişliğindeki alandır. Bu bölgede iç nükleer tabaka, ganglion hücre tabakası ve sinir lifi tabakası kalınlaşmıştır. 4-6 tabaka ganglion hücresi, 7-11 tabaka bipolar hücre içerir. Hücreler bu bölgenin periferinde sayı bakımından azalma gösterir. Her 100 mikronda yaklaşık 100 koni, komşu koniler arasındaki boşlukta ise bir tek basil bulunur.

Perifovea, parafoveadan makülanın dış sınırına uzanan 1,5 mm genişliğindeki

alandır. Çok sayıda ganglion hücre tabakası ve 6 tabaka bipolar hücre tabakası içerir. Burada her 100 mikronda ortalama 12 koni ve komşu koniler arasında iki rod hücresi bulunur.

Kan-Retina Bariyerleri

1. Dış Kan-Retina Bariyeri : Retina pigment epiteli (RPE) hücreleri arasındaki sıkı bağlantı kompleksinden (zonula okludens ve zonula aderens) oluşmaktadır.
2. İç Kan-Retina Bariyeri : Retina damar endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılardan oluşmaktadır.

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 pleksiform tabakaya kadar uzanan dış bölgesini ise koroidden difüzyonla koriokapillaris besler. Oftalmik arterin santral retina 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.

Retinanın venöz drenajı santral retinal ven ile sağlanır. Optik sinirden çıkan venöz drenaj direk olarak kavernoöz sinüse ulaşır. Koroidin venöz drenajı ise vorteks venleri ile üst ve alt oftalmik venler aracılığıyla kavernoöz sinüste sonlanır.

1) ARTERLER : Retinanın nöroserebral katı santral retinal arterden ve var olduğunda siliyoretinal arterden beslenir.

a) Santral Retinal Arter : Santral retinal arter, papilladan 1 cm uzaklıkta optik sinir içine girer. Santral retinal arter, lamina kribrozayı geçerken damar duvarının kalınlığı %50 oranında azalır, iç elastik lamel kaybolur ve orta adale katı incelir. Böylece üst ve alt papiller ana dallar da dahil olmak üzere retinada gözlenen temporal ve nasal tüm dallanmalar artık arterioldür. Papilla merkezinde ilk önce alt ve üst, sonra da temporal ve nazal dallara ayrılarak retinaya yayılır. Retina

yüzeyinde sinir lifleri ve iç limitan zarı katında seyreder. Perifere doğru arteriyoller kapillerlere dönüşürler. Retina kapillerleri çoklu arteriyoler bağlantılar içerir. Böylece bir besleyici damarın kapanması ile kapiller yatakta dolaşım durmaz.

b) Siliyoretinal Arter : Papilla çevresindeki Zinn arter halkasından kaynaklanır. Papilla temporal kenarından çıkarak maküla bölgesini sular. Koroid kaynaklı olduğu için floresein anjiyografisinde retina arterlerinden önce koroidle beraber boyanır. Siliyoretinal arter popülasyonunun %6-20'sinde bulunur.

2) VENLER : Ora serratada venler, arterlere göre daha perifere kadar giderler. Ekvatordan itibaren arterlerle birlikte seyrederek ve papillada toplanarak santral retinal veni oluştururlar. Normalde arter çapının ven çapına oranı 2/3' tür. Arter ve venler sık sık çaprazlaşırlar. Çaprazlaşma bölgelerinde aynı kılıf içinde olduklarından arteriyosklerozda arter veni ezer (Gunn belirtisi).

Santral retinal ven, optik sinir etrafındaki meningeal kılıfları geçtiği için, kafa içi basınç artışlarına hassastır ve papilödem oluşumunda önemlidir.

3) KAPİLLERLER : Retina arteriyolleri ile venülleri arasında kapillerler bulunur. Koriyokapillarisin duvarlarında geniş pencerelemeler bulunmasına ve geçirgen olmalarına karşılık, retina kapillerlerinin duvarları sızdırmazdır. Kapillerlerin bazal zarının içinde, birbirlerine zonula okludenslerle sıkıca yapışık endotel hücreleri; duvarlarında da kasılmalarını sağlayan çizgisiz kas lifleri perisitler vardır. Normalde perisit/endotel oranı 1/1' dir. Retina kapillerleri yüzeysel ve derin olmak üzere iki ağ şeklindedirler.

a) Yüzeysel kapillerler : Retinanın sinir lifleri katındadırlar.

b) Derin kapillerler : İç nükleer ve dış pleksiform katların birleşme yerindedirler. Derin kapillerler, yüzeysel kapillerlerden kaynaklanırlar ve onlara, dikine gelen kapillerlerle bağlıdırlar.

Arteryel anomaliler daha çok sinir lifleri katındaki yüzeysel ağı etkilerken, diyabet gibi venöz anomaliler iç pleksusu tutmaya meyillidir.

4) LENFATİK DAMARLAR : Retinada lenfatik damar yoktur (40).

DİYABETİK RETİNOPATİ

Diyabetik retinopati hiperglisemi ya da insülin yetersizliği sonucu ortaya çıkan, retinada kapillerlerin, venüllerin ve arteriyollerin tutulduğu spesifik bir anjiopati ve buna eşlik eden bir nöropati olarak tanımlanabilir (41).

Diyabetik retinopati ve DMÖ diyabet hastalarında sıkça rastlanan, görme keskinliğinde ani ve ciddi kayıplara yol açan mikrovasküler komplikasyonlardır. Diyabetik retinopatinin ileri evreleri iskemiye sekonder retinada anormal yeni damar oluşumuyla karakterizedir. Yeni damar oluşumuna hipoksik retina dokusundan salınan büyüme faktörleri neden olur. Diyabetik retinopati sürecinin herhangi bir aşamasında diyabet hastalarında maküla bölgesindeki kalınlaşmayla karakterize diyabetik maküla ödemi de gelişebilir. Diyabetik maküla ödemi; geçirgenliği artmış dilate kapillerler ve mikroanevrizmalardan kaynaklanan sızıntılarla kan-retina bariyerinin bozulması sonucu ortaya çıkar. Diyabetik retinopati ve DMÖ'nün kontrolü için bu bozuklukların erken teşhis ve tedavisi, kan şekeri düzeyinin sıkı kontrolü gereklidir.

DİYABETİK RETİNOPATİ VE DİYABETİK MAKÜLA ÖDEMİNE NEDEN OLAN RİSK FAKTÖRLERİ

1) DİYABETİN SÜRESİ ve TİPİ : Diyabetik retinopati ve maküla ödemi gelişimini belirleyen önemli risk faktörlerinin başında diyabetin süresi ve tipi gelmektedir.

Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) çalışmasında 5 yıldan daha az diyabetik olan hastalarda %3, 20 yıldan daha fazla diyabetik olanlarda ise %28 oranında maküla ödemi görüldüğü bildirilmiştir (42).

Ayrıca diyabetin tipi makülopati gelişiminde de önem taşımaktadır. Tip 1 diyabette %11,2 oranında diyabetik maküla ödemi görülürken, tip 2 diyabette %8,4 olarak görüldüğü bildirilmiştir (42).

2) GLİSEMİK KONTROL : Diyabetik retinopati gelişiminde önemli rol oynayan faktörlerden biri de kan glikoz seviyesidir. Diabetes Control and Complications Trial çalışmasında da kan glukoz seviyelerinin yoğun tedavi ile normale yakın sınırlarda tutulduğunda klinik olarak anlamlı maküla ödemi görülme riskinde %23'lük azalma

olduğu gösterilmiştir (43). Diyabetin iyi metabolik kontrolü, sonuçta diyabetik retinopati gelişimini önlemese de ortaya çıkışını bir süre geciktirir. Öte yandan her türlü önlemle kan glukoz seviyeleri normal seviyelerde tutulabilen bazı hastalarda da birkaç ay içinde diyabetik retinopati gelişimi gözlenebilmektedir.

Uzun süreli kan glikoz seviyesi HbA1c (Glikolize hemoglobin) ile belirlenir. Normal popülasyonda %4-6 arasında iken diyabetik hastalarda daha yüksek seyrederek . Klein ve ark. ' nın yaptığı çalışmada ise HbA1c seviyelerinde her %1' lik artış için maküla ödemi görülmesinde 1,44 kat rölatif risk artışı olduğu bildirilmiştir (44).

3) RETİNOPATİNİN EVRESİ : Bresnick' in çalışmasında NPDR'de %3, orta ve ağır NPDR'de %38 oranında maküla ödemi görüldüğü bildirilmiştir (45). Maküla ödemi ve maküla iskemisi olarak kendini gösteren diyabetik makülopati non proliferatif evredeki görme kayıplarının %80' ninden sorumludur . Ancak DRP' nin evresinden bağımsız olarak da ciddi görme kayıpları gelişmektedir.

4) HİPERLİPİDEMİ : Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy çalışmasında yüksek kan lipid seviyeleri ve sert eksüda gelişimi arasında doğru orantı olduğu gösterilmiştir (46).

5) HİPERTANSİYON: Sistemik hipertansiyon DRP'de vasküler komplikasyon gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Sistolik hipertansiyon tip 1 ve tip 2 diyabetlilerde maküla ödem riskini 3-5 kat artırırken, diastolik hipertansiyon varlığında yalnızca tip 1 diyabetlilerde 3 kat risk artışı olduğu bildirilmiştir (42).

6) RENAL YETMEZLİK : Retinopatili hastaların %30' unda proteinüri, yüksek BUN ve yüksek kreatinin seviyeleri bulunmaktadır ve proliferatif evreye geçişte ciddi risk faktörüdür. Diüretik kullanımı ve diyaliz de, renal yetmezliği olan hastalarda diyabetik maküla ödemi için önemli risk faktörleridir .

7) GEBELİK : Diyabetik hamilelerde özellikle hipertansiyon ve proteinüri varlığı DRP progresyonunu ve aynı zamanda maküla ödemi görülme sıklığı ve şiddetini arttırmaktadır. Bu hastalarda belirgin kapiller nonperfüzyon bulunmaktadır (47).

8) ANEMİ : Ciddi anemi DRP'de risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Anemi tedavisi ile maküladaki sert eksüdaların azaldığı gözlenmiştir (48).

9) OKÜLER PATOLOJİLER : Tek taraflı karotis arter tıkanıklığı, yüksek miyopi, optik atrofi, glokom, geniş koryoretinal skarlı gözlerde diğer göze göre daha az

retinopati geliştiği ve varolan retinopatinin daha az ilerleme gösterdiği saptanmıştır (49).

Arka vitreus dekolmanı makülopatinin ortaya çıkışını ve seyrini etkileyen önemli faktörlerden biridir.

Katarakt cerrahisinin DRP ve DMÖ üzerinde olumsuz etkileri olduğu tespit edilmiştir . Jaffe ve Dowler yaptıkları çalışmalarda fakoemülsifikasyon + intraoküler lens implantasyonundan sonra diyabetli hastaların %32-40'ında yeni gelişen klinik olarak anlamlı maküla ödemi bildirilmişlerdir. Bunların yaklaşık 2/3'ü 6 ay içerisinde spontan düzelme göstermektedir (50,51).

Panretinal fotokoagülasyon (PAN) yapılan hastalarda maküla ödeminde geçici artış görülebilir, bunların bir bölümünde tedaviye rağmen devam eder. PAN yapılacak hastalarda maküla ödemi de mevcut ise öncelikle ödem tedavi edilmeli ve PAN 4-6 hafta sonra uygulanmalıdır. Acilen tedavi başlanması gereken olgularda maküla ödemi tedavisi ile birlikte nazal kadranlardan panretinal fotokoagülasyona başlanmalı ve 2-3 hafta sonra temporal kadranlar tedavi edilmelidir.

YAG lazer kapsülotomi maküla ödemi progresyonunu hızlandırmaktadır.

Santral veya retinal ven dal tıkanıklıkları DRP ve DMÖ' de prognozu kötüleştirmektedir.

10) DİĞER : Bu faktörlerin dışında kardiovasküler hastalık, cinsiyet, sigara içimi, vücut kitle indeksi gibi faktörler makülopatinin ortaya çıkışında zayıf da olsa etkili risk faktörleridir.

DİYABETİK RETİNOPATİ ETİYOLOJİ ve PATOGENEZİ

Diyabetik retinopati retinanın prekapiller arterioller, kapillerleri ve venülleri etkileyen mikrovasküler bir hastalıktır. Bugün için diyabetik mikrovasküler hastalığın nedeni bilinmemektedir. Diyabetik retinadaki metabolik anomaliler sonucunda ve kan vizkozitesindeki artış nedeniyle retinada "fokal intraretinal kapiller tıkanıklıklar" ile "vasküler permeabilite artışı ve sızıntılar" ortaya çıkar.

Gerek diyabetik retinopati gerekse diğer komplikasyonlara yol açan etkenin kronik hiperglisemi olduğu sanılmaktadır. Diyabetik retinopatiye neden olan nihai yol tam ayrıntılarıyla bilinmese de uzun süre hiperglisemiye maruz kalan retinada aldoz

redüktaz enzim yolu (sorbitol yolu), proteinlerin enzimatik olmayan glikozilasyonu, oksidatif stres, protein kinaz C aktivasyonu, artmış büyüme faktörü sentezi gibi metabolik anomaliler oluşmaktadır.

1)SORBITOL YOLU : En geçerli teorilerden biri sorbitol yolu teorisidir. En önemli enzimleri aldoz redüktaz ve sorbitol dehidrogenazdır. Aldo redüktaz ile glukoz sorbitole, galaktoz ise galaktilole çevrilir. Diğer enzim olan sorbitol dehidrogenaz ile sorbitol fruktoza çevrilir.

Diyabetiklerde özellikle insüline ihtiyaç duymadan glukozu alabilen dokularda (vezikula seminalis, sinir dokusu, lens ve kornea) aldoz redüktaz aktivitesi artmıştır. Bu dokularda sorbitol ve galaktilol hücre duvarından difüze olamaması yüzünden hücre içinde birikmeye başlar, böylece ozmotik kuvvetler ve elektrolit dengesizlikleri ile hücre şişer, bu olayın doğal sonucu olarak hücre duvarı zarar görür (52). Bu mekanizma diyabetiklerde ve galaktozemili çocuklardaki katarakt oluşumundan sorumludur. Sorbitol özellikle sinir iletimi ve diğer hücre fonksiyonlarında bozulmaya neden olmaktadır.

Retinal kapillerlerin hücre iskeletini endotelial hücreler ve perisitler oluşturur. Yapılan bir çalışmada perisit ve endotel hücrelerinin direkt temasının endotel hücre proliferasyonunu engellemede önemli bir faktör olduğu ileri sürülmüştür (53). Yapılan başka bir çalışmada, yüksek glukoz içeren ortamdaki endotel hücrelerinin normalden daha fazla bazal membran materyali sekrete ettikleri bulunmuştur (54). Diyabetik hastalarda perisit hücrelerindeki fonksiyon bozukluğu ve endotel hücrelerinden fazla bazal membran materyali sekresyonu sonucu damar duvarlarında zayıflıklar, anormal dilatasyonlar, anormal hücre proliferasyonları oluşur. Kapiller lümenler eritrosit agregasyonları ve trombüs ile tıkanır (55). Defektli oksijen transportu sonucu oluşan hipoksi ve kronik hiperglisemi, perisit ve endotel hücrelerinin otoregülasyon mekanizmasını da etkileyerek olayı kısır döngü haline getirmektedir.

2) NON-ENZİMATİK GLİKOZİLASYON : Uzun süreli hiperglisemide glikoz proteinlere kimyasal bakımdan nonenzimatik olarak yapışır ve en iyi örneği HbA1c olan bozulmaya dayanıklı bir takım maddelerin ortaya çıkmasına yol açar. Ketamin ve amodori proteinleri, bir dizi reaksiyona uğrayarak ileri glikozilasyon ürünleri

denilen AGE (Advanced Glycosylation Endproducts) ürünlerinin ortaya çıkmasına neden olurlar. Parçalanmaya dirençli AGE ürünleri bazal membranda albümin ve IgG birikimine neden olurlar. Non-enzimatik glikozilasyon hipergliseminin yüksekliğine ve devam süresine bağlı olarak gelişen yavaş bir reaksiyondur. Ara ürün olarak AGE ürünleri, sonuçta ise yarı ömrü uzun makromoleküller ortaya çıkar. Serbest radikallerin oluşumunu artırırlar (56).

