

**T.C.  
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI  
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ  
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI BAŐKANLIĐI**

**ĐİYABETİK MAKULA ÖDEMİNDE İNTRAVİTREAL  
TRİAMSİNOLON, İNTRAVİTREAL BEVACİZUMAB VE  
GRİD LASER FOTOKOAGÜLASYON TEDAVİLERİNİN  
ETKİNLİKLERİNİN KİYASLANMASI**

**Tbp. Yzb. Gökhan ÖZGE**

**Göz Hastalıkları Uzmanlık Dalı  
Tıpta Uzmanlık Tezi**

**ANKARA**

**2009**

**T.C.  
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI  
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ  
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI BAŐKANLIĐI**

**DIYABETİK MAKULA ÖDEMİNDE İNTRAVİTREAL  
TRİAMSİNOLON, İNTRAVİTREAL BEVACİZUMAB VE  
GRİD LASER FOTOKOAGÜLASYON TEDAVİLERİNİN  
ETKİNLİKLERİNİN KIYASLANMASI**

**Gökhan ÖZGE  
Tbp. Yzb.**

**Gülhane Askeri Tıp Akademisi  
Askeri Tıp Fakültesinin Göz Hastalıkları İçin Öngördüğü  
UZMANLIK TEZİ  
olarak hazırlanmıştır.**

**TEZ DANIŞMANI  
Güngör SOBACI  
Prof. Tbp. Kd. Alb.**

**ANKARA  
2009**

GATA Askeri Tıp Fakültesi Dekanlığına:

“Diyabetik Makula Ödeminde İntravitreal Triamsinolon, İntravitreal Bevacizumab ve Grid Laser Fotokoagülasyon Tedavilerinin Etkinliklerinin Kıyaslanması” konulu bu çalışma jürimiz tarafından Göz Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı: Prof. Tbp. Kd. Alb. Güngör SOBACI

Üye: Prof. Tbp. Kd. Alb. Halil İbrahim ALTINSOY

Üye: Prof. Tbp. Kd. Alb. Güngör SOBACI

Üye: Prof. Tbp. Kd. Alb. Fatih Mehmet MUTLU

Üye: Prof. Hv. Tbp. Kd. Alb. Melih Hamdi ÜNAL

Üye: Prof. Tbp. Kd. Alb. Atilla BAYER

Onay:

Tbp. Yzb. Gökhan ÖZGE’nin 21.10.2009 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu’nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

M. Zeki BAYRAKTAR

Prof. Tbp. Tümgeneral

Askeri Tıp Fakültesi Dekanı

## TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nın, 20.01.2009 gün ve 3730-3463-09/1575 sayılı emri gereği Göz Hastalıkları Kliniği'nde yapılmıştır.

Diyabetik makula ödemi diyabetik hastaların yaklaşık %6'sında ortaya çıkan, diyabetiklerde görme kaybının en önemli ve sık karşılaşılan nedenidir. Tedavisinde günümüzde makular laser fotokoagulasyon 30 yılı aşkın süredir standart olarak uygulanmaktadır. Son 10 yıldır intravitreal triamsinolon ve son 5 yıldır intravitreal anti-VEGF uygulamaları tüm gelişmiş ülke göz kliniklerinde olduğu gibi kliniğimizde de yoğun olarak uygulanmaktadır. Çalışmamızda, diyabetik makula ödeminde uygulanan bu yeni tedavi yöntemlerinin etkinliklerinin kıyaslanarak gelecekteki uygulamalarımız için tercih önceliğimizin belirlenmesi hedeflenmiştir.

Çalışmamda bana her türlü yardım ve desteklerini sağlayan Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Dekanı Sayın Prof. Dr. M.Zeki BAYRAKTAR'a, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. H.İbrahim ALTINSOY'a ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Güngör SOBACI' ya teşekkürü borç bilirim.

Uzmanlık öğrenciliğim boyunca büyük emekleri geçen Prof. Dr. Suat KARAGÜL'e, Prof. Dr. F.Mehmet MUTLU' ya, Prof. Dr. Atilla BAYER'e, Doç. Dr. A.Hakan DURUKAN'a, Doç. Dr. Yusuf UYSAL'a, Doç. Dr. Üzeyir ERDEM'e, Yrd. Doç. Dr. Tarkan MUMCUOĞLU'na, Yrd. Doç. Dr. F.Cüneyt ERDURMAN'a ve Yrd. Doç. Dr. Volkan HÜRMERİÇ'e teşekkür ederim.

Çalışma sonuçlarının istatistiksel değerlendirilmesinde yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Cengiz Han AÇIKEL'e, uzmanlık eğitimim boyunca birlikte olduğum değerli asistan arkadaşlarıma, klinik personeline ve her zaman yanımda olan eşime, anneme, babama, kardeşlerime çok teşekkür ederim.

## ÖZET

### **DİYABETİK MAKULA ÖDEMİNDE İNTRAVİTREAL TRIAMİNSİNON, İNTRAVİTREAL BEVACİZUMAB VE GRID LASER FOTOKOAGÜLASYON TEDAVİLERİNİN ETKİNLİKLERİNİN KIYASLANMASI**

Bu çalışmada, güncel diyabetik makular ödem (DMÖ) tedavileri olan laser fotokoagülasyon, intravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonu (İVTA) ve intravitreal bevacizumab (İVB) enjeksiyonu etkinliklerini kıyaslamayı amaçladık. Kliniğimizde Ocak 2003 ile Mayıs 2009 tarihleri arasında diffüz DMÖ nedeniyle en az 12 ay takip ve tedavi edilmiş olan 208 hastanın 333 gözüne ait dosya kayıtları retrospektif olarak incelendi. Gruplar demografik ve klinik özelliklerin dağılımı ile izlem süreleri açısından birbirine benzerdi. Laser fotokoagülasyon uygulanan gözlerde tedaviden önce ve sonrası 1, 3, 6 ve 12. aylarda en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİGK) ortalamaları sırasıyla logMAR 0,51, 0,52, 0,51, 0,50 ve 0,52 idi. İzlem sürecinde anlamlı EİGK değişikliği saptanmadı ( $p>0,05$ ). İVTA grubunda tedaviden önce ve sonrası 1, 3, 6 ve 12. aylarda EİGK ortalamaları sırasıyla logMAR 0,74, 0,61, 0,58, 0,61 ve 0,65 idi. İVTA öncesine göre izlemlerde anlamlı EİGK artışı saptandı ( $p<0,01$ ). İVB uygulanan gözlerde tedaviden önce ve sonrası 1, 3, 6 ve 12. aylarda EİGK ortalamaları sırasıyla logMAR 0,73, 0,65, 0,63, 0,62 ve 0,59 idi. İVB grubunda tedavi öncesine göre 1, 3, 6 ve 12. aylarda anlamlı ve düzenli EİGK artışı saptandı ( $p<0,01$ ). Santral makula kalınlığı (SMK) grid laser uygulanan gözlerde 1. ayda %6 oranında azalmakta ( $p=0,01$ ), 12. ayda tedavi öncesine göre %9 seviyesine ulaşmaktaydı ( $p<0,01$ ). İVTA grubunda 1. ayda tedavi öncesine göre SMK'da %22 oranında olan azalma ( $p<0,01$ ), 12. ayda %10 seviyesindeydi ( $p<0,01$ ). İVB grubunda ise 1. ayda tedavi öncesine göre SMK'da %10 olan azalma ( $p<0,01$ ), 12. ayda tedavi öncesine göre %6 seviyesindeydi ( $p=0,03$ ). Onikinci ay itibarıyla görme stabilitesi (EİGK'nin başlangıçtakine göre  $\pm 2$  ETDRS sırası içinde olması) grid laser, İVTA ve İVB gruplarında sırasıyla %72,7, %70,3, %69,2 olguda saptandı. Görme artışı (EİGK'nin başlangıçtakine göre  $\geq 3$  ETDRS sırası içinde olması) yine grid laser, İVTA ve İVB gruplarında sırasıyla %11,5, %23,4, %26 olguda saptandı ( $p=0,02$ ). Oniki aylık izlemde İVTA grubundaki gözlere ortalama 1,1 (1-3) enjeksiyon, İVB grubundaki gözlere ortalama 2,1 (1-6) enjeksiyon yapılmıştı ( $p<0,01$ ). EİGK ile SMK arasında zayıf ve orta derecede ilişki saptandı ( $p<0,01$ ,  $r=0,14$  ile  $0,52$  arasında).

Sonuç olarak grid laser fotokoagülasyon, İVTA ve İVB enjeksiyonları görme stabilizasyonu sağlanması açısından diffüz DMÖ tedavisinde benzer etkinlik göstermektedir. Onikinci ayda grid laser fotokoagülasyon tedavisi yapılanlarda EİGK artışı İVTA ve İVB enjeksiyonları yapılan gözlere göre daha az oranda olmaktadır. Enjeksiyon gruplarında, EİGK ve SMK'daki başarının korunması ya da artırılması için tekrarlayan enjeksiyonlar gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: diyabetik makular ödem, laser, triamsinolon, bevacizumab

Yazar Adı : Tbp. Yzb. Gökhan ÖZGE

Danışman : Prof. Tbp. Kd. Alb. Güngör SOBACI

## SUMMARY

### THE COMPARISON OF EFFECTIVENESS OF INTRAVITREAL TRIAMCINOLONE ACETONIDE, INTRAVITREAL BEVACIZUMAB AND GRID LASER PHOTOCOAGULATION IN DIABETIC MACULAR EDEMA

In this study, we aimed to compare the effectiveness of current diabetic macular edema (DME) treatment modalities including laser photocoagulation, intravitreal triamcinolone acetonide (IVTA) and intravitreal bevacizumab (IVB) injections. The medical records of 208 patients (333 eyes) who had at least 12 months of follow-ups after diffuse diabetic macular edema treatment between January 2003 and May 2009 were studied retrospectively. Groups were similar in terms of distribution demographic and clinical features and follow-up period. The mean best corrected visual acuity (BCVA) before treatment and at 1, 3, 6 and 12 months after treatment in laser photocoagulation applied eyes was LogMAR 0,51, 0,52, 0,51, 0,50, 0,52, respectively. There was no significant BCVA change during follow-up in this group ( $p>0.05$ ). In IVTA injection group, mean BCVA before treatment and 1, 3, 6 and 12 months after treatment was logMAR 0,74, 0,61, 0,58, 0,61, 0,65, respectively. There was a significant BCVA improvement during follow-up compared to pre-IVTA injection ( $p<0,01$ ). In IVB injection group, mean BCVA before treatment and 1, 3, 6 and 12 months after treatment was LogMAR 0,73, 0,65, 0,63, 0,62, 0,59, respectively. There was a significant and regular BCVA increase at 1st, 3th, 6th and 12th months in IVB injection group compared to pretreatment BCVA ( $p<0.01$ ). Central Macular Thickness (CMT) was decreased by % 6 as of 1st month in grid laser applied eyes ( $p=0.01$ ), then, it reached the level of %9 at 12th month compared to pretreatment level ( $p<0,01$ ). CMT decrease of %22 at 1st month compared to pretreatment in IVTA group reached the level of %10 at 12th month compared to pretreatment CMT value ( $p<0,01$ ). In IVB group, CMT decrease about %10 ( $p<0,01$ ) at 1st month reached %6 at 12th month compared to pretreatment CMT value ( $p=0,03$ ). As of 12th month the visual stabilization (within the limits of  $\pm 2$  ETDRS line of baseline BCVA) rates were %72,7, %70,3, %69,2 in grid laser, IVTA and IVB groups, respectively. Increase in BCVA ( $\geq 3$  ETDRS line from baseline BCVA) rates were %11,5, %23,4, %26 in grid laser, IVTA and IVB groups, respectively ( $p=0,02$ ). Throughout the 12 months follow-up, mean number of injections were 1,1(1-3) in IVTA group and mean 2,1(1-6) in IVB group ( $p<0,01$ ). The correlations between CMT and BCVA were low and moderate ( $p<0,01$ ,  $r=0,14$  ile  $0,52$  arasında).

To sum up, grid laser photocoagulation, IVTA and IVB injections are equally effective in the treatment of diffuse DME, in terms of obtaining visual stabilization. The rate of increase in BCVA in grid laser photocoagulation at 12th months was less than in IVTA and IVB applied eyes. Repeat injections are needed to maintain or increase the success of CMT and BCVA levels obtained in intravitreal injection groups.

Key Words : diabetic macular edema, laser, triamcinolone, bevacizumab  
Author : Gökhan ÖZGE, MD, Capt.  
Counselor : Güngör SOBACI, MD, Col.

## İÇİNDEKİLER

Sayfa

<b>ONAY SAYFASI</b> .....	iii
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	iv
<b>ÖZET</b> .....	v
<b>İNGİLİZCE ÖZET</b> .....	vi
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	vii
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b> .....	ix
<b>ŞEKİLLER</b> .....	x
<b>TABLolar</b> .....	xi
<b>GİRİŞ</b> .....	1
<b>GENEL BİLGİLER</b> .....	3
2.1. Diabetes mellitus.....	3
2.2. Diyabetik retinopati .....	4
2.3. Makula anatomisi.....	5
2.4. Kan retina bariyeri.....	7
2.5. Diyabetik makula ödemi.....	8
2.5.1. Epidemiyoloji ve risk faktörleri.....	8
2.5.2. Klinik tanımlama ve sınıflama .....	9
2.5.3. Fiziopatoloji .....	11
2.5.4. Tanı yöntemleri .....	18
2.5.5. Tedavi .....	20
<b>GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	29
3.1. Tedavi gruplarının oluşturulması .....	29
3.2. Çalışma kapsamına alınma ve çıkarılma ölçütleri .....	29

3.3. Diyabetik retinopati evrelendirilmesi.....	30
3.4. Fundus flöresein anjiyografi yöntemi.....	30
3.5. Optik kohorens tomografi yöntemi .....	31
3.6. Laser fotokoagülasyon tedavisi uygulama yöntemi.....	31
3.7. İntravitreal enjeksiyon uygulamada izlenmiş olan kurallar .....	32
3.8. Başarı değerlendirim ölçütleri.....	33
3.9. İstatiksel analiz.....	33
<b>BULGULAR</b> .....	<b>34</b>
4.1. Demografik ve klinik özellikler .....	34
4.2. Tedavilerin en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri üzerine etkileri .....	35
4.3. Tedavilerin santral makula kalınlıkları üzerine etkileri .....	38
4.4. Gruplarda en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri artan, azalan ve değişmeyen oranları .....	42
4.5. Diyabetik retinopati evrelerinin tedavi sonuçlarına etkileri.....	43
4.6. Enjeksiyon sayıları .....	43
4.7. Komplikasyonlar.....	44
<b>TARTIŞMA</b> .....	<b>49</b>
<b>SONUÇ VE ÖNERİLER</b> .....	<b>64</b>
<b>KAYNAKLAR</b> .....	<b>65</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

AVD	: Arka Vitre Dekolmanı
DM	: Diabetes Mellitus
DMÖ	: Diyabetik Makula Ödemi
DR	: Diyabetik Retinopati
EİGK	: En İyi düzeltilmiş Görme Keskinliği
ETDRS	: Erken Diyabetik Retinopati Tedavi Çalışması ( <i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i> )
FAZ	: Foveal Avasküler Zon
FFA	: Fundus Flöresein Anjiyografi
İGSÜ	: İleri Glikolizasyon Son Ürünleri
İRMA	: İntraretinal Mikrovasküler Anomaliler
İVB	: İntravitreal Bevacizumab
İVTA	: İntravitreal Triamsinolon Asetonid
KAMÖ	: Klinik Anlamı olan Makula Ödemi
KRB	: Kan-Retina Bariyeri
logMAR	: logarithm of Minimal Angle of Resolution
OKT	: Optik Kohorens Tomografi
PVR	: Proliferatif Vitreoretinopati
RPE	: Retina Pigment Epiteli
SMK	: Santral Makula Kalınlığı
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü ( <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> )

