



**T.C. SAğLIK BAKANLIğI
İSTANBUL İL SAğLIK MÜDÜRLÜğÜ
PROF. DR. CEMİL TAŞCIOğLU ŞEHİR HASTANESİ
GÖZ HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**DİYABETİK MAKULA ÖDEMİNDE
İNTRAVİTREAL BEVACİZUMAB MONOTERAPİSİNİN
BEVACİZUMAB + EŞİK ALTI MİKROPULSE SARI (577NM) LAZER
KOMBİNE TEDAVİSİYLE KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. EMİNE BAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2021



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ
GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**DİYABETİK MAKULA ÖDEMİNDE
İNTRAVİTREAL BEVACİZUMAB MONOTERAPİSİNİN
BEVACİZUMAB + EŞİK ALTI MİKROPULSE SARI (577NM) LAZER
KOMBİNE TEDAVİSİYLE KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. EMİNE BAŞ

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. BURAK ERDEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman sorunlarımızı çözmeye çalışan, daha iyi eğitim alabilmemiz için uğraşan değerli hocam ve eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Mustafa Nuri Elçioğlu'na, gerek asistanlığım gerek tez sürecim boyunca yardımını, fikirlerini esirgemeyen ve aynı zamanda tez danışmanım olan Doç. Dr. Burak Erden'e, akademik bakış açısını bizlere kazandıran ve tezimde bana yol gösteren Doç. Dr. Akın Çakır'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Mesleki hayatımda birlikte yol aldığım, uyumla çalıştığımız ve birçok anı biriktirdiğimiz asistan arkadaşlarıma, asistanlık sürecime katkıda bulunan tüm uzmanlarıma, hem kıdemlim hem arkadaşım olan ve her türlü sorumu gece gündüz yanıtlayan Dr. Gülcenur Özturan'a sonsuz teşekkür ederim.

Hayatım boyunca her konuda bana inanan, inandığım yolda yürürken hedeflerime ulaşmamda fedakârlık, sabır ve en önemlisi sevgiyle bana destek olan, her durumda pozitif kalabilen kıymetli ailem; annem Kudret Sağ, babam Cafer Sağ ve biricik kardeşim Elif Sağ'a emekleri ve sınırsız sevgilerinden dolayı teşekkür ederim.

Tanıştığımız günden beri beni kendi kızları gibi benimseyen, her zaman sevgilerini ve desteklerini gördüğüm Nurullah-Esma Baş'a varlıklarından ve desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Yıllardır her anımı mutlulukla paylaştığım, beni motive eden ve bana güç veren, sevgisini ve desteğini her an hissettiğim değerli eşim Behlül'e tüm kalbimle teşekkür ederim.

Emine Baş, 2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	iv
TABLOLAR	vi
RESİMLER	vii
ŞEKİLLER	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. DİYABETES MELLİTUS	3
2.2. DİYABETİK RETİNOPATİ	4
2.2.1 Tanım ve Epidemiyoloji.....	4
2.2.2 Patofizyoloji	4
2.2.3 DRP Sınıflandırılması.....	7
2.3. DİYABETİK MAKULOPATİ.....	10
2.3.1 İskemik Makulopati	10
2.3.2 Diyabetik Makula Ödemi.....	11
2.4. TEDAVİ YAKLAŞIMLARI	13
2.4.1. Sistemik Hastalığın Kontrolü.....	14
2.4.2. Anti-VEGF tedavi	14
2.4.3. Kortikosteroidler	16
2.4.4. Lazer.....	17
2.4.5. Cerrahi Tedavi.....	19
2.5 RETİNAL LAZER UYGULAMALARI.....	20
2.5.1. Mikropulse Lazer	21

2.5.2. Selektif Retinal Terapi	23
2.5.3. Mikropulse Lazer	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇLAR	42
7. KAYNAKLAR	43
ÖZGEÇMİŞ	49



KISALTMALAR

BVZ: Bevacizumab

DM: Diyabetes Mellitus

DMÖ: Diyabetik Maküler Ödem

DRP: Diyabetik Retinopati

EİDGK: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği

EMDL: Eşik Altı Diod Mikropulse Lazer

EMSL: Eşik Altı Mikropulse Sarı Lazer

FAZ: Foveal Avasküler Zon

FFA: Fundus Floresein Anjiyografi

FGF: Fibroblast Büyüme Faktörü

GİB: Göz İçi Basınç

HBA1C: Glikolize Hemoglobin

İBBF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1

İLM: İç Limitan Membran

İRMA: Intraretinal Mikrovasküler Anormallikler

KAMÖ: Klinik Olarak Anlamli Makuler Ödem

MPL: Mikropulse Lazer

NPDR: Non Proliferatif Diyabetik Retinopati

OKT: Optik Koherens Tomografi

OKTA: Optik Koherens Tomografi Anjiyografi

PDR: Proliferatif Diyabetik Retinopati

PRN: Pro Re Nata

PRP: Panretinal Fotokoagülasyon

SMK: Santral Makula Kalınlığı

TRD: Traksiyonel Retina Dekolmanı

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

VIH: Vitre İçi Hemoraji



TABLÖLAR

Tablo 1: ETDRS'ye göre NDR sınıflandırması	8
Tablo 2. DRP Tedavi Önerileri	13
Tablo 3: Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı.....	28
Tablo 4: Gruplara Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Değerlendirilmesi	29
Tablo 5: Gruplara Göre IOP Ölçümlerinin Değerlendirilmesi.....	30
Tablo 6: Gruplara Göre SMK Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	32
Tablo 7: SMK<400 µm Alt grup analiz tablosu.....	35
Tablo 8: Gruplarda Tanımlayıcı Özelliklere Göre SMK farklarına Değerlendirilmesi	34
Tablo 9: Gruplara Göre İntravitreal Enjeksiyon Sayısı Değerlendirmesi	36
Tablo 10: Gruplara Göre EİDGK Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	37

RESİMLER

Resim 1: DRP’li hastalarda OKTA görüntüleri	7
Resim 2A-B: A) Venöz genişleme ve boncuklanma B) IRMA	8
Resim 3A-B: Neovaskülasizasyonlar A)NVD B)NVE	9
Resim 4A-B: PDR İleri Komplikasyonlar. A) Vitre İçi Hemoraji. B) Traksiyonel Retina Dekolmanı.....	9
Resim 5: İskemik makülopati	10
Resim 6A-B: Diyabetik makula ödemi A) Şematik görünüm B) OKT kesiti.....	11
Resim 7: Klinik olarak anlamlı makula ödemi.....	12
Resim 8. DMÖ OKT bulguları	12
Resim 9: PRP uygulanmış göz	18
Resim 10: Fokal lazer fotokoagülasyon	18
Resim 11. Mikropulse Lazerin Atım Prensibi	22
Resim 12. Pascal EndPoint Management	24

ŞEKİLLER

Şekil 1: DRP patogenezinin şematik diyagramı	5
Şekil 2: Gruplara Göre SMK Dağılımı.....	33
Şekil 3: SMK<400 µm Alt gruplara göre SMK Dağılımı	33
Şekil 4: Gruplara göre EİDGK değerlendirilmesi	36



ÖZET

Amaç: Çalışmamızda Bevacizumab (BVZ) ile kombine uygulanan Eşik Altı Mikropulse Sarı Lazer'in (EMSL) naif Diyabetik Makula Ödemi (DMÖ) hastalarında anatomik ve fonksiyonel ek bir kazanım sağlayıp sağlamadığı araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: 01.01.2018-01.08.2020 tarihleri arasında hastanemize başvuran; Diyabetik Makula Ödemi tanısıyla intravitreal BVZ veya BVZ + EMSL tedavisi alan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya daha önce hiç anti-Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (anti-VEGF) tedavisi almamış hastalar alınmış ve ilk enjeksiyon tarihinden başlayarak 6 aylık takipleri not edilmiştir. BVZ grubu 6 ay boyunca sadece intravitreal BVZ alanlar; EMSL grubu intravitreal BVZ yükleme dozunu almış ve peşine EMSL uygulanmış olanlar olmak üzere iki grup oluşturulmuştur.

Bulgular: Çalışmaya 40 hastanın 63 gözü dahil edilmiştir. Her göz bir olgu olarak değerlendirilmiştir. 34 olgu BVZ, 29 olgu EMSL grubuna tanımlanmıştır. Olguların 40'ı erkek 23'ü kadındır. Tüm olguların yaşları 48 ile 76 arasında değişmekte olup, ortalama $59,14 \pm 7,27$ yaş olarak saptanmıştır, gruplar arası anlamlı fark yoktur. Olguların DM süreleri ortalama $10,87 \pm 6,56$ yıl olup iki grup arasında anlamlı fark yoktur ($p=0,368$). Olguların %50,8'inde ($n=32$) hipertansiyon, %14,3'ünde ($n=9$) koroner arter hastalığı olduğu gözlemlenmiştir. Çekilen Fundus Floresein Anjiyografilerin (FFA) %33'ünde retinada anlamlı iskemi saptanmıştır. Olguların glikolize Hemoglobin (HbA1c) ölçümleri %5,1 ile %15,7 arasında değişmekte olup, ortalama $8,49 \pm 2,22$ olarak saptanmıştır. Bu bulgular açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktur ($p=0,974$). Olguların %49,2'si ($n=31$) sağ gözünden, %50,8'i ($n=32$) sol gözünden tedavi olmuştur. Gruplar arasında 0. ve 6. aylar arası SMK değişimi açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,447$). BVZ grubu olguların başlangıç ile 1. ay ve 3. ay Santral Makula Kalınlığı (SMK) ölçümleri arasındaki değişimler, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ($p=0,045$) ancak başlangıç-6 ay arası düşüş klinik olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,233$). EMSL grubundaki SMK azalması ise 6. aya kadar sürekli devam etmiş ve başlangıç-6.ay arası düşüş anlamlı

bulunmuştur ($p=0,001$). Alt grup analizinde $SMK < 400 \mu m$ olan olgular alınmış ve iki grup arasındaki grafikte 3. aydan sonra BVZ grubuna kıyasla EMSL grubunda tedaviye yanıt daha iyi olmakla birlikte bu fark anlamlı bulunmamıştır ($p=0.260$). Gruplarda DM süresi, HbA1c, cinsiyet, FFA tipi ve geçirilmiş katarakt cerrahisi öyküsünün SMK değişimi ile korelasyonu tespit edilmedi ($p=0,304/0,279$, $p=0,943/0,719$, $p=0,753/0,824$, $p=0,348/0,596$; sırasıyla). BVZ grubunda SMK değişimi yaşla ters orantılı olarak bulundu ($r=-0.419$ $p=0,014$). En iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin (EİDGK) zamanla değişimi açısından her iki grupta da anlamlı bir fark elde edilmemiştir ($p=0,174$). Hastalarda lazer sonrasında ve takipte fundoskopik olarak skar görülmemiştir. Gruplara göre olguların başlangıç, 1. ay, 3. ay ve 6. ay göz içi basınç ölçümleri, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p=0,876$).

Sonuçlar: EMSL tedavisi güvenli bir tedavidir. BVZ ile kombine edildiğinde kısa vadede SMK düşmesine ve EİDGK artmasına anlamlı bir katkıda bulunmamıştır. Daha uzun süreli takip ve daha çok hastayla yapılacak çalışmalar EMSL'nin etkinliğini ortaya koyabilir.

Anahtar Kelimeler: Bevacizumab, Anti-VEGF, Eşik altı mikropulse lazer, 577nm lazer

**COMPARISON OF INTRAVITREAL BEVACIZUMAB
MONOTHERAPY WITH BEVACIZUMAB + SUB-THRESHOLD
MICROPULSE YELLOW (577NM) LASER COMBINED
TREATMENT IN DIABETIC MAKULA EDEMA**

ABSTRACT

Objective: In this study, it was investigated whether subthreshold micropulse Yellow Laser (EMSL) combined with Bevacizumab (BVZ) provides an additional anatomical and functional gain in naïve Diabetic Macular Edema (DME) patients.

Materials and Methods: The files of patients who admitted to our hospital between 01.01.2018-01.08.2020 and received intravitreal BVZ or BVZ + EMSL treatment with a diagnosis of diabetic macular edema were retrospectively reviewed. Patients who had never received anti-Vascular Endothelial Growth Factor (anti-VEGF) treatment were included in the study and their 6-month follow-up was noted, starting from the first injection date. BVZ group who received only intravitreal BVZ for 6 months; Two groups were formed, the EMSL group received the intravitreal BVZ loading dose and the ones subsequently treated with EMSL.

Results: 63 eyes of 40 patients were included in the study. Each eye was evaluated as a case. 34 cases were defined as BVZ and 29 cases into EMSL group. 40 of the cases are male and 23 are female. The ages of all the cases ranged from 48 to 76 years, and the mean age was 59.14 ± 7.27 , there was no significant difference between the groups. The mean duration of DM of the patients was 10.87 ± 6.56 years and there was no significant difference between the two groups ($p = 0.368$). It was observed that 50.8% ($n = 32$) of the cases had hypertension and 14.3% ($n = 9$) had coronary artery disease. Significant ischemia was detected in the retina in 33% of the Fundus Fluorescein Angiographies (FFA). Glycosylated Hemoglobin (HbA1c) measurements of the cases ranged from 5.1% to 15.7%, and the average was found to be $8.49 \pm 2.22\%$. There is no significant difference between the two groups in terms of these findings ($p = 0.974$).

49.2% (n = 31) of the cases were treated in the right eye and 50.8% (n = 32) in the left eye. There was no significant difference between the groups in terms of CPT change between 0 and 6 months ($p = 0.447$). The changes between the baseline and 1st month and 3rd month (Central Macular Thickness) CMT measurements of the BVZ group cases were found to be statistically significant ($p = 0.045$), but the decrease between the baseline and 6 months was not found clinically significant ($p = 0.233$). The decrease in SMT in the EMSL group continued until the 6th month and the decrease in the baseline was found to be significant ($p = 0.001$). In the subgroup analysis, cases with SMT $<400 \mu\text{m}$ were included, and the response to treatment was better in the EMSL group compared to the BVZ group after the 3rd month in the graph between the two groups, but this difference was not significant ($p = 0.260$). No correlation was found between DM duration, HbA1c, gender, FFA type, and history of previous cataract surgery with the change in CMT ($p = 0.304 / 0.279$, $p = 0.943 / 0.719$, $p = 0.753 / 0.824$, $p = 0.348 / 0.596$; respectively). The change in SMT in the BVZ group was inversely proportional to age ($r = -0.419$ $p = 0.014$). There was no significant difference in both groups in terms of the change in best corrected visual acuity (BCVA) over time ($p = 0.174$). No scar was observed fundoscopically after laser and during follow-up. Intraocular pressure measurements of the cases at the beginning, 1st month, 3rd month and 6th month according to the groups did not show a statistically significant difference ($p = 0.876$).

Conclusions: EMSL therapy is a safe treatment. When combined with BVZ, it did not significantly contribute to a decrease in SMK and an increase in BCVA in the short term. Longer follow-up and studies with more patients can reveal the effectiveness of EMSL.

Keywords: Bevacizumab, Anti-VEGF, Subthreshold micropulse laser, 577nm laser

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetik makula ödeminde (DMÖ) hala standart bir tedavi yoktur ve araştırmalar devam etmektedir. Günümüzde en çok kullanılan tedavi anti-VEGF'ler olsa da, kısa tedavi ve kontrol aralıkları, çok sayıda hastane viziti gerektirmesi ve uygulamanın konforsuzluğu nedeniyle oturmuş bir yöntem olmadığı aşikardır. Lazer ve intravitreal uzun salınımlı kortikosteroidler diğer tedavi seçenekleri olup gerek tek başına gerek birbirleriyle kombine edilerek kullanılabilirler.

Kombine tedaviler daha etkin fonksiyonel kazanç sağlaması, daha az ziyaret gerektirmesi ve hastanın konforunu artırması açısından hala araştırılmakta ve ümit vaat etmektedir. Bu tedavilerde sinerjistik etki; lazer uygulanmış bölgelerde solunum gereksinimlerinin düşmesi ve retina pigment epiteli (RPE) fonksiyonunun modüle olması, VEGF seviyesinin azalması gibi birçok mekanizmanın aynı anda uyarılması ile açıklanabilir.

Ranibizumab, lazer tedavisi ile birlikte değerlendirilen ilk anti-VEGF'tir. READ2 çalışması, iki yıllık takipte konvansiyonel fokal lazer + Ranibizumab kombine tedavisinin görsel sonuçları iyileştirdiğini ve kalıcı veya tekrarlayan DMÖ'yü azalttığını göstermiştir (1). Kombine tedavi alan hastalara Ranibizumab veya Lazer monoterapisine kıyasla daha az sayıda enjeksiyon gerekmiş ve hastalar 18 ay boyunca görme kazanımlarını sürdürmüşlerdir. RESTORE çalışmasında ise konvansiyonel fokal lazer + Ranibizumabın, Ranibizumab monoterapisine üstünlüğü saptanmamış, birbirine yakın etkilerin olduğu görülmüştür (2). Benzer bir çalışma triamnisolon ile de yapılmıştır; pseudofakik DMÖ hastaları haricinde kombine tedavinin anlamlı üstünlüğü saptanmamıştır (3).