3) OKSİDATİF STRES : Bu teoriye göre oksidatif stres sonucu ortaya çıkan serbest radikaller, proteinlerin çapraz bağlarını etkiler ve farklı aminoasit kalıntılarının ortaya çıkmasına neden olur. Proteinlerin non-enzimatik glikozilasyonları, artmış serbest radikal hassasiyeti ile birleşince protein davranışlarında farklılıklar oluşur. Bunun sonucunda kanın şekilli elemanlarının aglütinasyon ve agregasyonlarında artış meydana gelir. Bu artış mikrotromboz gelişimlerine yol açar (56).

4)PROTEİN KİNAZ C (PKC) SİSTEMİ : Büyüme faktörleri, hormonlar ve nörotransmitterlerin sinyal iletiminde önemli rol oynayan bir izoenzimdir. Protein kinaz C aktivasyonu, vasküler permeabilite, kontraktile, hücresel proliferasyon, bazal membran sentezi, hormon ve sitokinlere cevabı düzenler. Yüksek glikoz düzeyleri endotel hücrelerinde PKC aktivitesini artırarak hücrelerin albumine geçirgenliğinin artmasına, matriks proteinlerinin sentezinin ve vazodilatatör prostaglandinlerin artmasına böylece vasküler hücre disfonksiyonuna neden olmaktadır. PKC inhibisyonunun hayvanlarda VEGF'nin neovasküler ve permeabiliteyi artırıcı etkilerini önleyebildiğini gösteren kanıtlar her geçen gün artmaktadır (8).

Renal mezenkimal hücre kültürlerinde, retinal endotel ve aortik endotelde hiperglisemiye cevap olarak 1-2 diaçilgliserol seviyesi yükselir. Yükselmiş intrasellüler diaçilgliserol düzeyi PKC aktivasyonu ile paralellik göstermektedir (57).

5)BÜYÜME FAKTÖRLERİ : Doku hipoksisine retinanın cevabı iki türlü olur; birincisi beslenemeyen alanları kanlandırmak için normalde bulunmayan kollateral damarları oluşturmak, ikincisi ise hipoksik retinadan açığa çıkan maddelerin yeni damar oluşumunu yani neovaskülarizasyonu başlatmasıdır. Neovaskülarizasyonun mekanizması tam olarak anlaşılmış değildir. Patogeneze sorumlu faktörler retina damarlarından, retina pigment epitelinden ve retinanın kendisinden salınır.

Bilinenlerin en önemlisi VEGF'dir (11) . Yapılan araştırmalarda PDR'li hastaların vitreusunda VEGF oranı NPDR' li hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Artan retina iskemisiyle birlikte vitrede VEGF düzeylerinin arttığı, hipoksi tarafından bu düzeyin upregüle edildiği saptanmıştır (24).

Bilinen diğer büyüme faktörleri insülin benzeri büyüme faktörü I (IGF-I), insülin benzeri büyüme faktörü II (IGF-II) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF)'dür.

DIYABETİK RETİNOPATİ SINIFLANDIRMASI

Diyabetik retinopati sınıflandırması, takip ve uygun tedavi yönteminin şekli ve zamanlaması Diabetic Rethinopathy Study (DRS), ETDRS, Diabetic Rethinopathy Vitrectomy Study (DRVS) çalışmaları ile büyük oranda aydınlatılmıştır.

ETDRS grubuna göre ise diyabetik retinopati aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır:

1) Retinopati yok : Retina normal görünümde.

2) Hafif NPDR : Seyrek mikroanevrizma ve/veya mikrohemoraji , sert eksüdalara rastlanır.

Mikroanevrizmalar retina kapillerlerinden gelişir ve genellikle tıkanmış kapillerlerin yoğunlaştığı bölgelerde bulunur. Başlangıçta parlak kırmızı renktedirler; tıkanma ve hyalinizasyon sonucu sarı renk alırlar.

Hemorajiler mikroanevrizma, kapiller ya da venüllerin yırtılması sonucu meydana gelir. Hemorajiler fundus floresein anjiyografide (FFA) hipofloresans gösterir. Buna karşılık mikroanevrizmalar genellikle hiperfloresandır. Dış pleksiform tabakada bulunurlar ve parlak mum renginde veya sarı-beyaz renktedirler.

Eksüda içeriği serum lipoproteinlerinden oluşur. Daha çok makülada toplanırlar ve retina kalınlaşması ile birlikte seyrederek. Eksüdalar FFA'da boyayı maskeleyemez.

3) Orta Evre NPDR : Yaygın retinal hemorajiler ve/veya mikroanevrizmalar, iki kadrandan az venöz boncuklanma , yumuşak eksüda, hafif intraretinal mikrovasküler anomaliler (İRMA) ile karakterizedir.

Venöz boncuklanma ven duvarında incelmeye birlikte görülen fokal venöz dilatasyon alanlarıdır.

Yumuşak eksudalar sinir fibrillerindeki küçük infaktlardır. Arteriyollerdeki tıkanma sonucu aksoplazmik staz ve retina dokusunda şişme oluşur.

İRMA, hastalıklı kapiller yataktaki tüm patolojik değişiklikleri kapsar. Spesifik olarak hastalıklı arteriyol ve venüller arasındaki genişlemiş, kıvrımlı ve telanjiektazik kanallardır FFA'da aşırı boya sızması göstermez.

4) İleri Evre NPDR :

A. Şiddetli NPDR :

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

- 4 kadrandan yoğun retinal hemoraji
- 2 veya daha fazla kadranda venöz boncuklanma
- 1 veya daha fazla kadranda İRMA

B. Çok şiddetli NPDR : Bu özelliklerin birden fazlasının olmasıdır. Neovaskülarizasyon henüz gelişmemiştir.

5) PDR : Başlıca belirtisi neovaskülarizasyondur. Bunlar retina ve optik diskten gelişen, retina yüzeyi veya vitreus içine doğru ilerleyen yeni damarlardır. Non-proliferatif değişiklikler, arteriollerde nonperfüzyon ve anormal geçirgenlikle birlikte proliferatif retinopatiye dönüşür. İskemik retina dokusunun yeni damar oluşumunu stimüle eden anjiogenik bir madde salınımına yol açtığı ileri sürülmektedir.

A. Erken PDR: Retinal neovaskülarizasyon veya 1/4-1/3 disk çapından küçük veya eşit optik disk neovaskülarizasyonu bulunmasıdır.

B. Yüksek riskli PDR:

Aşağıdaki özelliklerden herhangi birisinin olmasıdır.

- 1/4-1/3 disk çapından daha büyük optik disk neovaskülarizasyonu
- 1/4-1/3 disk çapından küçük veya eşit optik disk neovaskülarizasyonu ile birlikte preretinal hemoraji veya intravitreal hemoraji
- Retinal neovaskülarizasyon ile birlikte preretinal veya intravitreal hemoraji (58).

Proliferatif diyabetik retinopati 'rubeosis iridis'i, yani iris yüzeyinde yeni damar oluşumlarını da içerir . Persistent vitreus hemorajileri, retina dekolmanı, opak membran formasyonu ve neovasküler glokom meydana gelen istenmeyen komplikasyonlardır (59).

Persistent vitreus hemorajilerinde kanamalar vitreus jeli içine olduğu kadar retrohyaloid boşluğa da olabilir. Yeni damarlar, sıklıkla arka hyoloide yapışiktır. Retina yüzeyinde veya biraz önünde yerleşmiştir ve arka vitre dekolmanında kanarlar. Bu kan, retina ve dekolman arka hyoloid arasından sızarak retina önü veya subhyoloid kanama şeklini alır. Arka hyoloid veya iç limitan membranın yırtılması ile kan vitreus içine girer. Bu kan zamanla rezorbe olur.

Optik diskteki neovaskülarizasyon veya retinanın diğer alanlarındaki neovaskülarizasyon ilerledikçe, yeni damarlara karışan fibröz proliferasyon meydana gelir ve arka vitreus yüzüne yapışır. Eğer bu fibrovasküler kitle büzülürse ve en gergin vitreoretinal yapışıklıklar disk üstünde ise maküla diske doğru çekilir ve maküla dekolmanı gelişir. Fibrovasküler kitlenin proliferasyonu ve büzülmesi ile birlikte vitreus jelinin de büzülmesi, arka vitreus dekolmanında ilerlemeyle birlikte traksiyonel retina dekolmanına yol açar. Bu dekolman en sık maküla dışı bölgelerde görülür.

DİYABETİK RETİNOPATİ TEDAVİSİ

- Diyabetik retinopati tedavisinde en önemli ilke kan şekeri düzeyinin regülasyonu, varsa diğer hastalıkların (hipertansiyon, kalp hastalığı, böbrek hastalığı, hiperlipidemi, her türlü enfeksiyonlar) tedavisi, fiziksel aktivite, düzenli yaşam ve hastanın diyabet konusunda bilinçlendirilmesidir.

1) GLİSEMİ KONTROLÜ : Metabolik durumun kontrolü, diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının önlenmesinde mutlaka gereklidir. Glisemik kontrolün en önemli göstergelerinden birisi HbA1c'dir. Normal değer %3-6 arasındadır. Diabetes Control and Complications Trial çalışması 1441 hastada gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre glisemi kontrolün retinopati sıklığını ve şiddetini olumlu yönde etkilemektedir. Her %1'luk HbA1c düşüşü retinopatinin ilerleme riskini %35-40 azaltır(15).

2) KAN BASINCI KONTROLÜ : Epidemiyolojik gözlemler hipertansiyonun diyabetik retinopati ve maküler ödem riskini ve progresyonunu arttırdığını göstermektedir. Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy çalışmasında retinopati

progresyonunun ve maküla ödemi insidansının yüksek kan basıncı değerleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (60).

3) BOZULMUŞ BÖBREK FONKSİYONLARININ TEDAVİSİ : Diyabetik hastalarda iki önemli mikrovasküler komplikasyon retinopati ve nefropatidir .

ACE inhibitörleri nefropati progresyonunu yavaşlatırlar. En yeni randomize klinik çalışma olan EUCLID çalışması normotansif tip 1 diyabetik kişilerde lisinopril kullanımının retinopati progresyonunu azalttığını saptamıştır (61).

4) SERUM LİPİD KONTROLÜ : Dislipidemi diyabetik renal hastalık gelişimi için bilinen bir risk faktörüdür ancak serum lipidlerinin diyabetik retinopati ve maküla ödemi üzerindeki etkileri halen araştırılmaktadır (62).

5) PKC İNHİBİTÖRLERİ : Diyabetik hastalarda mikrovasküler komplikasyonları azaltacak iki PKC inhibitörü geliştirilmektedir. Bunlardan biri olan Ruboxistaurin (LY333531), spesifik bir PKC- β inhibitörüdür. Diyabette rastlanan vasküler komplikasyonları bloke ettiği saptanmıştır (8). PKC İnhibitörü Diyabetik Maküler Ödem Çalışması (PKC-DMES) DMÖ'sü ve hafif-orta dereceli NPDR'si bulunan 686 hastaya 32 mg Ruboxistaurin verildiğinde maküla ödemi üzerinde pozitif etkili olduğunu göstermişlerdir. Faz 3 klinik çalışmaları tamamlanan Ruboxistaurinin FDA onayı ile tedavide kullanılması amaçlanmaktadır, yalnız LY333531'in DRP'yi ve DMÖ'yü erken evrede durdurup durduramayacağı ya da progresyonu yavaşlatıp yavaşlatmayacağını değerlendirecek diğer çalışmalar halen sürmektedir.

Diğer PKC inhibitörü olan PKC412, DRP tedavisi ve diğer endikasyonlar için halen geliştirilme döneminde. Bu bileşik pek çok PKC isoformunu (α , β , ve γ isoformlarını) inhibe etmektedir. Oral yoldan uygulanan PKC412 bir fare modelinde retinal ve koroidal neovaskülarizasyonu efektif bir şekilde inhibe etmiştir (63). Ancak bu ilacın daha geniş olan inhibitor potansiyeli, diğer fizyolojik süreçleri engelleyebileceğini düşündürmektedir. Diyabetik retinopatiden ve maküla ödeminden korunmada PKC412'nin kullanılmasını incelemek için başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

6) LAZER FOTOKOAGÜLASYON : Early Treatment Diabetic Retinopathy Study ve diğer klinik çalışmalarda fotokoagülasyon yüksek riskli PDR ve KAMÖ için önerilmiştir. Lazer tedavisinin amacı mevcut neovasküler dokunun regresyonu ve

dolayısıyla komplikasyonlarına bağılı görme kaybının önlenmesidir (64). İstenen etkiye ulaşmak için gerekli tedavi miktarı klinik cevaba göre belirlenir.

PAN:

*Spot çapı : 200-500 µm

*Süre : 0.05-0.10 sn

*Güç : RPE de beyazlık oluşturacak kadar

*1200–5000 arası yanık oluşturulabilir.

*Tedavi 2 veya daha fazla seansa bölünür.

*İlave tedavi uygulanabilir.

*Fibrovasküler membran, vitreoretinal traksiyon alanına yapılmamalıdır.

*Karanlık adaptasyonu, renk görmede bozulma, perifer görme alanı kaybı, glare, geçici akomodasyon kaybı, fotopsi oluşabilir.

*Maküla ödemi artırabilir.

7) CERRAHİ TEDAVİ : Diyabetik retinopati komplikasyonlarının tedavisinde pars plana vitrektomi, ilk kez 1970 yılında Machemer tarafından uygulanmıştır.

Diyabetik retinopatide vitrektominin amacı, retina anatomi ve fonksiyonunu düzeltebilmek için traksiyona neden olan güçlerin ortadan kaldırılmasıdır.

Vitreoretinal cerrahi kararı hastanın görme derecesi, hastalığın ağırlığı, önceki fotokoagülasyon miktarı, diğer gözün görme derecesi ve stabilizasyonu, ağır postoperatif komplikasyon gelişme riski gibi faktörler değerlendirilerek alınmalıdır.

DİYABETİK MAKÜLOPATİ

Gelişmiş toplumlarda bir yandan diyabetin görülme sıklığının giderek artması, diğer yandan da modern tedavi yöntemleriyle diyabetlilerin yaşam süresinin uzaması, DRP ve buna bağılı olarak DMÖ görülme sıklığının artmasına neden olmuştur.

Diyabetik makülopatideki değişiklikleri retinal iskemi ve maküla ödeminden oluşan iki büyük komponente ayırabiliriz.

DİYABETİK MAKÜLA İSKEMİSİ

Diyabetik retinopatide retinal kapillerlerin tıkanıklığı erken görülen değişikliklerdendir. İskemik makülopatide oftalmoskopik bulgular diffüz makülopatideki bulgularla

benzerlik gösterir. Bunlar; mikroanevrizmalar, hemorajiler, göreceli olarak daha az olan sert eksüdalar ve hafif formdan kistoid forma kadar değişebilen maküla ödemi olabilir. Kapiller nonperfüzyonla ilgili alanlar bölgesel olarak kapiller mikroanevrizmalarla ilişkilidir ve fokal iskemiye yanıt olarak proliferatif yanıtın geliştiği düşünülmektedir.

Floresein anjiyografide FAZ'da genişleme ve düzensizlik şeklinde görülür (65). İskemi ile birlikte dilate olan damarlarda kan akımı artışı sonucu diffüz ödem gelişimi veya var olan ödemde artış görülebilir. İskeminin olduğu gözlerde prognoz daha kötüdür (65).

DIYABETİK MAKÜLA ÖDEMİ

Maküla ödemi klinikte maküla merkezinden itibaren iki disk mesafesi içerisinde olan retinal kalınlaşma olarak tanımlanır. Yapılan çalışmalar, retinal kalınlaşmanın iskemiden daha sık geliştiğini göstermiştir (66).

Maküla ödemi, diyabetik retinopatide en önemli görme azalması nedenidir. Maküla ödemi NPDR'de %3, preproliferatif DRP'de % 20 ve erken PDR'de %38, ileri evre PDR'de %71 oranında bildirilmiştir (67).

Makülanın özel anatomik yapısı, gerek gevşek lif çatısına, gerekse parafoveal bölgede retina katmanlarının kalınlığına bağlı olarak, dış pleksiform ve iç nükleer katlarda sıvı birikmesini kolaylaştırmaktadır. Makülanın zayıf damarlanması nedeniyle de biriken sıvının emilimi zorlaşmaktadır. Sonuçta, makülaya yerleşik olarak oluşan retina ödemine maküla ödemi denir. Eozinofilik yapıda olan bu sıvı iç nükleer ve dış pleksiform katlarda toplanmaktadır. Kronik dönemde daha iç katlara ilerleyerek lameller ya da tam kat maküla deliğiyle sonuçlanabilir.