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.1. Makulanın topoğrafik anatomisi .....	6
2.2. Makulanın histolojik katmanları ve fovea .....	6
2.3. Foveal avasküler zon .....	7
2.4. Kan-retina bariyeri.....	8
4.1. İzlem sürecinde grupların en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri değişim grafiği.....	38
4.2. İzlem sürecinde grupların santral makula kalınlıkları değişim grafiği	41
4.3. İntravitreal triamsinolon grubundaki enjeksiyon sıklığı dağılımı .....	43
4.4. İntravitreal bevacizumab grubundaki enjeksiyon sıklığı dağılımı.....	44
4.5. Grid laser fotokoagülasyon tedavisi uygulanan bir gözde tedavi öncesi ve sonrası 12.ay fundus flöresein anjiyografileri.....	46
4.6. Aynı gözde grid laser fotokoagülasyon öncesi ve sonrası 12. ay optik kohorens tomografieri .....	46
4.7. İntravitreal triamsinolon enjeksiyonu uygulanan bir gözde tedavi öncesi ve sonrası 6.ay fundus flöresein anjiyografileri.....	47
4.8. Aynı gözde intravitreal triamsinolon enjeksiyonu öncesi ve sonrası 6. ay optik kohorens tomografieri .....	47
4.9. İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulanan bir gözde tedavi öncesi ve sonrası 3.ay fundus flöresein anjiyografileri.....	48
4.10. Aynı gözde intravitreal bevacizumab enjeksiyonu öncesi ve sonrası 3. ay optik kohorens tomografieri .....	48

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
2.1. Uluslararası diyabetik retinopati şiddeti klinik evrelemesi .....	5
4.1. Grupların demografik ve klinik özellikleri .....	34
4.2. Grupların izlemlerindeki ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliği değerleri .....	35
4.3. Grup 1’de izlem sürecinde en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri değişimleri için istatistiki anlamlılık düzeyleri .....	36
4.4. Grup 2’de izlem sürecinde en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri değişimleri için istatistiki anlamlılık düzeyleri .....	36
4.5. Grup 3’de izlem sürecinde en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri değişimleri için istatistiki anlamlılık düzeyleri .....	37
4.6. Grupların izlemlerindeki ortalama santral makula kalınlığı değişimleri .....	38
4.7. Santral makula kalınlığı değişimleri ve oranları .....	39
4.8. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği ile santral makula kalınlığı ilişkisi .....	42
4.9. 6 ve 12. aylarda 3 ETDRS sırası görsel kazanım ve kayıplar .....	42

## 1. GİRİŞ

Tıp alanındaki gelişmeler sayesinde kronik hastalıklara bağlı mortalite azalmakta, uzun dönemde ortaya çıkan komplikasyonlar ile daha sık karşılaşılmaktadır. Bütün sistemleri etkileyen diabetes mellitus (DM)'un mikrovasküler komplikasyonlarından olan diyabetik retinopati (DR) gelişmiş ülkelerde 20-74 yaş arasında en sık körlük sebebidir (1,2). Hastalığın prevalansı hasta yaşı ve hastalık süresi ile ilişkilidir. Yirminci yılda Tip 1 DM' da %99, Tip 2 DM' da %60 oranında değişik derecelerde retinopati saptanmaktadır (3,4). Bunlardan Tip 1 DM'lu hastaların %3,6'sında, Tip 2 DM'luların %1,6'sında yasal körlük saptanmaktadır (3,4). Türkiye'de Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi Araştırma Grubu tarafından diyabetik hastalarda DR prevalansı %30,5 oranında bildirmiştir. Otuz yaş üstü, 0-4 yıl süreli tip I ve tip II DM hastalarında sırasıyla %18,7 ile %9,7 oranında DR saptanırken bu oranlar 15 yıldan uzun süreli hasta olanlarda yine sırasıyla % 77,6 ile %57,1 oranlarında saptanmıştır (5).

Erken Diyabetik Retinopati Tedavi (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*, ETDRS) ve Diyabetik Retinopati Çalışmalarında (*Diabetic Retinopathy Study*, DRS) elde edilen sonuçlara göre proliferatif DR'e bağlı görme keskinliği kaybı insidansı azalmakla birlikte diyabetik makülopati, halen diyabetik hastalardaki ana görme keskinliği kaybı nedeni olmayı sürdürmektedir (6,7). Diyabetik retinopatinin şiddeti arttıkça, diyabetik makülopatinin prevalansı da artmaktadır. Nonproliferatif diyabetik retinopatili hastaların %3'ünde makula ödemi izlenirken, orta ve ağır nonproliferatif evrede bu oran %38, proliferatif retinopati evresinde %71'e ulaşmaktadır (8). Kontrolsüz geçen DM süresi yanı sıra mikrovasküler ve makrovasküler diğer sistemik komplikasyonların ortaya çıkması DMÖ olma riskini artırmaktadır. Diyabetik hastalarda 10 yıllık süreçte DMÖ %14, KAMÖ %10 oranlarında gelişmekte ve bu hastaların yarısında en az 2 sıra görme kaybı meydana gelmektedir (9).

Günümüzde DMÖ tedavisi için etkinliği çok merkezli kontrollü çalışmalarla kanıtlanmış tedavi yöntemi laser fotokoagulasyondur (10-12). Bu tedavi ile esas olarak görmenin korunması sağlanabilmektedir. ETDRS

verilerine göre kontrol grubunda %11 olan görme keskinliği artış oranını ancak %16'e çıkarmaktadır (12). Son yıllarda DMÖ ve buna bağlı görme kaybını daha da azaltmak, görme artışı oranını artırmak amacıyla intravitreal steroid ya da anti-VEGF ajanların enjeksiyonu yaygın olarak kullanılmakta (13-17), özellikle dirençli olgularda cerrahi seçenekler de uygulanmaktadır (18-20). Olgu serileri ve kontrollü klinik gözlemlerdeki kısa izlemler veriler intravitreal uygulamaların daha başarılı olabileceğini öne sürmektedir.

DMÖ tedavisinde laser fotokoagulasyon 20 yılı aşkın süredir kliniğimizde uygulanmaktadır. Yine bu amaçla 7 ve 4 yıl öncesinde başlayan İVTA ve İVB uygulamalarımız mevcuttur. Bu tez kapsamında, DMÖ tedavisindeki uygulamalarımızın etkinliklerinin kıyaslanarak gelecekteki tedavi tercihimizin belirlenmesi hedeflenmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Diabetes Mellitus (DM)

DM, endojen insülinin mutlak veya göreceli eksikliği ya da periferik etkisizliği sonucu ortaya çıkan kronik hiperglisemi, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluk, kapiller membran değişiklikleri ve hızlanmış ateroskleroz ile seyreden kronik, ilerleyici bir hastalıktır (21). İnsanların yaşam sürelerinin uzaması, fiziksel aktivitelerinin azalması ve obezitenin artması ile DM insidansı ve prevalansında ciddi anlamda artış olmuştur (22). Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi Çalışması, ülkemizde 20 yaş üzerinde diyabet prevalansının %7,2 olduğunu, yani bir başka deyişle ülkemizde yaklaşık 2,5 milyon civarında DM hastası bulunduğunu ortaya koymuştur (23).

Diyabet hastalığının iki ana tipi mevcuttur:

Tip I - insüline bağlı diyabet: En sık olarak 10-20'li yaşlarda ortaya çıkar.

Tip II - insüline bağımlı olmayan diyabet: En sık 50-70'li yaşlarda ortaya çıkar.

DM tedavisinde geliştirilen tedavi yöntemleri sayesinde diyabetik hastaların ömrü uzamakta ve hastalığın süresi ile ilişkili olan komplikasyonların görülme sıklığı artmaktadır. Seyri sırasında mikrovasküler, makrovasküler ve nöropatik komplikasyonlar gelişebilmektedir. Başlıca komplikasyonları damar endotelini direkt olarak etkilemesi ile böbrek, göz ve kalp üzerinedir. Diyabet komplikasyonları hastaların erken ölümlerinden ve morbiditeden sorumludur. Akut komplikasyonları diyabetik ketoasidoz, nonketotik hiperosmolar koma, hipoglisemik koma ve laktik asidozdur. Kronik komplikasyonları ise mikrovasküler ve makrovasküler olarak incelenebilir. Diyabetik retinopati, nefropati, periferik simetrik polinöropati, otonom nöropatiler, mononöropatiler gibi nöropatiler mikrovasküler komplikasyonlar iken, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı, diyabetik ayak ve enfeksiyonları makrovasküler komplikasyonlar olarak sıralanabilir.

## 2.2. Diyabetik Retinopati (DR)

DR, retinada kapillerlerin, venüllerin ve arteriyollerin tutulduğu özgün bir anjiyopati ve buna eşlik eden bir nöropatidir. DR'nin en önemli belirleyicisi hastalığın süresidir. Tip I diyabetli olguların neredeyse tamamında, Tip II diyabetli olguların ise %60 kadarında tanı konduktan 20 yıl sonra herhangi bir evrede DR saptanmaktadır (3,4).

Diyabetik retinopati için kesin risk faktörleri, diyabetin süresi (24), glikolize hemoglobin değeri (24,25), hipertansiyon (24,26), hiperlipidemi (26), hamilelik (27) ve nefropatidir (28). Obezite (26), sigara (29,30), alkol bağımlılığı (29,30), fiziksel inaktivite (31) DR riskini kısmen artırdıkları rapor edilen faktörleridir.

DR için ETDRS evrelemesi: (32)

- A. Hafif nonproliferatif DR: En az bir mikroanevrizma olan ve diğer evre bulgularından olmayan evre
- B. Orta nonproliferatif DR: Hemoraji ve/veya mikroanevrizmalar, yumuşak eksüda, venöz boncuklanma varlığı
- C. Şiddetli nonproliferatif DR: Sıralanan ölçütlerden birinin olması. 4 kadranda hemoraji ve/veya mikroanevrizmalar, en az 2 kadranda venöz boncuklanma, en az 1 kadranda intraretinal mikrovasküler anormallikler (İRMA)
- D. Çok şiddetli nonproliferatif DR: Şiddetli nonproliferatif DR ölçütlerinden en az 2 değişikliğin olması
- E. Erken proliferatif DR: Yüksek risk proliferatif evreye uymayan yeni damar oluşumlarının saptanması
- F. Yüksek risk proliferatif DR: 1/3 ile 1/4 disk çapı arasında optik disk neovaskülarizasyonu, preretinal ya da vitreus hemorajisinin eşlik ettiği 1/3 disk çapından küçük optik disk neovaskülarizasyonu, preretinal ya da vitreus hemorajisinin eşlik ettiği disk dışı herhangi bir yerde neovaskülarizasyon bulgularından birinin bulunması

Klinik kullanımda daha sadeleştirilmiş evrelemeler kullanılmaktadır. Bu amaçla Uluslararası Klinik DR Hastalık Şiddeti Evrelemesi kullanılmaktadır (33).

**Tablo 2.1. Uluslararası diyabetik retinopati şiddeti klinik evrelemesi**

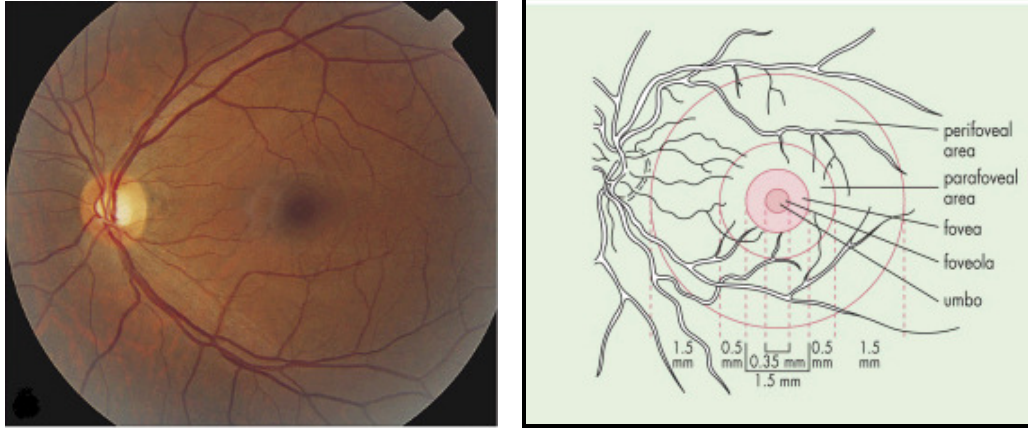
DR EVRESİ	MUAYANE BULGULARI
Retinopati yok	Normal
Hafif Nonproliferatif DR	Mikroanevrizmalar
Orta Nonproliferatif DR	Mikroanevrizmadan fazla ancak ileri nonproliferatif evredeki retinopati bulgularından az muayene bulguları
İleri Nonproliferatif DR	Aşağıdaki maddelerden herhangi birinin olması 1. Her dört kadranda 20'den fazla intraretinal hemoraji 2. İki ve daha fazla kadranda venöz boncuklanma 3. Bir ve daha fazla kadranda İRMA
Proliferatif DR	Neovaskülarizasyon, vitreus/preretinal hemorajiler

Dünya sağlık örgütü verilerine göre dünya genelinde DR yasal körlüklerin %4,8'inin sebebidir. Görme kaybı hastalığın nonproliferatif aşamadan proliferatif evreye ilerlemesi ya da herhangi bir aşamada ortaya çıkabilen DMÖ nedeniyle olmaktadır. Diyabetik retinopatinin hemen her aşamasında karşılaşılabilen diyabetik makula ödemi, non-proliferatif dönemdeki görme kayıplarının %80'inden sorumludur (12).

### **2.3. Makula Anatomisi**

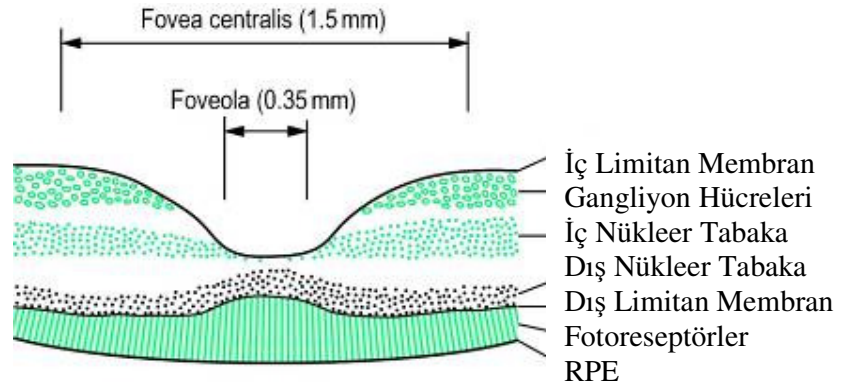
Makula temporal vasküler arklarla sınırlanan yaklaşık 5 mm<sup>2</sup>'lik alan olup merkezi sayılan fovea optik disk merkezinin 4 mm temporalinde ve 0,8 mm aşağısındadır (Şekil 2.1). Histolojik olarak 2 veya daha fazla ganglion

hücre tabakası içerir. Çoğunlukla Henle tabakasında yerleşen karotenoid pigmentler nedeniyle sarı renkli görüldüğü için makula lutea ismi de verilmiştir. Bu pigmentlerden en önemlileri ksantin ve lutein olup foveadan uzaklaştıkça oranları değişir. Santral alanda lutein/ksantin oranı 1/2,4 periferde ise 2/1 oranındadır. Bu dağılım rod ve kon dağılımıyla uyumludur.