Eşik Altı Mikropulse Lazer, konvansiyonel fokal lazer gibi makulada skar bırakmayan yeni bir teknolojidir. 810nm diod (EMDL) ve 577nm sarı (EMSL) olmak üzere iki çeşidi vardır. EMSL ile ilgili çalışmalar 2014 ve sonrasında yapılmaya başlamıştır. Mikropulse lazerin, DMÖ tedavisinde geleneksel fokal lazer fotokoagülasyon gibi skar oluşturmadığı ve santral makula kalınlığını azaltmada en az onun kadar etkili olduğu gösterilmiştir (4,5). Yine geleneksel fokal lazer grubuna göre görme keskinliğinin 1 yıllık takip sonunda eşdeğer veya üstün olduğu bulunmuştur.

Başka bir çalışmada da üç yıllık izlem yapılmış, görsel ve anatomik iyileşmenin sürekliliği gösterilmiştir (6).

Günümüzde gitgide daha çok tercih edilen bir lazer yöntemi olan mikropulse lazeri, direkt olarak anti-VEGF'ler ile karşılaştıran bir çalışma yapılmamıştır. Anti-VEGF'lerle kombine olarak uygulanan bazı çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamız EMSL'yi değerlendirmek amaçlı yapılmıştır. EMSL ile ilgili bu konuda çok az çalışma vardır.

Moisseiev ve arkadaşları 2018 yılında retrospektif bir çalışma yapmışlar ve Ranibizumab tedavisi almaktayken EMSL uygulanan hastaları sadece Ranibizumab alanlarla kıyaslamışlar. Bu çalışmada ortalama enjeksiyon sayısı 12 aylık takipte EMSL grubunda daha düşük bulunmuş ve bunu gösteren ilk çalışma olmuştur (7). Aflibercept ile EMSL kombine tedavisi karşılaştırmasında kombine tedavide Aflibercept monoterapisine kıyasla daha iyi anatomik ve görsel sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca daha az sayıda enjeksiyon gereksinimi olduğu görülmüştür (8).

Bevacizumab (BVZ) ve EMSL ile ilgili tek bir yayın vardır. Akkaya ve arkadaşları retrospektif olarak dizayn ettikleri çalışmada EMSL ve Bevacizumab tedavisini beraber almış grupla yalnızca Bevacizumab grubunu kıyaslamışlar; 12 aylık izlemde hem santral makula kalınlığı hem de intravitreal enjeksiyon sayısında diğer gruba göre azalma tespit etmişlerdir (9). Bu yayında daha önce intravitreal enjeksiyon tedavisi almış hastalar da bulunmaktadır.

Biz çalışmamıza daha önce anti-VEGF tedavi almamış naif DMÖ hastalarımızı dahil ederek BVZ+EMSL tedavisi almış hastalarla sadece BVZ almış hastaları kıyaslamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETES MELLİTUS

Diyabetes Mellitus (DM), dünya çapında önemli bir tıbbi sorundur. Hastalık tipik olarak üretken yaşlarda ortaya çıktığından hem hasta hem de toplumlar üzerinde uzun vadeli etkilere neden olmaktadır. Sedanter yaşam tarzı ve beslenme bozuklukları arttıkça, DM prevalansı da artmakta olduğundan özellikle bizim gibi gelişmekte olan ülkeleri derinden etkilemektedir.

DM aslında bir hastalık spektrumudur; insülinin sekresyonu ve/veya dokulardaki etkisindeki kusurlardan kaynaklanan, kronik hiperglisemi ile karakterize edilen bir grup metabolik hastalığı kapsamaktadır. Amerikan Diyabet Birliği'nin 2019 Kılavuzuna göre (10) DM patogenezi dört mekanizmada açıklanmaktadır:

1. Tip 1 DM (Otoimmün pankreas β -hücre tahribatına bağlıdır, genellikle mutlak insülin eksikliğiyle sonuçlanır.)

2. Tip 2 DM (Periferik insülin direncine sekonder olarak ilerleyici β -hücre kaybı gelişir.)

3. Gestasyonel DM (Gebelikten önce var olmayan, gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde teşhis edilen DM)

4. Diğer nedenlere bağlı özel diyabet türleri;

-Örneğin monogenik diyabet sendromları (Yenidoğan diyabeti ve Gençlerin olgunluk başlangıçlı diyabeti (maturity-onset diabetes of the young – MODY)),

-Ekzokrin pankreas hastalıkları (Kistik fibroz ve pankreatit)

-İlaç veya kimyasal kaynaklı diyabet (glukokortikoid kullanımı)

Bu mekanizmaların sonucunda hastada kronik hiperglisemi gelişir. Kronik hiperglisemi, özellikle gözler, böbrekler, merkezi ve periferik sinir sistemi, kalp ve kan damarları olmak üzere çeşitli organların uzun vadeli hasarı, disfonksiyonu ve yetmezliğine sebep olur.

Belirgin hipergliseminin hasta tarafından algılanan ve spesifik olmayan semptomları poliüri, polidipsi, kilo kaybı, bazen polifaji ve görmede bulanıklıktır. Akut hipergliseminin yaşamı tehdit eden sonuçları, ketoasidoz ve non-ketotik hiperosmolar sendromdur. Kronik hiperglisemi ise potansiyel görme kaybı ile birlikte retinopati; böbrek yetmezliğine yol açabilen nefropati, ayak ülseri ve amputasyon riski

olan periferik nöropati ve gastrointestinal, genitoüriner ve kardiyovasküler semptomlara ve cinsel işlev bozukluğuna neden olan otonom nöropati yapabilmektedir. Ayrıca çocuklarda büyüme bozukluğu gelişebilir, her yaşta enfeksiyona yatkınlık artabilir.

Diyabetli hastalarda aterosklerotik kardiyovasküler, periferik arteriyel ve serebrovasküler hastalıkların insidansı artmıştır. Hipertansiyon ve lipoprotein metabolizması anormallikleri de genellikle diyabetli kişilerde ko-insidans halinde bulunur (10,11).

2.2. DİYABETİK RETİNOPATİ

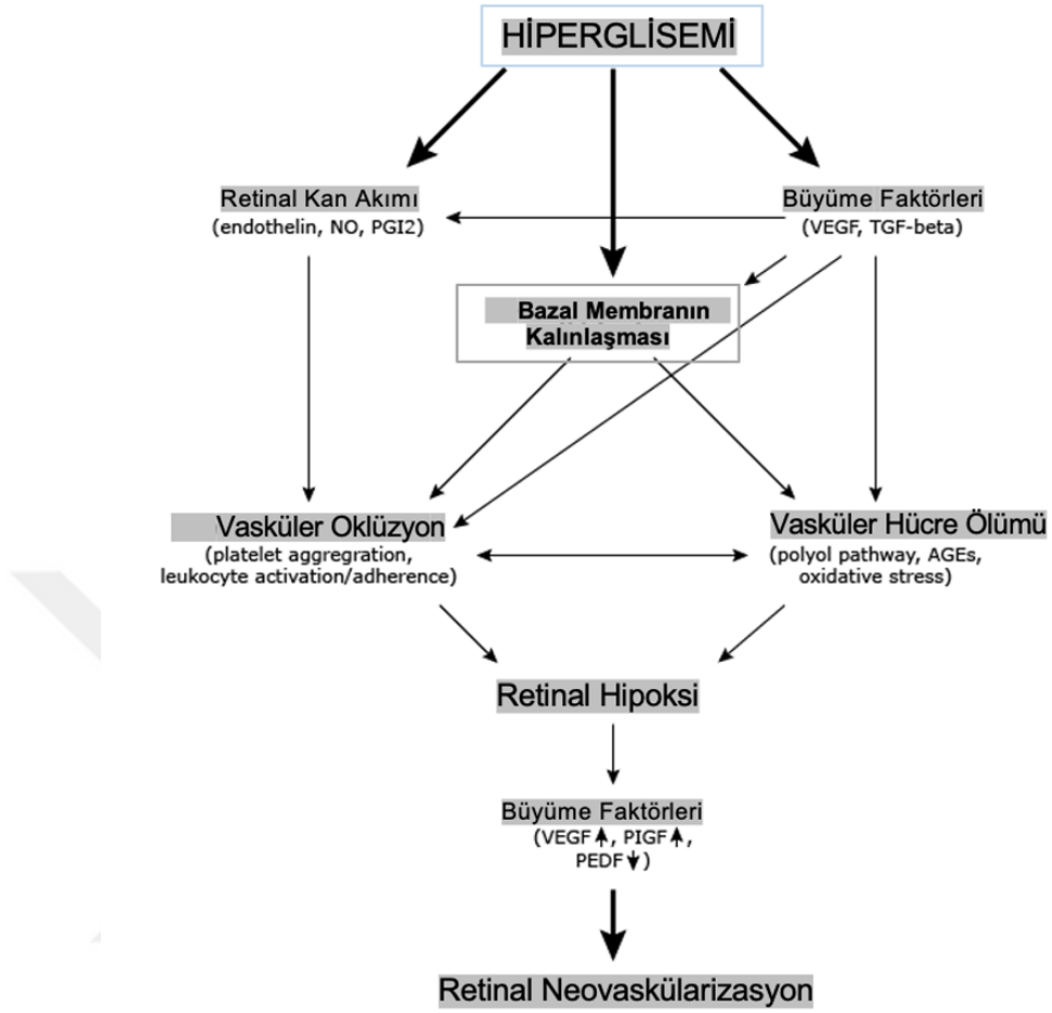
2.2.1 Tanım ve Epidemiyoloji

Diyabete bağlı en sık gözlenen mikrovasküler komplikasyonlardan biri diyabetik retinopatidir (DRP). DM'li bireylerin üçte birinin DRP'ye sahip olduğu tahmin edilmektedir; bunların da üçte birinde görmeyi tehdit edecek boyutlardadır (12).

Gelişmiş ülkelerde 25-74 yaş arası hastalarda görme kaybının birincil nedenidir (13,14). Diyabetli hastalar kornea anormallikleri, iris neovaskülarizasyonu ve glokom, katarakt ve nöropatiler gibi oftalmik komplikasyonlar geliştirebilir. Bununla birlikte, bu komplikasyonların en yaygın ve potansiyel olarak en kör edici olanı diyabetik retinopatidir (15).

2.2.2 Patofizyoloji

DRP'nin gelişimi ve progresyonu, kronik hipergliseminin dokuya zarar veren etkileri sonucu oluşur (16,17). Temel hasar mekanizması retinal damarlarda anormal geçirgenlik artışı, ardından iskemi, oklüzyon ve neovaskülarizasyondur. Progresyonda pek çok sitokin rol oynamakta ve her bir adım diğerlerini etkilemektedir (Şekil 1).



Şekil -1: DRP patogenezinin şematik diyagramı (Cai J, Boulton M.Eye 2002; 16:242)

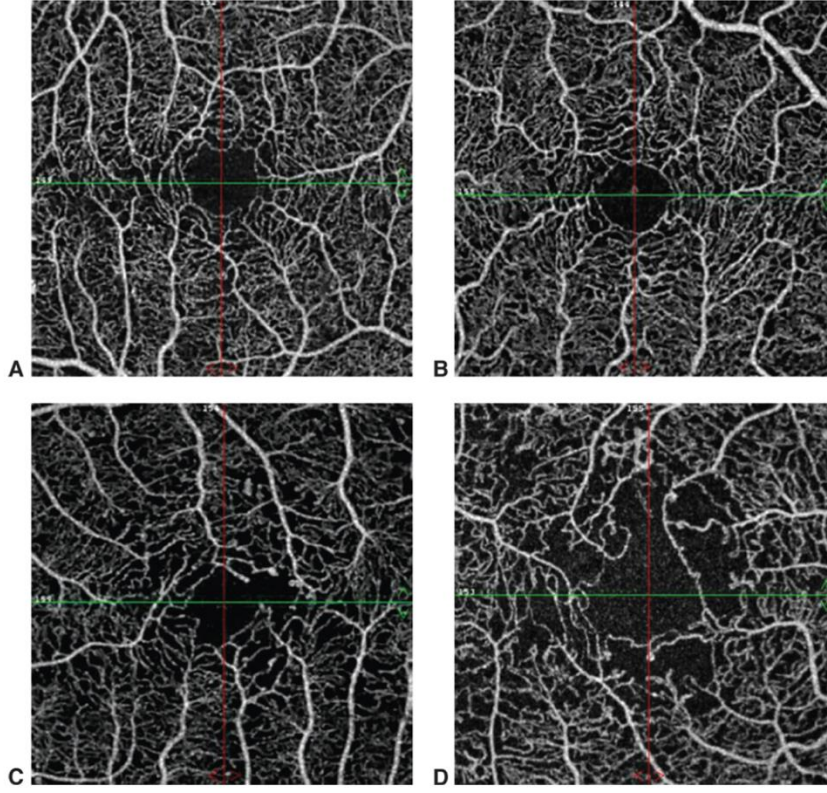
DRP patogenezinde retinal kan akımı regülasyonunun bozulması ilk basamaklardandır. Retinal kan akımı otonom sinir sistemi tarafından düzenlenir ve ortalama arter basıncı yaklaşık yüzde 40 yükselene dek sabit kalır. Akut hiperglisemide dokularda glikoz kullanımını düzenlemek amacıyla aktiflenen bazı yollar (glikasyon, protein kinaz C ve poliol yolları) kronik hiperglisemide sürekli olarak aktif kalır ve bu durum damarlarda oksidatif stres yaratarak otoregülasyon mekanizmasını bozar (18). Böylece vazodilatasyon gelişir, retinal kan akımı artar ve damarlarda gerilim meydana gelir. Bu gerilim vazoaktif maddelerin (Nitrik oksit, endotelin, prostaglandin-I2) üretimine neden olur ve vasküler permeabilite artışıyla beraber sızıntı gelişmeye başlar.

Kronik hipergliseminin diğerk bir etkisi dokuda Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) gibi anjiyogenez faktörlerinin salınımını tetiklemesidir. Bu durum DMÖ gelişiminden ve DRP'nin proliferatif evreye geçmesinden sorumlu tutulmaktadır (19,20).

İnflamasyon, süreci etkileyen diğerk bir önemli bir faktördür. DRP'nin her evresinde kronik bir inflamasyonun olduğu tespit edilmiştir (21). Klinik bulgular gelişmeden önce tespit edilebilen ilk bulgu; lökositlerin vaskülere endotele yapışması ve lökostazdır (22). Lökostaz endotel hasarına ve kan-retina bariyerinin bozulmasına neden olmaktadır (21). Daha sonra retina perisitlerinin kaybı, endotel hücre apoptozu, kapiller bazal membran kalınlaşması ve mikroanevrizmaların oluşumu meydana gelir. Mikroanevrizmalar klinik olarak tespit edilebilen ilk değişikliklerdir (23,24). Bu anatomik değişiklikler ve endotel bütünlüğünün kaybı ile birlikte retinadaki kılcal damarlar ve arteriyollerde mikrotrombozlar oluşur ve retinal iskemi meydana gelir. Sonuç olarak tekrar IGF-1, trombositlerden üretilmiş büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve VEGF gibi anjiyogenetik faktörlerin salınımı artar.

Günümüzde Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OKTA) ile retina vaskülatürünün yüksek çözünürlüklü görüntülenmesi yapılabilmektedir. Klinik olarak hafif diyabetik retinopatili gözlerde bile vasküler yeniden şekillenme alanları tespit edilebilmiştir. Hem süperfisiyal hem de daha derin retina kapiller pleksuslarda kapiller nonperfüzyon ve vasküler kıvrımlılık meydana gelir. Bu değişiklikler DRP progrese oldukça daha da kötüleşir (Resim 1). Retinal iskemi arttıkça anjiyogenetik faktörlerin salınımı artar. Böylece yeni damarların çoğalması fibröz doku proliferasyonuna neden olur. Bu doku arka hyaloidi bir köprü olarak kullanarak kaviteye doğru genişler ve vitreyle beraber kontrakte olur, son evrede de retinal traksiyon ve dekolmanlar gelişir.

Hiperglisemiye biyokimyasal veya fizyolojik yanıtlarda bireyler arası varyasyonlar mevcuttur ve bu sebeple kimi hastalar şiddetli hiperglisemiye rağmen minimal retinopati bulguları gösterirken, kimileri iyi glisemik kontrole rağmen kısa sürede progrese olur. Genetik faktörlerin retinopatinin ciddiyetini etkilediği düşünülmektedir (25).