Maküla ödemi başlıca fokal , diffüz, miks tip olmak üzere üç şekilde görülmektedir.

1) FOKAL MAKÜLA ÖDEMİ : Diyabetik nedeniyle gelişen damar geçirgenliğinin bozulmasıyla, özellikle mikroanevrizmalar ve lokalize kapiller yapıdan oluşan eksudatif sızıntı sonucunda gelişir (68). Lokal hyaloid değişikliklerin neden olduğu kapiller yapı çekintileri damar geçirgenliğini daha da bozmakta ve ödemin artmasına yol açabilmektedir. Fokal maküla ödemi klinik olarak kalınlaşmış retinanın etrafında dizilen sert eksüdalar şeklinde görülür. Eksüdalar bazen plak oluşumuna yol açar ve bu olgularda kalıcı fotoreseptör hasarı gelişir (68).

Early Treatment Diabetic Retinopathy Study çalışmasında maküla ödemi klinik olarak anlamsız, tedavi gerektirmeyen ve klinik olarak anlamlı olan, tedavi edilmesi gereken ödem olarak sınıflandırılmıştır . Hastaların erken tedaviden fayda gördüğü ve vakit kaybedilmeden bu hastalara grid lazer fotokoagülasyona başlanması gerektiği belirtilmiştir (68).

Klinik anlamlı maküla ödemi tanısı oftalmoskopik olarak sert eksüda yumakları ve retinal kalınlaşma alanlarının gözlenmesiyle konur. Bu değişikliklerin yaygınlığı ve yerleşimi dikkate alınarak, KAMÖ 3 şekilde karşımıza çıkar :

1-Maküla merkezine 500 μ mesafede retinal ödem

2-Maküla merkezinin 500 μ 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.

Üç kriterde de maküla ödeminin en tipik bulgusu retina kalınlaşmasıdır.Görme keskinliğinin kriter olmadığına dikkat çekmek gerekir (69).

Klinik anlamlı maküla ödemi tanısı tamamen oftalmoskopi ile konan bir tanıdır , FFA ancak KAMÖ tanısı konulduktan sonra geniş santral iskeminin varlığını ekarte etmek için yapılır.

2) DİFFÜZ MAKÜLA ÖDEMİ : Maküla merkezini, yani foveal avasküler zonü da içine alan, iki veya daha fazla disk çapı büyüklükteki retina kalınlaşmaları diffüz diyabetik maküla ödemi olarak tanımlanır.

Fokal ödemden daha karmaşık mekanizmalar ile meydana gelir. İç kan retina bariyerinin yaygın yıkımı sonucu yoğun kapiller geçirgenlik artışı ve sızıntı görülür. Dış kan retina bariyerinin bozulması, yani RPE işlev bozukluğu da tabloya eşlik eder.

Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler sayesinde gerek iç, gerek dış kan-retina bariyerinde ortaya çıkan diffüz permeabilite bozukluğu gösterilebilir. Arka hyaloid birçok olguda kalınlaşmış olarak bulunur. Maküla yüzeyinde gelişen çekintiler ödeme katkıda bulunur (70). Bazı olgularda floresein anjiyografide belirgin sızıntı olmaksızın oftalmoskopik olarak ciddi diffüz ödem görülebilmektedir. Bu durum sıklıkla iskemiye sekonder gelişir ve sitotoksik ödem olarak adlandırılır (4).

Diffüz maküla ödemi fokal ödemden ayıran önemli bir özellik kan-retina bariyerindeki seçici difüzyon anomalisinin, dolaşımdaki lipoprotein gibi büyük moleküllerin geçişine izin vermemesi nedeniyle, sert eksüda birikintilerinin bu tür ödemde nadiren ortaya çıkmasıdır. Diffüz ödemin bir özelliği de, makülada çoğu kez kistoid değişikliklerin varlığıdır. Bilateral ve simetrik olma eğilimindedir. Diffüz ödemde kendiliğinden gerileme ihtimali hemen hiç yoktur ve tedavisi fokal ödeme göre daha zordur.

Nonproliferatif evrede daha çok damar geçirgenliğinin artışına bağlı fokal sızıntılar ve fokal ödem karşımıza çıkarken, proliferatif evrenin ilerlemesi ile arka hyaloidin kalınlaşması, neovasküler proliferasyonlara bağlı vitreoretinal çekintiler, RPE işlev bozukluğu ve kapiller iskemiye bağlı diffüz maküla ödemi daha sık gözlenebilmektedir.

Diyabetik maküla ödeminde en belirgin semptom görme keskinliğinde azalmadır. Görme 10/10 ile parmak sayma seviyeleri arasında değişebilir. Görme keskinliğindeki azalma ödemin süresi ile yakından ilişkili iken, ödemin şiddeti ile görme keskinliği arasında her zaman bir paralellik bulunmayabilir. Klinik olarak anlamlı maküla ödemi bulunan gözlerin yaklaşık %20'sinde görme keskinliğinin 10/10 olduğu bildirilmiştir (ETDRS).

Renk görme ile ilgili psikomotor testlerde mavi-sarı renk algılama defekti mevcuttur. Karanlık adaptasyonu uzamıştır. Mikropsi yada metamorfopsi yakınmaları bulunabilir.

3) MİKS TİP MAKÜLA ÖDEMİ : Diyabetik maküla ödemli bir göz hem fokal hem diffüz ödem özelliklerini bir arada taşıyorsa miks tip diyabetik maküla ödemi olarak adlandırılır (71).

MAKÜLA ÖDEMİNDE TANI YÖNTEMLERİ

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

- Oftalmoskopi
- Fundus Floresein Anjiyografisi (FFA)

- Optik Koherens Tomografi (OKT)
- Retina Kalınlık Analizörü (RTA)
- Fundus Fotoğraflama
- Mikroperimetri
- Multifokal ERG

1) OFTALMOSKOPİ : Maküla ödemi tanısında önemli olan makülanın stereoskopik olarak değerlendirilmesidir. Direk oftalmoskopi yüksek büyütmeli bir görüntü sağlamasına rağmen stereoskopik görüntü elde edilemediğinden en ideal yöntem biomikroskopik indirekt oftalmoskopidir. Biomikroskopik indirekt oftalmoskopi fundus kontakt lensleri ile (Goldman, Hruby Lensi) veya 60 D, 78 D, 90 D asferik lenslerle yapılabilir. Bu muayenede maküla ödeme ilişkin elde edilecek temel bulgu retina kalınlaşmasıdır. Diyabetik maküla ödeminin en tipik özelliği olan retina kalınlaşmasını saptamada Goldman üç aynalı kontakt lensi ile yapılan kontakt lens biyomikroskopisi en hassas muayene yöntemidir. Şüpheli ya da diğer yöntemlerle herhangi bir bulgunun saptanamadığı olgularda bile bu yöntemle retina kalınlaşması ve sert eksüda birikintilerini belirlemek mümkündür. Bu nedenle maküla ödemi saptamada kontakt lens biyomikroskopisi temel muayene yöntemi olarak benimsenmelidir.

2) FUNDUS FLORESEİN ANJİOGRAFİSİ : Floresein anjiografi vasküler sızıntı alanlarını saptamakta kullanılan kalitatif ve fonksiyonel bir görüntüleme sistemidir. Normal retinal damarlar floresein moleküllerinin ekstravasküler alana geçişine izin vermezken, floresein kaçaklarının görülmesi ana mantığı oluşturur. Diyabetik maküla ödeminde floresein anjiografi kistoid floresein sızıntısı, kapiller kayıplar, kapiller dilatasyonlar, iskemi gibi patolojiler hakkında bilgi verir .

Anjiografide saptanan sızıntı tek başına ödem bulgusu değildir. Ancak retinal kalınlaşmaya eşlik ettiği taktirde anlamlıdır. Bu nedenle FFA tek başına yeterli değildir ve kontakt lens muayenesi eşliğinde değerlendirme yapılmalıdır. Bunun yanı sıra FFA maküla ödemi tiplerinin tanısında tek ve en önemli muayene aracıdır. Özellikle maküler iskemi ve buna bağlı olarak gelişen iskemik ödem diğer maküla ödemlerinden ayırmaya yardımcı olur.

Kan-retina bariyerini değerlendirmek için vitreus florofotometri ve laser flare hücre fotometri gibi genellikle araştırmalarda kullanılan tanı yöntemleri de mevcuttur.

3) OPTİK KOHORENS TOMOGRAFİ : Kızıl ötesine yakın 840 nm'lik bir diod laser ışığı yardımı ile dokuların optik geri yansıtma özelliklerini kullanarak retinanın iç yapısı hakkında yüksek çözünümlü ve derinlemesine bilgil sağlar. Retina yapılarının yansıtıcılık derecelerine göre farklı renklendirilmiş tomografi kesitleri yapısal bilgilerin yanı sıra yapıların gerçek boyutları ve yansıtıcılıkları gibi niceliksel bilgiler de sağlar (72). Noninvaziv ve nonkontakttır. Optik kohorens tomografi retinal kalınlaşmayı objektif ve duyarlı bir şekilde ortaya koyar. Retinanın iki boyutlu görüntülerini oluşturarak 10 µm'lik yüksek çözünürlüklü çapraz kesitlerini alır ve kalınlık ölçümleri ile niceliksel olarak değerlendirme yapar. Maküla ödemi tanısı, takibi ve uygulanan tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde son derece faydalıdır. Diyabetik maküla ödemindeki OKT bulguları preretinal (vitreomaküler traksiyonlar ve epiretinal membranlar), intraretinal (kistoid maküla ödemi, kistoid dejenerasyon, sert eksüdalar) ve subretinal (seröz maküla dekolmanı, subretinal fibrozis) olarak 3 ayrı bölümde incelenebilir.

Maküla ödemiyle vitreomaküler traksiyon veya epiretinal membranın birlikte oluşu OKT'de gösterildiği takdirde tedavi yöntemi cerrahidir.

Kistoid maküla ödeminin görüntülenmesinde OKT'nin anjiyografi kadar etkin olduğu bildirilmiştir (73). Bir başka önemli nokta ise kistoid maküla ödemi ile kistoid dejenerasyon arasındaki farkın görüntülenebilmesidir. Kistoid maküla ödemi uzun sürdüğünde boşluklar arasındaki septalar parçalanmakta ve boşluklar birbiriyle birleşerek kistoid dejenerasyonu oluşturmaktadır.

Optik kohorens tomografi ayrıca sert eksüdaların retina katlarındaki yeri ve gerilemesinin takibi açısından da önemli bilgiler vermektedir.

Optik kohorens tomografi ile ölçülen retinal kalınlık FFA'nın aksine hastanın vizyonu ile korelasyon gösterir.

4) RETİNA KALINLIK ANALİZÖRÜ (RETINAL THICKNESS ANALYZER) : Retina yüzeyine oblik bir açıyla lazer sliti gönderir ve vitreoretinal yüzeyden yansımaları değerlendirerek retina kalınlığı hakkında bilgi verir. Tomografiden daha hızlıdır ve harekete bağlı daha az artefakt oluşur, üç boyutlu görüntü verir. Bununla birlikte

intraretinal patolojileri göstermede yetersiz kalmaktadır. Kullanım alanı sadece maküla kalınlığındaki topografik değişimler ile sınırlıdır.

5) FUNDUS FOTOĞRAFLAMA : Renkli fundus fotoğraflaması için stereoskopik veya non stereoskopik 20-35-50 derecelik kameralar kullanılmaktadır. Hastalığın ilerleyişinin takibi ve tedavinin etkinliğini değerlendirmek için gereklidir.

6) MİKROPERİMETRİ (MP1) : MP-1 dijital fundus fotoğrafı ile bilgisayarlı perimetri kombinasyonudur. Diyabetik makülopatide görme keskinliğinde azalma yanında bulanık görme, kontrast duyarlılıkta azalma, rölatif skotom ve fiksasyon kaybı gibi diğer vizüel semptomlar ortaya çıkmaktadır. Özellikle görme keskinliğinde belirgin kayıp oluşmadan maküla fonksiyonlarının ne derece etkilendiğinin ortaya konması giderek önem kazanmaktadır.

Anatomik foveanın santral 1,2–1,7 derecelik bölümü fiksasyonun yapıldığı yer olup "optimal locus" olarak adlandırılır. Diyabetik maküla ödemi olan hastalarda santral fiksasyon etkilenmekte, tercih edilen retina alanı ortaya çıkabilmektedir. Diyabetik maküla ödemli gözler ile normal olguların karşılaştırıldığı bir çalışmada, fiksasyon özellikleri, maküla ışık duyarlılığı, görme keskinliği kıyaslanmış ve diyabetik grupta fiksasyon stabilitesi önemli ölçüde azalırken, görme keskinliği, foveal ışık duyarlılığı ve foveal fiksasyon arasında korelasyon saptanmamıştır (60).

7) MULTİFOKAL ERG : Son yıllarda makülanın topografik olarak elektriksel aktivitesini ölçen bir metoddur. Maküla patolojilerinin tanı ve takibinde önemli objektif bir yöntemdir.

MAKÜLA ÖDEMİNDE TEDAVİ

1) Sistemik Hastalığın Kontrolü

2) Laser Fotokoagülasyon ile Tedavi

A. Fokal Laser Fotokoagülasyon

B. Grid Laser Fotokoagülasyon

3) Intravitreal Enjeksiyonlar

A-Intravitreal Steroidler (Triamsinolon asetonid, Fluosinolon asetonid, Deksametazon)

B-Anti VEGF'ler

4)Protein Kinaz-C İnhibitörleri

5)Cerrahi Tedavi

1)SİSTEMİK HASTALIĞIN KONTROLÜ : Diyabetik maküla ödemli olgularda gerekli sistemik kontroller sağlanmadan yapılacak LFK tedavisi yeterli gelmeyebilir. Bu nedenle hiperglisemi kontrol altına alınmalı; hipertansiyon, renal yetersizlik, kalp yetersizliği gibi hastalıklar tedavi edilmelidir (74).

2) LAZER FOTOKOAGÜLASYON : Klinik anlamlı maküla ödemli olgularda LFK endikasyonu vardır.

ETDRS kurallarına göre aşağıda sıralanan lezyonların tedavi edilebilirlik kriterleri vardır :

1. Klinik olarak anlamlı olmayan DMÖ' ler tedavi edilmeksizin izlenir. Maküla merkezinin tehdit edilmediği DMÖ'de fotokoagülasyonun kontrol gurubuna üstünlüğü gösterilememiştir. Bu olgularda yakın takip gerekir (69). Foveal avasküler zon merkezine 500mikrondan uzak lezyonlarda izlem esnasında DMÖ artarsa ya da santrale doğru ilerleme olursa LFK yapılır.

2. Klinik olarak anlamlı maküla ödeminde santral tutulum varsa zaman kaybetmeden LFK uygulanır. LFK uygulanmayanlarda 3 yıl içinde 2 sıra görme kaybı oranı %35-45' tir.

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

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

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

4. IRMA ve mikroanevrizmalardan diffüz sızıntı alanları gelişirse LFK kararı verilir.

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

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

A . Fokal Lazer Fotokoagülasyon : Fokal tedavide maküla merkezinden 500-3000 μ alan içinde sızıntı gösteren retina kalınlık alanlarına spot büyüklüğü 50-100 μ çapında 0,1 saniye süre ile lazer uygulanır . Doğrudan mikroanevrizmalara uygulandığında lezyon beyazlaşınca kadar, retinal kalınlaşma alanlarına ise birer spot ara ile hafif bir beyazlık oluşacak şekilde uygulanır. Eğer makülanın merkezinden 500 μ alan içinde ödeme yol açan mikroanevrizmalar varsa, görme 0,5'in altında ise, ilk fokal lazer tedavisinden 3 ay sonra ödem sebat ediyorsa etraftaki kapiller ağa zarar vermeden mikroanevrizmalar çok düşük seviyede enerji kullanılarak tek tek yakılabilir. Tedavinin etkisi en erken 6 hafta, en geç 6 ay içinde ortaya çıkar. Fokal tedavi yönteminin etki mekanizması sızıntı gösteren odakları etkisizleştirip endotel replikasyonunu uyarmak şeklindedir. Klinik deneyimlerin artmasıyla mikroanjyopatik değişikliklerin direkt hedef alınmadan uygulanan düşük enerjili lazer tedavisinin ödem emiliminde yararlı olduğu görülmektedir. Diffüz maküla ödemli gözlere yapılan fokal LFK sonrasında görme keskinliği kaybı oranının azaldığı, ancak hastaların çok azında görme keskinliğinde artış olduğu gösterilmiştir (75, 76).