**Şekil 2.1. Makulanın topoğrafik anatomisi (Yanoff M ve ark., 2004, Ophthalmology'den alınmıştır)**

### 2.3.1. Fovea



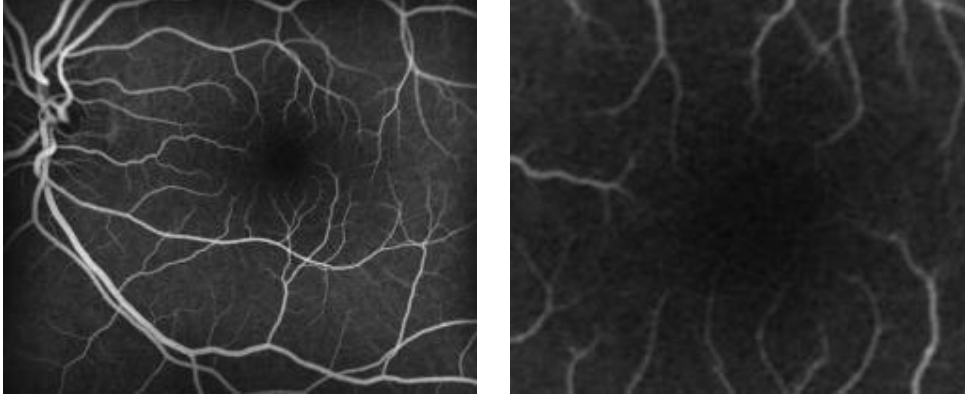
**Şekil 2.2. Makulanın histolojik katmanları ve fovea (34)**

Fovea, makula merkezinde 1,5 mm çapında iç retina katlarının incelmesine bağlı olarak konkav görülen alandır (Şekil 2.2). İkinci ve 3.

nöronların yana itilmesine bağlı olarak 22 derecelik clivus adı verilen konkavite oluşur. Bu durum fovea kenarında ganglion hücre tabakası ve iç nükleer tabakanın kalınlaşmasıyla fundusun en kalın bölgesini oluşturmaktadır. Ortalama retina kalınlığı yaklaşık 0,25 mmdir. Fovea kenarı ise yaklaşık 0,55 mm ile retinanın en kalın yeridir. Fovea kenarı biomikroskopik olarak iç limitan membranın oluşturduğu halka şeklindeki refle olarak gözlenir.

### **2.3.2. Foveola**

Foveola, foveanın merkezinde olup bazal lamina kalınlığı azalmıştır ve yalnızca uzamış ve farklılaşmış koniler, Müller hücreleri ve diğer glial hücrelerden oluşur. Yaklaşık olarak 0,35 mm çapındadır. Sinir lifleri tabakası, iç pleksiform tabaka ve iç nükleer tabakada damar yoktur. Böylece retina burada çok incelmıştır. Bu bölgedeki konilerin şekli rodlara benzerken sitolojik olarak ekstramakular konularla benzerdir. Umbo, fovea merkezinde oftalmoskopik olarak görülebilen foveolar refledir. Burası 0,13 mm'lik kalınlığı ile retinanın en ince olduğu yerdir. Foveal avasküler zon (FAZ) retinal damarların bulunmadığı yaklaşık 0,5-0,6 mm çaplı alandır (Şekil 2.3).



**Şekil 2.3. Foveal Avasküler Zon (FAZ)**

### **2.3.3. Parafovea**

Parafoveal retina, foveayı çevreleyen yaklaşık 0,5 mm genişliğinde ve 2,5 mm çapında foveayı halka şeklinde saran alandır. Bu bölgede iç nükleer, ganglion hücreleri ve sinir lifleri tabakası kalınlaşmıştır.

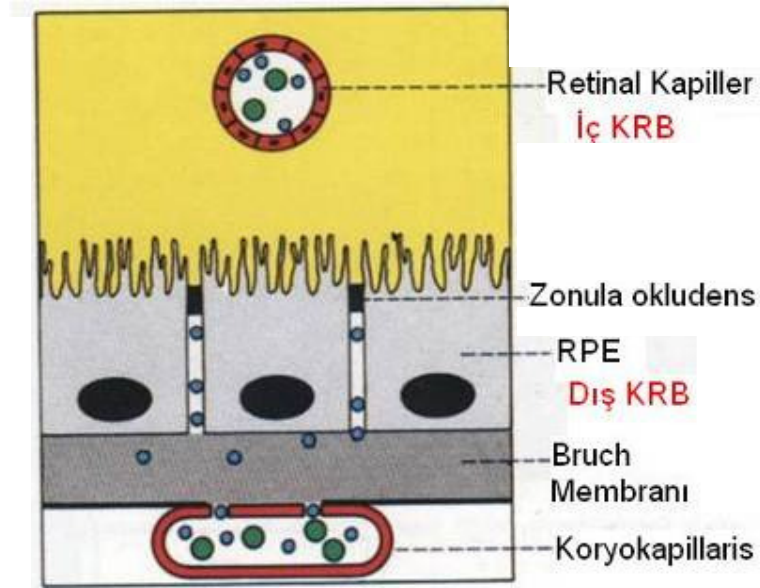
### 2.3.4. Perifovea

Perifovea, parafoveadan makulanın dış sınırına uzanan 1,5 mm genişliğindeki alandır. Ganglion hücreleri periferik retinadaki gibi tek sıralıdır.

### 2.4. Kan-retina bariyeri (KRB)

Dış KRB, komşu retina pigment epiteli (RPE) hücreleri arasındaki sıkı bağlantı kompleksleri olan zonula okludens ve zonula adherens ile oluşmaktadır.

İç KRB, retinadaki kapiller endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılardan oluşmaktadır (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Kan-retina bariyeri (Kanski J.J., 2001, Klinik Oftalmoloji'den alınmıştır)

### 2.5. Diyabetik Makula Ödemi

#### 2.5.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

DMÖ diyabetli hastalarda en sık görme kaybı nedeni olup diyabetin süresi ve şiddeti riskini artırmaktadır (1). DR ve DMÖ hakkında yapılan tüm epidemiyolojik araştırmaların değerlendirildiği bir çalışmada 10 yıl üzerinde Tip I DM hastası olanlarda %90 civarında herhangi bir evrede DR mevcutken yaklaşık %20 oranında DMÖ tespit edilmektedir. Bu oranlar 10 yıldan daha

uzun Tip II DM hastası olanlarda sırasıyla %60 ve %14'tür (35). Yine bu çalışma tüm diyabetli hastalarda ortalama %6 oranında klinik anlamı olan makula ödemi (KAMÖ) varlığını ortaya koymaktadır. Türkiye'de Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi Araştırma Grubu tarafından yapılan çalışmada diyabetik hastalarda DMÖ olan olguların oranı %14,2 olarak bildirilmiştir (5). Kan glukoz seviyelerinin yüksek seyretmesi, makula ödemi görülme riskini anlamlı olarak yükseltmektedir. Wisconsin Diyabetik Retinopati Epidemiyolojik Çalışmasında 15 yıldan fazla hastalık süresine sahip tip II diyabetli hastalarda düşük olarak değerlendirilen %6,8-9,7 arası HbA1c seviyelerinde %18,1 oranında, yüksek sayılan %13,2-19,2 arası HbA1c seviyelerinde ise %36,4 oranında makula ödemi geliştiği görülmüştür (1). Klein ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise HbA1c seviyelerinde her %1'lik artış için makular ödem ortaya çıkışında 1,44 kat göreceli risk artışı olduğu bulunmuştur (36).

Yaşlı diyabetik hastalarda genç hastalara kıyasla, tanı konduktan sonra daha kısa sürede ve daha şiddetli DMÖ gelişme riski vardır. Ayrıca özellikle diyastolik olmak üzere kan basıncı yüksekliği (37), anormal kan lipid seviyeleri (38-40), renal hastalık (1,41), hipertansiyon ve proteinüri varlığında hamilelik (42,43) DMÖ gelişimi açısından risk faktörü olarak gösterilmişlerdir.

### **2.5.2. Klinik Tanımlama ve Sınıflama**

DMÖ makula bölgesinde retinanın ödeme bağlı kalınlaşmasıdır ve fundoskopik muayene ile tanımlanabilir. DMÖ diffüz ya da fokal olabileceği gibi iskemik tipte makülopati de gelişebilmektedir.

#### **a. Fokal Makula Ödemi**

Makula merkezinden itibaren 1500 mikron, yani yaklaşık bir disk çapı uzaklıktaki bir alanda yer alan, herhangi bir retina kalınlaşması ya da sert eksüda mevcudiyeti, fokal diyabetik makula ödemi olarak adlandırılır (12,44). Mikroanevrizma, dilate retinal kapillerler veya daha az sıklıkla intraretinal mikrovasküler anomaliler gibi fokal kaçaklardan gelişen lokalize ödemli alanlarıdır. İç KRB'nin yıkılması sonucu ortaya çıkar. Etrafındaki ödemsiz retinadan sıklıkla kısmen sert eksüdalarla ayrılmış şekilde görülür. Biyokimyasal olarak sert eksüdalar, plazma kaynaklı lipoproteinlerden oluşur

ve dış retina katmanlarına yerleşir. Sert eksudalar, daire şeklinde dizilirlerse sirsine retinopati oluşur. Sirsine retinopatinin merkezinde her zaman yoğun sızıntı veren mikroanevrizma kümesi bulunur. Lipoprotein kristalleri, bazen fotoreseptör tabakasına doğru yayılır. En kötü prognoz lipoprotein kristallerinin uzun süreli olarak fotoreseptör tabakasında biriktiği ve fibrozise yol açtığı olgulardadır (45). ETDRS fokal makula ödemi şiddetini belirtmek ve tedavi gerekliliği açısından rehber oluşturması amacıyla KAMÖ ölçütlerini ortaya koymuştur (12,44). Bu ölçütler:

1. Makula merkezine 500 µm mesafede retinal ödem,
2. Makula merkezinin 500 µm içine uzanan sert eksüda ve bu sert eksüda komşuluğunda retinal kalınlaşma,
3. Makula merkezinden 1 disk çapı alan içerisinde 1 disk çapı veya daha büyük retinal kalınlaşma.

Çalışma sonuçlarına göre klinik olarak anlamlı olmayan makular ödemlerde tedavi için beklenebileceği ve yakın takibin yeterli olabileceği bildirilmiştir. KAMÖ'nde ise hastaların erken tedaviden fayda gördüğü ve zaman kaybedilmeden bu hastalara makular laser fotokoagülasyona başlanması gerektiği belirtilmiştir (12).

#### **b. Diffüz Makula Ödemi**

Makula merkezini, yani foveal avasküler zonu da içine alan, iki ya da daha fazla disk çapı büyüklükteki retina kalınlaşmasıdır (46). Perifoveal bölgedeki kapiller yatakta tıkanma geriye kalan vasküler yapılarda diffüz dilatasyon ile geçirgenlik artışına neden olur. Sonuç olarak iç KRB diffüz olarak yıkılır. Bu tıkanma alanları ve diffüz sızıntı fundus flörosein anjiyografisi (FFA) ile belirlenebilir (47). Dış KRB'ni oluşturan yapılardan da diffüz sızıntı meydana gelir. Yani diffüz makula ödeminde hem iç hem dış KRB'indeki hasarla ortaya çıkan diffüz geçirgenlik bozukluğu vardır (46). Ayrıca kalınlaşmış arka hyaloidin sıvı akımı üzerindeki olumsuz etkisi ile hyaloid membranın makulaya uyguladığı gerek tanjansiyel gerek vertikal traksiyonun da diffüz DMÖ üzerinde etkisi vardır (48). Sert eksudaların az olması veya olmaması, kistoid özellikler gösterebilmesi, bilateral ve simetrik olabilmesi diffüz DMÖ'de görülebilen başlıca klinik özelliklerdir. OKT'de nörosensöryal

retinada diffüz kalınlaşma gözlenir (49). Diffüz DMÖ, her iki gözde aynı ciddiyette seyredebilir, kendiliğinden rezorbe olabilir ve her iki gözde birden nüksedebilir. Ayrıca kardiovasküler hastalıklar, nefropati, ciddi hipertansiyon veya preklampsi gibi sistemik hastalıklardan da olumsuz etkilenmektedir.

### **c. İskemik Makülopati**

Diyabetik makular hastalıkta diğer önemli bir faktör makular iskemidir ve bu bulgu prognozu olumsuz etkiler. DMÖ kliniğinde çoğu zaman bir miktar da makular perfüzyon bozukluğu söz konusudur (50). İskemik makülopati de kalan kapillerlerin yeterliliğine bağlı olarak eşlik eden bir ödem olabilir. Klinik muayenede perifoveal tıkalı beyazlaşmış kapillerler, derin retina hemorajileri, mikroanevrizmalar, yumuşak eksudalar veya yaygın kapiller dilatasyon görülür. FFA'da kapiller tıkanıklık hipofloresan alanlar şeklinde izlenir. FAZ genişlemiş ve düzensizleşmiştir. Kapiller tıkanmaya bağlı olarak FAZ genişleyen diyabetik gözlerde makula ödeminin varlığından bağımsız olarak görme keskinliğinde azalma çoğunlukla daha hafiftir. FAZ 1000 µm çapından daha büyük olduğu hastalarda görme keskinliğinde azalma görülebilir (51). İskemi ile birlikte dilate olan damarlarda kan akımı artışı sonucu diffüz ödem gelişimi veya var olan ödemde artış görülebilir. İzole iskemik makülopati tedavi gerektirmezken ödemin birliktelik gösterdiği durumda tedavi gerekir. Ödem ve iskeminin birlikte görüldüğü gözlerde prognoz daha kötüdür (51).

### **2.5.3. Fizyopatoloji**

Su, normal sağlıklı koşullarda ATP üretimi sırasında metabolik yan ürün olarak ortaya çıkmaktadır. Normal göz içi basıncı sıvının sürekli olarak retina içine doğru itilmesini sağlamakta ve bu retinanın mekanik olarak RPE'ne tutunması ile sonuçlanmaktadır (52). Sıvının bu hareketi elektrolit akımını da sağlamaktadır. Normalde Müller hücreleri gibi glial hücreler sayesinde iç retina katlarının, RPE pompa mekanizması sayesinde ise dış retina katlarının ve subretinal boşluğun sıvıdan arındırılmış olması sağlanabilmektedir. Sıvının retina ve RPE düzeyindeki hareketi buradaki hücrelerde bulunan ve membranların sıvıya olan geçirgenliğini artıran porlar sayesinde sağlanır (53).

İntraretinal sıvı birikimi KRB'nin yıkılması ile artan sıvı sızıntısı veya dokudan sistemik dolaşıma sıvının uzaklaştırılmasındaki mekanizmada bozulma sonucu ile olmaktadır. Ödem genelde sıvının ekstrasellüler alanda birikmesi ile oluşmakla beraber bu sıvının hücre içine itilmesi, hücre şişmesi ile sonuçlanarak hücre içi sıvı birikimine de neden olmaktadır. Retina interstisyumunda biriken sıvıya, sıkı yapıları nedeniyle iç ve dış pleksiform tabakalar daha fazla direnç göstermektedir. Böylece sıvı bu iki yapı arasında hapsolabilmektedir (54).

Makulanın özel anatomik yapısı, gerek gevşek lif çatısına, gerekse parafoveal bölgede retina katmanlarının kalınlığına bağlı olarak, dış pleksiform ve iç nükleer katlarda sıvı birikmesini kolaylaştırmaktadır. Makulanın zayıf damarlanması nedeniyle de biriken sıvının emilimi zorlaşmaktadır. Sebebi ne olursa olsun sonuçta makulaya yerleşik olarak oluşan retina ödeminde makula ödemi denir. İlk histopatolojik çalışmalarda, eozinofilik yapıda bir sıvının iç nükleer ve dış pleksiform katlarda toplandığı gösterilmiştir. Makula ödeminde içi sıvı dolu kistler ışık mikroskopu ile rahatlıkla görülebilmektedir. Bunlar foveayı çevreleyen kistler ya da foveaya yerleşen tek kist şeklindedirler. Zaman geçtikçe bu kistler daha iç katlara ilerleyerek lameller ya da tam kat makula deliğiyle sonuçlanabilmektedirler. Bu kist oluşumlarının sebebi şişmiş ve ölmekte olan Müller hücreleridir ve ödemin intrasellüler olmasından dolayı flöresein sızıntısı görülmemektedir. İntrasellüler ödem diyabetiklerde hipoksi ile uyarılmış hücre zarındaki potasyum kanallarının etkilenmesi sonucunda hücre içinde potasyum birikimi, bunun sonucunda da hücre içi ozmotik basıncın artışı ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bu gradiyent artışı sıvının vitreus ve kandan hücre içine hareketine sebep olur. Sonuç olarak tüm bu olaylar zinciri gliyal hücrelerin şişmesine, ödeme ve kist oluşumuna neden olmaktadır (55,56).

#### **2.5.3.1. Retinada Yapısal Değişiklikler**

Retinada DM'a bağlı oluşan değişiklikler tanımlanmış olmasına karşın bunların DMÖ gelişimini nasıl etkiledikleri tam olarak anlaşılamamıştır.