Resim 1: DRP'li hastalarda OKTA görüntüleri (*Jennifer K. Sun, MD, MPH*)

A) Diyabetik olmayan göz. B) Hafif non-proliferatif DRP'de kapiller pleksusta hafif kıvrımlanma artışı
C) Orta non proliferatif DRP'de kapiller pleksusta kıvrımlanma artışı, foveal avasküler zonda düzensizlik D) Proliferatif diyabetik retinopati (PDR) foveal avasküler zonda düzensizlik ve belirgin iskemi

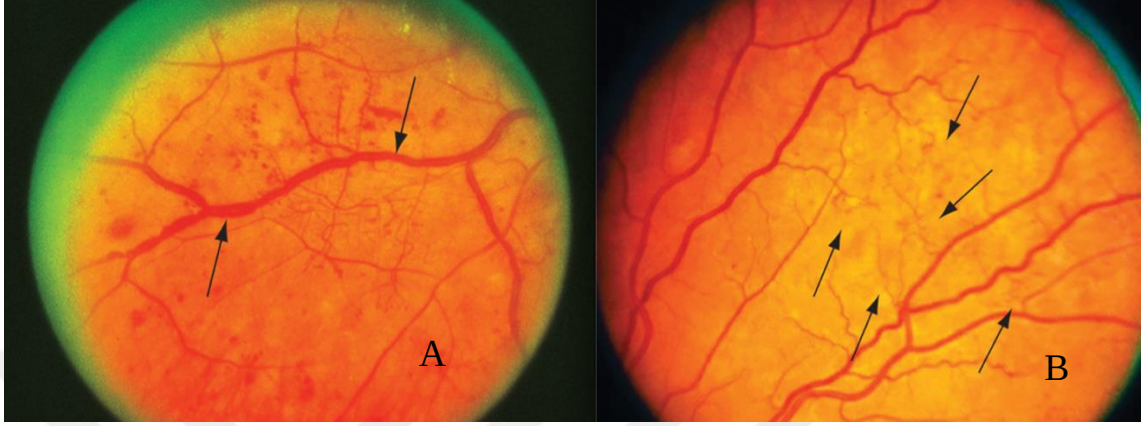
2.2.3 DRP Sınıflandırılması

DRP, klinik bulgulara göre proliferatif ve non-proliferatif olmak üzere ikiye ayrılır.

2.2.3.1 Non Proliferatif DRP

Non Proliferatif DRP'de (NDR) meydana gelen retinal mikrovasküler değişiklikler retina ile sınırlıdır ve iç limitan membranın (ILM) ötesine geçmez. NDR'deki karakteristik bulgular arasında intraretinal kanamalar, mikroanevrizmalar, atılmış pamuk lekeleri, intraretinal mikrovasküler anormallikler (IRMA) ve retinal venlerin genişlemesi- venöz boncuklanma yer alır. (Resim 2) Bu bulguların yoğunluğu proliferatif DRP (PDR)'ye gidiş açısından anlamlı bulunmuştur. Early Treatment

Diabetic Retinopathy - ETDRS çalışmasına göre NDR olguları hafif-orta-şiddetli olmak üzere üç aşamada incelenmektedir (26) (Tablo 1). Şiddetli NPDR'li hastalarının PDR'ye ilerleme oranı 1 yıl içinde %15, 3 yıl içinde %60 olarak bulunmuştur (26,27).



Resim 2A-B: Her iki resimde intraretinal hemorajiler görülmekte (*Fotoğraflar ETDRS çalışmasından*)

A) Venöz genişleme ve boncuklanma B) IRMA

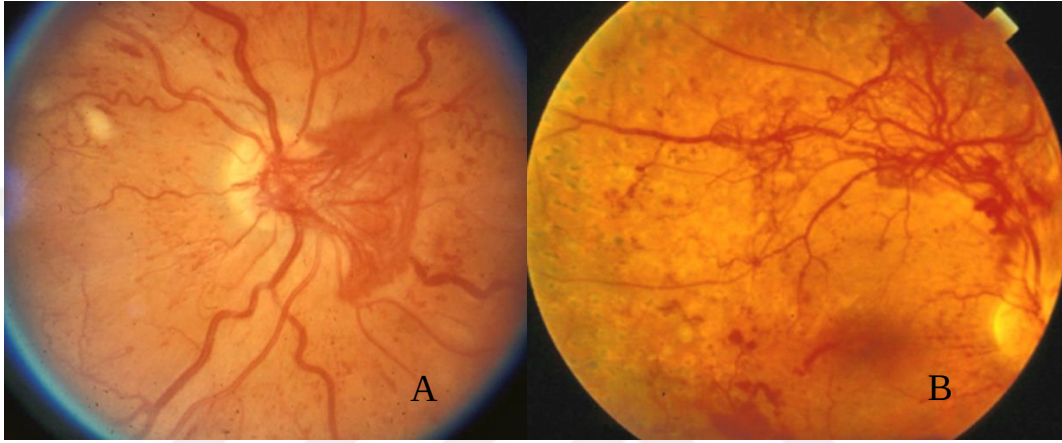
Tablo 1: ETDRS'ye göre NDR sınıflandırması

HAFİF NDR	En az bir mikroanevrizma
ORTA NDR	Kanama ve mikroanevrizma, atılmış pamuk lekesi, venöz boncuklanma ve IRMA (Şiddetli NDR kriterleri karşılanmadan)
ŞİDDETLİ NDR	4-2-1 kuralı 4 Kadranda Hemoraji – mikroanevrizma 2 Kadranda Venöz Boncuklanma 1 Kadranda IRMA

NDR'li hastalarda görme kaybı çoğunlukla vasküler permeabilite artışı ve inflamasyona sekonder makula ödemi ya da kapiller oklüzyon ve maküler iskemi nedeniyle olmaktadır.

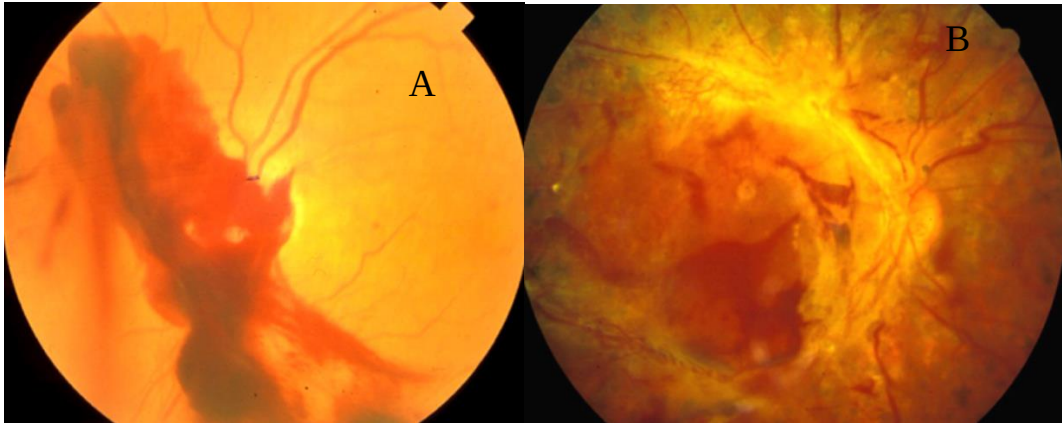
2.2.3.2 Proliferatif DRP

Proliferatif Diyabetik Retinopatinin (PDR) karakteristik özelliği yeni damar oluşumlarının gelişmesidir. Ekstraretinal fibrovasküler proliferasyonlar oluşur ve ILM'nin ötesine uzanır. Bu neovasküler proliferasyonlar, konumuna göre isimlendirilir. Optik disk üzerinde veya içinde ise NVD (neovascularization of the disc), başka bir yerdeyse NVE (Neovascularization elsewhere) olarak isim alır (Resim 3).



Resim 3: Neovaskülasizasyonlar A)NVD B)NVE

PDR'de progresyon ve komplikasyonlar nedeniyle herhangi bir aşamada tedavi gerekebilir. Neovaskülerizasyonlardan hemoraji gelişirse ışık yolu bloke olur ve akut görme kaybı gelişir. VİH sıklıkla resorbe olsa da, kimi zaman bu durum cerrahi müdahale gerektirebilir. Traksiyonel retina dekolmanı (TRD) gelişirse kalıcı görme kaybı gelişebilir (Resim 4). Ayrıca neovasküler glokom oluşumu da PDR'de görme kaybı sebeplerindendir.



Resim 4: İleri Komplikasyonlar A) Vitre İçi Hemoraji. B) Traksiyonel Retina Dekolmanı

İleri komplikasyonlar oluşmadan tedaviye başlamak prognozu daha iyi hale getirebilmiştir. Bundan dolayı yüksek riskli PDR grubu tanımlanmıştır. Aşağıdaki faktörlerin varlığında risk yüksek ve tedavi acildir:

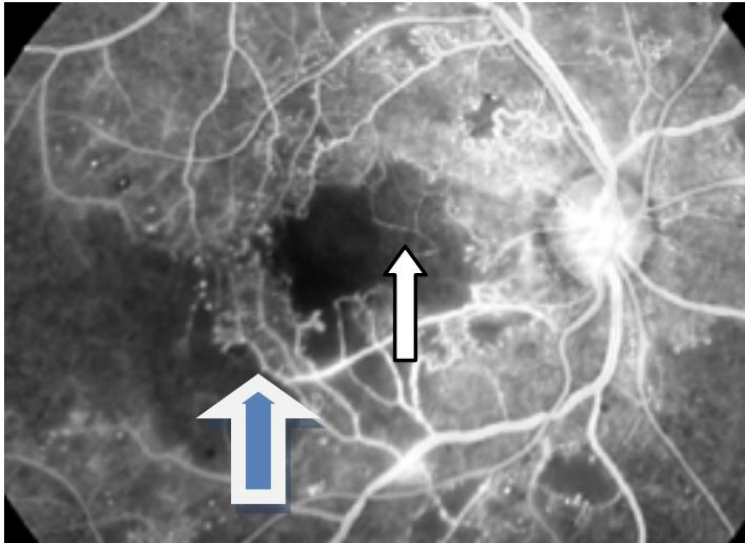
- Vitre içi veya preretinal hemoraji + NVD
- Optik diskin 1/4ünden büyük NVD ± hemoraji
- OD 1/2sinden büyük NVE + hemoraji

PDR tedavisinde klinik tabloya göre anti-VEGF ve steroidler kullanılmakta, resorbe olmayan VİH ve TRD gelişirse pars plana vitrektomi yapılmaktadır.

2.3 DİYABETİK MAKULOPATİ

2.3.1 İskemik Makulopati

Diyabetik iskemik makülopatinin kapiller seviyedeki trombozlar ve tıkanıklıklar nedeniyle meydana geldiği düşünülmektedir. Nöroretinal yapıda da hücrel bir kayıp söz konusudur. Buna sebep olan mekanizma DM patogenezi bölümünde anlatılmıştır. Muayenede belirgin bir bulgu yoktur ve EİDGK seviyesi fundus muayenesiyle uyumsuzdur. İskemi tanısı Fundus Floresein Anjiyografi (FFA) ile konmaktadır. FFA'da foveal avasküler zonda (FAZ) genişleme ve düzensizlik görülmektedir (Resim 5). Optik Koherens Tomografide (OKT) ise retinal katlarda incelleme tespit edilebilir.

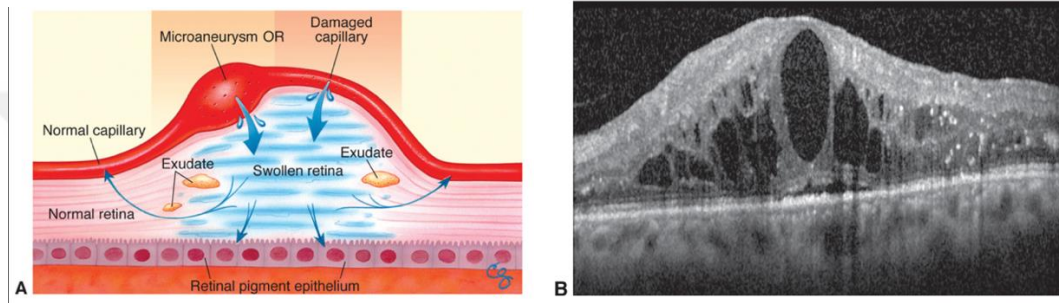


Resim 5: İskemik makülopati Beyaz ok: FAZ'da genişleme Mavi ok: Kapiller non perfüzyon alanları

Diyabetik iskemik makülopati, DRP'nin her evresinde görülebilmekle birlikte, PDR'de daha sık ortaya çıkmaktadır ve prognozu genellikle kötüdür.

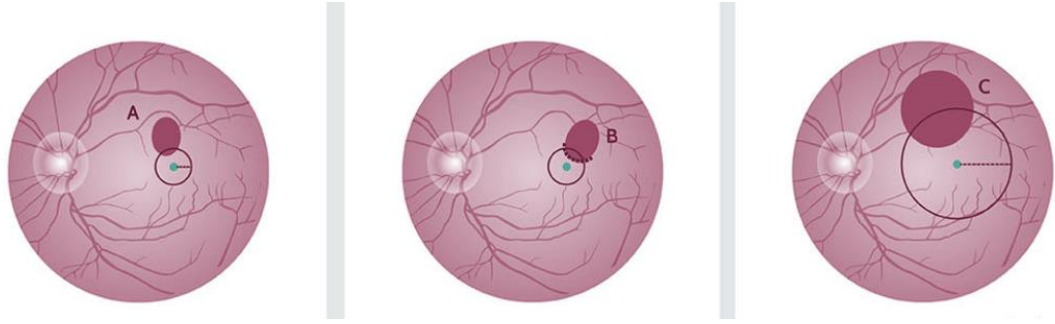
2.3.2 Diyabetik Makula Ödemi

Diyabetik makula ödemi (DMÖ), vasküler geçirgenlik artışı sonrası intraretinal alana sıvı sızması ve bu sıvının retina pigment epitelinin pompa kapasitesini aşması sonucu makulayı tutan kalınlaşmadır (Resim 6). Diyabetin görmeyi tehdit eden bir komplikasyonudur ve DRP'nin herhangi bir aşamasında ortaya çıkabilir.



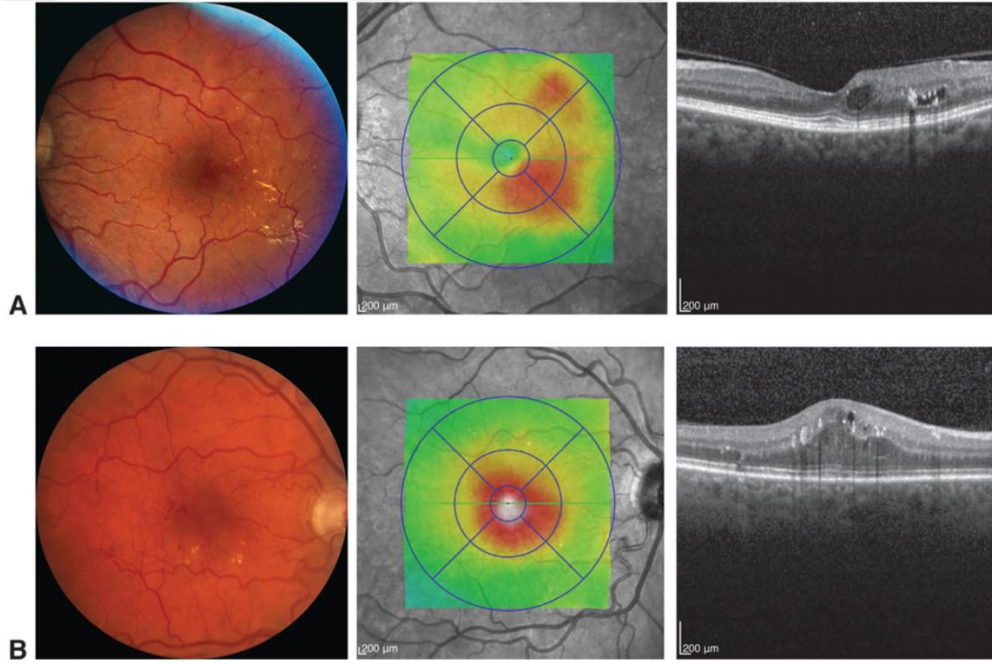
Resim 6: Diyabetik makula ödemi A) Şematik görünüm B) OKT kesiti

Optik Koherens Tomografi (OKT) kullanımı yaygınlaşmadan önce Klinik olarak anlamlı makula ödemi (KAMÖ) tanımı mevcuttu. KAMÖ tanısı fundus muayenesiyle ve ETDRS kriterleri baz alınarak konmaktaydı. Bu kategorizasyon fokal lozer endikasyonu koyabilmek amacıyla yapılmıştır. Bu kriterlere göre KAMÖ 'nün üç kriteri; makula merkezinde ya da 500 mikron çevresinde retina kalınlaşması, makula merkezinde ya da 500 mikron çevresinde, bitişigindeki retinanın kalınlaşmasıyla birlikte olan sert eksudalar, makula merkezinden bir disk çapı uzaklıktaki bir alanda yerleşmiş, bir disk çapı ya da daha büyük retina kalınlaşmasıdır (Resim 7).Günümüzde OKT'nin keşfiyle birlikte makula ödemi santrali "Görmeyi etkileyen-etkilemeyen" şeklinde kategorize edilmeye başlanmıştır. Görmeyi etkilenmesi çoğunlukla santral makulanın etkilenmesine bağlıdır (Resim 8).