B-Grid Lazer Fotokoagülasyon : Diffüz maküla ödeminde uygulanır . Maküla merkezinden 500-3000 μ uzakta olacak şekilde, FAZ kenarından 50 μ ile başlayıp periferde doğru 200 μ 'a kadar artan lazer spot büyüklüğü, 0.1 sn süre ve birer spot ara ile dairesel, ızgara veya atnalı gibi değişik şekillerde atış yapılabilir. Birlikte fokal sızıntılara da lazer uygulanırsa modifiye grid tedavi olarak adlandırılır.

Tedavinin etkinliği ve ek tedavi gereksinimi en erken 3 ay sonra değerlendirilmelidir. Grid tedavisi pigment epitelini uyarak RPE pompa aktivitesini ve fagositozu artırır. Ortaya çıkan atrofik alanlar ödemin mekanik olarak emilimini ve oksijenin sağlıklı retina katmanlarına ulaşmasını sağlamaktadır.

ETDRS çalışmasında (68) 3 yıl takip sonunda görme keskinliği %16 gözde bir sıra ve daha fazla artmış, %77 gözde değişmemiş, %7 gözde kötüleşmiştir .

Yapılan diğer bir çalışmada tedavi sonrasında gözlerin %68 ve %94'ünde maküla ödeminin düzeldiği fakat %24 6'sında tedaviye rağmen görme keskinliğinde üç veya daha fazla sıra kaybı olduğunu bildirilmiştir (19).

Eğer yüksek riskli olmayan DRP, KAMÖ ile birlikte ise grid veya fokal tedavi başlanmalı, 6 hafta sonra periferik LFK yapılmalıdır. Eğer yüksek risk taşıyan DRP varsa makülaya lazer uygulanmalı, aynı seansta nazal kadrandan başlayarak periferik tedaviye geçilmelidir. Çünkü periferik tedaviler makülopatiyi şiddetlendirir. İskemi kaynaklı makülopatilerin tedavisinde ciddi güçlükler görülür. İskemiden kaynaklanan bir ödem varsa görme kaybının ne oranda ödemden ne oranda iskemiden kaynaklandığı bilinemez. Bu gibi olgularda lazer uygulanıp uygulanmaması geniş tartışmalara yol açmıştır, sonuçta lazer tedavisinin yararlı olacağına karar verilmiştir. Ancak görme prognozunun iyi olmadığı konusunda hastalar uyarılmalıdır.

Uzun süreli maküla ödemi, maküla merkezinde yoğun eksüda plağının olması, ödemin kistoid karakterde oluşu, ağır maküla iskemisi ve tedavi öncesi düşük görme keskinliği lazer tedavisinde prognozu olumsuz etkileyen faktörlerdir.

Lazer fotokoagülasyon komplikasyonları ise metamorfopsi, parasantral skotom, foveal yanıklar, maküla ödeminde artış, koroid neovaskülarizasyonudur .

3) INTRAVITREAL ENJEKSİYONLAR

A. INTRAVITREAL STEROİDLER

Triamsinolon Asetonid : Triamsinolon asetonid anti-inflamatuar etkileri olan, endotel hücre geçirgenliğini azaltan ve kan-retina bariyerini stabilize eden uzun etkili bir steroiddir. Triamsinolon asetonid enjeksiyonları subtenon 20-40 mg ve intravitreal 4-25 mg dozlarında uygulanmaktadır. Yüksek doz kortikosteroidlerin sistemik yan etkilerinden korunmak için hayvan ve insanlarda intravitreal uygulamalar yapılmıştır (77). İlk olarak 2001' de Jonas tarafından lazere cevapsız DMÖ'lü hastalarda etkili sonuçlar alınmıştır (78).

Anti-enflamatuar özellikleri bulunan bir ilaç sınıfı olan kortikosteroidlerin pro-enflamatuar medyatörler tarafından gerçekleştirilen VEGF indüksiyonunu doza ve süreye bağımlı bir şekilde azalttıkları da gösterilmiştir (79).

Her ne kadar DMÖ'de IVTA enjeksiyonunun başarılı olduğu izlenimi genel kanı olarak mevcutsa da altın standart olarak kabul edilen lazer uygulamasına olan

üstünlüğü randomize çalışmalarda şu ana kadar ortaya konulamamıştır. Ayrıca uygulama dozunun etkinlik süresi, tekrar ne zaman yapılması gerektiği belirsizdir. Halen 2 mg ve 4 mg'ı karşılaştıran Intravitreal Steroid Injection Study (ISIS) sürmektedir.

Diyabetik maküla ödeminde, kalıcı psödofakik KMÖ'de, üveitik KMÖ'de, SRVT sonrası gelişen KMÖ'de, eksüdatif YBMD'de kullanılmıştır (80-82).

Intravitreal triamsinolon enjeksiyonu sonrası göziçi basıncı artışı, katarakt progresyonu, akut ve steril endoftalmi, retina yırtığı ve dekolmanı, vitreus hemorajisi gibi komplikasyonlar görülmüştür.

Martidis ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada (82) ortalama intraoküler basınç değerleri 1, 3 ve 6. ay takiplerinde başlangıçtaki değerlere göre sırasıyla %45, %20 ve %13 oranında artış göstermiştir. 6. ay takibinde 1 gözde cerrahi gerektirmeyen katarakt formasyonu saptanmıştır.

Uzun Salınlımlı Intravitreal Steroid : Steroid enjeksiyonlarının ümit verici sonuçlarının alınması üzerine uzun salınlımlı intravitreal steroid salınımı yapan cihazlar geliştirilmiştir. Bu cihazlar uzun etkili olması ve sabit ilaç seviyesini sağlaması ile intravitreal steroid enjeksiyonlarına göre daha avantajlıdır. Dezavantajları ise; uygulama tekniğine bağlı materyal kaçağı, endoftalmi, retina dekolmanı ve sütün açılması gibi komplikasyonlardır.

Uzun salınlımlı intravitreal fluosinolon implant (Retisert TM , Bausch & Lomb, Rochester, NY) ilk olarak üveit tedavisi için geliştirilmiştir ve günümüzde diyabetik maküla ödemi tedavisi için araştırılmaktadır(83). Bu implant cerrahi işlem ile yerleştirilmekte ve etkisi yaklaşık 3 yıl sürmektedir.

Diyabet, retina ven tıkanıklığı, katarakt cerrahisi ve üveite bağlı maküla ödemi tedavisinde araştırmakta olan deksametazon intravitreal implant (Posurdex ®, Allergan, Inc. , Irvine, CA) 23-gauge enjektör sistemi ile göze yerleştirilmekte ve bu implant ile 3- 4 ay boyunca arka segmente deksametozon salınımı sağlanmaktadır. Zaman içinde implant hidrolize uğrayarak karbondioksit ve su bileşenlerine kadar ayrılmaktadır (84).

Anecortave Asetat (Retaane) : Kortizol derivesi ve anjiostatik bir ajandır. Özel bir kanül ile arka jukstaskleral olarak uygulanmaktadır. Endotel hücre migrasyonu,

proteolitik enzimlerin sentez ve aktivasyonunu inhibe etmektedir. Diyabetik retinopati konusunda çalışma mevcut değildir, ancak idiopatik retinal telenjiyektazi ve retinal anjiomatöz proliferasyon ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

B. ANTI VEGF'LER : Enflamatuvar hastalıklarda, çeşitli kanserlerde ve çeşitli göz hastalıklarında anjiyogenez patolojik olarak ortaya çıkmaktadır. VEGF anjiyogenezin en önemli mediatörü olarak tanımlanmıştır ve anjiyogenezde anahtar bir rol oynamaktadır(24). VEGF molekülü 45kDa'lık, homodimerik, heparin-bağımlı bir glikoproteindir. VEGF'nin çeşitli altgrupları tanımlanmıştır. VEGF A, B, C, D, E ya da aminoasit sayılarına göre VEGF₁₂₁, VEGF₁₄₅, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₃, VEGF₁₈₉, VEGF₂₀₆ gibi izoformları bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda deneysel diyabette ve diyabetik retinopatili gözlerde vitreus ve hüner aközde VEGF₁₆₅ yüksek olarak saptanmıştır (85). VEGF biyolojik aktivitesini temel olarak üç reseptör ile gerçekleştirir. Tirozin kinaz yapısında olan bu reseptörleri VEGF-R1 (flt-1), VEGF-R2 (flk-1/KDR) ve VEGF-R3 (flt-4) olarak sıralanabilir. Bunlardan VEGF-R1 ve VEGF-R2 endotel hücreleri üzerinde iken (86) VEGF-R3 lenf damarları üzerinde bulunmaktadır (87).

Deneysel çalışmalarda hipoksiye bağılı retinal iskeminin VEGF sentezini arttırdığı bulunmuştur (88). İlk olarak 1994 yılında PDR'li insan gözlerinde aköz ve vitreus VEGF seviyelerinde artış olduğu saptanmıştır(24). VEGF kan retina bariyerinin bozulmasına, damar geçirgenliğini arttırarak retina ödemine, endotel hücre proliferasyonuna ve neovaskülarizasyon oluşumuna yol açmaktadır (89). Bu bilgiye dayanılarak PDR, YBMD, SRVT, RVDT, DMÖ, psödo fakik KMÖ gibi kan-retina bariyerinin yıkıldığı, vasküler geçirgenliğin arttığı ve göziçi neovaskülarizasyonun görüldüğü göz hastalıkları için farmokolojik olarak VEGF inhibisyonu yeni bir tedavi stratejisi olmuştur. VEGF'in endotel hücreleri üzerinde bulunan transmembran tirozin kinaz reseptörlerine bağlanması ile tetiklenen sinyal yolu birçok seviyede farklı açılardan inhibe edilerek VEGF'nin etkinliği önlenabilmektedir (90). Bu mekanizmaların başlıcaları VEGF ile uyumlu spesifik ardışık oligonükleotidler (aptamer), VEGF alt grubuna etkili monoklonal antikorlar, VEGF reseptör blokerleridir.

pegaptanip Sodyum (Macugen) : 28-baz ribonükleik asitin iki dal halinde 20kD polietilen glikol parçalarına bağlanmasından oluşan sadece VEGF₁₆₅'e bağlanabilme özelliği olan bir aptamerdir(91). Yapılan faz 2 çalışmasında 0.3 mg, 1 mg, 3 mg dozları uygulanan olgular 36 hafta takip edilmiştir. 0.3 mg en düşük etkili doz olarak saptanmıştır ve görme keskinliğinde artış, merkezi maküla kalınlığında azalma, lazer fotokoagülasyon ihtiyacında azalma, retinal neovaskülarizasyonda belirgin gerileme sağladığı görülmüştür (92). Diyabetik maküla ödeminde etkinliği konusunda Faz 3 klinik çalışmalar devam etmektedir.

Bevacizumab (Avastin) : VEGF'ye spesifik olarak bağlanan ve insan VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize eden rekombinant humanize monoklonal bir antikordur (93). İki antijen bağlanma bölgesinden (Fab ve Fc) oluşmaktadır. VEGF'nin endotel hücre yüzeyindeki flt-1 ve KDR reseptörlerine bağlanmasını inhibe eder. Bevacizumab Amerikan İlaç Komitesi tarafından metastatik kolorektal kanserli olgularda kullanımına onay verilen ilk anti-anjiojenik ajandır (27-29). Son yıllarda bevacizumab ilk olarak YBMD'li olgularda koroid neovaskülarizasyonunu geriletmek amacıyla ruhsatsız olarak kullanılmaya başlanmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir (30-32).

Bütün bir IgG molekülünün yaklaşık 150 kDa olması, vitreus içine verilen bu monoklonal antikorun retinaya, retina altı boşluğa ve retina pigment epiteline geçişinde sorun olabileceğini düşündürmüştür. Fakat yaş tip YBMD'li olguların intravitreal bevacizumab kullanımına cevap vermesinden sonra intravitreal kullanım artmıştır (30). Ayrıca yapılan çalışmalarda bevacizumabın daha içteki retina tabakalarına penetre olabildiği ve retinanın yüzeyindeki neovasküler olaylarda terapötik etkili olduğu gösterilmiştir (94). VEGF aynı zamanda vasküler permeabilite faktörü olarak bilinmekte olup diyabetik retinopati ve vasküler hastalıklardaki maküla ödeminde rolü olduğu ileri sürülmektedir (86).

Intravitreal bevacizumabın retinal toksisitesinin araştırıldığı bir çalışmada tavşan gözlerine 2.5mg/0.1 mL bevacizumab uygulanmıştır (95). Yapılan elektrofizyolojik testler sonucunda bevacizumabın tavşan gözlerinde retinaya toksik olmadığı gösterilmiştir. Diğer bir çalışmada YBMD'li 9 olguya intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası yapılan elektrofizyolojik testler sonucunda maküla fonksiyonunda

iyileşme görülmüş ve kısa dönemde fotoreseptör toksisitesi gözlenmemiştir (96). Bu çalışmalar ışığı altında eksudatif YBMD, PDR, DMÖ , ven tıkanıklıklarına bağlı maküla ödemi, psödotakik KMÖ, neovasküler glokom gibi patogenezinde VEGF'nin sorumlu olduğu hastalıkların tedavisinde intravitreal bevacizumab kullanılmaya başlanmıştır. Haritoglou ve ark. diyabetik maküla ödemli 51 göze 1.25 mg bevacizumab içeren 0.05 ml enjeksiyon uygulamışlar ve 6 haftalık izlemde %29'unda, 12 haftalık izlemde ise %26'sında en az 3 sıralık görme artışı elde etmişlerdir (34). Intravitreal bevacizumabın fotokoagülasyon, İVTA, vitrektomi gibi tedavilere cevap vermeyen diffüz diyabetik maküla ödemi olan gözlerde faydalı olduğu bildirilmiştir (34). Diyabete sekonder iris ve/veya retinal neovaskülarizasyonu bulunan 32 hastanın 45 gözünde yapılan bir çalışmada intravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapılan hastalarda retina ve iris neovaskülarizasyonunda hızlı gerileme tespit edilmiştir (97).

Literatürde bevacizumab ile ilişkili sistemik yan etkiler gastrointestinal kanama ve perforasyon, yara iyileşmesinde gecikme, arteriyel tromboemboli, burun kanaması, hipertansiyon, proteinüri, ağrı, diare, halsizlik, lökosit sayısında azalma şeklinde sıralanmaktadır (98). İntravenöz kullanımda bu yan etkilerden söz edilmektedir. Vitreus içine 1.0 mg bevacizumab enjekte edildiğinde sistemik bevacizumab düzeyinin ciddi bir yan etki oluşturacak seviyeye ulaşması olası görülmemektedir. Oküler yan etkileri konusunda yeterli çalışma yoktur. Üveitik reaksiyon, endoftalmi riski, kollateral gelişiminin engellenmesi, maküla iskemisinin artması sözü edilen yan etkilerden birkaçıdır. Retina dekolmanı, kataraktın ilerlemesi, endoftalmi, vitre içi hemoraji gibi oküler problemler ilacın kendi farmakolojisinden değil uygulama yeri ve işlemi ile ilgili bulunmuştur.

Ranibizumab (Lucentis) : Bevacizumabın molekül yapısı büyük olduğu için subretinal neovaskülarizasyonların tedavisi için retinal tabakalardan yeterince penetre olamayacağı düşünülmüştür. Intravitreal olarak uygulandığında ilacın iç limitan membranı geçerek subretinal boşluğa ulaşabilmesi için 50-70 kDa'dan küçük olması gerekmektedir (99). Bu nedenle VEGF'ye karşı monoklonal antikorun antijen bağlayan kısmının pepsin ayırma yöntemiyle ayrılması sonucu elde edilen monoklonal antikor parçasının intravitreal enjeksiyonunun daha etkili olacağı

düşünülmüştür. Bu düşünceden yola çıkılarak insan VEGF'sine karşı fareden elde edilen monoklonal antikorun antijen bağlayan parçasının çeşitli işlemlerden geçirilmesi ile ranibizumab elde edilmiştir. Ranibizumab monoklonal antikorun Fab kısmından oluşmuş ve bevacizumab gibi VEGF-A izoformlarını nötralize eden bir antikor parçasıdır. Faz 1 ve Faz 2 çalışmalarında 6 ay boyunca ayda 2 mg'a kadar dozlarda verilmesi güvenilir ve etkili bulunmuştur. Diyabetik maküla ödemi tedavisinde intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulanan bir çalışmada fovea kalınlığında anlamlı derecede azalma ve görme keskinliğinde artış bildirilmiştir (100).