**Kapiller bazal membran kalınlaşması:** Hayvan DR modellerinde mikrovasküler yapıların bazal membranlarındaki kalınlaşma gösterilmiş (57) olup DMÖ gelişimindeki etkisi bilinmemektedir.

**Mikrovasküler perisit kaybı:** Retina ve santral sinir sistemi vasküler yapıları perisit yoğunluğunun en fazla olduğu bölgelerdir. Kapiller yataktaki kan akımını, endotelial hücreler ile birlikte çalışarak vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon aracılığı ile ayarlayabilme özellikleri vardır. DR'de perisit kaybı erken değişikliklerdendir. Uzun süren hiperglisemi sonucunda sorbitol yolağı ve Platelet kaynaklı büyüme faktörü-B (*Platelet-derived growth factor-B*, PDGF-B) seviyelerindeki değişikliklerin buna sebep olduğu düşünülmektedir. Perisit kaybı damar duvarında zayıflamaya ve bu zayıflayan alanlardan retinaya sızıntının kaynağı olabilen mikroanevrizmaların oluşmasına neden olmaktadır.

**Mikroanevrizmalar:** En erken klinik değişikliklerdendir. Retinada damar yapılarının olduğu her alanda gelişebilir ancak sıklıkla kaynaklandığı alan iç nükleer tabakadır. Perisit kaybı ile mekanik desteğin kaybolduğu alanlar mikroanevrizma gelişimi açısından risk altındadır. Ayrıca perisitlerin endotelial hücreler üzerindeki antiproliferatif etkisinin ortadan kalkması bu hücrelerin yerel proliferasyonları ile sonuçlanmaktadır (58,59).

**Kapiller asellülerite:** Hayvan modelleri, yüksek glukoz seviyelerinde endotelial hücrelerin ve perisitlerin ortadan kalkarak sadece bazal membranların kaldığı asellüler kapiller alanları göstermiştir (60,61). Bu oluşumlar normal işlevlerini yerine getiremeyecek olan hayalet damar yapılarıdır.

**Kan-Retina Bariyeri (KRB):** KRB, nörosensöryel retina ile gözün vasküler yapıları arasında bariyer işlevi görerek iki yapının birbiri ile kontrolsüz ilişkisini önler. İç ve dış KRB olarak incelenebilir. İç KRB öncelikli olarak retinal vasküler endotel hücreleri, farklılaşmış glial hücreler olan astrositler ve müller hücreleri arasındaki sıkı bağlantı yapıları sayesinde düşük geçirgen ortam sağlanmasıyla oluşturulur (62). Dış KRB ise komşu RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantı yapıları olan zonula okludens ve zonula adherensler aracılığı ile oluşturulmaktadır. DMÖ patogenezindeki temel rol kan retina bariyerinin

yıkılmasıdır (63). Streptozosin ile deneysel olarak oluşturulan hayvan modelinde 8. günde iç ve dış KRB'nin birlikte hasar gördüğü gösterilmiştir (63). Çeşitli klinik çalışmalarda diyabetik hastalarda makular ödemin başlıca sorumlusu olarak iç KRB gösterilmiştir (64-66). Ancak deneysel çalışmalar dış KRB'nin de DMÖ patogenezinde önemli bir rol oynadığına işaret etmektedir (67-69). Tso ve arkadaşları ratlarda diyabet modelinde retinal kapillerde sızıntı henüz yok iken RPE tabakasından sızıntıyı göstermişler (69), Wong ve arkadaşları ise RPE hücre kültürlerinin retinal kapillerdeki endotelial hücre ve perisitler üzerinde uyarıcı etkisini ortaya koymuşlardır (70). Bu veriler RPE hücrelerinin, endotel hücreleri üzerine olumlu etki yaptığı öngörülen parakrin vasküler sitokinlerin kaynağı olduğunu düşündürmektedir (71).

KRB'inde sıvı geçişi pasif ve RPE pompa fonksiyonu ile retinadan koryokapillarisine aktif olmak üzere 2 mekanizma ile sağlanır. KRB hasarı ile anormal içe akımı karşılamakta yetersiz kalan dışa akım sonucu makula bölgesinde intraretinal tabakalarda sıvı toplanmış olur. KRB'nin yıkılması birçok faktörün rol aldığı karmaşık bir süreçtir. Sıkı bağlantılardaki değişiklikler, perisit ve endotel kaybı, diyabette ilk meydana gelen histolojik değişiklik olan retinal damarlarda lökosit adhezyonunun artışı (72,73), veziküler transportun artışı, retinal damar endoteli ve RPE'nde yüzey membran geçirgenliğinin artışı, ileri glikolizasyon sonürün reseptörlerinin aktivasyonu, retinal damar dilatasyonu ve vitreoretinal traksiyon KRB fonksiyonunun bozulmasından sorumlu tutulmaktadır.

### **2.5.3.2. Hemodinamik Değişiklikler**

#### **a. Enflamasyon ve DR**

DR şimdilerde düşük düzeyde enflamasyon olarak tanımlanmaktadır. Enflamatuvar aktivite ve endotelial disfonksiyonun retinopati ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (74). DR'de artmış lökosit aktivitesi ve lökosit-endotel hücre teması vardır (75). Yüksek glukoz seviyelerine maruz kalması ile lökositlerin yüzey adhezyon moleküllerinde artış olmakta ve sitokinlerin etkisiyle de lökositlerin adhezyon yeteneği artmaktadır.

Diğer önemli bir değişiklik lökositlerin esnekliğindeki azalmadır. Bu azalma ile birlikte artmış adhezyon yeteneği damar lümeninin blokajına kadar gidebilmektedir (76). İçeriğindeki reaktif metabolitler aracılığı ile lümenindeki bu lökositler damar duvarına ciddi zararlar verebilmektedir.

#### **b. Glukoz Metabolizmasında Polyol Yolağı**

Polyol yolağı, dolaşımında glukoz aşırı derecede yükseldiğinde devreye girmektedir. Artmış olan glukoz, aldoz redüktaz enzimi aracılığı ile osmotik olarak aktif bir metabolit olan sorbitole dönüştürülür. Ayrıca bu yolak sonucunda ileri glikolizasyon son ürünlerine (İGSÜ) çevrilme potansiyeli olan fruktoz da üretilmiş olur. Tüm bu enzimatik reaksiyonlar NADPH seviyesini azaltarak hücrelerin oksidatif strese duyarlılığını artırmış olmaktadır. Aldoz redüktaz enzimi, endotelial hücrelerde de olmasına karşın yüksek glukoz seviyelerinde asıl olarak duyarlı hale gelmiş perisitlerce üretilmektedir. Bu da son ürün olan sorbitolün osmotik olumsuz etkisine ilk olarak perisitlerin maruz kalmasına neden olmaktadır. Perisit kaybı, endotelial hücreler üzerinde antiproliferatif etkinliği olan TGF-Beta'nın üretiminde de azalmaya neden olmaktadır.

**c. İleri Glikolizasyon Son Ürünleri (İGSÜ):** Proteinlerin ve indirgeyici şekerlerin enzimatik olmayan reaksiyonlarının son ürünleri İGSÜ'dür. Alzheimer hastalığı, DR ve diyabetik nefropati patogenezinde rol almaktadırlar. Deneysel çalışmalarda DR'de gözlemlenen bazı yapısal değişikliklerde birikimleri gösterilmiştir (77,78). İGSÜ biyolojik etkilerini reseptörleri aracılığı ile yapar. Reseptörleri ile etkileşimleri oksidatif stresin artmasını ve proinflamatuvar sitokinlerin salınmalarını tetikler.

#### **d. Vazoaktif Faktörler**

Hiperglisemi nedeniyle bazı biyokimyasal yolakların ve vazoaktif faktörlerin harekete geçerek DR gelişiminde rol aldığı düşünülmektedir (79-81). Bütün bu yolak ve faktörler mikroçevreyle olduğu kadar birbirleriyle de ilişki içindedirler.

**Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü-A (*Vascular Endothelial Growth Factor-A*, VEGF-A):** VEGF-A bugün için anjiyogenezi uyaran en güçlü faktör olarak kabul edilmektedir. VEGF-A'nın 121, 145, 165, 183, 189 ve 206

izoformları mevcut olup özellikle VEGF-165 izoformu DMÖ patofizyolojisinde en önemli faktör olarak ön plana çıkmıştır. Diyabete bağlı vazokonstrüksiyon ve kapiller kayıp nedeniyle oluşan hipoksik ortam VEGF salınmasını uyarır ve sonuç olarak vasküler geçirgenlik artmış olur. Çeşitli çalışmalar VEGF'in retinal geçirgenliği artıran asıl mediyatör olduğunu ortaya koymuştur (82-84). VEGF birçok hücre tarafından salınabilmekle birlikte, asıl kaynağı yüksek glikolizasyon oranı nedeniyle Müller hücreleridir (85-87). VEGF sıkı bağlantı proteinlerinin fosforilasyonunu artırarak hem vasküler geçirgenliği artırır (88) hem de endotel hücre membranlarındaki fenestrasyonların artmasını sağlarlar (89).

İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (*İnsülin like Growth Factor-1*, IGF-1), İnterlökin-6 (IL-6) ve Protein Kinaz C-beta (PKC-beta) gibi diğer bazı sitokinler de VEGF miktarını artırarak KRB'nin bozulmasında yardımcı rol oynarlar. DR'de neovaskülarizasyon ile serum ya da vitreus IGF-1 seviyeleri arasında doğrusal bir ilişki mevcuttur (90). Cohen ve arkadaşları hipoksi ile üretimi uyarılan IL-6'nın VEGF seviyesini artırdığını göstermişlerdir. Ayrıca DMÖ şiddeti ile aközdeki VEGF ve IL-6 seviyeleri arasında belirgin ilişki mevcuttur (91).

**Protein Kinaz C (PKC):** PKC büyüme hormonları tarafından aktiflenen ve 12 izoformu belirlenen bir serin-treonin kinaz ailesidir. VEGF ile uyarılmış vasküler geçirgenlikte önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. PKC-beta'ya özel inhibitörlerin VEGF ile uyarılmış flöresein sızıntısını belirgin azalttığı gösterilmiştir (82). PKC diyabetik hastalarda VEGF aracılığıyla olduğu gibi direk olarak hiperglisemi ile de artmış etkinlik kazanmaktadır. Vasküler geçirgenliği daha çok beta-2 izoformu aracılığıyla artırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle DMÖ için yapılan tedavi araştırmalarında beta-2 üzerine yoğunlaşmıştır (92,93). PKC retinal kan akımını da kötü yönde etkilemektedir (94). Ayrıca PKC özellikle önemli bir otokrin ve parakrin nöromodülatör olan endotelin-1 aktivasyonu ile vazokonstrüksiyona da yol açmaktadır (95).

**Histamin:** Retinal vasküler endotelial hücreleri histamine çok duyarlı olup diyabetik hayvan modellerinde ve insanlarda histamin sentezinin arttığı

gösterilmiştir (96-99). Ayrıca H1 ve H2 reseptörleri aracılığıyla PKC üzerinde de uyarıcı etkisi olmaktadır.

**Anjiyotensin II (AT-II):** DMÖ şiddeti ile VEGF ve AT-II vitreustaki konsantrasyonları arasında anlamlı ilişki ortaya konmuştur (100). Renin-anjiyotensin sisteminin retinada varlığı ve renin anjiyotensin sistemi aktivitesi ile retinopati şiddeti arasında doğru orantı olduğu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (101,102). AT-II, VEGF sekresyonunu direk olarak artırabilmekte, ayrıca kronik hiperglisemi renin anjiyotensin sistemini aktif hale getirmektedir.

**Matriks Metalloproteinazlar (MMPs):** Ekstrasellüler matriksin tekrar yapılanmasında rol oynayan enzim grubudurlar. Parsiyel arka vitre dekolmanı (AVD), Proliferatif DR ve proliferatif vitreoretinopati (PVR) patogenezinde yer almaktadır (103). Parsiyel AVD olan diyabetik hastalarda, vitreustaki MMP-9 aktivitesinin tam AVD olan diyabetikler ve diyabetik olmayan hastalardakine göre belirgin arttığı gösterilmiştir (103). TNF, IL-1, IGF, PDGF ve FGF gibi sitokinlerin MMP üzerinde düzenleyici etkileri vardır. MMP'lerin ekstrasellüler matriks yıkım ve tekrar düzenlenmesi aracılığıyla endotelial fonksiyonu ve sonuç olarak vasküler geçirgenliği artırmaktadır.

**Pigment Epitelyum Kaynaklı Faktör (*Pigment Epithelium Derived Factor, PEDF*):** PEDF antianjiyogenik aktivitesi olan glikoprotein serin proteazıdır. Hipoksinin PEDF üretimi üzerinde baskılayıcı etkisi vardır (104). DMÖ'nde PEDF ile retinal kalınlık arasında ters ilişki vardır (105). Birlikte uygulanmaları ile VEGF bağımlı vasküler geçirgenliğin PEDF aracılığıyla baskılandığı gösterilmiştir (106).

**Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü (*Platelet-derived Growth Factor, PDGF*):** PDGF mikrovasküler KRB'nin korunmasında önemli bir rol oynamaktadır. Perisitlerin varlığını sürdürebilmelerinde rol aldıklarına dair kanıtlar mevcuttur. Rat prematür retinopati modelinde PDGF inhibisyonunun perisit dejenerasyonuna neden olduğu gösterilmiştir (59).

**Bazik Fibroblast Büyüme Faktörü (*Basic Fibroblast Growth Factor, b-FGF*):** Özellikle diyabetik hastalarda aktif hale geçtiği bilinen b-FGF yolağı anjiyogenezde önemli bir role sahiptir. Yeni kapiller oluşumunda endotel

hücrelerini uyarmaktadır (107). FGF, öncelikli olarak Müller hücrelerince üretilmektedir (108). Diyabette FGF yolağının aktive olması, astrosit ve hiyalosit proliferasyonunu uyararak DMÖ'ni artıran sıkı ve gergin hiyaloid varlığına katkıda bulunmaktadır (109).

### **2.5.3.3. Vitreoretinal Arayüz**

Klinik ve anatomik bulgular vitreoretinal arayüzün DMÖ patogeneğinde önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir (110-112). Tam olmayan AVD olan diyabetik hastalarda tam AVD olan olgulara göre diffüz DMÖ gelişme riski yaklaşık 3 kat fazladır (113). Yaşa bağlı kendiliğinden AVD oluşumu vitreomakular adhezyonun azalması, vitreus jelinin likefaksiyonu ve büzülmesine bağlıdır (114). Diyabetik hastaların vitreusunda ise İGSÜ'lerinin birikimi arka vitreus korteksinin iç limitan membran ile olan bağlantısının kollojen fibrillerle güçlenmesine neden olmaktadır. Tüm bu gelişmeler vitreus likefaksiyonu ve büzülmesi olmasına rağmen tam olmayan AVD nedeniyle diyabetik hastalarda vitreomakular traksiyonu artırmaktadır (103,115,116).

VEGF, FGF-2 ve PKC yolağı diyabetik hastalarda hiyaloidde astrosit ve hiyalosit proliferasyonunu uyarmaktadır (109). Sıkı ve gergin arka hiyaloid fovea üzerinde vertikal ve horizontal traksiyon uygulayarak DMÖ gelişinde rol alabilmektedir (117). Bu makular traksiyon proliferatif DR'de vitreoretinal proliferasyon sonucu oluşan preretinal fibrotik membranlar aracılığı ile de oluşmakta, FFA ile gösterilen sızıntı oluşturabilmektedir.

### **2.5.3.4. Nöral Mekanizmalar**

DR, uzun süredir damar hastalığı olarak nitelenmiş ve görmeyi etkileyen nedenlerin damarsal lezyonlara bağlı olduğu düşünülmüştür. Ancak son zamanlardaki çalışmalar retinanın nöral hücrelerinin de diyabetten etkilendiğini göstermişlerdir. Özellikle retinal gangliyon hücrelerinde apoptozisin arttığı, sinir lifi tabakasının incelmesi ve atrofiye uğradığı çeşitli hayvan ve postmortem insan çalışmalarında gösterilmiştir(118).