Resim 7: Klinik olarak anlamlı makula ödemi

A) Makula merkezinde ya da 500 mikron çevresinde retina kalınlaşması. B) Makula merkezinde ya da 500 mikron çevresinde, bitişigindeki retinanın kalınlaşmasıyla birlikte olan sert eksudalar. C) Herhangi bir bölümü, makula merkezinden bir disk çapı uzaklıktaki bir alanda yerleşmiş, bir disk çapı ya da daha büyük retina kalınlaşması



Resim 8. DMÖ OKT bulguları Jennifer K. Sun, MD MPH

A) Santral tutulumlu olmayan DMÖ B) Santral tutulumlu DMÖ

Santral tutulum günümüzde tedavi veya takip kararı almada önemli hale gelmiştir. En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği (EİDGK) 20/25 ve üzeri olan olgularda sadece gözlem-fokal lazer-intravitreal Aflibercept uygulanarak takip edilen üç grup arasında iki yıllık takipte klinik olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (28). Bu grup takip edilebilmektedir. EİDGK 20/25 altında olan olgular için çoğunlukla tedavi önerilmektedir.

2.4 TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

DM’de DRP gelişimini ve progresyonunu önlemek için hastalar endokrin kliniğince sıkı takip edilmeli, rutin olarak oftalmolojik muayeneleri yapılmalıdır. Takip ve tedavi çoğunlukla kişiselleştirilmiş olmakla birlikte Amerikan Akademi Oftalmoloji tarafından oluşturulan tedavi tablosu yol gösterici olabilir (Tablo 2).

Tablo 2. DRP Tedavi Önerileri

Retinopatinin derecesi	Makula Ödemi Varlığı	Takip Aralığı (Ay)	Panretinal Fotokoagülasyon	FOKAL LAZER	Intravitreal Anti-VEGF Tedavisi
Normal veya minimum NPDR	YOK	12	Hayır	Hayır	Hayır
Hafif NPDR	YOK	12	Hayır	Hayır	Hayır
	MÖ	4-6	Hayır	Hayır	Hayır
	KAMÖ	1	Hayır	Bazı durumlarda	Bazı durumlarda
Orta NPDR	YOK	6-12	Hayır	Hayır	Hayır
	MÖ	3-6	Hayır	Hayır	Hayır
	KAMÖ	1	Hayır	Bazı durumlarda	Bazı durumlarda
Şiddetli NPDR	YOK	4	Bazı durumlarda	Hayır	Hayır
	MÖ	2- 4	Bazı durumlarda	Hayır	Hayır
	KAMÖ	1	Bazı durumlarda	Bazı durumlarda	Bazı durumlarda
Yüksek Riskli Olmayan PDR	YOK	4	Bazı durumlarda	Hayır	Hayır
	MÖ	4	Bazı durumlarda	Hayır	Hayır
	KAMÖ	1	Bazı durumlarda	Bazı durumlarda	Bazı durumlarda
Yüksek Riskli PDR	YOK	4	Önerilen	Hayır	Bazı durumlarda
	MÖ	4	Önerilen	Bazı durumlarda	Genellikle
	KAMÖ	1	Önerilen	Bazı durumlarda	Genellikle

DMÖ’de tedavi hastanın kliniğine göre monoterapi veya kombine olmak üzere; intravitreal Anti-VEGF ajanlar, intravitreal uzun salınımlı steroidler, konvansiyonel ve eşik altı lazer, arayüz hastalıkları gelişirse pars plana vitrektomidir.

2.4.1 Sistemik Hastalığın Kontrolü

2.4.1.1 Hipergliseminin Kontrolü: Diyabetik retinopatinin önlenmesinde en önemli faktör iyi glisemik kontroldür. Günümüzde en sık başvuru alan yöntem hastaların serum Glikolize Hemoglobin (HbA1c) düzeyleriyle takip edilmesidir. Bu konuda pek çok çalışma mevcuttur. HbA1c düzeyinin % 6-7 aralığında tutulması, progresyonunu önemli ölçüde azaltmaktadır (29,30). Yüksek olan HbA1c değerleri düşürüldüğünde de yine DRP oluşum oranı ve progresyonunun azaldığı gösterilmiştir (31,32). HbA1c'de yüzde 1'lik bir azalmanın, DRP insidansını ve progresyonunu %15-35 arasında azalttığı çalışmalarda gösterilmiştir (16,17,33).

2.4.1.2 Kan Basıncı Regülasyonu: Kan basıncının iyi regülasyonu DRP insidansını azaltır (34,35). Ayrıca DRP progresyonunu yavaşlattığı ve vitre içi hemoraji riskini de azalttığı gösterilmiştir (34,36). Hedef kan basıncı Amerikan Diyabet Derneği tarafından sistolik <140mmHg diyastolik <90mmHg olarak gösterilmiştir.

2.4.1.3 Lipid düşürücü tedavi: DRP'nin önlenmesinde hipolipidemik ilaçların faydası gösterilememiştir (37–39). Ancak retrospektif olarak bakıldığında statinlerin DMÖ gelişme riskini azalttığı ortaya konmuştur (37). Fenofibrat ile kan trigliserid seviyesinin düşürülmesi de yararlı bulunmuştur (40–42).

2.4.1.4 Yaşam Tarzı Değişiklikleri: DRP insidansını ve progresyonunu azaltabilecek yaşam tarzı değişikliklerinin başında düzenli egzersiz ve fiziksel aktivite yer almaktadır (43,44). Obstrüktif Uyku Apne Sendromu olan hastalar tespit edilmeli ve tedavi uygulanmalıdır. Bu hastalığın DRP ile bağlantısı tespit edildiğinden, tedavi DRP riskini azaltacaktır (45).

2.4.2. Anti-VEGF tedavi

İntravitreal Anti-VEGF tedavisi günümüzde diyabetik makula ödeminde primer tedavidir. VEGF, 1980'lerde tanımlanmış ve 7 alt tipi (VEGF-A, VEGF-B,

VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, Plasental büyüme faktörü, VEGF-F) olduğu belirtilmiştir. Bu alt gruplardan VEGF-A anjiyogenezde ve vasküler geçirgenlikte büyük rol oynamaktadır (2). VEGF-A döngüsünü değişik basamaklarda bloke eden farmakolojik ajanlar geliştirilmiştir. Hücre dışı VEGF-A inhibisyonu yapan Bevacizumab, Ranibizumab, Pegaptanib ve Aflibercept DMÖ’de etkinliği gösterilen ilaçlardır (46,47). Günümüzde FDA onaylı Ranibizumab ve Aflibercept ve endikasyon-dışı (off-label) olarak Bevacizumab yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu üç ajanın da tek başına fokal lazer fotokoagülasyona üstünlüğü gösterilmiştir (47). Başlangıç görme keskinliği 20/50 ve üzeri hastalarda etkinlikleri birbirine yakın bulunmuştur (48). Ancak daha düşük vizyonlarda Aflibercept’in daha fazla harf kazanımı sağladığı, diğer iki ajanın eşit düzeyde etki ettiği görülmüştür. Yıllık enjeksiyon sayıları arasında fark görülmemiştir (48). Anti-VEGF etkili bir tedavi olmakla birlikte DMÖ hastalarına tedavi süresi boyunca çok sayıda enjeksiyon yapılması gerekebilir; bu durum hasta açısından çok konforlu olmadığı gibi, endoftalmi riskini de beraberinde getirmektedir.

2.4.2.1 Ranibizumab: Ranibizumab, rekombinant DNA teknolojisiyle üretilmiş olup, human monoklonal VEGF antikorudur. VEGF-A’nın tüm izoformlarını inaktive edebilmektedir. İntravitreal tedavide FDA onayı alan ilk anti-VEGF’tir. RESOLVE çalışmasına göre 1 yılın sonunda EİDGK’de 10.3 harf artışı tespit edilmiştir, hem etkinlik hem güvenlik açısından yeterli bulunmuştur (49). Başka bir çalışmada ranibizumab, DMÖ olan 10 gözün 5’ine 0.3 mg, 5’ine 0.5 mg şeklinde üç doz şeklinde uygulanmıştır. Olgularda herhangi bir yan etki görülmemiştir. 3. ayda 4 gözde ≥ 15 harf, 5 gözde ≥ 10 harf, 8 gözde ise 8 gözde ise ≥ 1 harf kazanımı görülmüştür. SRK’daki azalma düşük doz alan grupta 45.3 ± 196.3 μm iken yüksek doz alan grupta 197.8 ± 85.9 μm düzeyinde olmuştur. Bu çalışma ile ranibizumab tedavisinin iyi tolere edildiği, EİDGK düzelmesinde ve Santral maküler kalınlığın (SMK) azalmasında etkin olduğu görülmüştür (50).

2.4.2.2 Bevacizumab: Bevacizumab insan monoklonal antikorudur olup VEGF-A’nın tüm izoformlarına etkilidir. Genel olarak kullanılan dozu enjeksiyon başına 1.25 mg’dır. Yapılan çeşitli çalışmalarda bevacizumab; DMÖ’de, santral retinal ven

tıkanıklığında, PDR'ye bağılı neovasküler oluşumlarda ve yaşa bağılı makula dejenerasyonuna sekonder gelişen koroid neovasküler membran tedavisinde etkili bulunmuştur (51,52). DMÖ'de lazerle kıyaslanarak etkinliğı ayrıca BOLT ve DRCR çalışmalarıyla gösterilmiştir (53,54). Başka bir çalışmada persistan DMÖ olan 51 göze 1.25 mg bevacizumab uygulanmış ve SMK değerlerinde anlamlı azalma saptanmıştır. Ayrıca 12 haftalık izlemde EİDGK en az 3 sıralık artış tespit edilmiştir (55). Günümüzde Bevacizumab endikasyon dışı olmakla birlikte hem etkin bir tedavi olması hem de maliyet avantajı nedeniyle sıkça kullanılmaktadır.

2.4.2.3 Aflibercept: Aflibercept tüm VEGF-A izoformları, VEGF-B'yi ve bunlara ek olarak anjiyogeneizde etkinliğı gösterilen plasental büyüme faktörünü yüksek afinite ile bağlanarak inhibe eder. Diyabetik retinopatinin tüm evreleri için FDA onayı almıştır. İlk çalışma 2013'te DMÖ'sü olan hastalara uygulanarak yapılmış ve SMK'da anlamlı düşüş görülmüştür (56). Ardından ranibizumab ve bevacizumaba dirençli olgularda etkin olduğu gösterilmiştir (57). PANORAMA çalışmasında hastalarda ETDRS ciddiye skalasına göre DRP bulgularında anlamlı miktarda gerileme tespit edilmiştir.

2.4.3. Kortikosteroidler

DMÖ patogeneğinde inflamatuvar mediatörlerin rol oynadığından önceki başlıklarda bahsetmiştik. Kortikosteroidler fosfolipaz A2 yolunu, lökosit kemotaksisini ve matrix metalloproteinazları inhide ederek inflamasyonu baskırlar (58). Bu sayede özellikle anti-VEGF'e yanıtsız vakalarda tedavi alternatif olabilirler. Ancak bu konuda daha büyük klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca kardiyovasküler riski yüksek olan hastalarda anti-VEGF'ler yerine tercih edilebilirler. Ancak kortikosteroide yanıt genellikle geçici olmaktadır. Ayrıca glokoma yatkınlık, katarakt oluşumunu hızlandırma gibi yan etkilerinden dolayı kullanımı sınırlıdır. Ayrıca anti-VEGF'lerle kombine edildiğinde enjeksiyon sayısını azaltmadıkları gösterilmiş (59).

2.4.3.1. Triamsinolon Asetonid: Peribulber, subtenon ve intravitreal olarak DMÖ tedavisinde kullanılmaktadır. DMÖ'de morfolojik ve fonksiyonel iyileşmeye

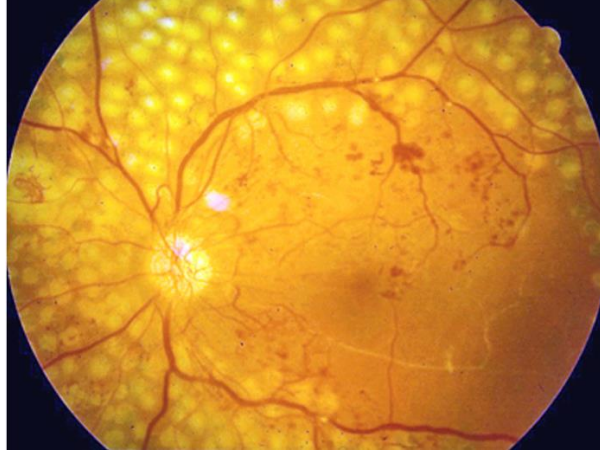
katkısı olduğu gösterilmiştir (60). Ancak katarakt, artmış göz içi basıncı ve endoftalmi riski diğer tedavilere göre yüksektir (61).

2.4.3.2. Deksametazon: Triamsinolona göre daha etkili ve retinal toksisitesi daha düşüktür. İntravitreal uygulama 20 Gauge transskleral enjeksiyonla yapılır. İlaç sabit salınımlı olarak etkisini göstermektedir. Bu da yan etkinin diğer preparatlara göre daha düşük olmasına neden olur. Etki ilk 2 ayda daha fazladır ancak 6 aya kadar etkili olduğu gösterilmiştir. MEAD faz 3 çalışmalarında plaseboya göre EİDGK’de 15 harf fazla kazanım gösterilmiştir. Etkinlik ve güvenilirlik yeterli bulunmuştur (62).

2.4.3.3. Fluosinolon Asetonid: FAME çalışma grubu, fluosinolon asetonidin intravitreal uzun süreli kullanımını değerlendirmiş ve plaseboya göre anlamlı oranda EİDGK artışı görülmüştür. Aynı çalışmada hastaların uzun vadede glokom ameliyatı olma oranı da Fluosinolon grubunda yüksek çıkmıştır (63). Fluosinolonun da sabit salınımlı implantı mevcuttur ve etkinliğinin 3 yıl kadar sürebildiği gösterilmiştir (64).

2.4.4. Lazer

2.4.4.1 Panretinal fotokoagülasyon: PDR tedavisinde konvansiyonel argon lazerle uygulanan panretinal fotokoagülasyon (PRP), retina pigment epitelini hedef almaktadır. Makula haricinde tüm retinaya lazer uygulanmaktadır (Resim 9). Diyabetik retinopati çalışmasında 1758 hastanın bir gözüne PRP uygulanmış diğer gözü kontrol grubu olmuş ve hastalar 6 yıl takip edilmiştir. Kıyaslama yapıldığında PRP’li gözde ciddi görme kaybının %50 azaldığı tespit edilmiştir (65). Ayrıca tedavi edilen gözlerde neovaskülarizasyonların gerilediği ve DRP derecesinde azalma olduğu görülmüştür. Diğer bir gözlemsel çalışmada hastaların PRP tedavisine 12 haftada başarılı yanıt verdiği gözlenmiştir (66). Hastaların HbA1c değeri düştükçe başarı oranı artmaktadır (66).



Resim 9: PRP uygulanmış göz

2.4.4.1. Fokal lazer fotokoagülasyon : Fokal lazer fotokoagülasyon, DMÖ için günümüzde hala sık kullanılan bir tedavidir (67). Özellikle takiplerine düzenli gelemeyecek ve uyumu düşük hastalarda primer tedavi olarak kullanılabilen, anti-VEGF tedavisine yanıt vermeyen hastalarda kurtarma tedavisi olabilmektedir.

Fokal lazer fotokoagülasyon doğrudan mikroanevrizmalar üzerine ve sert eksüdaların halkalarının merkezindeki mikrovasküler lezyonlara uygulanabilir. Foveadan en az 500 mikron uzağa yapılması tercih edilmektedir (Resim 10). Fokal lazerin mekanizması mikroanevrizmaları koagüle ederek sızıntıyı önlemek, ayrıca lokal RPE hasarı yaratarak bunun çevresindeki RPE hücrelerini aktive etmektir.



Resim 10: Fokal lazer fotokoagülasyon (Lazer spotlarının belirginleşmesi için renklerle oynandı)

Fokal koagülasyon tedavisi ağrısızdır ve topikal anestezi altında 10 dakikadan kısa sürer. Ödemde azalma birkaç haftadan birkaç aya kadar sürebilir. Tedavi edilmemiş DMÖ olgularıyla karşılaştırıldığında oldukça etkilidir (55). Lazer tedavisi tekrarlanabilir. Ancak zamanla daha da belirginleşebilen ve genişleyebilen lazer skarları, parasantral skotomlar, yanlılıkla foveaya lazer uygulama gibi komplikasyonlar tedavide sınırlayıcıdır.