4) PROTEİN KİNAZ C İNHİBİTORLERİ : Diyabetik maküla ödemindeki mekanizmalardan biri de VEGF aracılı vasküler geçirgenlik artışıdır. VEGF endotel hücre proliferasyonu ve mikrovasküler kaçak gelişimi için güçlü bir mediatördür (24, 101). VEGF'nin bu etkileri PKC izoformlarınca gerçekleştirilir. Halen, parsiyel selektif kinaz blokörü olan PKC 412 (N-benzoilstaurosporine, Novartis- Pharma) ve selektif PKC inhibitörü olan Ruboxistaurin (LY333531 - Lilly) in etkileri araştırılmaktadır.

5) CERRAHİ TEDAVİ : Tedaviye dirençli olgularda eksüdatif makülopati tedavisinde üç ayrı cerrahi müdahale modelinden bahsedilmiştir.

Pars Plana Vitrektomi ve Arka Hyaloidin Soyulması : Kalınlaşmış arka hyaloid zarının gerek sıvı akışını engellemedeki rolü, gerek makülaya uyguladığı traksiyon, gerek fotokoagülasyon başarısını engellediği düşüncesi ile vitrektomi ve arka hyaloid soyulması ameliyatları uygulanmıştır. Bu operasyonlar sonucunda görmeye artış olmasa bile sert eksüdaların kaybolduğunu söyleyenlerin yanı sıra görmeyi artırdığını bildiren araştırmalar vardır (20, 102). Ayrıca diyabetik maküla ödemi tedavisinde sadece vitreo-retinal ayrılmanın sağlanmasının diyabetik maküla ödeminin spontan gerilemesini sağlayacağı bildirilmiştir (103).

Pars Plana Vitrektomi, Arka Hyaloid ve İç Limitan Membranın Soyulması: Traksiyon güçlerinin serbestleştirilmesi ve fibröz astrositlerin proliferasyonunun engellenmesinin bu cerrahi yöntemin başarısını sağladığı ileri sürülmüştür (70).

Pars Plana Vitrektomi ve Submaküler Sert Eksuda Rezeksiyonu Cerrahi olarak submaküler mesafedeki eksüdaların temizlenmesiyle görme keskinliğinde artış elde edilebilir (104). Fakat bu sonuçların aksine uzun dönem takip sonunda görme

keskinliği artışıında kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığı da gösterilmiştir (105).

GEREÇ-YÖNTEM

Haziran 2009-Eylül 2009 tarihleri arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2.Göz Kliniği retina biriminde, diffüz diyabetik maküla ödemi nedeniyle intravitreal bevacizumab (Altuzan, Genentech, San Francisco-USA) enjeksiyonu uygulanan 14 hastanın 20 gözü prospektif olarak incelendi. Oftalmoskopik muayenede ETDRS sınıflamasına göre KAMÖ tanımına uyan ve RTVue-100 Fourier-Domain Optical Coherence Tomography cihazının (Optovue Inc., Fremont, CA) MM6 protokolünde merkezi fovea kalınlığı 350 mikronun üzerinde olan diffüz DMÖ olguları çalışmaya dahil edildi. Bu olguların 4'ü(%20) DMÖ nedeniyle grid LFK tedavisi uygulanmış ve 6 ay geçmesine rağmen maküla ödemi devam eden, 4'ü (%20) DMÖ nedeniyle intravitreal steroid uygulanmış ve 6 ay geçmesine rağmen maküla ödemi devam eden, 12'si(%60) hiç tedavi almamış DMÖ olgularıydı.

Katarakt, korneal opasite gibi DRP dışında görme keskinliğini etkileyebilecek patolojisi olanlar ; oküler enflamasyon hikayesi olan olgular ve vitreomaküler traksiyon, retinal ven tıkanıklığı, epiretinal membran, yaşa bağlı maküla dejeneresansı gibi maküler ödeme neden olabilecek patolojisi olan olgular çalışmaya alınmadı. Ayrıca vitreoretinal cerrahi hikayesi olan, son 6 ay içinde katarakt cerrahisi geçirmiş olan ve YAG lazer kapsülotomi yapılmış olgular çalışma kapsamı dışı bırakıldı. Medikal tedavi ile kontrol altına alınamayan glokom hastaları, kontrolsüz diyabet olguları, kontrolsüz hipertansiyon olguları ile geçirilmiş kalp krizi, serebrovasküler atak veya felç gibi sistemik emboli açısından riskli olgular çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya dahil edilen hastalara diyabetik maküler ödem, diyabetik retinopati ve muhtemel seyri ile ilgili bilgi verildi. Gözlerinin tedavi öncesindeki durumu, o ana kadar uygulanan tedavilerin etkinliği ve tedavi seçenekleri anlatıldı. Hastalar intravitreal bevacizumab uygulaması biçimi, beklenen etki ve olası komplikasyonları hakkında bilgilendirildi. Her hastadan bilgilendirilmiş onam formu imzalamaları istendi. Hasta bilgilendirme formunu imzalamak istemeyen hastalar çalışma kapsamı dışında tutuldu.

Enjeksiyon öncesinde olguların sistemik ve oftalmolojik hikayeleri alındı. Tüm hastalara Snellen eşeline göre görme keskinliği ölçümü, Goldmann aplanasyon tonometrisi ile göz içi basıncı ölçümü, biyomikroskopik ön segment muayenesi ve 78 D lens kullanılarak biyomikroskopik arka segment muayenesini içeren tam oftalmolojik muayene yapıldı. Tüm hastaların OKT cihazı ile maküla kalınlık haritaları çıkartıldı ve %10'luk Na floresein ile FFA' ları çekildi. Fokal maküla ödemi olan olgular ile FFA'sında maküla iskemisi tespit edilen olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Olguların tümüne 1 kez intravitreal 1.25mg/0.05ml bevacizumab (Altuzan, Genentech, San Francisco-USA) enjeksiyonu uygulandı. Intravitreal enjeksiyonlar ameliyathanede aynı hekim tarafından steril koşullar altında uygulandı. Topikal anestezi sonrası göz %5'lik povidone iodine ile yıkanıp 10 dakika beklendi. Bu sırada cilt antisepsisi yapıp hasta üzeri örtüldü. Blefarosta takıldı ve tekrar % 5'lik povidin-iyodin konjonktivaya damlatıldı. Enjeksiyon 27 gauge iğne ile psödo fakik hastalarda limbustan 3,5 mm, fakik hastalarda limbustan 4 mm geriden ve alt temporal kadrandan uygulandı. Enjeksiyon sonrası iğne geri çekildikten hemen sonra ilacın veya vitrenin geri sızmasını ve konjonktiva hemorajisini önlemek için enjeksiyon noktasına pamuk uçlu aplikatör ile baskı uygulandı. Enjeksiyonun hemen sonrasında gözün tonusu dijital olarak kontrol edilip ışık hissinin olup olmadığı sorgulandı ve oftalmoskopi ile retinal arter perfüzyonun varlığı kontrol edildi. Işık hissi kaybolan hastalarda limbustan 27 gauge iğne ile ön kamaraya girilerek parasentez uygulandı ve hastanın ışık hissi gelinceye kadar ameliyathanede tutuldu. Bu aşamada oftalmoskopi ile retinal arter perfüzyonu tekrar kontrol edildi Göz %0,3 tobramisin pomad ile 1 gün süre ile kapatıldı ve 1 hafta boyunca topikal %0,3 tobrmisin damla kullanımı önerildi.

Kontroller postoperatif 1.gün,1.hafta, 2.hafta ve 1.ayda yapıldı. Postoperatif 1. gün kontrolünde göz içi basıncı ölçümü, enfeksiyon kontrolü ve fundus muayenesi yapıldı. Hastalar ani görme azalması, ağrı, kızarıklık gibi şikayetlerin oluşması durumunda vakit kaybetmeden kliniğe başvurmaları konusunda uyarıldı.

Postoperatif 1.hafta, 2.hafta ve 1.ay kontrollerinde göz içi basıncı ölçümü, biyomikroskopik ön segment muayenesi, 78 D lens kullanılarak biyomikroskopik arka segment muayenesi ve OKT ile foveal kalınlık ölçümü yapıldı. Snellen eşeline göre

en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ölçümleri ise 1.hafta ve 1. ay kontrollerinde yapıldı.Tüm olguların postoperatif 1.ay kontrollerinde %10'luk Na floresein ile FFA' ları çekildi. Elde edilen tüm bulgular kaydedildi.

Çalışmada araştırılan göstergeler diffüz DMÖ'lü olgularda intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun erken dönemde görme keskinliği ve OKT ile ölçülen merkezi maküla kalınlığına etkileri ve komplikasyonlar idi. Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS for Windows 13.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların ve niceliksel verilerin karşılaştırılmasında repeated measures Anova testi kullanıldı. Sonuçlar %95 ile %99'luk güven aralığında, anlamlılık $p<0.01$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Ortalama yaşı 53,5 (38-75yaş aralığı) olan 5'i erkek (%35,7) 9'u kadın (%64,2) 14 olgunun 20 gözü çalışmaya dahil edildi. 20 gözün 12'si sağ göz (%60) 8'i sol gözdü(%40) (Tablo 1)

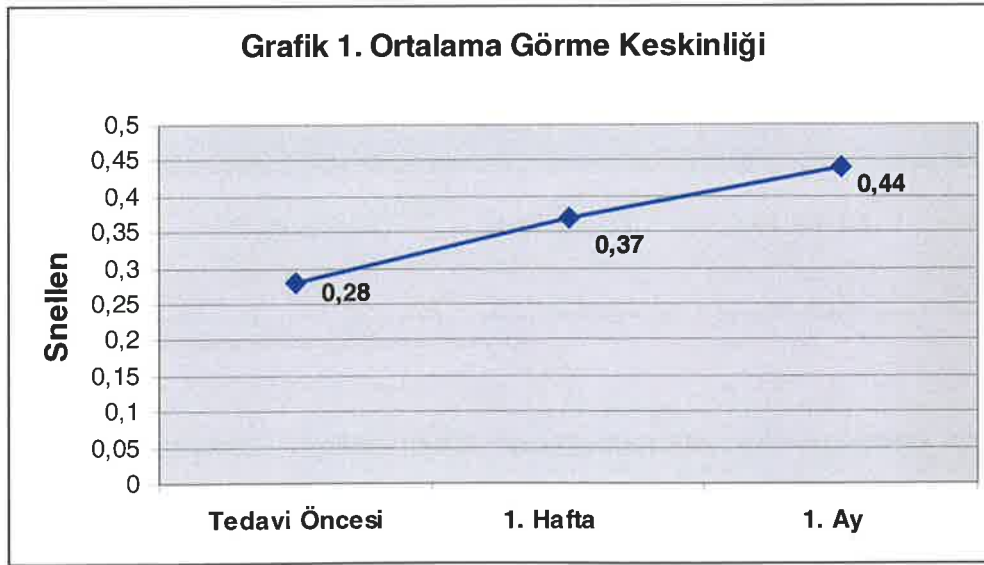
Tablo 1. Olguların Demografik Dağılımı	
	N (%)
Hasta	14
Ortalama Yaş	53,55 (38-75) yıl
Cinsiyet	
Erkek	5 (35,7)
Kadın	9 (64,2)
Göz	20 (100)
Sağ	12 (60)
Sol	8 (40)

Olguların tamamı tip 2 diyabet hastası olup ortalama DM süreleri $10,2 \pm 2,3$ yıl idi. Olguların ETDRS grubuna göre diyabetik retinopati sınıflamasında 15'inde (%75) PDR bulguları mevcutken 5'inde (%25) NPDR bulguları mevcuttu. Altı hastanın hipertansiyon öyküsü vardı ve hepsinin sistemik tansiyonları medikasyonla regüleydi. İki olgu çalışmadan en az 6 ay öncesinde problemsiz katarakt operasyonu geçirmişti. Glokom bulunan 4 olgunun göz içi basınçları topikal antiglokomatoz ilaçlarla kontrol altındaydı.

Yirmi olgunun 6'sı (%30) daha önce hiç tedavi almamış DMÖ'lü olgulardı. Enjeksiyondan en az 6 ay önce 9 (%45) göze grid LFK, 1 (%5) göze IVTA enjeksiyonu, 4 (%20) göze ise hem grid LFK hem de IVTA enjeksiyonu uygulanmıştı. (Tablo 2) PDR'si olan 15 olgunun tamamına çalışmadan en az 6 ay öncesinde panretinal LFK uygulanmıştı.

Tablo 2. Enjeksiyon öncesi tedavi dağılımı	
	N (%)
Göz	20
Tedavi almamış	6 (30)
Grid LFK	9 (45)
IVTA Enjeksiyonu	1 (5)
Grid LFK+IVTA	4 (20)

Tedavi öncesi , tedavi sonrası 1.hafta ve 1.ayda yapılan en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri sırasıyla ortalama $0,28 \pm 0,04$; $0,37 \pm 0,05$; $0,44 \pm 0,05$ olarak bulundu. Ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliğindeki zaman göre değişim Grafik 1'de gösterilmiştir.



Birinci hafta sonunda 14 olgunun (%70) görme keskinliğinde tedavi öncesine göre artış tespit edilirken 5 olgunun (%25) görme keskinliği tedavi öncesine göre aynı kaldı. 1 olgunun (%5) ise 1.hafta kontrolünde tedavi öncesine göre görme keskinliği azaldı. Birinci ay sonunda ise 15 olgunun (%75) görme keskinlikleri tedavi öncesine göre

artarken 4 olgunun (%20) görme keskinlikleri tedavi öncesiyle aynı kaldı. 1 olgunun (%5) ise tedavi öncesine göre görme keskinliği azaldı. (Tablo 3)

Tablo 3. Olguların Görme Keskinliğindeki Değişime Göre Dağılımı			
	Artış N(%)	Aynı N(%)	Gerileme N(%)
1.Hafta	14 (%70)	5 (%25)	1 (5)
1. Ay	15 (%75)	4 (%20)	1 (%5)

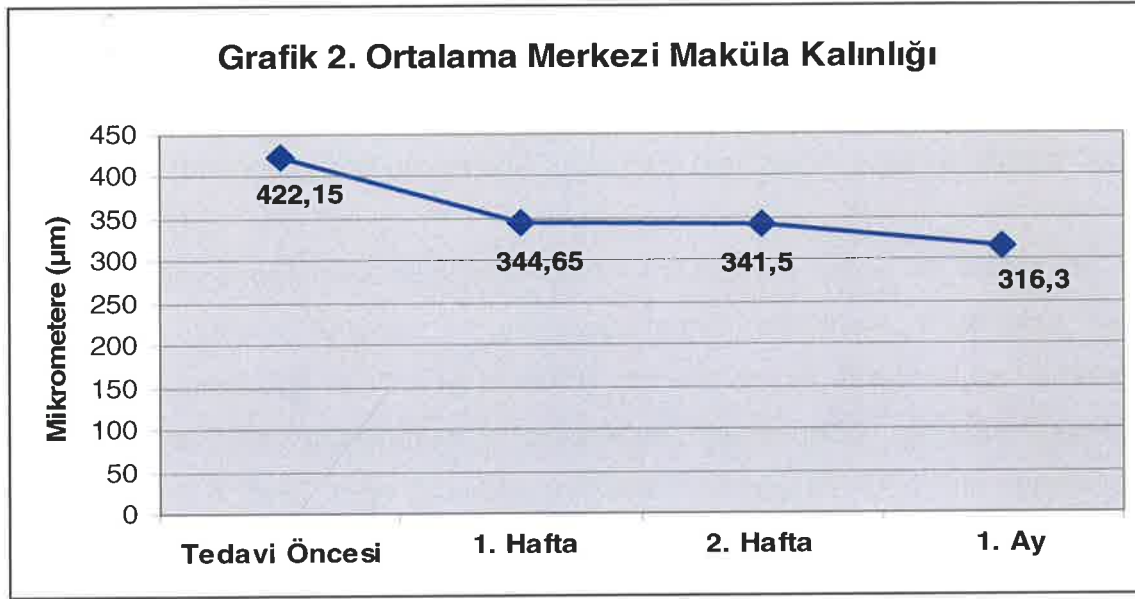
Tedavi öncesine göre 1.hafta ve 1.ay görme keskinliklerindeki artış istatistiksel olarak anlamlıydı. Ayrıca tedavi sonrası 1.ay ortalama görme keskinliği tedavi sonrası 1.hafta ortalama görme keskinliğinden anlamlı olarak daha yüksekti. Tedavi öncesi, ve tedavi sonrası 1. hafta ve 1. aydaki ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4				
Tedavi Öncesi , 1. Hafta ve 1. Aydaki EDGK Değerleri				
	Tedavi Öncesi	1. Hafta	1. Ay	p
EDGK	0,28 ± 0,04	0,37 ± 0,05	0,44 ± 0,05	<.0001

EDGK, En iyi düzeltilmiş görme keskinliği.