## **2.5.4. Tanı Yöntemleri**

### **2.5.4.1. Oftalmoskopi**

Klinik olarak ayrı bir önemi olan DMÖ tanısında oftalmoskopi esas muayene yöntemidir. Biyomikroskopide kontakt veya nonkontakt lensler ile

retina kalınlaşması, sert eksüdalar ve iskemik alanlar saptanabilirler. Ancak ufak değişikliklerin fark edilmesi konusunda yardımcı yöntemlere ihtiyaç duyulabilmektedir.

#### **2.5.4.2. FFA (Fundus Flöresein Anjiografi)**

DMÖ olan hastalarda sızıntının tespit edilmesinde ve sınıflamada duyarlı bir yöntem olarak kullanılmaktadır (119). KAMÖ tanısı konmuş olan hastaya tedavi edilebilir sızıntı alanlarını belirlemek ve iskemik alan varlığını araştırmak için FFA yapılmaktadır. Ancak FFA ile tespit edilen sızıntı miktarı klinik olarak retina kalınlaşması ya da ödemi ile paralellik göstermeyebilmektedir. İskemik makülopati tanısı FFA ile kapiller nonperfüzyon alanlarının gösterilmesi ile konabilir. DMÖ'nde FFA ile saptanabilen sızıntı tipleri 3 ana tipe sınıflandırılabilir (119):

- 1- Mikroanevrizma ya da dilate kapillerlerden kaynaklanan fokal sızıntı
- 2- İntraretinal mikrovasküler anomaliler ve retinal kapiller yataktan kaynaklanan yaygın sızıntının olduğu diffüz sızıntı
- 3- FFA'nın geç fazlarında saptanan, yaygın sızıntının makuladaki kistik boşluklarda birikmesi ile meydana gelen diffüz kistoid sızıntı

Aslında KAMÖ tanısı tamamen oftalmoskopi ile konan bir tanıdır ve FFA tanıda şart değildir. FFA, KAMÖ tanısı konulduktan sonra geniş santral iskeminin varlığını dışlamak ve özellikle laser fotokoagülasyon tedavisini yönlendirmek için kullanılır. KAMÖ tanısında görme keskinliğinin de ölçüt olmadığına dikkat çekmek gerekir. Görme keskinliği tam bile olsa KAMÖ tanısı konulabilir (120).

#### **2.5.4.3. OKT (Optik Kohorens Tomografi)**

OKT, insan retinasının in vivo olarak yüksek çözünürlüklü kesitler ile niceliksel olarak görüntülenmesini sağlayan, invaziv olmayan bir görüntüleme tekniğidir (121). Görüntülemenin fiziksel temeli, dokuların mikro yapılarının optik yansıma farklarına dayanmaktadır. Hasta açısından da kolay uyum sağlanabilen bir yöntem olup sonuçları tekrar edilebilir ve nicelikseldir. Niceliksel bilgilerin ulaşılabilirliği sayesinde de hastalığın seyrini izlemek OKT ile çok daha kolay olabilmektedir. Dezavantajı ise ortam opasitelerinden ve çekimi yapan kişinin hatalarından etkilenebilmesidir.

OKT, DMÖ değerlendirilmesi ve takibinde; vitreoretinal ilişkiler ve retinanın iç yapısı hakkında verdiği bilgiler ile günümüzde önemli bir yardımcı tanı yöntemidir. Biyomikroskopi ve lensler yardımıyla yapılan fundus değerlendirmesine oranla daha duyarlı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (122,123). DMÖ'de OKT'de saptanan nrosensryal retina değişiklikleri 3 sınıf altında incelenebilir:

- Diffüz retina kalınlaşması, en sık (49)
- Kistoid makula ödemi
- Subretinal sıvı

OKT, DMÖ'li olgularda vitreus traksiyonu varlığının ayırt edilmesine de yardımcı olur. Vitreoretinal traksiyonlar biyomikroskop yardımıyla yapılan indirekt fundus muayenesine oranla, OKT ile daha yüksek bir kesinlikte saptanabilir (124). Santral makula kalınlığı, FFA ile izlenen floresan kaçağı seviyesine oranla görme keskinliği ile daha iyi bir korelasyon gösterir (122). Son zamanlarda FFA'daki kapiller nonperfüzyon ve ciddi iskeminin, spektral OKT ile saptanabilen iç retina tabakalarının kaybı ile paralellik gösterdiği ortaya konmuştur (125).

#### **2.5.5.4. Diğer Yöntemler**

Fundus fotoğraflama, oküler ultrasonografi, Mikroperimetri, Heidelberg Retina Tomografisi ve Retina Kalınlık Analizatörü DMÖ tanısında faydalanılabilecek diğer yöntemlerdir.

#### **2.5.5. Tedavi**

##### **a. Sistemik Faktörlerin Kontrolü**

Metabolik durumun kontrolü, diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının önlenmesinde en önemli hedeftir. Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Grubunun alışma sonuçlarına göre yoğun tedavi ile glisemi kontrolü, retinopati sıklığını ve şiddetini olumlu yönde etkilemektedir (10). Yoğun tedavi uygulanan grupta DMÖ gelişme riski bu çalışma sonuçlarına göre %29 oranında, KAMÖ gelişme riski de %23 oranında azalmaktadır. Glisemik kontrolün en önemli göstergelerinden birisi HbA1c'dir. Birleşik Krallık prospektif diyabet grubunun çalışmasında her %1'lik HbA1c

düşüşü ile mikrovasküler komplikasyonların %35 oranında azaldığı gösterilmiştir (11).

Hipertansiyonun diyabetik retinopatinin ilerlemesinde ve DMÖ insidansında artış ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Sistolik hipertansiyon tip I ve tip II diyabetlilerde makula ödemi riskini 3-5 kat artırırken, diyastolik hipertansiyon varlığında yalnızca tip 1 diyabetlilerde 3 kat risk artışı bildirilmiştir (1,41,113). Tip I diyabetlilerde Lisinopril kullanımı ile retinopati ilerlemesi arasındaki ilişki araştırılmış ve 24 aylık takip sonunda progresyonda %73 oranında risk azalması olduğu saptanmıştır (126). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin sadece hipertansiyonu kontrol altına alarak mı retinopati üzerinde olumlu etki ettiği, yoksa direkt mi etki ettiği halen belirsizdir.

Özellikle, glisemik kontrolü kötü olan hastalarda total kolesterol, LDL ve trigliserid seviyeleri genellikle artmış, HDL seviyeleri ise azalmıştır. ETDRS çalışmalarında, total kolesterol seviyesi 240 mg/dl üzerinde olan hastalarda sert eksüda görülme olasılığı, 200 mg/dl'nin altında olan hastalara göre 2 kat daha fazladır (40). Simvastatin gibi lipid düşürücü ilaçların retinopati üzerine etkili olabileceği düşünülmektedir.

#### **b. Laser Fotokoagülasyon**

Günümüzde DMÖ tedavisinin temeli olan laser fotokoagülasyonunun faydası birçok araştırmacı tarafından ortaya konmuştur. Bu konuda temel alınan en önemli çalışma olan ETDRS'de hafif ve orta şiddetli nonproliferatif DR evreli DMÖ olgularına laser fotokoagülasyon tedavisi uygulanmıştı. 2 yıllık takipte görme keskinliğinin %77 değişmediği, %16 arttığı ve %7 kötüye gittiği gözlenirken, tedavi edilmeyen grupta %73 değişmediği, % 11 arttığı ve %16 kötüye gittiği saptanmıştı. 3 yıllık takibin sonunda ise tedavi edilenlerde görme keskinliğindeki düşüş %12 oranında iken tedavi edilmeyenlerde %24 oranına ulaşmıştı. Makula merkezini tehdit eden ödem varlığında görme keskinliğindeki etkilenme daha büyük iken tedaviden elde edilen kazancın da bu oranda büyük olduğu gösterilmişti. Bu hasta grubundaki görme kaybı riski 3 yıllık takipte tedavi edilmeyen grupta %32 iken tedavi grubunda bu oran %15'de kalmaktaydı. KAMÖ olan 350 hastanın 1 yıllık takibinde, acil

fotokoagülasyon uygulananlarda %35 oranında makula merkezinde kalınlaşma tespit edilmişti. Daha geç laser fotokoagülasyon uygulanan hastalarda bu oran %63 olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak da laser fotokoagülasyonun etkisi ortaya konmuştur (12). DMÖ'de laser fotokoagülasyon tedavisi başlıca fokal ve grid olarak uygulanır.

Fokal laser fotokoagülasyon tedavisinde makula merkezinden 500-3000 µm mesafe içerisinde sızıntı gösteren ve retina kalınlaşmasına neden olan mikroanevrizmalar ile retinal kabarıklık alanlarına 50-100 µm çapında spot büyüklüğü ve 0,1 sn süreyle laser uygulanır. Doğrudan mikroanevrizmalara uygulandığında lezyon bayazlaşmaya ya da kararana kadar; retina kalınlaşma alanlarına ise birer spot ara ile hafif bayazlaşacak şekilde uygulanır. Eğer makula merkezinden 300-500 µm mesafede ödeme yol açan mikroanevrizmalar varsa, görme 0,5'in altındaysa, ilk laser fotokoagülasyon tedavisinden 3 ay sonra ödem sebat ediyorsa, etraftaki kapiller ağa zarar verilmeksizin bu mikroanevrizmalar çok düşük seviyede enerji kullanılarak tek tek yakılabilir. Tedavinin etkisi en erken 6 hafta, en geç 6 ay içerisinde ortaya çıkar (12). 3-6 ayda FFA'da ve klinik muayenede ödemin devam etmesi halinde tedavi tekrarı yapılır. Bunu periferik laser ablasyon izler. FAZ'ın içinde, RPE ince ve depigmente ise subfoveal skar geliştirme olasılığı yüksektir. Bu gözlerde yüksek güçlerde laser yapılmaz.

Grid laser fotokoagülasyon tedavisi diffuz makula ödeminde uygulanır. Makula merkezinden 500-3000 µm mesafede FAZ kenarından 50 µm ile başlanarak, perifere doğru 200 µm'a kadar artan laser spot büyüklüğü, 0,05-0,1 sn süre ve birer spot ara ile dairesel, ızgara veya at nalı gibi değişik şablonlarda atış yapılabilmektedir (12). Birlikte fokal sızıntılara da fokal tedavi yapılırsa, modifiye grid tedavi olarak adlandırılır. Tedavinin etkinliği ve ek tedavi gereksinimi en erken 3. ayda değerlendirilmelidir. Diffüz makula ödeminin tedavisi fokal ödeme göre daha zordur ve belirlenmiş altın standartlar yoktur. Sistemik hemodinamik faktörlerin kontrolü ödemin seyrinde etkili olabilmektedir. Kistoid karakterde ve iskemik diffüz ödem tedaviye özellikle dirençlidirler (127).

Laser fotokoagülasyonun kesin etki mekanizması bilinmemekle beraber çeşitli varsayımlar ortaya atılmıştır.

1. Laser fotokoagülasyon doku sıcaklığında 10° C artış yaratarak bunun komşuluğundaki RPE hücrelerine, fotoreseptör tabakasına ve koryokapiller tabakaya yayılmasına sebep olmaktadır. Bu gliozis ve RPE hiperplazisini de içeren hücre ölümleri ile skarlaşma ile sonuçlanmaktadır. Böylece koryokapiller tabakadan ancak dış retina katmanlarına ulaşabilen oksijen difüzyonu, skar vasıtasıyla iç katmanlara daha kolay ulaşarak hipoksiyi azaltmaktadır (128,129).
2. Laser fotokoagülasyon sonrası oluşan RPE hasarının büyüklüğüne göre komşuluğundaki hücrelerin kayarak ya da çoğalarak kapatması ile yeni bariyer oluşturulması (46), bu sırada RPE tarafında üretilen TGF-beta gibi sitokinlerin VEGF'ün geçirgenliği artırıcı etkisinin azaltılması söz konusudur (130,131).
3. Otoregülebilir vazokonstriksiyonun uyarılması ile retinal oksijenasyonun iyileşmesi (132) varsayımlardan bir diğeridir.

Tüm bu faydalı etkilerinin yanında çeşitli komplikasyonlarla da karşılaşabilmekteyiz:

1. Tam kat retinal hasar
2. Koroidal neovaskülarizasyon
3. Subretinal fibrozis
4. Semptomatik skotom
5. Skarın genişlemesi
6. İstenmeyen foveola yanıkları

Argon yeşil (514 nm), Nd:YAG (532 nm), kripton kırmızısı (647 nm), diyet laser (810 nm) ve ayarlanabilir dye laser (560-640 nm) çeşitlerinin hepsinin DR tedavisinde etkili oldukları, ancak görsel rehabilitasyon açısından laser seçiminin çok büyük etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca diyet ve argon laserin mikropulse subtreşold uygulamaları güncelliğini korumaktadır. Pascal (Pattern Scan Laser, OptiMedica® Corporation, Santa Clara, CA, USA) laser ise tek bir atışla birçok laser yanığı oluşturmak üzere

geliştirilmiş yeni bir cihazdır. Ancak bu maksatla önerilmesine rağmen sadece seçilmiş olgularda uygulanması doğru olacaktır(133).

### **c. Cerrahi Tedavi**

Laser fotokoagülasyonun faydası gösterilmiş olsa da KAMÖ için tam tedavi sağlayan bir yöntem değildir ve uygulanan hastalarda 3 yıllık takipte %10-15 olguda görme kaybı artmaya devam etmektedir (12).

Vitreoretinal arayüzdeki traksiyonel ve traksiyonel olmayan faktörlerin varlığı DMÖ patogenezinde rol oynadığı ve bu faktörlerin cerrahi olarak ortadan kaldırılması üzerine birçok hipotez mevcuttur. Vitrektomi diyabetik hastalarda vitreus jeli içinde biriken vasküler geçirgenliği artıran VEGF, İGÜS gibi faktörlerin konsantrasyonlarını azaltır. Ayrıca iç retina katmanlarının oksijenizasyonu da daha iyi sağlanmış olur. Vitrektomi sonrası vazokonstrüksiyon ve makular ödemde gerileme gözlemlenir (134). Arka hiyaloid ve iç limitan membranın cerrahi olarak alınması da traksiyonel ve biyokimyasal yolların inhibisyonu aracılığıyla DMÖ iyileşmesinde yardımcıdır (135). Ayrıca makuladaki sert eksüdaların cerrahi eksizyonu denenmiş (136) fakat destekleyici yayınlar ortaya çıkmamıştır.

### **d. Kortikosteroidler**

Kortikosteroidler hücre membranında araşidonik asit salınımını bloke ederek prostoglandin sentezini azaltırlar. Ayrıca lökosit migrasyonunu inhibe ederken özellikle VEGF ve IL-6 gibi proinflamatuvar mediyatörlerin ortama salınımını da inhibe ederek antienflamatuar özellik gösterirler. Tüm bunlar patofizyolojisinde enflamasyonun ve özellikle VEGF gibi vasküler geçirgenliği artırıcı mediyatörlerin rol oynadığı DMÖ gelişimini baskılayıcı etkiler ortaya koymasını sağlamaktadır.

Steroidleri vitreus içine ulaştırmanın 2 yolu vardır. Bunlar intravitreal enjeksiyon ya da yavaş salımlı implantların vitreus içine yerleştirilmesidir. Subtenon, peribulber uygulamalar da bildirilmiş olmakla birlikte günümüzde önemini koruyan yöntem intravitreal uygulamalardır. Suda çözünen kortizonun 24 saat içinde göz içi dokulardan uzaklaştırıldığı görülmüştür. Bunun sonucunda göz içinde aylarca kalabilen kristalin kortizon kullanılması önerilmiştir (137). Günümüzde intravitreal enjeksiyon için en sık kullanılan

steroid çeşidi kristalin triamsinolon asetoniddir. Ödematöz ve neovasküler hastalıklarda kullanılabilecek seçenek olabileceği öne sürülen triamsinolonun intravitreal enjeksiyonu DMÖ yanı sıra, kalıcı psödofakik kistoid makula ödeminde, üveitik kistoid makula ödeminde, santral retinal ven oklüzyonu sonrası gelişen kistoid makula ödeminde, eksüdatif yaşa bağlı makula dejenerasyonunda da uygulanmıştır. İVTA, DMÖ tedavisinde 1-8 mg dozlarında uygulanmaktadır. En yüksek uygulama dozu ise bazı çalışmalarda 25 mg olmuştur(138). En sık yan etkileri glokom ve katarakt olup endoftalmi, retina dekolmanı ve intravitreal hemoraji görülebilen önemli komplikasyonlarıdır. İVTA sonrası SMK'nın 100 µm azalarak EİGK'nin 1 ETDRS sırası yükselmesi başarı sayılırken, OKT'de SMK 250 µm üzerine çıkması yanısıra EİGK'nin 1 ETDRS sırası azalması varlığında eğer hastada ciddi yan etki gelişmemişse enjeksiyon tekrarı açısından değerlendirilmektedir (139).