Eşik altı lazer teknolojisi skar bırakmayan yeni bir lazer çeşididir ve skara bağlı komplikasyonları azaltma potansiyeli sunar. Bununla birlikte, eşik altı lazerin geleneksel fokal lazer fotokoagülasyona üstünlüğü konusunda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. (Bkz: 2.5 Retinal lazer uygulamaları ve eşik altı lazer)

2.4.5. Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi NDR'de arayüz patolojileri oluşursa veya PDR'de hemoraji, traksiyon gibi komplikasyonlar gelişirse uygulanmaktadır. Uzun süreli vitre içi kanama (arka kutbun durumunun görüntülenmesinin çok zor olduğu durumlarda), traksiyonel retina dekolmanı ve kombine traksiyonel ve yırtıklı retina dekolmanı vakalarında vitrektomi gerekli olabilir. Cerrahinin amacı, VİH'i temizleyerek arka kutbun değerlendirilmesine ve olası tedavisine izin vermek, retinayı çeken traksiyonel kuvvetleri serbestleştirmek ve varsa retina dekolmanını onarmaktır. Ayrıca aynı seansta endo lazer fotokoagülasyon yapılarak yeni komplikasyonların önüne geçilebilir. Diyabetik Retinopati Vitrektomi Çalışması'na göre vitrektomi, 6 ay içinde kendiliğinden düzelmeyen VİH vakaları için tavsiye edilir (68). DM-1 hastalarında daha erken vitrektomi (ortalama 4 ay), daha iyi görsel sonuçlar doğurmaktadır (68). Cerrahi ertelenirse, arka segmentin durumu maküla dekolmanı açısından ultrason ile izlenmelidir.

Diyabetik makula ödemiyle koincidans halinde epiretinal membran oluşumu varsa veya DMÖ ile birlikte maküler traksiyonlar mevcutsa vitrektomi gündeme gelebilir. Bu durumda vitrektomiyle birlikte epiretinal membran ve internal limitan membran soyulması işlemleri uygulanabilir.

2.5 RETİNAL LAZER UYGULAMALARI ve EŞİK ALTI LAZER

Lazer sözcüğü (LASER=light amplification by stimulated emission of radiation) “Uyarılmış ışınım yayınımlı ile ışığın yoğunlaştırılması” söz öbeğinin İngilizce olarak akronimidir. İlk kez 1917 yılında Einstein tarafından teorik olarak tanımlanan lazer, Townes ve Schawlow tarafından pratiğe dökülmüştür (69). Retinal fotokoagülasyon 1940’larda tanımlanmış ancak ilk kez 1960’ta Theodor Maiman tarafından kullanılmıştır. Retinaya ilk uygulanan Ruby Kristal lazerdi. Ardından 1968’de Argon Yeşil Lazer ve 1972’de Kripton Kırmızı lazer üretildi. O günden beri sarı, yeşil ve diod lazerler de geliştirildi ve kullanıma girdi.

Lazerin çalışma prensibinde bir aktif medium, bir boşluk ve bir uyarıcı bulunur. Uyarıcı mediumu uyararak fotonların oluşmasını sağlar. Bu fotonlar karşılıklı iki ayna arasında yansidikça daha çok elektronun uyarılmasını sağlar böylece ışınlar amplifiye olur. Bu ışınların bir kısmı kısmi yansıtıcı aynadaki boşluktan dışarıya çıkar. Böylece aynı dalga boyunda, aynı frekansta, paralel bir ışın demeti oluşur. Bu ışın demeti dokuda fotokimyasal, fototermal, fotomekanik etkiler oluşturabilmektedir. Retinal lazer uygulamaları 1961’den bu yana DMÖ, Santral seröz koryoretinopati, ven oklüzyonları ve diğer vaskülopatiler, retina yırtıkları ve PDR tedavisi için kullanılmaktadır.

Lazer enerjisi RPE, koroiddeki melanin ve kandaki hemoglobin tarafından emilmektedir. Lazer ışınının dalga boyu da bu noktada önemlidir. Retinaya yalnızca 400-1064 nm dalga boyları ulaşabilir. Ksantofil pigmentler 420-500 nm dalga boyunu, RPE ve koroiddeki melanin 400-1000nm’yi, vasküler yapılardaki hemoglobin de 450-550nm’yi emebilmektedir. Yapılan çalışmalara göre 577nm sarı lazer yüksek oksihemoglobin/melanin emilim oranı, yüksek dalga boyu, daha az saçılım gibi özellikleriyle vasküler yapılara en etkili lazerdir (70). Ayrıca ksantofil pigmentler tarafından emilimi çok düşük olduğundan makulada güvenlidir.

Retina fotokoagülasyonunda lazer çoğunlukla fototermal etkilerinden yararlanmak amaçlı kullanılmıştır DMÖ ve PDR mekanizmasında rol oynayan iskemi ve inflamasyon, hipoperfüze alanlardaki fotoreseptörler tarafından stimüle edilen VEGF ve diğer vazoaktif anjiyogenetik faktörlere bağlıdır. RPE tarafından salınan

Pigment Epitel Kaynaklı Faktör (PEDF) anti anjiyojenik etkiler göstererek bu mekanizmayı tersine çevirmeye çalışır.

Geleneksel lazer tedavisinde asıl amaç hipoperfüze alanlardaki fotoreseptörleri yıkıma uğratarak VEGF düzeyini azaltmak, ayrıca hasarlanan bölgenin çevresindeki RPE'lerin aktive olmasını sağlamaktır. Ancak bu tedavi iyileşme sonrası retinada skar bırakır (71,72). Bu skarlar büyüyerek geniş retinal atrofi alanları oluşturabilir, skotoma sebep olabilir, subretinal fibrozis, koroid neovaskülarizasyonu gibi komplikasyonlarla sonuçlanabilir (72).

Lazer fotokoagülasyon tedavisi uzun yıllar DMÖ'de primer tedavi olarak kullanılmıştır. Diabetik Retinopatide Erken Tedavi Çalışması (The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study- ETDRS) klinik olarak anlamlı makula ödeminde lazer fotokoagülasyon tedavisinin görme kaybı insidanında en az %50 azalma sağladığını göstermiştir (26). Ancak hem lazer tedavisi sonrası skarlaşmanın getirdiği yan etkiler hem de anti-VEGF'lerin keşfedilmesiyle lazer tedavisinde yeni arayışlara gidilmek durumunda kalınmıştır. Böylece retinal hasarı en aza indirmeyi ve fotokoagülasyon yerine fotostimülasyon yaparak RPE'yi uyarmayı hedefleyen "Eşik Altı" lazer uygulamaları gündeme gelmiştir. Eşik altı lazerde amaç, hafif termal stres yaratarak RPE'nin terapötik kaskadını tetiklemektir. Böylece VEGF seviyesi azalır, protektif sitokinler salgılanır ve ısı şok proteinleri (Heat Shock Protein- HSP) aktive olur (73). Burada en önemli nokta termal stresi geri dönüşsüz termal hasar seviyesinin altında tutmaktır (5).

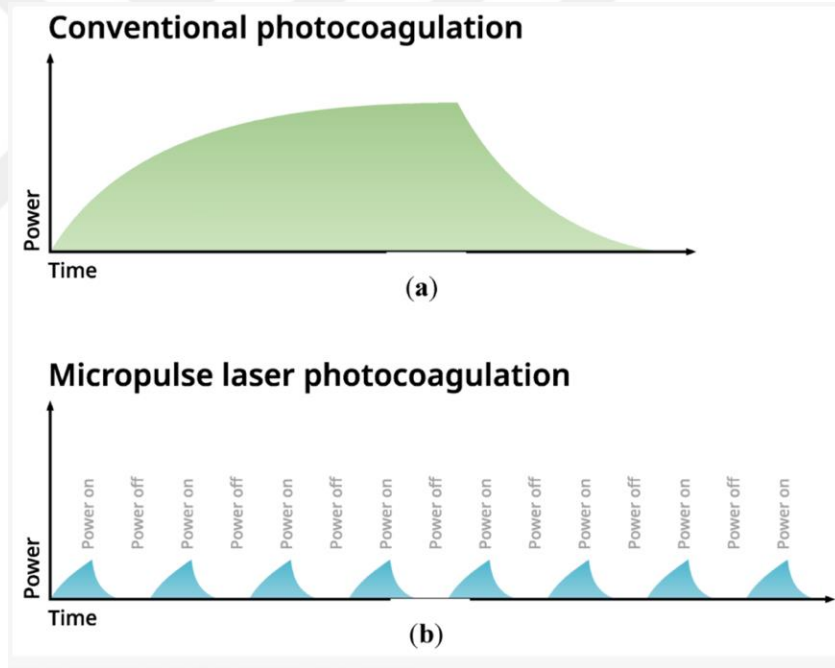
Dokudaki ısı oluşumu; maruz kalma süresi, güç, dalga boyu ve tedavi edilen dokunun optik absorpsiyon ve saçılma özellikleri gibi çeşitli lazer parametreleri tarafından belirlenir. Günümüzde eşik altı olarak uygulanabilen lazer teknolojileri Mikropulse, Selektif Retinal Terapi ve Devamlı Uç Noktalı (Pascal EndPoint) olmak üzere üç çeşittir.

2.5.1. Mikropulse Lazer

Mikropulse lazer (MPL) sistemi ışını kontinü olarak vermez. Dokunun bir sonraki atımdan önce soğuması ve RPE'nin taban sıcaklığa dönmesini sağlayan "off" yani kapalı zaman aralıkları vardır (Resim 11). Lazer tedavisi boyunca ortalama 100-300 milisaniye on / 1700-1900 milisaniye off şeklinde tedavi uygulanmış olur. Buna "Görev Döngüsü" (Orijinal adıyla Duty Cycle) denir. Örneğin %5 görev döngüsünde

lazer 100ms ON -1900ms OFF şeklinde atım yapar. %15 görev döngüsünde ise 300-1700 şeklindedir. Bu aralıklı atım sayesinde doku hasarı, koagülasyon ve nekroz önlenabilir (74,75). Genellikle periferik retina atım yapılır ve görülebilir yanık oluşturan gücün yarısına düşülerek makulaya bu şekilde tedavi uygulanır. Bu tedavide uygulama esnasında makulada görülebilir lazer yanığı oluşmadığından yetersiz tedavi ihtimali olabilmektedir.

MPL’de termal hasar oluşmadığı için spotlar arasında boşluk bırakılmasına gerek yoktur. Böylece daha geniş bir alan tedavi edilebilmiş olur. ETDRS’de spot büyüklüğü 50-100 mikron olarak önerilirken MPL’de 100-200 arası tercih edilmektedir. Tedavi tek tek atımla yapılabilir ancak cerrahın koordinasyonu açısından genellikle patern daha iyi bir tercih olmaktadır. Patern uygulama makuler paternle sektöryel olarak yapılabileceği gibi, kare paternle de uygulanabilir.



Resim 11. Mikropulse Lazerin Atım Prensibi

Lazer uygularken her bir mikropuls paketinin toplam etki süresi maruziyet süresi olarak tanımlanır. Örneğin; %15 görev döngüsü kullanıldığında 200ms maruziyet süresi içinde 100 adet 2ms’lik (0.3ms açık/1.7ms kapalı) mikropulse paketi mevcuttur. Lazer gücü (Power) her hastanın bireysel termal eşik değerine göre seçilir. Tedavi alanının komşuluğuna bir atım yapılır belli belirsiz görülebilen lazer yanığı

oluştuktan sonra, bu güç seviyesi %50 düşürülerek makulaya tedavi uygulanır. Tedavi süresince gözle görülür yanık oluşmamalıdır. Oluşursa güç %20 daha azaltılmalıdır.

Günümüzde eşik altı MPL olarak kullanılan lazerler Eşik Altı Mikropulse 810 nm Diod Laser (EMDL) ve Eşik Altı Mikropulse 577 nm Sarı Lazer (EMSL)'dir. EMSL yeni bir teknoloji olup 577nm sarı ışığın makuladaki ksantofil pigmentlerince emilimi çok düşük olduğundan makulada güvenlidir. Ayrıca oksihemoglobin ve melanin tarafından iyi emildiğinden ve saçılım oranı düşük olduğundan düşük güçlerde bile etkilidir (70).

2.5.2. Selektif Retinal Terapi

Selektif retinal terapide lazerin hedefi direkt olarak RPE hücreleridir. Bunun için çok kısa süreli ama yüksek güçte lazer uygulanır. Atım süresi kısa olduğu için fotoreseptörler ve koroid etkilenmez ancak melanozom açısından zengin olan RPE hücreleri vaporize olur. Ardından çevredeki RPE hücreleri bu alana doğru göç eder veya proliferer olur. Bu esnada salgılanan faktörler de bölgedeki metabolizma ve kan akımı tekrardan düzenlemiş olur.

2.5.3. Pattern Tarama Uç Nokta Lazer (Pascal EndPoint Management)

Bu lazerde Arrhenius integralinden üretilen matematiksel bir formül kullanılır. Dokuda minimal görülebilir bir yanık izi oluşturan gücün yaklaşık %30'u ile ve patern biçiminde, yani aynı anda birçok noktaya uygulanacak şekilde uygulanabilen bir sistemdir. Paternin uç noktası minimal görülebilir şekilde olup iç kısımda makulaya daha az ancak yeterli miktarda güç verilir. Amaçlanan şey yetersiz tedavinin önüne geçmektir (Resim 12). Burada lazer dokuya sürekli olarak ancak düşük güçte verilmiş olur. Pattern uç nokta lazer sistemiyle hücrelerde hücre içi denatürasyon oluşur ancak hücreyi ölüme götürmez.



Resim 12. Pascal EndPoint Management

Eşik altı lazer tedavileri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Etkinliklerini gösteren yayınlar mevcut olmakla birlikte sayıca az ve yeni çalışmalardır. Daha pek çok konuda soru işaretlerinin giderilmesi gereklilik arz eder.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, T.C. Sağlık Bakanlığı Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde, T.C. Sağlık Bakanlığı Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınarak ve Helsinki Bildirgesi standartlarına uygun olarak gerçekleştirildi.

Çalışma retrospektif gözlemsel bir çalışma olarak tasarlandı. 01.01.2018-01.08.2020 tarihleri arasında S.B.Ü. İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi'ne başvuran; DMÖ tanısı konarak intravitreal BVZ veya BVZ + EMSL tedavisi alan hastaların dosyaları incelendi. 18 yaş altı olan hastalar, DMÖ nedeniyle önceden intravitreal enjeksiyon yapılmış hastalar, makulasında skar, epiretinal membran, vitreomaküler traksiyon tespit edilen hastalar, ağır glokom ve dejeneratif retinal hastalığı olan hastalar, son 4 ay içinde retinal lazer tedavisi uygulanmış hastalar çalışmaya dahil edilmedi. 18-65 yaş arası, çalışmaya dahil olduğu güne kadar hiç intravitreal enjeksiyon tedavisi almamış, çalışmaya dahil edildiği günden 4 ay öncesine kadar konvansiyonel lazer tedavisi almamış, BVZ ilk 3 yükleme dozunu düzenli almış ve en az 6 ay takiplerine düzenli gelmiş olan hastaların dosyaları BVZ grubu olarak tanımlandı. BVZ 3 doz yüklemeyi takiben EMSL uygulanmış olan hastaların dosyaları ise EMSL grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Bu şekilde toplam 40 hastanın 63 gözü çalışmaya alındı. 34 olgu BVZ, 29 olgu EMSL grubuna tanımlandı.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, hangi göz olduğu, diyabet tipi ve süresi, insülin kullanımı, ek hastalıkları kaydedildi. Başlangıç en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK), OKT'de santral makula kalınlıkları, lens durumu (fakik-pseudofakik), göz içi basınç (GİB) değerleri, HbA1c değerleri not edildi. Daha önce konvansiyonel lazer fotokoagülasyon tedavisi almış veya katarakt cerrahisi geçirmiş olgular not edildi.

Hastalar 1 aylık aralıklarla takip edilmişti. Her iki grupta da re-enjeksiyon kriterleri bir önceki vizite göre SMK'da 50 µm artış veya Snellen eşelinde 1 sıra azalma şeklindeydi. BVZ grubu birer ay arayla 3 doz Bevacizumab tedavisi aldı ve ardından Pro Re Nata (PRN-gerektiğinde tedavi) uygulanmıştı. EMSL grubu birer ay arayla 3 doz Bevacizumab ve takiben bir kez mikropulse eşik altı (577nm) sarı lazer uygulaması yapıldıktan sonra PRN ile takip edilmişti.

EMSL grubunda Lazer uygulaması 577nm Mikropulse Sarı Lazer (Supra Scan, Quantel Medical, Clermont-Ferrand, France) ile uygulandı. Hastaların gözlerine topikal anestezi olarak propakain uygulandı ve lubrikan jel sürerek Volk Area Centralis lensi yerleştirildi. Lazer parametreleri %5'lik görev döngüsü, 200 mikron spot büyüklüğü, 200ms maruziyet süresi olacak şekilde ayarlandı. Lazer gücü periferde yanık izi oluşturan en düşük seviyenin %50'si olarak alındı. Tedavide maküler patern kullanıldı. Atım sayısı ve tedavi alanı hastaların makula ödeminin genişliğine göre belirlendi.