Tablo 4 incelendiğinde yapılan ilişkili örneklemeler (tekrarlı ölçümler) için ANOVA sonucunda,1 kez intravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapılan hastaların tedavi öncesi, tedaviden 1 hafta sonraki ve 1 ay sonraki görme düzeyleri arasında anlamlı farklılık olduğu ($p<.0001$) bulundu.

Tedavi öncesi , tedavi sonrası 1.hafta,2.hafta ve 1.aydaki santral maküla kalınlıkları ölçümleri sırasıyla ortalama $422,15 \pm 18,87\mu\text{m}$; $344,65 \pm 21,7\mu\text{m}$; $341,5 \pm 28,5\mu\text{m}$; $316,3 \pm 31,1\mu\text{m}$ olarak bulundu (Grafik 2).



Tablo 5

Tedavi Öncesi , 1. Hafta, 2. Hafta ve 1. Aydaki Ortalama MMK Değerleri

	Tedavi Öncesi	1. Hafta	2. Hafta	1. Ay	p
MMK (µm)	$422,15 \pm 18,87$	$344,65 \pm 21,7$	$341,5 \pm 28,5$	$316,3 \pm 31,1$	<.0001

MMK, merkezi makula kalınlığı.

Tablo 5 incelendiğinde yapılan ilişkili örneklemeler (tekrarlı ölçümler) için ANOVA sonucunda 1 kez intravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapılan hastaların tedavi öncesi, tedaviden 1 hafta sonraki, tedaviden 2 hafta sonraki ve 1 ay sonraki merkezi maküla kalınlık düzeyleri arasında anlamlı farklılık olduğu ($p<.0001$) bulundu. Bu

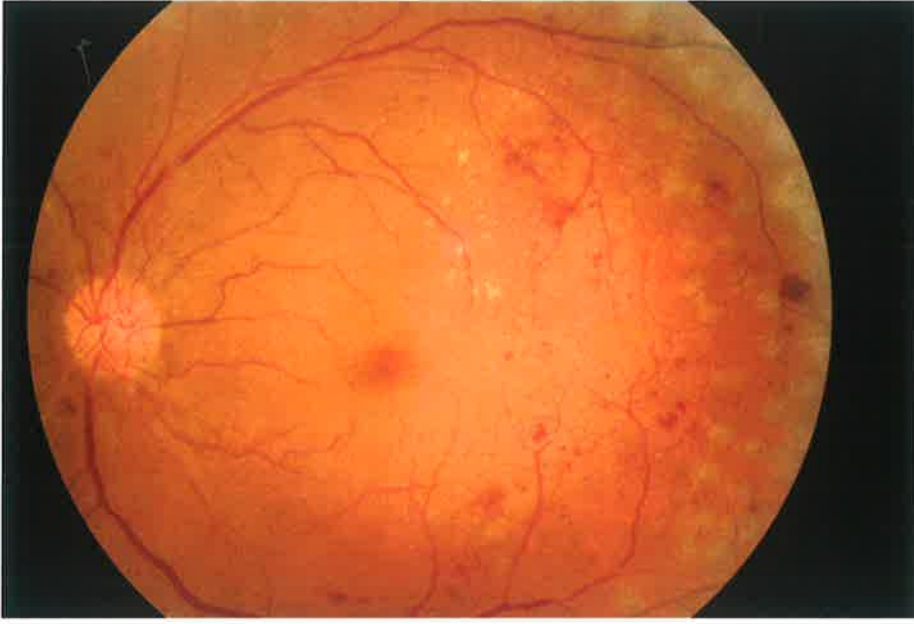
durumda 1 kez intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulamasının DMÖ'de merkezi maküla kalınlığını azalttığı ifade edilebilir. Diğer yandan tedaviden 1 ay sonraki merkezi maküla kalınlık değerleri de tedaviden 1 hafta sonraki merkezi maküla kalınlık değerlerine göre anlamlı olarak azalmıştı. Bu bulgu ilacın etkinliğinin 1 ay boyunca devam ettiğini göstermekteydi.

Birinci ay sonunda maküla ödemi gerilemeyen (350 μ m ve üzeri) 5 (%25) olguya ek tedavi uygulandı. Bu olgulardan 3'üne (%15) 1 kez IVTA enjeksiyonu, 2'sine (%10) ise ek grid LFK uygulandı. Ek tedavi sonunda 3 olgunun merkezi maküla kalınlığında gerileme gözlenirken (280 μ m ve altı) 2 olgunun merkezi maküla kalınlıkları 350 μ m üzerinde kaldı.

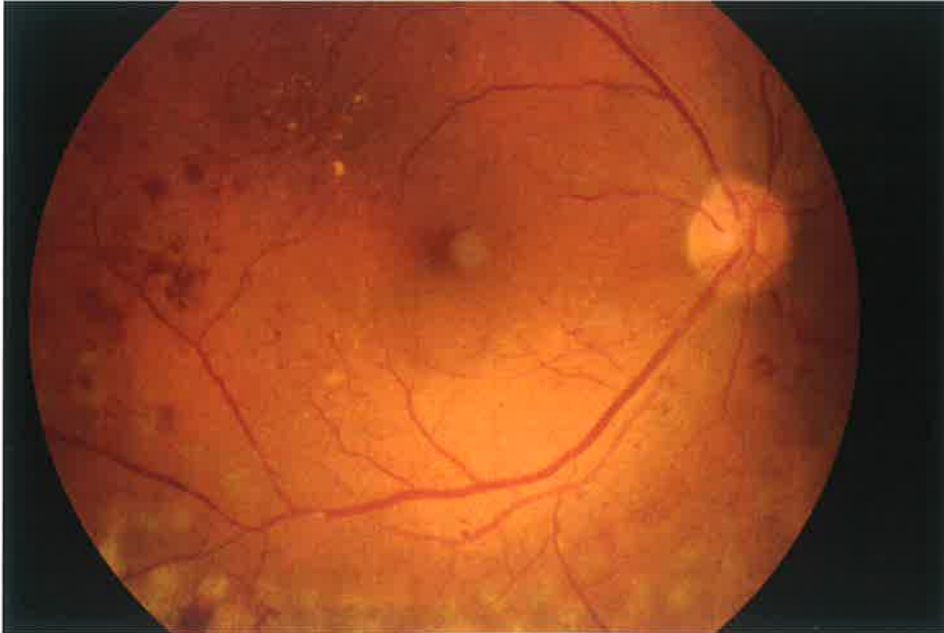
Takip süresince olguların hiçbirinde göziçi basıncında artış, ön kamarada veya vitreusda reaksiyon, katarakt progresyonu, retina dekolmanı, endoftalmi, santral retinal arter tıkanıklığı ve vitre içi hemoraji gibi oküler yan etkiler ya da herhangi bir sistemik yan etki gözlenmedi. Postoperatif muayenede gözlemlediğimiz tek komplikasyon 8 (%40) olgu ile subkonjonktival hemoraji idi. Olguların tamamında 1 hafta içinde rezorbe oldu.

**TEDAVİ ÖNCESİ 2 OLGUNUN RENKLİ FUNDUS FOTOĞRAFI
ÖRNEKLERİ :**

OLGU 1

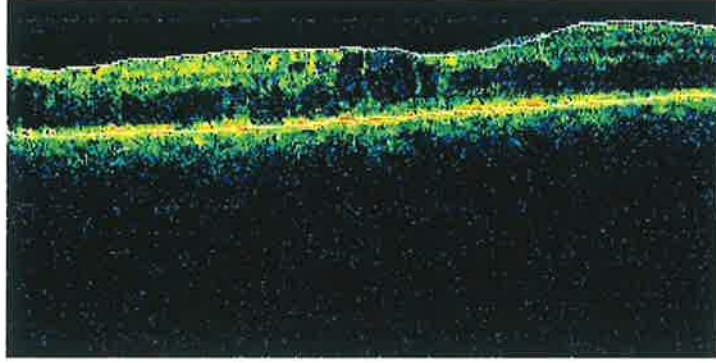


OLGU 2

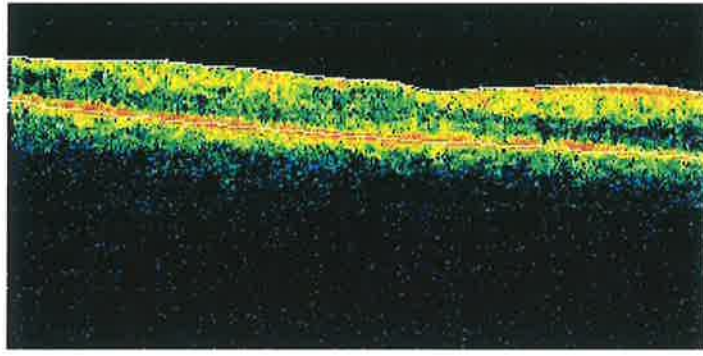


TEDAVİ UYGULANAN 2 OLGUNUN OKT ÖRNEKLERİ :

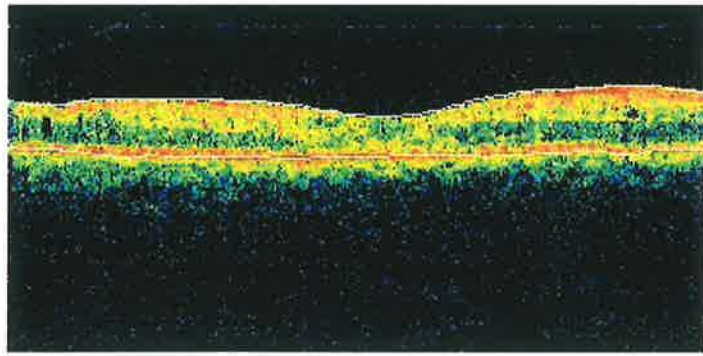
OLGU 1



Enjeksiyon öncesi OKT görünümü(378 μ m)
Görme Keskinliği : 0.2

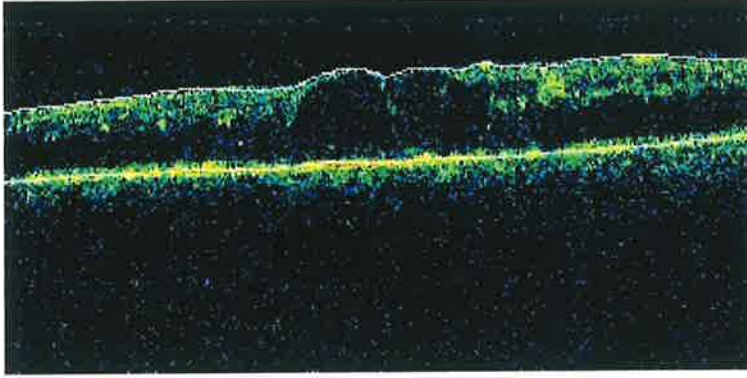


Enjeksiyon sonrası 1.hafta OKT görünümü (298 μ m)
Görme Keskinliği : 0.3

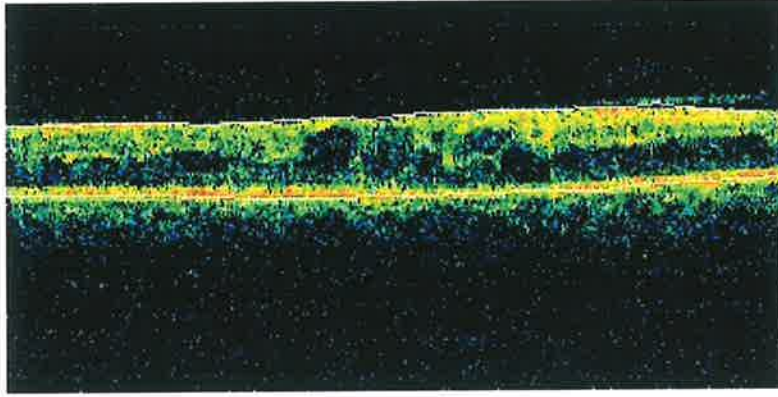


Enjeksiyon sonrası 1.ay OKT görünümü (242 μ m)
Görme Keskinliği : 0.5

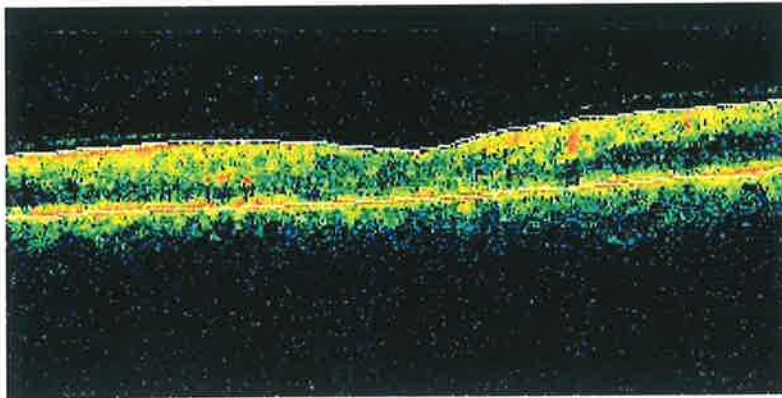
OLGU 2



Enjeksiyon öncesi OKT görünümü (453 μ m)
Görme keskinliği : 0.1



Enjeksiyon sonrası 1. hafta OKT görünümü (368 μ m)
Görme Keskinliği : 0.15



Enjeksiyon sonrası 1. ay OKT görünümü (270 μ m)
Görme Keskinliği : 0.3

TARTIŞMA

Diyabete bağlı maküla ödemi DRP sürecinde görme düşüklüğünün en önemli nedenlerindendir. Artan vasküler geçirgenlik nedeniyle intraretinal ve subretinal diffüz sıvı birikimi ile karakterize kistoid değişiklikler ortaya çıkmakta ve bunun sonucunda DMÖ oluşmaktadır (4). Sızıntılar mikroanevrizmalardan kaynaklandığında sınırlı bölgeleri, kan-retina bariyerindeki yaygın bozulmadan kaynaklandığında ise daha geniş alanları ekileyerek diffüz maküla ödemi meydana getirmektedir (4, 45).

Early Treatment Diabetic Retinopathy Research Group çalışma sonuçlarına göre maküla diffüz olarak etkilenmedikçe retinadaki fokal vasküler sızıntılar için fokal lazer fotokoagülasyon önerilmektedir (106) fakat diffüz maküla ödemi bulunan gözler bu tedaviye çoğu kez dirençlidir. Lee ve Olk, diffüz DMÖ olan hastalarda grid lazer ile olguların yaklaşık %75'inde ödemde gerileme gözlemişlerdir. Hastaların %61'inde görme keskinliğinde azalma olmaz iken %24, 6' sında tedaviye rağmen 3 sıra görme kaybı görülmüştür (19). Yapılan başka bir çalışmada grid lazer fotokoagülasyonun etkinliğinin sınırlı olduğu görülmüş ve lazer skarının progresif olarak büyümesi sonucu makülanın olumsuz etkilenebileceği gösterilmiştir (4).

Bu sonuçlar DMÖ tedavisinde yeni arayışlara yol açmıştır. Bu amaçla kortikosteroidlerin kullanımı gündeme gelmiştir. Sistemik komplikasyonlardan uzaklaşmak ve göz içi yeterli konsantrasyona ulaşmak amacıyla 1979 yılında Machemer ve ark. tarafından intravitreal olarak uygulanmıştır. Vasküler endotelial büyüme faktörü inhibisyonu, anti-inflamatuar etki, kan-retina bariyeri yıkımını ve artmış permeabiliteyi azaltmak başlıca etki mekanizmalarıdır (3). Diyabetik maküla ödemi, eksüdatif YBMD, PDR, SRVT, üveit, fitizise giden oküler hipotoni, idiyopatik jukstafoveal telenjektazi ve neovasküler glokom gibi göz hastalıklarının tedavi seçenekleri arasına girmiştir.