İVTA'nın doz ve süreye bağımlı olarak makula kalınlığını azalttığı ve görme keskinliğini kontrol gruplarına göre anlamlı derecede artırdığı gösterilmiştir. Ancak 3-6 ayda bir tekrar enjeksiyon gereksiniminin ortaya çıkması ve her enjeksiyonun komplikasyonlar açısından risk taşıması yeni arayışlara sebep olmuştur. Arka segmente yaklaşık 1000 günlük etkinlikle flusinolon asetonid salınımı yapabilen ve FDA tarafından üveitik makula ödemi için uygulanması onaylanmış olan Retisert (Bausch and Lomb., Rochester, NY) isimli intravitreal implant geliştirilmiştir. DMÖ için Retisert uygulanması açısından Faz III çalışmalar devam etmekte olup, 3 yıllık sonuçları verilmiştir. Tedavi edilen grupta %30 karşı %58 oranında makula ödeminde düzelme, %15'e karşı %28 oranında görme keskinliği artışı rapor edilmiştir. Tüm bu etkinliğe karşın %95 oranında katarakt cerrahisi ve %35 oranında implantın çıkarılması veya filtran cerrahi gereksinimi olması en büyük dezavantajı konumundadır.

Diğer yavaş salınımlı ilaç sistemleri olan ve aktif ilacın flusinolon olduğu Medidur (Control Delivery System, Watertown, MA and Atlanta) ile aktif ilacın deksametazonun olduğu Posidurex (Allergan, Irvine, CA) üzerindeki faz 2 ve faz 3 çalışmalar devam etmektedir.

#### e. Anti-VEGF Tedavi

VEGF-A'nın retinal vasküler geçirgenlikten sorumlu başlıca ödematöz faktör olduğu ortaya konmuştur (140,141). Bu nedenle patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülen hastalıkların tedavisi için intravitreal anti-VEGF tedavi gündemdedir. Intravitreal olarak göz içine ulaştırılan antikolar VEGF'e bağlanarak retinal vasküler geçirgenliği artırıcı etkisini engellemektedirler. İlk olarak yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu için kullanılmış ve ciddi fayda sağlanmıştır. Günümüzde makular ödem için de kullanılması yönünde klinik çalışmalar devam etmektedir. İnhibisyonu yüksek afiniteli aptamerler ya da VEGF antikoları aracılığıyla olmaktadır.

**VEGF aptamerleri:** VEGF-165 izoformuna seçici olarak bağlanan bir ribonükleik asit aptameri olan pegaptanip (Macugen; Pharmaceuticals, LongIsland, NY), yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu için FDA tarafından onaylanan ilk antianjiyojenik ilaçtır. DMÖ'nde görme keskinliği ve retina kalınlığı üzerine olumlu etkileri olduğuna dair faz II çalışma da mevcuttur (142).

**VEGF antikoları:** Ranibizumab ve bevacizumab VEGF-A'ya karşı geliştirilen ve yaşa bağlı makula dejenerasyonunda sıkça kullanılan antikolardır. Pegaptanipin aksine VEGF-A'nın tüm izoformlarına bağlanırlar. Ranizumab insan VEGF bağlayıcı özel Fab bölgesi olan monoklonal antikordur. FDA tarafından yaşa bağlı makula dejenerasyonunda kullanımı 2006 yılında onaylanmıştır. Ranibizumab 48 kilodalton büyüklüğünde küçük bir molekül olup retinaya penetrasyonu hızlıdır. Retinada 1-3 gün arasında bütün katlarında saptanabilmektedir. Tavşanlarda yapılan bir çalışmada 0,5 mg dozunda intravitreal uygulama sonrasında viterusta yarılanma ömrü 2,88 gün olarak rapor edilmiştir. Ayrıca sistemik dolaşımında tespit edilememiştir (143). VEGF antikolarının DMÖ için kullanımı gündemde olup devam eden çalışmalarla dikkati çekmektedir. Chun ve arkadaşlarının çalışması bu konu üzerine yapılan ilk çalışmalardan olup Ranibizumab'ın göz içine 0,3 ve 0,5 mg dozlarında 10 hastaya uygulanmış ve DMÖ'ün azalarak görme keskinliğinin arttığı gösterilmiştir (16). Diğer bir faz I çalışma olan Nguyen ve arkadaşlarının çalışmasında yine 10 hastada 0,5 mg ranibizumabın

intravitreal uygulanmasıyla 7 aylık süreçte görme keskinliği ve makula kalınlığında olumlu değişiklikler bildirilmiştir (144).

Bevacizumab, öncelikli olarak kolorektal kanser tedavisinde sistemik antianjiogenezis için FDA tarafından onaylanmıştır. Ranibizumab gibi VEGF bütün izoformlarına karşı rekombinant insan monoklonal antikorudur. Yaşa bağlı makula dejenerasyonu ve diğer bazı retinal hastalıklarda endikasyon dışı olarak kullanılmaya devam etmektedir. Bevacizumab, 149 kilodalton ile ranibizumaba göre daha büyük molekül ağırlıklıdır. Bu sebeple retina katlarına penetrasyonu ranibizumaba göre daha yavaş olmaktadır. Ayrıca sistemik dolaşıma geçen ilaç daha yavaş metabolize edilebilmekte ve ranibizumabın aksine az miktarda da olsa diğer gözde tespiti mümkün olmaktadır (143). Ancak özellikle maliyetinin az olması bevacizumabın oküler neovasküler hastalıkların tedavisinde intravitreal uygulama olarak klinik yerini almasını sağlamıştır. Haritoğlu ve arkadaşları 51 hastanın dahil olduğu ve önceki tedavilere cevap vermeyen kronik DMÖ serilerinde, 1,25 mg bevacizumab enjeksiyonu yapmışlar ve 6. haftada %29 12. haftada %26'lık GK artışı ile makula ödeminde anlamlı azalmayı göstermişlerdir (14). Hastaların %70'inde ikinci enjeksiyona ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir.

#### **f. DMÖ tedavisinde gelecekteki tedavi seçenekleri**

Hiperglisemi ile birlikte reaktif oksijen radikalleri ve ileri glikolizasyon son ürünleri artmakta, PKC ve VEGF aktivasyonu olmakta, glukozun aldoz redüktaz ile sorbitole dönüşümü artmaktadır. Farmakolojik tedavide de bu biyokimyasal değişiklikler hedeflenmektedir.

**PKC inhibitörleri:** Aiello ve arkadaşları VEGF'in vasküler geçirgenliği artırdığını ve PKC izoformlarını aktive ettiğini, selektif PKC-beta inhibitörünün VEGF bağımlı yolakları inhibe ettiğini ortaya koymuşlardır (82). Selektif PKC-beta inhibitörü ruboxistaurinin faz III çalışmalarında etkinliği gösterilmiş olup ileri araştırmalar devam etmektedir (92).

**Antioksidanlar:** E vitamini kullanılarak diyabete bağlı vasküler fonksiyon bozukluğunun bir dereceye kadar önlenebileceği düşünülmektedir. Bu amaçla yapılan bir çalışmada retinopati bulguları olmayan veya başlangıç

değişiklikler olan DM hastalarının 4 aylık yüksek doz E vitamini tedavisi ile retinal kan akım bozukluklarının geriye döndüğü gösterilmiştir (145).

**Aldoz redüktaz ve İleri glikolizasyon son ürün inhibitörleri:** Glukozun sorbitole dönüşümünü sağlayan aldoz redüktaz enzim inhibisyonu üzerindeki çalışmalarda fayda saptanamamıştır (146). Ancak İGSÜ oluşumunu azaltan aminoguanidinin, deneysel çalışmalarda perisit kaybı ve mikroanevrizma oluşumunu azalttığı gösterilmiştir. Ancak retinopati ilerlemesini yavaşlatmasına rağmen anemiye neden olduğu da gösterilmiştir (147).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Olgular için Gülhane Askeri Tıp Akademisi Komutanlığının 08.07.2009 tarih ve 1491-1083-09/1539 sayılı emri ile çalışma onayı alındı.

#### **3.1. Tedavi Gruplarının Oluşturulması**

2003-2009 yılları arasında Gülhane Askeri Tıp Akademisi Göz Hastalıkları Retina Biriminde takip edilen ve diffüz DMÖ tanısı hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Grid laser fotokoagülasyon tedavisi uygulanan gözler 1. grup, İVTA enjeksiyonu uygulanan gözler 2. grup, İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulanan gözler 3. grup olarak belirlendi. İVTA ve İVB enjeksiyonu uygulanmış olan olgular daha öncesinde tedavi görmemişlerdi. Grid laser fotokoagülasyon uygulanan 165 gözden 25'ine (%15,1) 6 ay ve daha öncesinde fokal laser fotokoagülasyon uygulanmıştı.

#### **3.2. Çalışma Kapsamına Alınma ve Çıkarılma Ölçütleri**

Dosya kayıtları itibariyle asgari koşulları sağlaması (Tedavi öncesi ve izlem sürecindeki oküler muayene bulgularının tam olması-öykü, sistemik ve lokal muayene, EİGK, biyomikroskopi, 3 aynalı oftalmaskopi, FFA ve OKT) ve düzenli takiplerini aksatmaması koşulunu sağlayan dosya kayıtları incelemeye alındı. Bunlardan diffüz diyabetik makula ödemi saptananlar çalışma kapsamına alındı. 3. ay kontrollerinde görme stabilitesi sağlanamayanlarda (2 ETDRS sıradan fazla EİGK kaybı olan ve/veya 100 µm fazla OKT'de SMK kalınlaşması gözlenenler) tedavi tekrar koşulu arandı. Dosya bilgileri eksik olanlar ile takip süreleri 12 ayın altında olan hastalar çalışma kapsamında değerlendirilmedi. Ayrıca,

- a. Çalışmaya başlama tarihinden önce farklı bir tedavi yöntemi uygulananlar,
- b. DMÖ dışında görme seviyesini etkileyecek kornea hastalıkları gibi ön segment rahatsızlıkları, glokom, yaşa bağlı makula dejenerasyonu, epimakular membran, üveit, arter ya da ven tıkanıklıkları gibi ek patolojisi olanlar, OKT kayıtlarında epiretinal membran ve vitreomakular traksiyon bulunanlar,

- c. FFA'da 6 saat kadranından daha fazla makular iskeminin saptandığı gözler,
- d. Düzenli takiplerine gelmeyenler (DMÖ tanısı aldıktan sonra 3 aydan fazla sürede kontrole gelmeyenler),
- e. Dosya verilerinin değerlendirildiği süreçte ya da öncesinde vitrektomi olanlar ve ileri proliferatif DR, vitre içi kanaması olanlar,
- f. Verilerinin değerlendirildiği süreçte panretinal fotokoagülasyon uygulanan ya da katarakt gibi göz içi cerrahisi geçiren hastalar,
- g. Nefropati nedeniyle diyalize giden hastalar ile serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalıkları için yatarak tedavi görenler,
- h. Dosya kayıtlarında bilinen kontrolsüz hipertansiyonu olan hastalar çalışma dışında tutuldu.

Dosya kayıtları tam olanlardan yukardaki koşulları taşımayanlarda, hastaların cinsiyeti, yaşı, DM süresi, FFA ile belirlenebilen DR evresi, kullandığı ilaç, çalışmaya dahil edilen gözü ile ETDRS eşeline göre başlangıç görme keskinlikleri ve OKT ölçümlerine göre santral makula kalınlıkları kaydedildi. ETDRS görme keskinliği seviyeleri logMAR değerlerine çevrildi. Hastaların tedavi sonrası 1. ay, 3. ay, 6.ay ve 12. ay EİGK ve OKT ile saptanan SMK'ları not edildi.

### **3.3. Diyabetik Retinopati Evrelendirilmesi**

Hastaların çalışma kapsamına alındıkları tarihteki FFA görüntülerine göre DR evrelendirmesi yapıldı. Olgular uluslararası DR evrelendirmesine göre üç gruba ayrıldı:

1. Hafif ve Orta Nonproliferatif DR
2. Ciddi Nonproliferatif DR
3. Proliferatif DR

### **3.4. Fundus Flöresein Anjiyografi Yöntemi**

Her hastaya sistemik hastalık, hamilelik, bebek emzirme ve allerjik reaksiyon geçmişleri açısından sorgulama yapılmıştı. Tüm çekimler anaflaktik reaksiyona karşı önlem olarak müdehaleye hazır malzeme ve sağlık ekibi eşliğinde yapılmıştı. Hastalardan bilgilendirilmiş hasta onamı alınmıştı. Farmakolojik pupil dilatasyonu %0,5 tropikamid (%0,5 Tropamid, 5 ml damla,

Bilim İlaç) damla ile yapılmıştı. Gözlerin öncelikle kırmızıdan yoksun fotoğrafları alınmıştı. Bütün hastalara antekubital ven aracılığıyla 5 ml %10'luk sodyum flöreseinin bolus şeklinde intravenöz enjeksiyonu yapılmıştı. Enjeksiyonu takiben gözlerden prearteryel, arteryel, arteryovenöz ve venöz aşamaları gösteren FFA (HRA-2; Heidelberg Retina Angiograph, Heidelberg, Almanya) görüntüleri alınmıştı. Ayrıca 10. dakikaya uzanan geç dönem görüntüleri de alınmıştı. Tüm gözlere ait görüntülerde floresan kaçağına neden olan odaklar ve kaçağın yaygınlığı erken ve geç evrelerde incelenerek, klinik olarak konulan diffuz ödem tanıları desteklenmişti. Özellikle sızdıran mikroanevrizmalar ve genişlemiş kapillerlerin yerleri fokal tedavi için tespit edilmişti. Bunun yanısıra makula iskemisi de değerlendirilerek, parafoveolar alanda 6 saat kadranından daha fazla alanda iskemi gösterenler çalışmadan çıkartıldılar.

### **3.5. Optik Kohorens Tomografi Yöntemi**

Hastaların OKT çekimleri Carl Zeiss Model 3000 system (Carl Zeiss Meditec Inc. Dublin CA USA) cihazıyla yapılmıştı. Her hastanın teste uyum sağlaması için gerekli bilgiler verilmişti. Çekim yapılacak gözün pupil çapının en az 7 mm olacak şekilde %0,5 tropikamid (%0,5 Tropamid, 5 ml damla, Bilim İlaç ) damla ile dilatasyonu sağlanmıştı. Hastanın makula bölgesinin netlik ayarı yapıldı. "Macular thickness MAP" modunda çekim yapıldı. "Optimize" modunda çekim kalitesi düzeltildi. Çekim kalitesi 7 üzerinde olanlar incelemeye alındı. Fovea merkez kalınlığını tespit etmek için; retina, fovea merkezinden geçen ve yerleşimi manuel olarak ayarlanabilen, papillomakular demete paralel, 5 mm'lik lineer seri kesitler ile tarandı. Uygun kesitler seçildikten sonra fovea merkez kalınlığı mikron cinsinden kaydedildi. Tarama sırasında makulada traksiyon izlenen gözler çalışmaya alınmadı.