Enjeksiyonlar steril şartlarda uygulandı. İğne yapılacak gözün çevresi %10'luk povidon iodyenle silindikten sonra steril örtüyle örtüldü. Ardından blefarosto takıldı ve %5 povidon iyot çözeltisi damlatıldı. Steril enjektöre Bevacizumab çekilerek 0.05 ml kalacak şekilde miktarı ayarlandı. Enjeksiyon 30 Gauge iğne ile üst temporal skleradan uygulandı.

Hastaların 6 aylık takip verileri kaydedildi ve kaç kez enjeksiyon olduğu, 0-1-3-6. aylarda OKT'de santral makula kalınlığının değeri, 0-1-3-6. aylarda EİDGK değişiklikleri, 0-1-3-6. aylarda göz içi basıncı (GİB) değerleri kaydedildi. GİB değerleri Goldmann Aplanasyon Tonometresi ile ölçüldü, SMK değerleri OKT (Spectralis OKT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) ile ölçüldü. Hastaların FFA'ları incelendi. Olgular FFA bulguları doğrultusunda ETDRS kalsifikasyonuna göre hafif-orta-ağır NDR ve PDR olarak sınıflandırıldı. FFA'larında hipoperfüze alanlar incelendi ve 3 optik diskten daha büyük olanlar iskemik olarak adlandırıldı.

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınanmıştır. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student-t testi, normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin grup içi karşılaştırmalarında Tekrarlı ölçümler varyans analizi ve ikili karşılaştırmaların değerlendirmelerinde Bonferroni düzeltmeli ikili değerlendirmeler kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen nicel

değişkenlerin grup içi karşılaştırmalarında Friedman Test ve ikili karşılaştırmaların değerlendirilmesinde Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon signed-ranks test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test, Fisher's exact test ve Fisher-Freeman-Halton exact test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışma 01.01.2018 - 01.08.2020 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde 40 hastanın 63 gözüyle yapılmıştır. Her bir göz bir olgu olarak değerlendirilmiştir. Olguların %63,5'i (n=40) erkek, %36,5'i (n=23) kadındır. Olguların yaşları 48 ile 76 arasında değişmekte olup, ortalama $59,14 \pm 7,27$ yaş olarak saptanmıştır.

Tablo 3: Tüm Popülasyonun Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

Yaş	Min-Maks (Medyan)	48-76
	Ort±Ss	59,14 ± 7,27
Cinsiyet	Erkek	40
	Kadın	23
Diyabet süresi	Min-Maks (Medyan)	1-30 (10)
	Ort±Ss	10,87 ± 6,56
Hipertansiyon		32 (%50,8)
Koroner Arter Hastalığı		9 (%14,3)
Diyaliz Öyküsü		1 (%1,6)
HbA1c	Min-Maks (Medyan)	5,1-15,7
	Ort±Ss	8,49 ± 2,22
Taraf	Sağ	31 (%49,2)
	Sol	32 (%50,8)
Lens	FAKİK	58 (%92,1)
	PSEUDOFK	5 (%7,9)
LFK		10 (%15,9)
FFA tip	Hafif -Orta NDR	51 (%81,0)
	Ağır NDR	9 (%14,3)
	PDR	3 (%4,8)
İskemi		21 (%33,3)

DM süreleri 1 ile 30 yıl arasında değişmekte olup, ortalama $10,87 \pm 6,56$ yıl olarak saptanmıştır. Olguların %50,8'inde (n=32) hipertansiyon, %14,3'ünde (n=9) koroner arter hastalığı, %1,6'sında (n=1) diyaliz öyküsü mevcuttur. HbA1c ölçümleri 5,1 ile 15,7 arasında değişmekte olup, ortalama $8,49 \pm 2,22$ olarak saptanmıştır.

Tablo 4: Gruplara Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Değerlendirilmesi

		Gruplar		
		BVZ (n=34)	EMSL (n=29)	p
Yaş	Min-Maks	48-76	48-73	^a 0,368
	Ort±Ss	59,91 ± 7,57	58,24 ± 6,92	
Cinsiyet	Erkek	20 (%58,8)	20 (%69,0)	^b 0,405
	Kadın	14 (%41,2)	9 (%31,0)	
Diyabet süresi	Min-Maks	1-25	1-30	^a 0,829
	Ort±Ss	10,71 ± 6,28	11,07 ± 6,98	
Hipertansiyon		19 (%55,9)	13 (%44,8)	^b 0,382
Koroner Arter Hastalığı		6 (%17,6)	3 (%10,3)	^c 0,488
Diyaliz		1 (%2,9)	0 (0,0)	^c 1,000
HbA1c	Min-Maks	5,1-15,7	5,1-15,7	^a 0,974
	Ort±Ss	8,49±2,23	8,48±2,25	
Lens	FAKİK	31 (%91,2)	27 (%93,3)	^c 1,000
	PSEUDOFK	3 (%8,8)	2 (%6,9)	
Lazer öyküsü		5 (%14,7)	5 (%17,2)	^c 1,000
İskemi		13 (%38,2)	8 (%27,6)	^b 0,371
FFA tip	Hafif-Orta NDR	27 (%79,4)	24 (%82,8)	^d 1,000
	Ağır NDR	5 (%14,7)	4 (%13,8)	
	PDR	2 (%5,9)	1 (%3,4)	

^aStudent-t Test

^bPearson Chi-Square Test

^cFisher's Exact Test

^dFisher Freeman Halton Test ^eMann Whitney U Test

Olguların %49,2'si (n=31) sağ gözünden, %50,8'i (n=32) sol gözünden tedavi olmuştur. 5 olgu çalışmaya dahil edilmeden en az 6 ay önce katarakt cerrahisi geçirmiştir. 10 olguda dahil edilmeden en az 6 ay önce lazer fotokoagülasyon uygulanmıştır. Çekilen FFA'ların %33,3'ünde (n=21) iskemi olduğu gözlenirken %81'i (n=51) hafif ve orta NDR, %14,3'ünün (n=9) ağır NDR ve %4,8'inin (n=3) PDR şeklinde olduğu gözlenmiştir (Tablo 3).

Gruplara göre olguların yaşları, cinsiyet dağılımları, DM süreleri, HbA1c değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,368, p=0,405, p=0,829; sırasıyla). Olgularda iki grup arası hipertansiyon, koroner arter hastalığı, diyaliz öyküsü, katarakt cerrahisi geçirme oranı, lazer fotokoagülasyon öyküsü, DRP tipi ve FFA'da iskemi görülme oranları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p=0,382, p=0,488, p=1,00 p=1,00, p=1,00, p=1,00, p=0,371; sırasıyla) (Tablo 4).

Gruplara göre olguların başlangıç, 1. ay, 3. ay ve 6. ay GİB ölçümleri, bu ölçümler arasındaki değişimler istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p=0,855, p=0,822, p=0,583, p=0,876; sırasıyla).

Tablo 5: Gruplara Göre Göz içi Basıncı Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

		Gruplar			p
		Toplam	BVZ (n=34)	EMSL (n=29)	
GİB	Min-Maks	11-24	12-24	11-24	^a 0,855
Başlangıç	Ort±Ss	17,08±3,15	17,15±3,09	17±3,27	
GİB 1. ay	Min-Maks	12-27	12-27	12-23	^a 0,822
	Ort±Ss	17,52±3,55	17,62±3,48	17,41±3,69	
GİB 3. ay	Min-Maks	10-27	11-27	10-23	^a 0,583
	Ort±Ss	17,41±3,63	17,65±3,84	17,14±3,41	
GİB 6. ay	Min-Maks	12-24	12-23	12-24	^a 0,876
	Ort±Ss	17,41±3,24	17,35±3,26	17,48±3,27	
	p	^f 0,516	^f 0,666	^f 0,475	

^aStudent-t Test

^fRepeated Measure Test

Tüm olguların başlangıç, 1. ay, 3. ay ve 6. ay SMK ölçümleri arasındaki değişimler, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırma sonuçlarına göre; başlangıca göre 1. ay SMK ölçümündeki ortalama $46,57\pm 85,57$ birimlik, başlangıca göre 3. ay SMK ölçümündeki ortalama $51,84\pm 84,70$ birimlik ve başlangıca göre 6. ay SMK ölçümündeki ortalama $44,14\pm 92,69$ birimlik düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla; $p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,002$; $p<0,01$).

BVZ grubu olguların başlangıç, 1. ay ve 3. ay SMK ölçümleri arasındaki değişimler, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,045$; $p<0,05$). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırma sonuçlarına göre; başlangıca göre 1. ay SMK ölçümündeki ortalama $36,29\pm 73,59$ birimlik ve başlangıca göre 3. ay SMK ölçümündeki ortalama $40,35\pm 81,98$ birimlik düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla; $p=0,042$; $p=0,043$; sırasıyla). 3. ve 6. aylar arasındaki SMK düşüşü istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,233$).

EMSL grubu olguların başlangıç, 1. ay, 3. ay ve 6. ay SMK ölçümleri arasındaki değişimler, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırma sonuçlarına göre; başlangıca göre 1. ay SMK ölçümündeki ortalama $58,62\pm 97,73$ birimlik, başlangıca göre 3. ay SMK ölçümündeki ortalama $65,31\pm 87,27$ birimlik ve başlangıca göre 6. ay SMK ölçümündeki ortalama $60,21\pm 102,53$ birimlik düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla; $p=0,019$; $p=0,002$; $p=0,022$; sırasıyla).

Gruplara göre olguların başlangıç, 1. ay, 3. ay ve 6. ay SMK ölçümleri, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p=0,769$, $p=0,577$, $p=0,568$, $p=0,447$; sırasıyla). 0. ve 6. ay arasında SMK farklılıkları istatistik olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). BVZ grubunun 6 aylık izlemde başlangıca göre SMK azalması ortalama $30\text{ }\mu\text{m}$ olup EMSL grubunda $60\text{ }\mu\text{m}$ 'dir. Bu fark istatistik olarak anlamlı değildir ($p=0,288$).

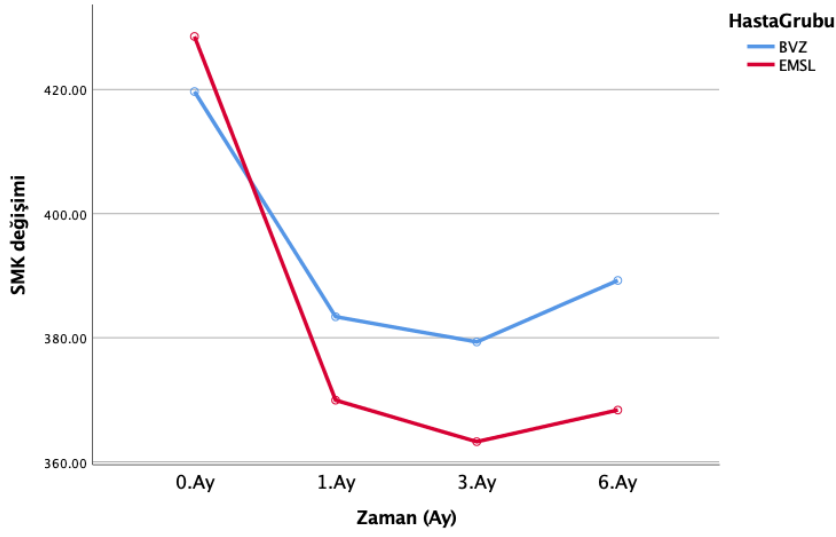
Tablo 6: Gruplara Göre SMK Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

		Gruplar			
		Toplam	BVZ (n=34)	EMSL (n=29)	p
SMK	Min- Maks (Medyan) Ort±Ss	245-865 (401) 423,76±118,11	245-865 (403,5) 419,68±121,09	258-683 (393) 428,55±116,46	^a 0,769
SMK 1. ay	Min- Maks (Medyan) Ort±Ss	234-675 (350) 377,19±94,39	234-675 (362) 383,38±103,04	255-556 (339) 369,93±84,34	^a 0,577
SMK 3. ay	Min- Maks (Medyan) Ort±Ss	230-771 (350) 371,92±110,22	230-771 (358) 379,32±124,58	250-607 (340) 363,24±92,01	^a 0,568
SMK 6. ay	Min- Maks (Medyan) Ort±Ss	234-775 (360) 379,62±107,68	234-775 (361,5) 389,24±113,16	255-640 (354) 368,34±101,68	^a 0,447
	p	^f 0,001**	^f 0,045*	^f 0,001**	
Başlangıç - 1. ay		0,001**	0,042*	0,019*	
Başlangıç - 3. ay		0,001**	0,043*	0,002**	
Başlangıç - 6. ay		0,002**	0,233	0,022*	
Başlangıç - 6. Ay fark Δ					
	Min-Maks (Medyan)	-212/427 (377)	-121/210 (24,5)	-120/427 (102,5)	^e 0,288
	Ort±Ss	44,14±92,69	30,44±82,48	60,21±102,53	

^aStudent-t Test^fRepeated Measure Test^eMann Whitney U Test

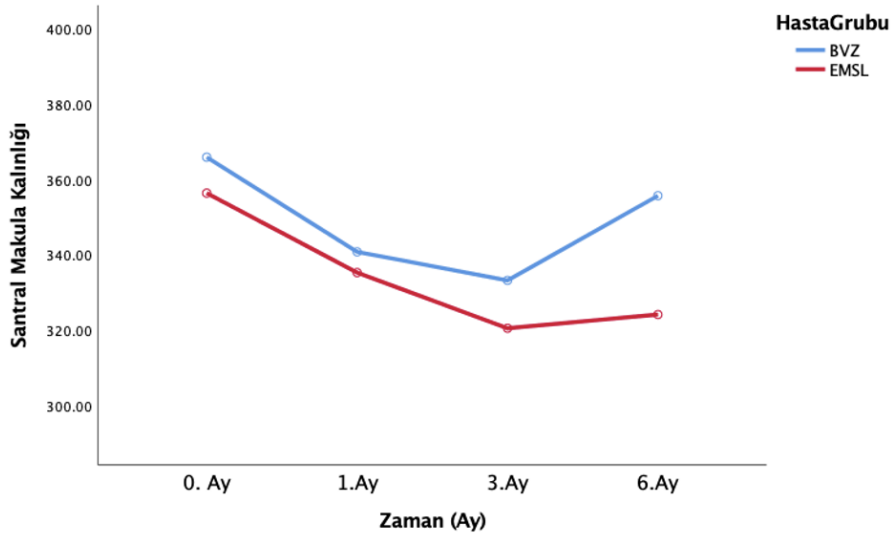
*p<0,05

**p<0,01



Şekil 2: Gruplara Göre SMK Dağılımı

SMK değeri 400'ün altında olan hastaların alt grup analizi yapıldığında, BVZ ve EMSL grupları arasında özellikle 3. ve 6. ay arasında EMSL grubu lehine bir fark izlense de bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,260$).



Şekil 3: SMK<400 Alt Grup Analizinde SMK Değişimi

Tablo 7: SMK<400 µm Alt grup analiz tablosu

	Hasta Grubu	Ortalama SMK	Standart Deviasyon	Hasta Sayısı
SMK0	BVZ	327.8125	41.81263	16
	EMSL	337.8667	42.72816	15
	Total	332.6774	41.85960	31
SMK1	BVZ	322.1250	66.91873	16
	EMSL	328.1333	62.92951	15
	Total	325.0323	64.00338	31
SMK3	BVZ	306.6250	51.96906	16
	EMSL	302.4000	54.37016	15
	Total	304.5806	52.29262	31
SMK6	BVZ	336.4375	83.94361	16
	EMSL	304.0667	50.81404	15
	Total	320.7742	70.70111	31

Cinsiyet, DM süresi, hipertansiyon varlığı, HbA1c, katarakt cerrahi öyküsü, lazer fotokoagülasyon varlığı, FFA'ya göre DRP şiddeti ve FFA'da iskemi varlığının her iki grupta da SMK değişimiyle korelasyonu saptanmamıştır ($p=0,753/0,814$, $p=0,304/0,279$, $p=0,391/0,268$, $p=0,943/0,719$, $p=0,348/0,596$, $p=0,851/0,716$, $p=0,056/0,363$, $p=0,158/p=0,324$; sırasıyla BVZ/EMSL gruplarında). BVZ grubunda SMK farkı ile yaş arasında negatif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=-0,419$; $p<0,05$). EMSL grubunda ise SMK farkı ile yaş arasında anlamlılık yoktur ($p>0,05$).