Intravitreal triamsinolon asetonid tek başına veya lazer fotokoagülasyon tedavisi ile birlikte diffüz diyabetik maküla ödeminin tedavisinde kullanılabilir (78-82). Karaçorlu ve arkadaşları daha önce lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulanmamış diffüz DMÖ'lü olgulara 4mg/ 0,1 ml intravitreal triamsinolon asetonid enjekte etmişler, 3.

ayda %66 ve 6. ayda %83,2 oranında görme keskinliğinde artış saptamışlar, çalışma kapsamında hiçbir gözde görme keskinliğinde azalma olmadığını bildirmişlerdir. Merkezi maküla kalınlığı ise tedavi öncesine göre 1. ayda % 40,8, 3. ayda % 66,6, 6. ayda ise % 58,3 oranında azalmıştır (107).

Yapılan çeşitli çalışmalarda İVTA tedavisi ile sağlanan görme keskinliği iyileşmesi ve maküla ödemindeki regresyonun kalıcı olmadığı, 4-5 ay sonra yani vitreus içi triamsinolon partiküllerinin kaybolmasıyla tekrar eski haline gerilediği vurgulanmaktadır , çoğu yazar İVTA tedavisinin, üç ile altı ay sonra tekrarı gerektiğini ifade etmektedir(108). Ancak kortikosteroidlere bağlı olduğu düşünülen başlıca komplikasyonlar olan göz içi basıncında yükselme ve katarakt gelişimi tekrar uygulamaları kısıtlamaktadır(109).

Retina hastalıklarında vasküler geçirgenliğin artmasına ve neovaskülarizasyonun gelişimine neden olan en önemli faktör VEGF'tir. VEGF'nin aynı zamanda makrofajlar ve monositler için kemoattraktan olduğu bilinmektedir. Bu hücreler proenflamatuar moleküller oluşturarak vasküler geçirgenliğin artmasında ilave bir rol oynamaktadırlar (110). Retina hastalıklarında VEGF antagonistleri olan pegaptanib, bevacizumab, ve ranibizumab'ın etkinlikleri araştırılmaktadır. Anti-VEGF'lerin DMÖ'lü olgularda görme keskinliğini iyileştirdiği yönünde önemli bir çalışma mevcuttur (111).

Bevacizumab FDA tarafından metastatik kolorektal kanserli olgularda kullanıma onay verilen ilk anti-anjiojenik ajandır (27-29). İlk olarak sistemik bevacizumab uygulanan çalışmada YBMD'li olgularda 12 haftalık takip süresince görmeye artış ve merkezi maküla kalınlığında azalma saptanmıştır (112). Ruhsatsız olarak intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulanan YBMD olgularında erken dönemde retina kalınlığının azaldığı ve görmenin düzeldiği bildirilmiştir (30-32). Bevacizumab'ın intravitreal enjeksiyonu ile kistik retinal değişikliğin ve sızıntının azaldığı ve neovaskülarizasyonun gerilediği gösterilmiştir. Intravitreal bevacizumab enjeksiyonu ile PDR, DMÖ, retinal ven tıkanıklığı ve psödofakik KMÖ tedavisinde erken dönemde başarılı sonuçlar elde edilmiştir (33-35).

Bevacizumab aynı zamanda DMÖ tedavisinde de denenmektedir (97). Faz 2 çalışması sonucunda intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun DMÖ'yü geriletmedi fakat faz 3 çalışması sonuçlarının önemli olduğu bildirilmiştir (36).

Arevalo ve arkadaşlarının DMÖ'sü olan 82 gözü kapsayan çalışmalarında, 1.25- 2.5 mg intravitreal bevacizumab uygulanmış, hastaların enjeksiyon öncesi ve sonrası ETDRS kartlarıyla en iyi düzeltmiş görme keskinlikleri, OKT ölçümleri, FFA'ları yapılarak sonuçlar not edilmiştir. Hastalar ortalama 12. 7 hafta takip edilmiş, 7 göze ikinci enjeksiyon gerekmiştir. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği enjeksiyon öncesi ortalama logMAR = -0. 83 iken takip süresi sonunda ortalama logMAR = -0. 59 düzeyine çıkmış, bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0. 0001) (94).

Haritoglou ve arkadaşları 51 olguda yaptıkları bir çalışmada intravitreal bevacizumab'ın refrakter DMÖ'sü olan olgularda olumlu sonuçlar verdiğini bildirmişlerdir (34).

Çalışmamıza lazer tedavisine rağmen diffüz maküla ödemi devam eden ya da IVTA enjeksiyonu yapıp başarılı sonuçlar alınamayan ya da hiç tedavi almamış 14 olgunun 20 gözü dahil edildi . Tedavi için intravitreal 1.25 mg/0.05cc bevacizumab kullanılan olgularda enjeksiyondan 1hafta ve 1ay sonraki görme keskinlikleri ve merkezi maküla kalınlıkları değerlendirildi.

Birinci hafta muayenesinde 14 olgunun (%70) görme keskinliğinde tedavi öncesine göre artış tespit edilirken 5 olgunun (%25) görme keskinliği tedavi öncesiyle aynı kaldı. 1 olgunun (%5) ise 1. hafta kontrolünde tedavi öncesine göre görme keskinliği azaldı. Birinci ay sonunda ise 15 olgunun (%75) görme keskinlikleri tedavi öncesine göre artarken 4 olgunun (%20) görme keskinlikleri tedavi öncesiyle aynı kaldı. 1 olgunun (%5) ise tedavi öncesine göre görme keskinliği azaldı. Tedavi öncesine göre 1. hafta ve 1. ay görme keskinliklerindeki artış istatistiksel olarak anlamlıydı. Ayrıca tedavi sonrası 1. ay ortalama görme keskinliği tedavi sonrası 1. hafta ortalama görme keskinliğinden anlamlı olarak daha yüksekti (p< 0.01).

Tedavi öncesi , tedavi sonrası 1. hafta ve 1. ayda yapılan OKT ölçümlerinde merkezi maküla kalınlıkları sırasıyla ortalama 422, 15 ± 18, 87µm ; 344, 65 ± 21, 7µm ve 316, 3 ± 31, 1µm olarak bulundu. Tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1.

hafta ve 1. ay merkezi maküla kalınlıklarındaki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı. Diğer yandan tedaviden 1 ay sonraki merkezi maküla kalınlık değerleri de tedaviden 1 hafta sonraki merkezi maküla kalınlık değerlerine göre anlamlı olarak azalmıştı ($p<0.0001$) .

Intravitreal olarak enjekte edilen bevacizumab'ın erken dönemde görme keskinliği ve merkezi maküla kalınlıkları üzerine triamsinolon asetonid'e benzer bir şekilde olumlu etki yaptığı gözlemlendi.

Bu sonuçlar çalışmamıza dahil edilen ve daha önce lazer tedavisi uygulanan veya IVTA enjeksiyonu yapılan gözlerle hiç tedavi almamış gözler arasında farklılık göstermemektedir. Intravitreal bevacizumab enjeksiyonu hem primer tedavi olarak uygulanan gözlerde hem de tedaviye rağmen gerilemeyen DMÖ bulunan gözlerde etkin bulundu.

Welch ve arkadaşları intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulanan DMÖ'lü olgularda ilk 24 saat içinde ilacın etkinliğinin başladığını ve bu etkinliğin 1 ay kadar sürdüğünü, gerektiğinde tekrarlanacak enjeksiyonlarla uzun dönem klinik sonuçların daha olumlu olacağını bildirmişlerdir (113).Yapılan başka bir çalışmada da erken dönemde etkinliği bildirilen bevacizumab'ın tekrarlayan uygulamalarla görme keskinliği ve maküla ödemi üzerine iyileştirici etkisinin artacağı bildirilmiştir(114).

Kook ve ark. refrakter DMÖ'sü olan 126 hastada yaptıkları bir çalışmada 6-12 aylık takipleri sonucunda intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun kronik iskemik DMÖ'sü olan hastalarda bile retinal kalınlığı geriletmediğini bildirmişlerdir (115).

Intravitreal bevacizumabın etkinliğinin ne kadar devam ettiği ve ne sıklıkta enjeksiyon yapılması gerektiği konusunda henüz az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Bir deneysel çalışmada monoklonal antikor parçası olan ranibizumabın intravitreal enjeksiyon sonrası yarılanma ömrünün 3 gün olduğu bildirilmiştir (116). Beer ve ark. intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulanan 2 koroid neovasküler membranlı olgunun vitreus sıvı örneğinde bevacizumab ve VEGF düzeyinin analizini yapmışlardır. Çalışmada intravitreal bevacizumab yarılanma ömrünün ~ 3 gün olduğu ve tek dozun en az 4 hafta etkinliğinin sürdüğü bildirilmiştir (117).

Bevacizumab'ın retina VEGF reseptörlerinde upregülasyona yol açtığı ve endotel hücrelerinde VEGF'ye karşı sensitivitenin artması nedeniyle rebound maküla

ödeminin görüldüğü açıklanmıştır. Reboundu önlemek için sık enjeksiyon yapılması gerektiğinden kronik retinal hastalıklarda bu tedaviye ne kadar devam edilmesi bilinmemekte ve bu nedenle daha uzun süreli çalışmalar yayınlanıncaya kadar anti-VEGF tedavisinin dikkatli kullanılması gerektiği savunulmuştur.

Intravitreal bevacizumab'ın oküler yan etkileri konusunda yeterli çalışma yoktur. Üveitik reaksiyon, endoftalmi riski, kollateral gelişiminin engellenmesi, maküla iskemisinin artması sözü edilen yan etkilerden birkaçıdır.

Lens hasarı, hipotoni, retina dekolmanı, kataraktın ilerlemesi, endoftalmi, vitre içi hemoraji gibi oküler problemler ilacın kendi farmakolojisinden değil uygulama yeri ve işlemi ile ilgilidir. Endoftalmi riskini en aza indirmek için hastanın immünsupresyonu varsa işlem ertelenmeli, oküler enflamasyon ve enfeksiyonlar tedavi edilmeli, bleb varlığı gibi oküler bariyer fonksiyonunun azaldığı durumlarda enjeksiyonun gerekliliği iyi düşünülmeli, enjeksiyon esnasında steriliteye özen gösterilmeli, hastalar ilk gün ve ilk hafta kontrol edilerek endoftalmi bulguları açısından değerlendirilmelidir.

Takip süresi boyunca olguların hiçbirinde göz içi basıncında artış, ön kamarada veya vitreusda reaksiyon, katarakt progresyonu, retina dekolmanı, endoftalmi, vitre içi hemoraji gibi oküler yan etkiler ya da herhangi bir sistemik yan etki gözlenmedi. Postoperatif muayenede gözlemediğimiz tek komplikasyon subkonjonktival hemoraji (%40) idi. Olguların tamamında 1 hafta içinde rezorbe oldu.

Nguyen ve arkadaşları 3 kez intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uyguladıkları 126 olgu içeren çalışmalarında 6 ay sonunda görme keskinliğinin ETDRS eşelinde 7,24 harf arttığını ve merkezi maküla kalınlığının başlangıca göre %50 azaldığını bildirmişlerdir(100). Yalnız ranibizumab'ın bevacizumab'a göre maliyet açısından çok daha dezavantajlı olduğu unutulmamalıdır.

Diyabete bağlı maküla ödemli olgularda intravitreal bevacizumab enjeksiyonuyla IVTA enjeksiyonunu kıyaslayan ve IVTA enjeksiyonunu daha etkili bulan yayınlar da bildirilmiştir (118, 119).

Çalışmamızdaki olguların bir kısmına lazer tedavisi ve IVTA enjeksiyonu uygulanmasına karşılık beklenen sonuçların elde edilememesi, IVTA enjeksiyonuna bağlı göz içi basıncı artışı ve katarakt gelişimi gibi komplikasyonların

görülmesi, bevacizumab'ın triamsinolona göre glokom ve katarakt yapıcı etkisinin olmamasından dolayı belli aralıklarla tekrar edilebilirliğinin kolay olması, ranibizumab'a maliyet açısından üstünlüğü, 1.25mg/0.05cc tek doz intravitreal bevacizumab enjeksiyonu ile anlamlı görme keskinliği artışı ve merkezi maküla kalınlığı değerlerinde azalma olması DMÖ'lü olgularda intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun hem fonksiyonel hem de anatomik düzelme sağlayabildiğini göstermektedir.

Çalışmamızda hasta sayısının az olması ve bevacizumab'ın ruhsatsız ilaç olması çalışmayı sınırlandıran diğer bir faktörler arasında sayılabilir. Ayrıca tedavinin ne sıklıkta tekrarlanması gerektiğiyle ilgili de henüz yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Tekrar uygulama gerektiren bu tedavide ek uygulamalarla komplikasyon olasılığı artabilir. Bu da, hasta seçimine özen gösterilmesini, tedavi biçiminin en uygun şartlarda uygulanmasını, hastalara tedavi öncesi yeterli bilgi verilmesini ve tedavi sonrası takiplerin özenli yapılmasını gerektirmektedir.

Sonuç olarak diffüz DMÖ tedavisinde intravitreal bevacizumab enjeksiyonu ile erken dönemde başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Ancak diffüz DMÖ'de bevacizumab'ın etkinliğini ve güvenilirliğini tam olarak değerlendirmek için fazla olgu sayısı içeren, uzun süreli, çok merkezli, randomize çalışmalar gerekmektedir.

SONUÇLAR

- 1) Intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası olguların 1. hafta ve 1. ay kontrollerinde görme keskinliği anlamlı şekilde arttı. Başlangıca göre görme keskinliğindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.0001$).
- 2) Intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası olguların 1. hafta ve 1. ay kontrollerinde ortalama merkezi maküla kalınlığı anlamlı şekilde azaldı. Başlangıca göre merkezi maküla kalınlığında görülen azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.0001$).
- 3) Çalışmada görme keskinliğinde azalma 1 olguda saptandı.
- 4) Intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası görülen tek oküler komplikasyon subkonjonktival hemoraji idi ve tamamı 1 hafta içinde rezorbe oldu. Olgularımızın hiçbirinde göz içi basıncında artış, ön kamarada veya vitreusda reaksiyon, katarakt progresyonu, retina dekolmanı, endoftalmi, santral retinal arter tıkanıklığı, vitre içi hemoraji gibi komplikasyonlar gözlenmedi.
- 5) Takip süresi boyunca olgularda sistemik yan etki gözlenmedi.
- 6) İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu göz içi basınç artışı, katarakt oluşumu ve diğer yan etki insidansının düşük oluşu nedeniyle DMÖ tedavisinde primer tedavi ya da diğer tedavilere yardımcı tedavi olarak kullanılabilir. Ancak tedavinin etkinliği geçicidir, ne sıklıkta ve hangi dozlarda tekrar tedavi uygulanacağıyla ilgili daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.
- 7) Diyabete bağlı maküla ödemi tedavisinde intravitreal bevacizumab'ın erken dönemde etkili ve güvenilir olduğu gözlemlendi. Ancak etkisini tam olarak değerlendirmek için daha çok olgu sayısı içeren, uzun süreli, çok merkezli, randomize, ileriye dönük çalışmalar gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- 1) Atabek E. , Kapadokyalı Arateus. TDC Yayınları, Çelik Cilt Matb ; 1973 : 4-9.
- 2) Garber AJ. Diabetes Mellitus "internal medicine" Editör : Stein JH Mosby-Year. Book St. Louis, Missouri. 1994 ; 1391-1392.
- 3) Yıldırım Y, Ayata A, Ünal M. Klasik tedaviye dirençli diffüz diyabetik maküla ödeminde intravitreal triamsinolon asetonid etkinliği. Ret-Vit 2005 ; 13 : 261-266.
- 4) Bresnick GH. Diabetic Maculopathy: A critical review highlighting diffuse macular edema. Ophthalmology 1983 ; 90 : 1301-1317.
- 5) Karaçorlu SA. Diyabetik makülopatide klinik ve tanı. Ret-Vit ; 2004 ; 17 : 263-266.
- 6) Klein R, Klein BE, Moss SE. The Wisconsin Epidemiologic Study Of Diabetic Retinopathy II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Arch Ophthalmology 1984 ; 102 : 520-526.
- 7) Klein R, Klein BE, Moss SE. The Wisconsin Epidemiologic Study Of Diabetic Retinopathy III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. Arch Ophthalmology 1984 ; 102 : 527-532.
- 8) Aiello LP, Bursell SE, Clermont A. Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated protein kinase C in vivo and suppressed by an orally effective b-isoform-selective inhibitor. Diabetes 1997 ; 46 : 1473-1480.
- 9) Tolentino MJ, Millet JW, Gragoudas ES. Intravenous injections of vascular endothelial growth factor produce retinal ischemia and microangiopathy in an adult primate. Ophthalmology 1996 ; 103 : 1820- 1828.
- 10) Ciulla TA, Amodor AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema : pathophysiology, screening and novel therapies. Diabetes Care 2003 ; 26 : 2653-2664 .
- 11) Das A, McGuire PG. Retinal and choroidal angiogenesis: pathophysiology and strategies for inhibition. Prog Retin Eye Res 2003 ; 22 : 721-748.
- 12) Cunha-Vaz JG. Medical treatment of retinopathy of type-2 diabetes. Ophthalmologica 2004 ; 218 : 291-296.