### **3.6. Laser Fotokoagülasyon Tedavisi Uygulama Yöntemi**

Diffüz ve kistoid makula ödemi olan olgulara makulanın merkezinden 500 µm -1500 µm mesafedeki sızdıran tüm mikroanevrizmalar beyazlayana ya da kararına dek 100-200 µm'luk laser atışlarıyla koagule edildi. Yine makulanın merkezinden 500 µm - 1500 µm mesafedeki klinik olarak retina kalınlaşması gösteren ödemli bölgeler optik sinir kenarına en çok 500 µm

kadar yaklaşılarak, 0,05-0,1 sn süreli 50-100 µm çapındaki laser spotları ile laserlendi. Atış sayısı 150-200'ü aşmayacak şekilde birer spot çapı aralıklarla retinayı hafifçe beyazlatacak kadar enerji kullanmak suretiyle ızgara şeklinde laserlendi. Laser fotokoagülasyon uygulamaları aynı cihaz ( Novus 2000, Coherent, Santa Clara, CA, USA) aynı laser sistemi (Argon yeşil-532 nm) ve uygulama protokolü ile deneyimli 3 retina birimi öğretim üyesi (MZB, GS, AHD) tarafından uygulanmıştı.

3 ay sonraki kontrolde görme stabilitesi sağlanamayanlarda (2 ETDRS sıradan fazla EİGK kaybı olan ve/veya 100 µm fazla OKT'de SMK kalınlaşması gözlenenler) FFA bulgularına göre tedavisiz boşluklara ve mikroanevrizmalara olacak şekilde tedavi desteklendi.

### **3.7. İntravitreal Enjeksiyon Uygulamada İzlenmiş Olan Kurallar**

İntravitreal enjeksiyonlar standart olarak tüm hastalara ameliyathane şartlarında uygulanmıştı. Altuzan®100mg'den (Altuzan, Genentech Inc.) gerekli ilaç dozu (1.25mg/0.05ml) insülin enjektörüne oradan da ameliyathanede 30 gauge iğnelere alınarak ilaç hazırlığı yapıldı. Enjeksiyon yapılan tüm hastaların aydınlatılmış onam formları alındıktan sonra ameliyathanede topikal anesteziyi takiben göz çevresi %10, göz içi %5'lik povidon iyot ile en az 1 dakikalık temasla temizlenmişti. Limbustan fakik hastalarda 3,5 mm, psödo fak hastalarda 3 mm geriden 30 gauge iğne ile triamsinolon asetonid (4mg/0,1 ml dozunda, Kenakort A, 40 mg, 1 ml ampul Bristol Myers Squibb İlaç) ve bevacizumab enjeksiyonları uygulanmıştı. Özellikle İVTA uygulanan hastalara 3 saat boyunca yatmamaları konusunda uyarıda bulunulmuştu. Enjeksiyon olan hastalar 1 hafta süre ile antibiyotikli damla tedavisi almışlardı. Hastalara 1.gün, 1. hafta ile 1. ay enflamasyon ve göz içi basıncı kontrolü için randevu verilmişti. Enjeksiyon uygulamaları aynı şartlar ve ölçütlerde deneyimli 2 retina birimi öğretim üyesi (GS, AHD) tarafından uygulanmıştı.

İVTA ve İVB enjeksiyonları yapılanların 3. ay kontrollerinde görme stabilitesi sağlanamayanlarda (2 ETDRS sıradan fazla EİGK kaybı olan ve/veya 100 µm fazla OKT'de SMK kalınlaşması gözlenenler) tedavi tekrarlanmıştı.

### **3.7. Başarı Değerlendirim Ölçütleri**

Birincil başarı ölçütü 6 ve 12. aylar 3 ETDRS sırası EİGK değişimleri olarak alındı. İkincil başarı ölçütleri ise 1 ve 3. aylar EİGK değişimleri ve tedavilerin SMK üzerine olan etkileri idi. Ayrıca uygulamalara ait komplikasyonlar da her tedavi yöntemi için not edildi.

### **3.8. İstatistiksel Değerlendirme**

İstatistiki açıdan kıyas yapılabilmesi için ETDRS görme eşeli ile alınan ölçümler logMAR (*logarithm of Minimal Angle of Resolution*) görme keskinliğine çevrildi. Tanımlayıcı istatistikler kesikli değişkenler için sayı (%), sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma olarak gösterildi. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğu tek örnek Kolmogorow Smirnow testi ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası farklılıkların değerlendirilmesinde kesikli değişkenler için ki-kare, sürekli değişkenler için normal dağılıma uygun olanlarda t testi ve ANOVA, uygun olmayanlarda Mann Whitney U ve Kruskal Vallis testleri kullanılmıştır. Bağımlı grup karşılaştırmalarında normal dağılıma uygun olanlar için eşleştirilmiş örnekler t testi, uygun olmayanlarda Wilcoxon testi kullanılmıştır. Verilerin analizinde SPSS for Windows V. 15.0 paket programı kullanılmış p<0.05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamızda gerekli koşulları karşılayan 208 olgu (333 göz) dosyası incelemeye alındı.

##### 4.1. Demografik ve Klinik Özellikler

Tablo 4.1. Grupların demografik ve klinik özellikleri

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	P
<b>Sayı</b>				
Hasta	93	44	71	
Göz	165	64	104	
<b>Yaş</b>				<b>0,77**</b>
Ort.(SD)	61,6 (±8,5)	60,7 (±8,3)	61,9 (±9,5)	
Aralık	42-77	44-77	22-86	
<b>Cinsiyet</b>				<b>0,58*</b>
E(n, %)	40 (%43)	17 (%38,6)	32 (%45,1)	
K(n, %)	53 (%57)	27 (%61,4)	39 (%54,9)	
<b>DM Tipi</b>				<b>0,28*</b>
Tip I	0 (%0)	1 (%2,3)	2 (%2,8)	
Tip II	93 (%100)	43 (%97,7)	69 (%97,2)	
<b>DR Evresi</b>				<b>0,22*</b>
1 (n, %)	40 (%43)	15 (%34,1)	36 (%50,7)	
2 (n, %)	37 (%39,8)	22 (%50)	25 (%35,2)	
3 (n, %)	16 (%17,2)	7 (%15,9)	9 (%12,7)	
<b>İlaç</b>				<b>0,07*</b>
OAD***	43 (%46,2)	22 (%31)	22 (%50)	
İnsülin	50 (%53,8)	49 (%69)	22 (%50)	
<b>DM Süresi</b>				<b>0,44**</b>
Ort.(SD)	13,8 (±6,6)	14,9 (±6,1)	15,2 (±6,6)	
Aralık	2-35	4-27	1-40	

\* Pearson Ki<sup>2</sup>, \*\* Anova, \*\*\*OAD: Oral Antidiyabetik

## 4.2. Tedavilerin En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinlikleri Üzerine Etkileri

**Tablo 4.2. Grupların izlemlerindeki ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliği değerleri**

Ay/LogMAR EİGK	Grup 1 (n=165)	Grup 2 (n=64)	Grup 3 (n=104)	P*
<b>Ted.Önce</b>	0,51±0,38	0,74±0,46	0,73±0,41	<0,01
<b>1. Ay</b>	0,52±0,39	0,61±0,43	0,65±0,37	0,02
<b>3. Ay</b>	0,51±0,38	0,58±0,40	0,63±0,37	0,04
<b>6. Ay</b>	0,50±0,38	0,61±0,43	0,62±0,36	0,03
<b>12.Ay</b>	0,52±0,39	0,65±0,44	0,59±0,35	0,06

\*Anova

Başlangıç EİGK, tüm gruplar değerlendirildiğinde anlamlı farklılık mevcuttu ve bu grup 1 ile diğer gruplar arasındaki farktan kaynaklanıyordu (1 ile 2 ve 1 ile 3  $p<0,01$  iken 2 ile 3  $p=0,97$  ). Grup 1'in tedavi öncesindeki ortalama EİGK diğer iki gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti.

Tedavi sonrasındaki EİGK ortalamalarının tüm gruplar göz önüne alınarak yapılan değerlendirmesinde 1, 3 ve 6. aylarda istatistiksel anlamlı fark vardı. Bu zamanlardaki istatistiksel fark grup 1 ile grup 3 arasındaki farktan kaynaklanmaktaydı (1, 3 ve 6. aylarda grup 1 ile 3 arasında  $p<0,05$ ). Grup 2 olan İVTA enjeksiyonu uygulananlar ile diğer 2 grup arasında 1, 3 ve 6. aylardaki EİGK ortalamaları açısından anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).

Grup 1 için tedavi öncesindeki EİGK ile tedavi sonrası 1, 3, 6 ve 12. aylardaki EİGK değerleri arasında anlamlı değişiklik yoktu. Yani grid laser grubundaki gözlerin EİGK seviyeleri tedavi sonrasında herhangi bir izlem sürecinde tedavi öncesine göre belirgin değişim göstermemekteydi (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3. Grup 1’de izlem sürecinde en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri değişimleri için istatistiki anlamlılık düzeyleri**

Ay / p*	Ted.Önce	1	3	6	12
<b>değerleri</b>					
Ted.Önce		0,67	0,92	0,61	0,63
1	0,67		0,60	0,39	0,76
3	0,92	0,60		0,44	0,38
6	0,61	0,39	0,44		0,06
12	0,63	0,76	0,38	0,06	

\*Pair-t test

**Tablo 4.4. Grup 2’de izlem sürecinde en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri değişimleri için istatistiki anlamlılık düzeyleri**

Ay / p*	Ted.Önce	1	3	6	12
<b>değerleri</b>					
Ted.Önce		<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
1	<0,01		0,73	0,87	0,16
3	<0,01	0,73		0,60	0,05
6	<0,01	0,87	0,60		<0,01
12	<0,01	0,16	0,05	<0,01	

\*Pair-t test

Grup 2 için EİGK değerlerinde tedavi öncesine ile 1, 3, 6 ve 12. ay EİGK değerleri arasında artışa bağlı istatistiki anlamlı fark vardı ( $p < 0,01$ ). Ortalama değerlere bakıldığında özellikle 6. ay ile birlikte EİGK değerleri düşme eğilimi göstermekle birlikte bu değişikliklerin istatistiki olarak anlamı yoktu ( $p > 0,05$ ). 3 ile 12. aylar arasındaki değişim EİGK’de kötüleşme şeklinde olmakla birlikte istatistiki olarak sınırda anlamlıydı ( $p = 0,05$ ). Sonuç olarak 2. grup için tedavi sonrasındaki ilk 3 ayda EİGK artışı olmaktadır. Üç ile 12 arasında sınırda anlamlı, 6 ile 12. aylar arasında ise anlamlı EİGK

azalması gözlenmekteydi (sırasıyla  $p=0,05$  ve  $p<0,01$ ). Buna rağmen tedavi öncesine göre 12. ayda anlamlı EİGK artışı korunmaktaydı. (Tablo 4.4).

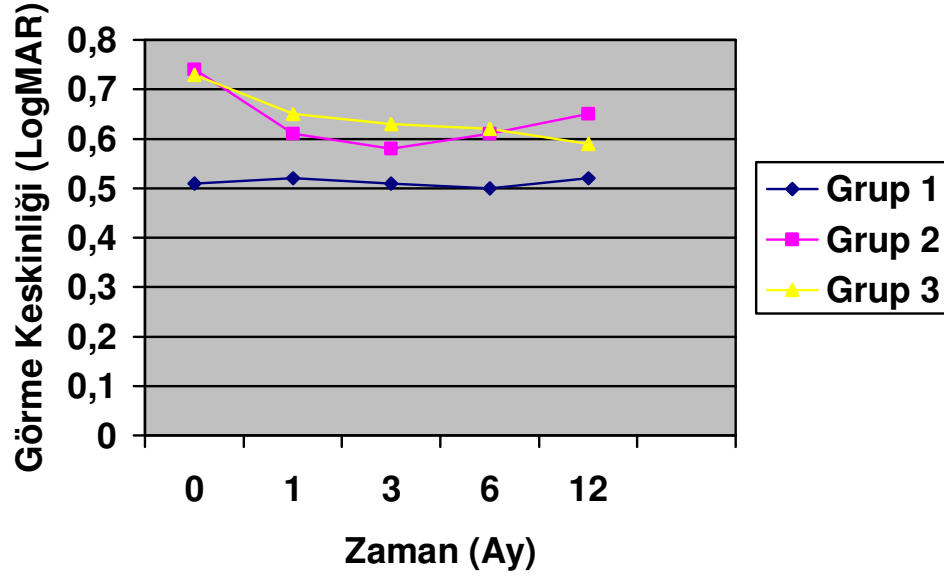
**Tablo 4.5. Grup 3’de izlem sürecinde en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri değişimleri için istatistiki anlamlılık düzeyleri**

Ay / p*	Ted.Önce	1	3	6	12
<b>Ted.Önce</b>		<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>1</b>	<b>&lt;0,01</b>		0,31	0,26	<b>0,04</b>
<b>3</b>	<b>&lt;0,01</b>	0,31		0,63	0,10
<b>6</b>	<b>&lt;0,01</b>	0,26	0,63		0,06
<b>12</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>0,04</b>	0,10	0,06	

\*Pair-t test

Grup 3 için EİGK değerlerinde tedavi öncesine ile 1, 3, 6 ve 12. ay EİGK değerleri arasında artışa bağlı istatistiki anlamlılık vardı ( $p<0,01$ ). Tedavi sonrasında 1. aydan itibaren 12. aya kadar EİGK değerleri iyileşme göstermekteydi. Bununla birlikte ara zaman dilimlerinde 1 ile 12. aylar arasındaki anlamlı iyileşme yönündeki değişiklik ( $p=0,04$ ) dışında istatistiki olarak anlamı değişiklik yoktu ( $p>0,05$ ). (Tablo 4.5)

Veriler değerlendirildiğinde grup 1’de tüm izlem süreci boyunca tedavi öncesine göre anlamlı bir değişiklik olmamaktaydı ( $p>0,05$ ). Grup 2’de tedavi sonrasında hemen 1. ayda istatikselsel olarak anlamlı EİGK artışı olmaktadır. Bu 3. ayda da devam etmekte ancak 6. ay ile 12. ay arasında EİGK seviyesinde istatistiki anlamlı düşüş olmaktadır ( $p<0,01$ ). Üç ile 12. ay arasında da istatistiki olarak sınırda anlamlı kötüleşme olmaktadır ( $p=0,05$ ). Ancak tedavi öncesiyle kıyaslandığında 12. ayda halen anlamlı EİGK artışı saptanabilmekteydi ( $p<0,01$ ). Grup 3 için ise yine tedavi sonrasında 1. aydan itibaren istatistiki olarak anlamlı EİGK artışı olmakta ve 12. ayda halen tedavi öncesine göre anlamlılığı devam etmekteydi ( $p<0,01$ ). Grup 3 için izlem sürecinde EİGK seviyesinde kötüleşme hiç olmamıştı.



Şekil 4.1. İzlem sürecinde grupların en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri değişim grafiği

#### 4.3. Tedavilerin Santral Makula Kalınlıkları Üzerine Etkileri

Tablo 4.6. Grupların izlemlerindeki ortalama santral makula kalınlığı değişimleri

SMK	Grup 1	Grup 2	Grup 3	P*
Ted.Önce	360±127 µm	423±94 µm	457±132 µm	<0,01
1.Ay	333±113 µm	321±91 µm	404±121 µm	<0,01
3.Ay	340±120 µm	333±129 µm	402±119 µm	<0,01
6.Ay	332±129 µm	387±144 µm	395±125 µm	<0,01
12.Ay	320±116 µm	367±105 µm	350±123 µm	0,06

\*Anova

Başlangıç ortalama SMK, tüm gruplar değerlendirildiğinde anlamlı farklılık mevcuttu ve bu fark grup 1 ile diğer gruplar arasındaki farktan kaynaklanıyordu (grup 1 ile 2 ve grup 1 ile 3 p<0,01, grup 2 ile 3 p=0,20 ).

Grup 1'in tedavi öncesindeki ortalama SMK, diğer iki gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü.