Tablo 8: Gruplarda Tanımlayıcı Özelliklere Göre SMK Farklarına Değerlendirilmesi

		SMK Farkları (başlangıç-6.ay Δ)	
		BVZ (n=34) Medyan (IQR)	EMSL (n=29) Medyan (IQR)
Yaş	r	-0,419	0,094
	p	0,014*	0,628
Cinsiyet	Erkek	21,5 (-11,5/88,5)	48 (10/80,5)
	Kadın	35 (11/63)	46 (25/116)
		0,753	0,814
Diyabet süresi	r	0,182	0,208
	p	0,304	0,279
Hipertansiyon	HT (+)	44 (-2/68)	43 (11/69)
	HT (-)	19 (-17/90)	77 (17/129)
	^e p	0,391	0,268
HbA1c	r	0,013	0,070
	p	0,943	0,719
Lens	FAKİK	29 (-7/82)	48 (3/84)
	PSEUDOFK	19 (-85/26)	222 (17/427)
	^e p	0,348	0,596
LFK	LFK (+)	20 (-7/82)	47 (10/86,5)
	LKF (-)	26 (23/37)	64 (25/77)
	p	0,851	0,716
FFA tip	Hafif-Orta NDR	20 (-17/60)	48 (18/80,5)
	Ağır NDR	68 (23/109)	4 (-76/84,5)
	PDR	146 (82/210)	116 (116/116)
	p	0,056	0,363
İskemi	İskemi (+)	20 (-21/60)	48 (25/77)
	İskemi (+)	51 (11/90)	12,5 (-50/102,5)
	^e p	0,158	0,324

^rSpearman Korelasyon test^eMann Whitney U Test^kKruskal Wallis test

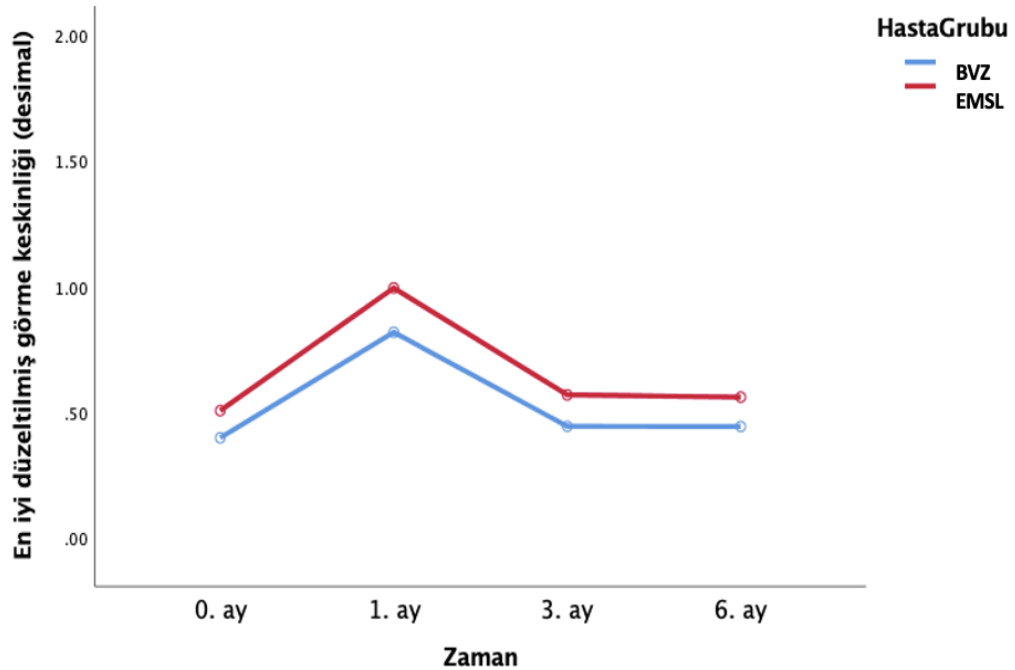
*p<0,05

Olguların toplam intravitreal enjeksiyon sayıları 3 ile 5 arasında değişmekte olup, ortalama $3,65 \pm 0,60$ olarak saptanmıştır. Gruplara göre olguların toplam enjeksiyon sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,240$).

Tablo 9: Gruplara Göre İntravitreal Enjeksiyon Sayısı Değerlendirmesi

	Toplam	BVZ	EMSL
İntravitreal enjeksiyon sayısı ortalama	$3,65 \pm 0,60$	$3,74 \pm 0,62$	$3,55 \pm 0,57$

Gruplara göre ve gruplar arasında olguların başlangıç, 1. ay, 3. ay ve 6. ay EİDGK ölçümleri, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p=0,118$, $p=0,127$, $p=0,120$, $p=0,174$).



Şekil 4: Gruplara göre EİDGK değerlendirilmesi

Tablo 10: Gruplara Göre EİDGK Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

			Gruplar		
		Toplam	BVZ (n=34)	EMSL (n=29)	p
EİDGK Başlangıç	Min-Maks (Medyan) Ort±Ss	0,03-1 (0,5) 0,45±0,28	0,03-0,9 (0,45) 0,4±0,26	0,05-1 (0,6) 0,51±0,29	^e 0,118
EİDGK 1. ay	Min-Maks (Medyan) Ort±Ss	0,03-15 (0,5) 0,9±2,59	0,03-15 (0,2) 0,82±2,52	0,05-15 (0,5) 0,99±2,71	^e 0,127
EİDGK 3. ay	Min-Maks (Medyan) Ort±Ss	0,02-1 (0,5) 0,5±0,33	0,02-1 (0,45) 0,45±0,34	0,03-1 (0,6) 0,57±0,31	^e 0,120
EİDGK 6. ay	Min-Maks Ort±Ss	0,02-1 (0,5) 0,5±0,33	0,02-1 (0,4) 0,44±0,35	0,03-1 (0,6) 0,56±0,31	^e 0,174
	p	^g 0,108	^g 0,425	^g 0,333	

^eMann Whitney U Test^gFriedman Test

5. TARTIŞMA

DRP dünyada görme kaybının en önemli nedenlerinden biridir (12,13). DMÖ ise DRP'li olgularda en önemli görme kaybı sebebidir (53). DMÖ, DRP'nin her aşamasında görülebilir. Demografik özellikler için Türkiye verileri incelenmiştir. Durgul Açıan ve arkadaşlarının 2018 yılında DRP hastalarında yaptığı kesitsel çalışmada DMÖ gelişen hastalarda ortalama yaş 58 olup bizim çalışmamızda olguların yaş ortalaması 59'dur (76). Aynı çalışmada DMÖ gelişen hastaların ortalama DM süresi 16 yıl iken bizim çalışmamızda ortalama 10 yıldır. Çalışmamıza naif hastaları dahil ettiğimiz için yeni tanı konmuş DM hastaları bu ortalamanın düşük olmasında etken olmuştur. Çalışmamızdaki hastaların HbA1c değerleri ortalaması 8.49, Açıan ve ark. çalışmasında 8,39 olup benzerdir (76).

Anti-VEGF'lerin oftalmolojik kullanımından önce, argon lazer fotokoagülasyon tedavisi uzun yıllar diyabetik makula ödeminde primer tedavi olarak kullanılmıştır. ETDRS çalışması KAMÖ'de lazer argon fotokoagülasyon tedavisinin görme kaybı insidanında en az %50 azalma sağladığını göstermiştir (26). Ancak konvansiyonel argon lazer fotokoagülasyon gözle görülebilir skar izleri yapabilmektedir (72). Bu skar izleri zaman içerisinde genişleyip subretinal fibrozis, koroid neovaskülarizasyon, görme alanı defekti gibi fonksiyonu etkileyen durumlara sebep olabilmektedir (77). Eşik altı mikropulse, yani geri dönüşsüz termal hasar yapmayan lazer uygulamaları fotokoagülasyon yerine fotostimülasyon yapmakta, böylece skar ve skotom gibi etkileri minimum olmaktadır. 2019 yılında protokolü yayınlanan, multi-merkez randomize DIAMONDS çalışması (Diabetic macular oedema and diode subthreshold micropulse laser) EMSL ve konvansiyonel lazeri kıyaslayacaktır. Çalışma, MPL ile alakalı soru işaretlerini gidermeyi hedeflemektedir. Bu çalışmayla birlikte belki de ETDRS rejiminde köklü değişikliklere gidilebilecektir (78).

İlk mikropulse lazer olan EMDL makulada ilk kez 1997 yılında Friberg ve Karatza tarafından kullanılmış, etkili ve güvenli bulunmuştur (79). EMDL o tarihten beri DMÖ'de, santral seröz koryoretinopatide ve retinal ven dal tıkanıklıklarına bağlı ödemde kullanılmış ve etkin olduğu gösterilmiştir (80,81). Çalışmamızda kullandığımız EMSL ise 2013'ten beri DMÖ'de kullanılmaktadır. Inagaki ve

arkadaşları 2014'te DMÖ'de EMDL ve EMSL'nin etkinliğini kıyaslamak amacıyla MPL ile konvansiyonel lazer tedavisini kombinleyerek bir çalışma yapmıştır. Konvansiyonel lazer sadece mikroanevrizmalara atım yapmada kullanmıştır. Çalışmada DMÖ'de EMSL + 577nm fotokoagülasyon tedavisi; EMDL + 577 nm fotokoagülasyon tedavisiyle kıyaslanmış ve her ikisi de DMÖ'de etkin olmakla birlikte EMSL grubu hem daha pratik hem de daha az lazer enerjisi gerektirmesiyle diğerinden üstün bulunmuştur (82).

EMSL %5 ve %15 görev döngüleri arasında kullanılabilmektedir. EMSL'nin makulada kullanımının güvenilirliğini araştıran ilk çalışma Vujosevic ve arkadaşları tarafından 2013'te %5 görev döngüsü kullanılarak yapılmış ve skar gözlenmemiştir (73). Kwon ve arkadaşları %15'lik görev döngüsü ile EMSL tavşanlarla yaptıkları çalışmada 50 tekrardan sonra FFA'da hiperfloresan oluştuğunu gözlemlemişlerdir (83). Öte yandan Chhablani ve arkadaşlarının çalışmasında DMÖ'de %15 görev döngüsü ile %5 kıyaslanmış ve %15 döngü anatomik ve fonksiyonel olarak daha etkili bulunmuş, her ikisinde de skar oluşmadığı ifade edilmiştir (84). Bizim çalışmamızda görev döngüsü %5 olarak uygulanmış ve hastalarda fundoskopik olarak skar oluşumu gözlenmemiştir.

EMSL'nin DMÖ'de primer tedavi olarak kullanıldığı ilk yayın Kwon ve arkadaşları tarafından 2014'te yapıldı (83). Retrospektif olarak dizayn ettikleri bu çalışmada hastalara tekrarlayan sayıda EMSL uygulanmıştı. EMSL tedavisini etkin, kısa vadede güvenli ve tekrarlanabilir olarak tanımladılar. 2017 yılında Latalaska ve arkadaşları yine DMÖ'de EMSL'yi etkin buldular. Bu çalışmada ilginç olarak EMSL etkisi, demografik özellikleri, HbA1c değerleri ve SMK kalınlık ortalamaları benzer olan; biri kırsal biri kentsel kesimde yaşayan iki grup arasında yapılmış ve kırsal kesimde yaşayanların EMSL'den daha çok fayda gördüğünü tespit etmiştir (85). Bizim çalışmamızda her iki grubun demografik özellikleri ve SMK ortalamaları da benzerdi.

Intravitreal anti-VEGF tedavi primer tedavi olduğundan beri, hastalar aylık kontrole gitmek ve çok sayıda intravitreal enjeksiyon olmak durumunda kaldılar. Bu durum hastalar ve hastaneler için yük teşkil etmekte ve tedavinin nerede biteceği belli olmayan durumlarda endişeye sebep olmaktadır (86). DMÖ tedavisinde lazer, anti-VEGF ve kortikosteroid monoterapi ile etkinlik oluştursalar da, kombinasyon

tedavileri daha iyi sonuçlar ve daha az vizit sayısı açısından umut vadetmektedir. Kombine tedavide sinerjistik etki, bir çok mekanizmanın aynı anda uyarılmasıyla; maküler kalınlıkların azalması, fotokoagüle edilmiş bölgelerde solunum gereksinimlerinin düşmesi veya retinal pigment epiteli fonksiyonunun modüle olmasıyla açıklanabilir. Ranibizumab, argon lazer tedavisi ile birlikte değerlendirilen primer anti-VEGF'tir. READ2 çalışması, iki yıllık takipte fokal lazer + Ranibizumab kombine tedavisinin görsel sonuçları iyileştirdiğini ve kalıcı veya tekrarlayan DMÖ'yü azalttığını göstermiştir (1). Kombine tedavi olan hastalarda ranibizumab veya lazer monoterapisine kıyasla daha az enjeksiyon gerekti ve hastalar 18 ay boyunca en iyi düzeltilmiş görme keskinliği kazanımlarını sürdürdüler . RESTORE çalışmasında da grid lazer + Ranibizumabın, Ranibizumab monoterapisine üstünlüğü saptanmamış, birbirine yakın etkilerin olduğu görülmüştür (2). Benzer bir çalışma triamnisolon ile de yapılmıştır; pseudofakik DMÖ hastaları haricinde kombine tedavinin anlamlı üstünlüğü saptanmamıştır (3).

EMSL ve anti-VEGF'ler ile dizayn edilen az sayıda çalışma vardır. Moisseiev ve arkadaşları 2018 yılında retrospektif bir çalışma yapmışlar ve Ranibizumab tedavisi almaktayken EMSL uygulanan hastaları sadece Ranibizumab alanlarla kıyaslamışlar. Bu çalışmanın kısıtlılığı iki grup arasında başlangıçta anlamlı SMK farkı bulunması olarak gösterilmiş olup bu da lazerin sadece SMK değeri 400 µm'nin altında olan hastalarda uygulanmasıyla açıklanmıştır. Yine de ortalama enjeksiyon sayısı 12 aylık takipte EMSL grubunda daha düşük bulunmuş ve bunu gösteren ilk çalışma olmuştur (7). Bu çalışmadan bir yıl sonra Khat tab ve arkadaşları diğer Aflibercept ile ile prospektif bir çalışma yapmışlardır. Çalışmada Aflibercept monoterapisiyle ile Aflibercept + EMSL kombine tedavisini kıyaslamışlardır. 1 yıllık takipte gruplar arasında anlamlı SMK ve EİDGK farkı olmamakla birlikte, kombine tedavi grubunda bir yıllık enjeksiyon sayısının anlamlı olarak azaldığını tespit etmişlerdir (8).

Akkaya ve arkadaşları 2020 yılındaki çalışmalarında BVZ ile EMSL karşılaştırması yapmışlardır (9). Çalışma retrospektif dizaynda yapılmış ve EİDGK en az 0.7 olan, HbA1c <6.5 olup iyi metabolik kontrolü olan hastalar dahil edilmiştir. Çalışmada ilk 6 ay SMK ve EİDGK arasında anlamlı fark görülmezken 6 aydan sonra EMSL grubunda anlamlı olarak SMK daha düşük ve EİDGK daha yüksek olarak saptanmıştır. Bu çalışma anti-VEGF ile EMSL'yi kıyaslayan ilk çalışmadır. Bu

çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda EMSL grubundaki hastalara BVZ yüklemesi de yapılmıştı. Bu çalışmaya daha önce anti-VEGF almış hastalar da dahil edilmiş olup bizim çalışmamıza daha önce hiç anti-VEGF almamış naif hastalar alındı. Bu hastaların bir kısmı yeni tanı konmuş ve anregüle DM hastalarıydı, HbA1c ortalamaları yüksekti. Başlangıç EİDGK ortalamaları EMSL grubunda 0,5 BVZ grubunda 0,4 idi. 6 aylık takip süresinde hastalarda EİDGK farkı olmamış, bu da çalışmamızdaki takip süresinin 6 ay olmasının kısıtlılığımız olabileceğini bize göstermiştir. Aynı çalışmada grupların ortalama SMK değerleri EMSL grubunda 302 μm , BVZ grubunda 287 μm idi. Bizim çalışmamızda sırasıyla 428-419 μm 'dir. Dr. Çıtırık çalışmasında EMSL'nin <300 μm SMK'da BCVA üzerinde etkili olduğunu göstermiştir (87). Bu da çalışmamızda her iki grupta SMK azalmasının gruplar arasında anlamlı fark oluşturmamasını açıklayabilir. Çalışmamızdaki hastalara SMK <400 μm olacak şekilde alt grup analizi yapıldığında ortaya çıkan grafikte EMSL grubunda SMK düşüşü özellikle 6. aya kadar devam ederken, BVZ grubunda 3. Ay ile 6. Ay arasında SMK'nın arttığı gözlemlendi.

İstatistiksel anlamlılığı yakalayamamış olmamız, hasta sayısının yeterli istatistiksel gücü yakalayamamış olmasından kaynaklanmış olabilir. Öte yandan süremizin 6 ay için sınırlı tutulması da bu farkı yakalayamamış olmamızın bir diğer sebebi olabilir. Esasen çalışma öncesi yapılan güç analizinde 60 hasta sayısı %80 güç için yeterli bulunmuştu. Fakat Covid-19 sebebi ile belirtilen tarihler arasında çalışma kriterlerine göre uygun takipli hasta sayısının yeterli olmaması, başlangıç SMK'lar arası uç değerlerin fazlalığı, standart sapmanın beklenenden yüksek olmasına neden olup çalışma gücünü azaltmıştır. Yine de bu bulgu grupların benzer demografik özellikler ve benzer sayıda intravitreal enjeksiyon sayısı olması nedeniyle, EMSL'nin BVZ yanıtına katkıda bulunduğu yönünde yorumlanabilir.