- 13) Hikichi T, Fujio N, Akiba J. Association between the short-term natural history of diabetic macular edema and the vitreomacular relationship. *Ophthalmology* 1997 ; 104 : 473– 478.
- 14) Moss SE, Klein R, Klein BE. The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 1998 ; 105 : 998-1003.
- 15) Diabetes Control and Complication Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 977-986.
- 16) UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes: UKPDS 33. *Lancet* 1998 ; 352 : 837-853.
- 17) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Early photocoagulation for diabetic retinopathy: ETDRS report number 9. *Ophthalmology* 1991 ; 98 : 766-785.
- 18) Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Arch Ophthalmol* 1985 ; 103 : 1796-1806.
- 19) Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema: long-term visual results. *Ophthalmology* 1991; 98: 1594-1602.
- 20) Pendergast SD, Hassan TS, Williams GA. Vitrectomy for diffuse diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaloid. *Am J Ophthalmol* 2000 ; 130 : 178-186.
- 21) Hirano Y, Ito T, Nozaki M. Intraocular pressure elevation following triamcinolone acetonide administration as related to administration routes. *Jpn J Ophthalmol* 2009 ; 53 : 519-522.
- 22) Kramar M, Vu L, Whitson JT. The effect of intravitreal triamcinolone on intraocular pressure. *Curr Med Res Opin.* 2007 ; 23 : 1253-1258.
- 23) Adamis AP, Miller JW, Bernal MT. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1994 ; 118 : 445-450.

- 24) Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 1480-1487.
- 25) Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* 1989 ; 246 : 1306-1309.
- 26) Tolentino MJ, McLeod DS, Taomoto M. Pathologic features of vascular endothelial growth factor-induced retinopathy in the nonhuman primate. *Am J Ophthalmol* 2002 ; 133: 373-385.
- 27) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 2335-2342.
- 28) Marshall J. The role of bevacizumab as first-line therapy for colon cancer. *Semin Oncol* 2005 ; 32 : 43-47.
- 29) Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2004 ; 3 : 391-400.
- 30) Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherens tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005 ; 36 : 331-335.
- 31) Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration . *Ophthalmology* 2006 ; 113 : 363-372.
- 32) Spaide RF, Laud K, Fine HF. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2006 ; 26 : 383-390.
- 33) Spaide RF, Fisher YL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina* 2006 ; 26 : 275-278.
- 34) Haritoglou C, Kook D, Neubauer A. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2006 ; 26 : 999-1005.

- 35) Mason JO 3rd, Albert MA Jr, Vail R. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for refractory pseudophakic cystoid macular edema. *Retina* 2006 ; 26 : 356-357.
- 36) A Phase 2 randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema . *Ophthalmology* 2007 October ;114 : 1860-1867.
- 37) Kumar A , Sinha S. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of diffuse diabetic macular edema in an Indian population. *Indian J Ophthalmol.* 2007 ; 55 : 451-455.
- 38) Duker JS: Retina and Vitreous. Yanoff M, Duker JS (eds): *Ophthalmology*. Mosby, 2004 : 8.
- 39) Mc Donnell JM. Ocular embryology and anatomy. In Ryan SJ, *Retina*, The CV Mosby Company, St Louis, Baltimore, Toronto 1989 ; 1: 13-16.
- 40) Tasman W, Jaeger EA, Rullo C, Montzka D, Zacierka MD. *Duane's Clinical Ophthalmology*. JB Lippincott Company , 1994.
- 41) Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy and nephropathy in a population based cohort : The Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 1993 ; 43 : 817-824.
- 42) Klein R, Klein BE, Moss SE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy.IV. Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 1984 ; 91: 1464-1474.
- 43) DCCT Research Group. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ophthalmology* 1995 ; 102 : 647-661.
- 44) Klein R, Klein BE, Moss SE. Association of ocular disease and mortality in a diabetic population. *Arch Ophthalmol* 1999 ; 117: 1487-1495.
- 45) Bresnick GH: Diabetic Macular Edema: a review. *Ophthalmology* 1986 ; 93 : 989-997.
- 46) Klein BE, Moss SE, Klein R. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, XIII: relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology* 1991 ; 98 : 1261-1265.
- 47) Sinclair SH, Nesler C, Foxman B. Macular edema and pregnancy in insulin dependent diabetes. *Am J Ophthalmol* 1984 ; 97 : 154-167.

- 48) Atmaca LS, Gündüz K. Diyabetik retinopatinin tedavisi. *Oftalmoloji* 1993 ; 2 : 29-46.
- 49) Rand LI, Krolewski AS, Aiello LM. Multiple factors in the prediction of risk of proliferative diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 1985 ; 313 : 1433-1438.
- 50) Jaffe GJ, Burton TC, Kuhn E. Progression of nonproliferative diabetic retinopathy and visual outcome after extracapsular cataract extraction and intraocular lens implantation. *Am J of Ophthalmol* 1992 ; 114 : 448-456.
- 51) Dowler JG, Sehmi KS, Hykin PG. The natural history of macular edema after cataract surgery in diabetes. *Ophthalmology* 1999 ; 106 : 663-668.
- 52) Frank RN, Keim RS, Kennedy A . Galactose induced retinal capillary basement membran thickening; prevention by sorbinil and aldose reductase inhibition. Annoted bibliography. Department of Professional Information. Pfizer Inc. 1985.
- 53) Orlidge A, D'Amore PA. Inhibition of capillary endothelial cell growth by pericytes of smooth muscle cells. *J Cell Biol* 1987 ; 105 : 1455-1462.
- 54) Cagliero E, Maiello M, Boeri D. Increased expression of basement membrane components in human endothelial cells cultured in high glucose. *J Clin Invest* 1988 ; 82 : 735-738.
- 55) Ashton N. Studies of the retinal capillaries in relation to diabetic and other retinopathies. *Br J Ophthalmol* 1963 ; 47 : 521-538.
- 56) Mayes PA. Glukoneogenez ve kan glukozunun kontrolü. Harper'ın biyokimyası. Murray RK, Mayes PA, Granner DK, et al. Baris/ Appleton, Lange. 1993 : 225-236.
- 57) King LG, Banskota NK. Mechanisms of diabetic mikrovaskular complications. *Joslin's Diabetes. Chapter 37* : 631-641.
- 58) American Academy of Ophthalmology: Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale. 2002.
- 59) Jack J Kanski. *Clinical Ophthalmology Sixth edition* 2007, Chapter: 16.
- 60) Klein R, Klein BE, Moss SE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy

and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 1998 ; 105 : 1801–1815.

61) Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes: the EUCLID Study Group: EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Lancet* 1998 ; 351 : 28–31.

62) Chowdhury TA, Hopkins D, Dodson PM. The role of serum lipids in exudative diabetic maculopathy: is there a place for lipid lowering therapy. *Eye* 2002 ; 16 : 689–693.

63) Seo MS, Kwak N, Ozaki H. Dramatic inhibition of retinal and choroidal neovascularization by oral administration of a kinase inhibitor. *Am J Pathol* 1999 ; 154 : 1743–1753.

64) Chew EY, Ferris FL 3rd, Csaky KG. The long-term effects of laser photocoagulation treatment in patients with diabetic retinopathy *Ophthalmology* 2003 ; 110 : 1683-1689.

65) Bresnick GH, Condit R, Syrjala S. Abnormalities of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1984 ; 102 : 1286-1293.

66) Kohner EM, Henkind P. Correlation of fluorescein angiogram and retinal digest in diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1970; 69 : 403-414.

67) Fong DS, Ferris FL, Davis MD. Causes of severe visual loss in the early treatment diabetic retinopathy study: ETDRS Report no 24. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Am J Ophthalmol* 1999 ; 127 : 137-141.

68) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group: Report Number 1 Photocoagulation for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 1985 ; 103 : 1796-1806.

69) ETDRS Research Group: Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema: relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS Report no. 19. *Arch Ophthalmol* 1995 ; 113 : 1144-1155.

- 70) Gandorfer A, Messmer EM, Ulbig MW. Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. *Retina* 2000 ; 20 : 126-133.
- 71) Smith RT, Lee CM, Charles HC. Quantification of diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 1987 ; 105 : 218-222.
- 72) Imai M, Iijima H, Gotoh T. Optical coherence tomography of successfully repaired idiopathic macular holes. *Am J Ophthalmol* 1999 ; 128 : 621-627.
- 73) Antcliff RJ, Stanford MR, Chauhan DS. Comparison between optical coherence tomography and fundus fluorescein angiography for the detection of cystoid macular edema in patients with uveitis. *Ophthalmology* 2000 ; 107 : 593-599.
- 74) Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE. Risk factors for high risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: ETDRS Report 18. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998 ; 39 : 233-252.
- 75) Blakenship GW. Diabetic macular edema and argon laser photocoagulation: a prospective randomized study. *Ophthalmology* 1979 ; 86 : 69-78.
- 76) McDonald HR, Schatz H. Grid photocoagulation of diffuse macular edema. *Retina* 1985 ; 5 : 65-72.
- 77) Machemer R, Sugita G, Tano Y. Treatment of intraocular proliferations with intravitreal steroids. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1979 ; 77 : 171-180.
- 78) Jonas JB, Söfker A. Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2001 ; 132 : 425-427.
- 79) Nauck M, Roth M, Tamm M. Induction of vascular endothelial growth factor by platelet-activating factor and platelet-derived growth factor is downregulated by Corticosteroids. *Am J Resp Cell Mol Biol* 1997 ; 16 : 398-406.
- 80) Jonas JB, Kreissig I, Degenring RF. Intravitreal triamcinolone acetonide as treatment of macular edema in central retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2002 ; 240 : 782-783.
- 81) Conway MD, Canakis C, Livir-Rallatos C. Intravitreal triamcinolone acetonide for refractory chronic pseudophakic cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg.* 2003 ; 29 : 27-33.

- 82) Martidis A, Duker JS, Greenberg PB. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002 ; 109 : 920-927.
- 83) Jaffe GJ, Ben-Nun J, Guo H. Fluocinolone acetonide sustained drug delivery device to treat severe uveitis. *Ophthalmology* 2000 ; 107 : 2024-2033.
- 84) Fialho SL, Rêgo MB, Siqueira RC. Safety and pharmacokinetics of an intravitreal biodegradable implant of dexamethasone acetate in rabbit eyes. *Curr Eye Res* 2006 ; 31 : 525-534.
- 85) Qaum T, Xu Q, Joussen AM. VEGF-initiated blood-retinal barrier breakdown in early diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001; 42 : 2408-2413.
- 86) Famiglietti EV, Stopa EG, McGookin ED. Immunocytochemical localization of vascular endothelial growth factor in neurons and glial cells of human retina *Brain Res*. 2003 ; 969 : 195-204.
- 87) Kliche S, Waltenberger J. VEGF receptor signaling and endothelial function. *IUBMB Life* 2001 ; 52 : 61-66.
- 88) Miller JW, Adamis AP, Shima DT. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is temporally and spatially correlated with ocular angiogenesis in a primate model. *Am J Pathol* 1994 ; 145 : 574-584.
- 89) Senger DR, Connolly DT, Van de Water L. Purification and NH₂-terminal amino acid sequence of guinea pig tumor-secreted vascular permeability factor. *Cancer Res* 1990 ; 50 : 1774-1778.
- 90) Jung YD, Mansfield PF, Akagi M. Effects of combination anti-vascular endothelial growth factor receptor and anti-epidermal growth factor receptor therapies on the growth of gastric cancer in nude mice model. *Eur J Cancer* 2002 ; 38 : 1133-1140.
- 91) Bell C, Cynam E, Landfair DJ. Oligonucleotide NX1838 inhibits VEGF165-mediated cellular responses in vitro. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 1999 ; 35 : 533-542.
- 92) Macugen Diabetic Retinopathy Study Group. A Phase II Randomized Double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005 ; 112 : 1747-1757.

- 93) Presta LG, Chen H, O'Connor SJ. Humanization of an antivascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 1997 ; 57 : 4593-4599.
- 94) Arevalo JF, Fromow-Guerra J, Quiroz-Mercado H . Primary intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6 month follow-up. *Ophthalmology*. 2007 ; 114 : 743-750.
- 95) Shahar J, Avery RL, Heilweil G. Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Retina* 2006 ; 26 : 262-269.
- 96) Maturi RK, Bleau LA, Wilson DL. Electrophysiologic findings after intravitreal bevacizumab (avastin) treatment. *Retina* 2006 ; 26 : 270-274.
- 97) Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ. Intravitreal bevacizumab (avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006 ; 113 : 1695 e1-15.
- 98) Fernando NH, Hurwitz HI. Targeted therapy of colorectal cancer: clinical experience with bevacizumab. *Oncologist* 2004 ; 9: 11-18.
- 99) Marmor MF, Megi A, Maurice DM. Kinetics of macromolecules injected into the subretinal space. *Exp Eye Res* 1985 ; 40 : 687-696.
- 100) Nguyen QD, Shah SM, Heier JS. Primary end point (six months) results of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*. 2009 ; 116 : 2175-2181.
- 101) Aiello LP, Wong JS. Role of vascular endothelial growth factor in diabetic vascular complications. *Kidney Int Suppl*. 2000 ; 77 : 113-119.
- 102) Zewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS. Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloid traction. *Ophthalmology* 1992 ; 99 : 753-759.
- 103) Hikichi T, Fujio N, Akiba J. Association between the short term natural history of diabetic macular edema and vitreomacular relationship in type 2 diabetes mellitus. *Ophthalmol* 1997 ; 104 : 473-478.
- 104) Sakuraba T, Suzuki Y, Mizutani H. Visual improvement after removal of

submacular exudates in patients with diabetic maculopathy. *Ophthalmic Surg Lasers*. 2000 ; 31 : 287-291.

105) Takaya K, Suzuki Y, Mizutani H. Long-term results of vitrectomy for removal of submacular hard exudates in patients with diabetic maculopathy. *Retina* 2004 ; 24 : 23-29.

106) 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 ; 94 : 761-764.

107) Karacorlu M, Ozdemir H, Karacorlu S. Intravitreal triamcinolone as a primary therapy in diabetic macular edema. *Eye* 2005 ; 19 : 382-386.

108) Jonas JB, Kreissig I, Söfker A. Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2003 ; 121 : 57-61.

109) Jonas JB, Kreissig I, Degenring R. Intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol* 2003 ; 87 : 24-27.

110) Adamis AP, Altaweel M, Bressler NM. Changes in retinal neovascularization after pegaptanib (Macugen) therapy in diabetic individuals. *Ophthalmology* 2006 ; 113 : 23-28.

111) Lam DS , Lai TY, Lee VY. Efficacy of 1. 25 MG versus 2. 5 MG intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema: six-month results of a randomized controlled trial. *Retina* 2009 ; 29 : 292-299.

112) Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twelve-week results of an uncontrolled open-label study. *Ophthalmology* 2005 ; 112 : 1035-1047.

113) Welch DE, Elmariah H, Peden MC Short-term response of macular oedema to intravitreal bevacizumab. *Br J Ophthalmol*. 2009 ; 93 : 1033-1036.

114) Roh MI, Byeon SH, Kwon OW Repeated intravitreal injection of bevacizumab for clinically significant diabetic macular edema. *Retina*. 2008 ; 28 : 1314-1318.

115) Kook D, Wolf A, Kreutzer T Long-term effect of intravitreal bevacizumab in patients with chronic diffuse diabetic macular edema. *Retina*. 2008 ; 28 : 1053-1060.