6. SONUÇLAR

Her iki grupta ve gruplar arası EİDGK kazanım farkı gözlenmemiştir.

BVZ grubunda SMK değeri 3. Aya kadar anlamlı olarak azalırken 3-6 aylar arası anlamlı olarak azalmamıştır.

EMSL grubunda 6 ay boyunca anlamlı SMK azalması devam etmiştir. Toplam SMK azalması ortalaması EMSL grubunda daha fazla olup istatistiksel olarak anlamlı değildir.

EMSL tedavisi güvenli bir tedavidir. Bevacizumabla kombine edildiğinde 6 aylık takipte SMK düşmesine ve EİDGK artmasına anlamlı bir katkıda bulunmamıştır. EMSL olan hastaların tedavi yanıtı Sadece BVZ ile takip edilen hastalara göre daha iyi gibi grafiğe dökülmekle birlikte hasta sayısı yeterli istatistiksel gücü yakalayamamış ve istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır. Daha uzun süreli takip ve daha çok hastayla yapılacak çalışmalar EMSL'nin etkinliğini ortaya koyabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, Channa R, Hatef E, Do DV, vd. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the mAcula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*. Kasım 2010;117(11):2146-51.
2. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, vd. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. Nisan 2011;118(4):615-25.
3. Gillies MC, McAllister IL, Zhu M, Wong W, Louis D, Arnold JJ, vd. Intravitreal triamcinolone prior to laser treatment of diabetic macular edema: 24-month results of a randomized controlled trial. *Ophthalmology*. Mayıs 2011;118(5):866-72.
4. Laursen ML, Moeller F, Sander B, Sjoelie AK. Subthreshold micropulse diode laser treatment in diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. Eylül 2004;88(9):1173-9.
5. Lavinsky D, Sramek C, Wang J, Huie P, Dalal R, Mandel Y, vd. Subvisible retinal laser therapy: titration algorithm and tissue response. *Retina*. Ocak 2014;34(1):87-97.
6. Sivaprasad S, Sandhu R, Tandon A, Sayed-Ahmed K, McHugh DA. Subthreshold micropulse diode laser photocoagulation for clinically significant diabetic macular oedema: a three-year follow up. *Clin Exp Ophthalmol*. Ekim 2007;35(7):640-4.
7. Moisseiev E, Abbassi S, Thinda S, Yoon J, Yiu G, Morse LS. Subthreshold micropulse laser reduces anti-VEGF injection burden in patients with diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol*. Ocak 2018;28(1):68-73.
8. Khattab AM, Hagraas SM, Abdelhamid A, Torky MA, Awad EA, Abdelhameed AG. Aflibercept with adjuvant micropulsed yellow laser versus aflibercept monotherapy in diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. Temmuz 2019;257(7):1373-80.
9. Akkaya S, Açıkalın B, Doğan YE, Çoban F. Subthreshold micropulse laser versus intravitreal anti-VEGF for diabetic macular edema patients with relatively better visual acuity. *Int J Ophthalmol*. 18 Ekim 2020;13(10):1606-11.
10. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S13-28.
11. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis - PubMed [Internet]. [a.yer 26 Aralık 2020]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27980006/>
12. Das A. Diabetic Retinopathy: Battling the Global Epidemic. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Aralık 2016;57(15):6669-82.
13. Willis JR, Doan QV, Gleeson M, Haskova Z, Ramulu P, Morse L, vd. Vision-Related Functional Burden of Diabetic Retinopathy Across Severity Levels in the United States. *JAMA Ophthalmol*. 01 Eylül 2017;135(9):926-32.
14. Leasher JL, Bourne RRA, Flaxman SR, Jonas JB, Keeffe J, Naidoo K, vd. Global Estimates on the Number of People Blind or Visually Impaired by Diabetic Retinopathy: A Meta-analysis From 1990 to 2010. *Diabetes Care*. Eylül 2016;39(9):1643-9.
15. Threatt J, Williamson JF, Huynh K, Davis RM, Hermayer K. Ocular disease, knowledge and technology applications in patients with diabetes. *Am J Med Sci*. Nisan 2013;345(4):266-70.

16. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus - PubMed [Internet]. [a.yer 27 Aralık 2020]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8366922/>
17. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 12 Eylül 1998;352(9131):837-53.
18. Kohner EM, Patel V, Rassam SM. Role of blood flow and impaired autoregulation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes*. Haziran 1995;44(6):603-7.
19. Frank RN. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med*. 01 Ocak 2004;350(1):48-58.
20. Ruberte J, Ayuso E, Navarro M, Carretero A, Nacher V, Haurigot V, vd. Increased ocular levels of IGF-1 in transgenic mice lead to diabetes-like eye disease. *J Clin Invest*. Nisan 2004;113(8):1149-57.
21. T Y, T K, Y K, N K, J T, I K, vd. Inflammatory cytokines in vitreous fluid and serum of patients with diabetic vitreoretinopathy [Internet]. C. 15, *Journal of diabetes and its complications. J Diabetes Complications*; 2001 [a.yer 31 Aralık 2020]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11522500/>
22. Noda K, Nakao S, Ishida S, Ishibashi T. Leukocyte adhesion molecules in diabetic retinopathy. *J Ophthalmol*. 2012;2012:279037.
23. Hammes H-P, Lin J, Renner O, Shani M, Lundqvist A, Betsholtz C, vd. Pericytes and the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes*. Ekim 2002;51(10):3107-12.
24. Roy S, Ha J, Trudeau K, Beglova E. Vascular basement membrane thickening in diabetic retinopathy. *Curr Eye Res*. Aralık 2010;35(12):1045-56.
25. Clustering of long-term complications in families with diabetes in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes*. Kasım 1997;46(11):1829-39.
26. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. Mayıs 1991;98(5 Suppl):786-806.
27. Perspectives on diabetic retinopathy - PubMed [Internet]. [a.yer 04 Ocak 2021]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12834680/>
28. Baker CW, Glassman AR, Beaulieu WT, Antoszyk AN, Browning DJ, Chalam KV, vd. Effect of Initial Management With Afibercept vs Laser Photocoagulation vs Observation on Vision Loss Among Patients With Diabetic Macular Edema Involving the Center of the Macula and Good Visual Acuity: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 21 Mayıs 2019;321(19):1880-94.
29. Wat N, Wong RL, Wong IY. Associations between diabetic retinopathy and systemic risk factors. *Hong Kong Med J*. Aralık 2016;22(6):589-99.
30. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol*. Kasım 1999;48(5):643-8.
31. Zhang L, Krzentowski G, Albert A, Lefebvre PJ. Risk of developing retinopathy in Diabetes Control and Complications Trial type 1 diabetic patients with good or poor metabolic control. *Diabetes Care*. Temmuz 2001;24(7):1275-9.

32. Chew EY, Davis MD, Danis RP, Lovato JF, Perdue LH, Greven C, vd. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. *Ophthalmology*. Aralık 2014;121(12):2443-51.
33. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ophthalmology*. Nisan 1995;102(4):647-61.
34. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *JAMA*. 22 Ağustos 2007;298(8):902-16.
35. Do DV, Wang X, Vedula SS, Marrone M, Sleilati G, Hawkins BS, vd. Blood pressure control for diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 31 Ocak 2015;1:CD006127.
36. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 12 Eylül 1998;317(7160):703-13.
37. Chung Y-R, Park SW, Choi S-Y, Kim SW, Moon KY, Kim JH, vd. Association of statin use and hypertriglyceridemia with diabetic macular edema in patients with type 2 diabetes and diabetic retinopathy. *Cardiovasc Diabetol*. 07 Ocak 2017;16(1):4.
38. Marcovecchio ML, Chiesa ST, Bond S, Daneman D, Dawson S, Donaghue KC, vd. ACE Inhibitors and Statins in Adolescents with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 02 Kasım 2017;377(18):1733-45.
39. Sen K, Misra A, Kumar A, Pandey RM. Simvastatin retards progression of retinopathy in diabetic patients with hypercholesterolemia. *Diabetes Res Clin Pract*. Nisan 2002;56(1):1-11.
40. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TME, Moffitt MS, vd. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 17 Kasım 2007;370(9600):1687-97.
41. Knickelbein JE, Abbott AB, Chew EY. Fenofibrate and Diabetic Retinopathy. *Curr Diab Rep*. Ekim 2016;16(10):90.
42. ACCORD Study Group, ACCORD Eye Study Group, Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, vd. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 15 Temmuz 2010;363(3):233-44.
43. Praidou A, Harris M, Niakas D, Labiris G. Physical activity and its correlation to diabetic retinopathy. *J Diabetes Complications*. Şubat 2017;31(2):456-61.
44. Loprinzi PD, Edwards MK, Frith E. Review of the literature examining the association between physical activity and retinopathy. *Phys Sportsmed*. Şubat 2018;46(1):123-8.
45. Tan NYQ, Chew M, Tham Y-C, Nguyen QD, Yasuda M, Cheng C-Y, vd. Associations between sleep duration, sleep quality and diabetic retinopathy. *PLoS One*. 2018;13(5):e0196399.
46. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema - PubMed [İnternet]. [a.yer 06 Ocak 2021]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25342124/>
47. Virgili G, Parravano M, Evans JR, Gordon I, Lucenteforte E. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 16 Ekim 2018;10:CD007419.

48. Cai S, Bressler NM. Aflibercept, bevacizumab or ranibizumab for diabetic macular oedema: recent clinically relevant findings from DRCR.net Protocol T. *Curr Opin Ophthalmol*. Kasım 2017;28(6):636-43.
49. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, vd. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. Kasım 2010;33(11):2399-405.
50. Chun DW, Heier JS, Topping TM, Duker JS, Bankert JM. A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmology*. Ekim 2006;113(10):1706-12.
51. Primary intravitreal bevacizumab for diffuse diabetic macular edema: the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 24 months - PubMed [İnternet]. [a.yer 07 Ocak 2021]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19545900/>
52. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Marcus EN, Venkatraman AS. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology*. Haziran 2005;112(6):1035-47.
53. Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, Michaelides M, Hamilton RD, Esposti SD, vd. A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24-month data: report 3. *Arch Ophthalmol*. Ağustos 2012;130(8):972-9.
54. Sun JK, Jampol LM. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net) and Its Contributions to the Treatment of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmic Res*. 2019;62(4):225-30.
55. Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, Wolf A, Priglinger S, Strauss R, vd. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina*. Aralık 2006;26(9):999-1005.
56. Moradi A, Sepah YJ, Sadiq MA, Nasir H, Kherani S, Sophie R, vd. Vascular endothelial growth factor trap-eye (Aflibercept) for the management of diabetic macular edema. *World J Diabetes*. 15 Aralık 2013;4(6):303-9.
57. Lim LS, Ng WY, Mathur R, Wong D, Wong EY, Yeo I, vd. Conversion to aflibercept for diabetic macular edema unresponsive to ranibizumab or bevacizumab. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:1715-8.
58. Pharmacology of Corticosteroids for Diabetic Macular Edema [İnternet]. [a.yer 07 Ocak 2021]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5961100/>
59. Maturi RK, Glassman AR, Liu D, Beck RW, Bhavsar AR, Bressler NM, vd. Effect of Adding Dexamethasone to Continued Ranibizumab Treatment in Patients With Persistent Diabetic Macular Edema: A DRCR Network Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 01 Ocak 2018;136(1):29-38.
60. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macular edema: a prospective, randomized study - PubMed [İnternet]. [a.yer 07 Ocak 2021]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16808682/>
61. Jonas JB, Degenring RF, Kreissig I, Akkoyun I, Kamppeiter BA. Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Ophthalmology*. Nisan 2005;112(4):593-8.
62. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, vd. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. Ekim 2014;121(10):1904-14.

63. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, Ciulla T, Boyer D, Holz FG, vd. Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. Nisan 2011;118(4):626-635.e2.
64. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, Chen S, Boyer D, Ruiz-Moreno J, vd. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. Ekim 2012;119(10):2125-32.
65. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8. The Diabetic Retinopathy Study Research Group - PubMed [Internet]. [a.yer 07 Ocak 2021]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7196564/>
66. Kotoula MG, Koukoulis GN, Zintzaras E, Karabatsas CH, Chatzoulis DZ. Metabolic control of diabetes is associated with an improved response of diabetic retinopathy to panretinal photocoagulation. *Diabetes Care*. Ekim 2005;28(10):2454-7.
67. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol*. Aralık 1985;103(12):1796-806.
68. Constantin BD, Andrei B, Andreea M. Vitrectomy surgery of diabetic retinopathy complications. *Rom J Ophthalmol*. 2016;60(1):31-6.
69. Einstein A. Zur Quantentheorie der Strahlung. *PhysZ*. 1917;18:121-8.
70. Mainster MA. Wavelength selection in macular photocoagulation. Tissue optics, thermal effects, and laser systems. *Ophthalmology*. Temmuz 1986;93(7):952-8.
71. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Fong DS, Strauber SF, Aiello LP, Beck RW, Callanan DG, vd. Comparison of the modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study and mild macular grid laser photocoagulation strategies for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. Nisan 2007;125(4):469-80.
72. Striph GG, Hart WM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diabetic macular edema. The effect on the central visual field. *Ophthalmology*. Aralık 1988;95(12):1673-9.
73. Vujosevic S, Martini F, Convento E, Longhin E, Kotsafti O, Parrozzani R, vd. Subthreshold laser therapy for diabetic macular edema: metabolic and safety issues. *Curr Med Chem*. 2013;20(26):3267-71.
74. Lavinsky D, Wang J, Huie P, Dalal R, Lee SJ, Lee DY, vd. Nondamaging Retinal Laser Therapy: Rationale and Applications to the Macula. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 01 Mayıs 2016;57(6):2488-500.
75. Luttrull JK, Dorin G. Subthreshold diode micropulse laser photocoagulation (SDM) as invisible retinal phototherapy for diabetic macular edema: a review. *Curr Diabetes Rev*. 01 Temmuz 2012;8(4):274-84.
76. The prevalence and systemic risk factors of diabetic macular edema: a cross-sectional study from Turkey - PubMed [Internet]. [a.yer 11 Ocak 2021]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29649995/>
77. Schatz H, Madeira D, McDonald HR, Johnson RN. Progressive enlargement of laser scars following grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. Kasım 1991;109(11):1549-51.

78. Lois N, Gardner E, Waugh N, Azuara-Blanco A, Mistry H, McAuley D, vd. Diabetic macular oedema and diode subthreshold micropulse laser (DIAMONDS): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 12 Şubat 2019;20(1):122.
79. Friberg TR, Karatza EC. The treatment of macular disease using a micropulsed and continuous wave 810-nm diode laser. *Ophthalmology*. Aralık 1997;104(12):2030-8.
80. van Rijssen TJ, van Dijk EHC, Yzer S, Ohno-Matsui K, Keunen JEE, Schlingemann RO, vd. Central serous chorioretinopathy: Towards an evidence-based treatment guideline. *Prog Retin Eye Res*. Kasım 2019;73:100770.
81. Eng VA, Leng T. Subthreshold laser therapy for macular oedema from branch retinal vein occlusion: focused review. *Br J Ophthalmol*. Eylül 2020;104(9):1184-9.
82. Inagaki K, Ohkoshi K, Ohde S, Deshpande GA, Ebihara N, Murakami A. Comparative efficacy of pure yellow (577-nm) and 810-nm subthreshold micropulse laser photocoagulation combined with yellow (561-577-nm) direct photocoagulation for diabetic macular edema. *Jpn J Ophthalmol*. Ocak 2015;59(1):21-8.
83. Kwon YH, Lee DK, Kwon OW. The short-term efficacy of subthreshold Micropulse yellow (577-nm) laser photocoagulation for diabetic macular edema. *Korean J Ophthalmol*. Ekim 2014;28(5):379-85.
84. Chhablani J, Alshareef R, Kim DT, Narayanan R, Goud A, Mathai A. Comparison of different settings for yellow subthreshold laser treatment in diabetic macular edema. *BMC Ophthalmol* [İnternet]. 11 Temmuz 2018 [a.yer 12 Ocak 2021];18. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6042372/>
85. Latalaska M, Prokopiuk A, Wróbel-Dudzińska D, Mackiewicz J. Subthreshold micropulse yellow 577 nm laser therapy of diabetic macular oedema in rural and urban patients of south-eastern Poland. *Ann Agric Environ Med*. 21 Mart 2017;24(1):96-9.
86. Ford JA, Lois N, Royle P, Clar C, Shyangdan D, Waugh N. Current treatments in diabetic macular oedema: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 01 Mart 2013;3(3).
87. The impact of central foveal thickness on the efficacy of subthreshold micropulse yellow laser photocoagulation in diabetic macular edema - PubMed [İnternet]. [a.yer 14 Ocak 2021]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30368640/>