Tedavi sonrasındaki SMK ortalamalarının tüm gruplar dikkate alınarak yapılan değerlendirmesinde 1, 3 ve 6 aylarda istatistiksel anlamlı fark devam etmekteydi. Birinci ayda grup 2 gözlerdeki ortalama SMK değeri belirgin düştüğünden grup 1 ile arasındaki istatistiksel fark tedavi öncesine göre artık anlamlı değildi (grup 1 ile 2 arasında  $p=0,74$ ). Birinci aydaki istatistiksel fark grup 3 ortalama SMK değerinden kaynaklanmaktaydı (grup 3 ile 1 ve 2 arasında  $p<0,01$ ). Bu durum 3. ayda da aynı şekilde devam etmeydi. Altıncı ayda ise gruplar arasındaki istatistiksel fark yine tedavi öncesi değerlerdeki gibi grup 1'den kaynaklanmaktaydı (grup 2 ile 3 arasında  $p=0,90$ , grup 1 ile 2 ve 3 arasında ise  $p<0,01$ ). Onikinci ayda ise gruplar arasında SMK ortalamaları açısından anlamlı bir fark bulunmamaktaydı ( $p=0,06$ ). (Tablo 4.6)

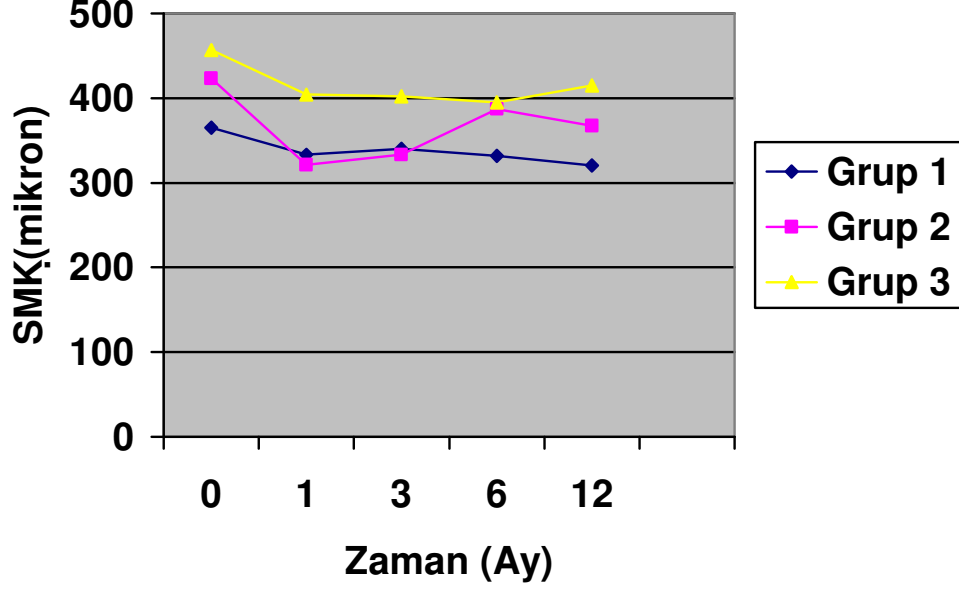
**Tablo 4.7. Santral makula kalınlığı değişimleri ve oranları**

SMK fark ( $\mu\text{m}$ , %)	Grup 1		Grup 2		Grup 3		( $\mu\text{m}$ )	(%)
							P*	P*
<b>0-1 ay</b>	-27	(-%6)	-102	(-%22)	-53	(-%10)	<0,01	<0,01
<b>0-3 ay</b>	-20	(-%4)	-90	(-%19)	-54	(-%9)	<0,01	<0,01
<b>0-6 ay</b>	-27	(-%6)	-36	(-%5)	-61	(-%10)	0,03	0,35
<b>0-12 ay</b>	-35	(-%9)	-56	(-%10)	-39	(-%6)	0,36	0,64
<b>1-3 ay</b>	+6	(+%2)	+12	(+%3)	-1	(+%0,1)	0,32	0,48
<b>1-6 ay</b>	-1	(-%0,1)	+65	(+%26)	-8	(-%0,2)	<0,01	<0,01
<b>1-12 ay</b>	-9	(-%2)	+55	(+%23)	-2	(-%0,1)	<0,01	<0,01
<b>3-6 ay</b>	-7	(-%2)	+53	(+%24)	-6	(-%0,2)	<0,01	<0,01
<b>3-12 ay</b>	-14	(-%4)	+52	(+%24)	-9	(-%0,3)	<0,01	<0,01
<b>6-12 ay</b>	-13	(-%3)	+78	(+%35)	+2	(+%0,2)	0,49	0,06

\*Anova

SMK'da olan değişiklikler matematiksel ve oransal olarak değerlendirildiğinde tedavi öncesi ile 6. ay arasındaki değişim hariç istatistiksel anlam olarak benzerdi. Sıfır-6 aylar arasında matematiksel fark açısından

anlam var gözükmele birlikte oransal değişim açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla  $p=0,03$ ,  $p=0,35$ ). Buradaki istatistiki anlamlılık grid laser ile İVB grupları arasındaki farktan kaynaklanmaktaydı. Rakamsal olarak grid laser grubunda  $27 \mu$  azalma olurken İVB grubunda  $61 \mu$  azalma vardı. Oysaki oransal olarak bakıldığında sırasıyla bu değişimler %5 ile %10 idi ve bu oranlar istatistiki anlamlı bir fark yaratmamaktaydı. Matematiksel fark yönüyle değerlendirildiğinde tedavi öncesi ile 1, 3, ve 6. aylarda istatistiki anlamlı fark vardı ( $p<0,05$ ). Tedavi öncesi ile 1 ve 3. aylar arasındaki süreçte olan SMK değişimleri bütün gruplarda birbirleri ile anlamlı farklıydı ( $p<0,05$ ), değişim bütün gruplarda azalma yönündeydi. Ancak aynı sürelerdeki oransal değişime bakıldığında istatistiki fark İVTA grubundaki daha fazla orandaki SMK azalmasından kaynaklanmaktaydı (oran açısından grup 2 ile 1 ve 3  $p<0,01$ , 1 ile 3  $p>0,05$ ). 0-6 aylarda ise matematiksel farkın anlamlılığının aksine oransal açıdan gruplar arası fark yoktu. Diğer bütün ara izlem süreçlerinde hem fark açısından hem de oransal değişim açısından istatistiksel anlamlı farklılığı grup 2 oluşturmaktaydı. Sonuç olarak bütün izlem süreçlerindeki oransal artış ya da azalma İVTA grubunda diğer gruplardan anlamlı fazlaydı. SMK değişimi grup 2'de tedavi sonrası %22 oranında azalma yönünde iken, grup 1 ve 3 için sırasıyla %6 ve %10'luk azalma oranları göstermekteydi. Altıncı ay ve 12. ay sonunda ise gruplarda tedavi öncesine göre SMK azalma oranları birbirleriyle istatistiki fark oluşturmamaktaydı. Grup 2 için ilk ayda olan diğer gruplara üstün SMK azalması 1. aydan sonra SMK'da artış yönünde sürekli değişim göstermekle beraber 6 ve 12. aylarda ancak diğer grupların başlangıca göre değişimlerinin seviyesine gelmekteydi. (Tablo 4.7)



**Şekil 4.2. İzlem sürecinde grupların santral makula kalınlıkları değişim grafiği**

Gruplar kendi içlerinde değerlendirildiğinde, grup 1’de tedavi sonrası 1. ayda tedavi öncesine göre anlamlı bir SMK azalması olmakta ve bu değişiklik 12. aya kadar devam etmekteydi. Tedavi öncesi ile 1, 3, 6 ve 12. aylar arasındaki azalma yönündeki değişim istatistiki olarak güçlü anlamlıydı ( $p < 0,01$ ). Diğer bütün ara izlem süreçlerinde anlamlı değişiklikler yoktu ( $p > 0,05$ ).

Grup 2’de tedavi sonrası yine 1. aydan itibaren anlamlı SMK azalması olmaktadır ( $p < 0,01$ ). Bu anlamlı düşüş 3. ayda da kendini korumakta ancak 6. aya gelindiğinde tedavi öncesine göre SMK açısından anlamlı fark kalmamıştı ( $p = 0,06$ ). Onikinci ayda tedavi öncesine göre SMK azalması yönünde hala anlamlı değişiklik varken ( $p = 0,01$ ), 6. aya göre anlamlı değişiklik yoktu ( $p = 0,70$ ). Yani İVTA ilk 3 ayda diğer tedavi seçeneklerine göre daha fazla makula kalınlığında azalma sağlamakta, ancak tekrarlayan İVTA enjeksiyonları ile bu etki uzun dönemde azalarak gruplar arasındaki fark kapanmaktaydı.

Grup 3'te tedavi sonrası 1. ayda tedavi öncesine göre anlamlı bir SMK azalması olmakta ve bu değişiklik 12. aya kadar devam etmekteydi. Tedavi öncesi ile 1, 3 ve 6. aylar arasındaki azalma yönündeki değişim istatistiki olarak güçlü anlamlyken ( $p<0,01$ ), tedavi öncesi ile 12. ay arasındaki değer ise  $p=0,03$  idi. Diğer bütün ara izlem süreçlerinde anlamlı değişiklikler yoktu ( $p>0,05$ ). İVB tekrarlayan enjeksiyonları ilk 6 ayda daha belirgin olmak üzere giderek makulada incelve yaparken bu etkinin 6. aydan sonra azalmakla birlikte devam ettiği gözlemlendi.

**Tablo 4.8. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği ile santral makula kalınlığı ilişkisi**

Korelasyon(r) EİGK-SMK	Bütün gruplar	Grup 1	Grup 2	Grup 3
<b>Ted.Önce</b>	0,48	0,35	0,52	0,49
<b>1</b>	0,36	0,33	0,26	0,41
<b>3</b>	0,34	0,32	0,14	0,47
<b>6</b>	0,38	0,31	0,44	0,40
<b>12</b>	0,33	0,24	0,41	0,42

Bütün gruplarda izlemlerdeki EİGK ile SMK değerleri arasında orta ve zayıf derecede korelasyon vardı ( $r=0,14$  ile  $0,52$  arasında, bütün karşılaştırmalarda  $p<0,01$ ).

#### 4.4. Gruplarda En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği Artan, Azalan ve Değişmeyen Oranları

**Tablo 4.9. 6 ve 12. aylarda 3 ETDRS sırası görsel kazanım ve kayıplar**

	6. Ay GK Değişimi ( $p=0,06$ )*			12. Ay GK Değişimi ( $p=0,02$ )*		
	>3 sıra	Aynı	<3 sıra	>3 sıra	Aynı	<3 sıra
<b>Grup 1</b>	%12,1	%78,2	%9,7	%11,5	%72,7	%15,8
<b>Grup 2</b>	%26,6	%68,8	%4,7	%23,4	%70,3	%6,3
<b>Grup 3</b>	%19,2	%76	%4,8	%26	%69,2	%4,8

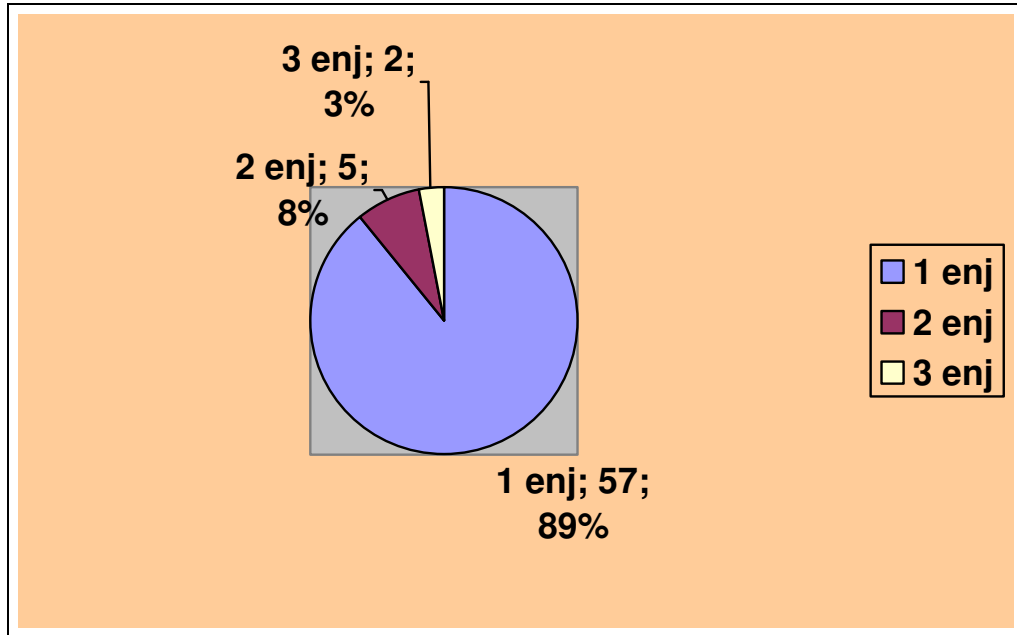
\* Pearson  $Ki^2$

6 ve 12 aylık izlemlerde EİGK değişmeyen oranları birbirine yakındı. Enjeksiyon yapılanlarda grid laser grubuna göre azalma gösteren olgu oranı az, artış gösterenlerin ise oranı fazlaydı. Altı aylık sonuçlarda İVTA yapılan gözlerdeki artış oranı İVB grubuna kıyasla üstünken 12. ayda bu durum tersine dönmekteydi.

#### 4.5. Diyabetik Retinopati Evrelerinin Tedavi Sonuçlarına Etkileri

DR evrelerine göre tedavi sonrası EİGK açısından olan değişikliklerde tedavi gruplarına göre anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). Yine DR evrelerine göre tedavi sonrası SMK açısından olan değişikliklerde tedavi gruplarına göre anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).

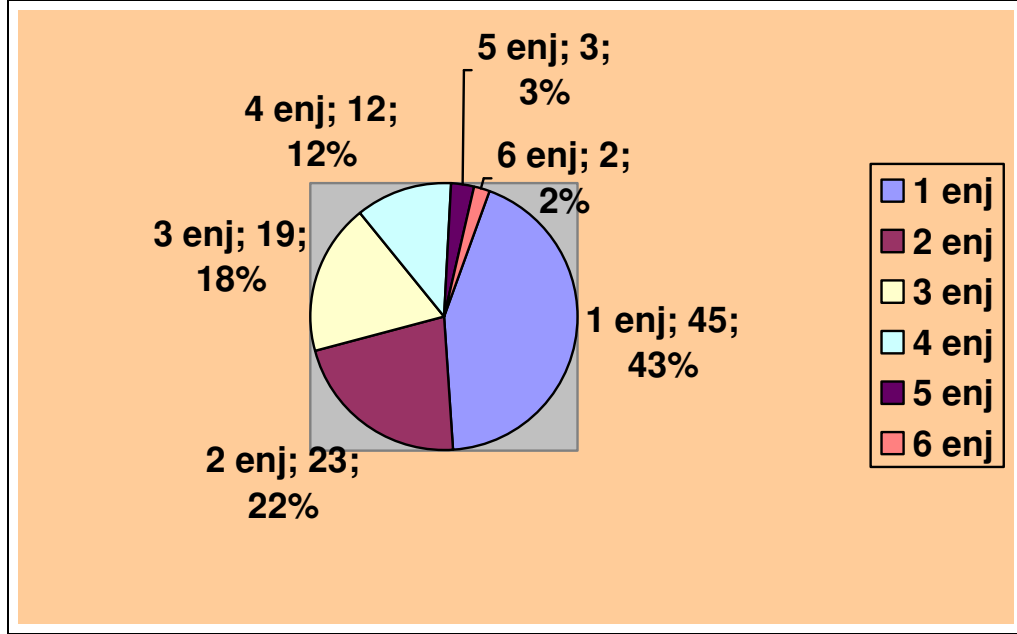
#### 4.6. Enjeksiyon Sayıları



**Şekil 4.3. İntravitreal triamsinolon grubundaki enjeksiyon sıklığı dağılımı**

1 yıllık izlem sürecinde yapılmış olan enjeksiyon sayıları arasında gruplar arasında anlamlı farklılık vardı ( $p<0,01$ ). Grup 2'de 44 hastanın 64 gözüne yapılan enjeksiyonların ortalaması 1,1 (1-3 enjeksiyon) idi. Grup 2

hastalarda 57 (%89) göze 1, 5 (%7,9) göze 2, 2 (%3,1) göze 3 İVTA enjeksiyonu yapılmıştı.



**Şekil 4.4. İntravitreal bevacizumab grubundaki enjeksiyon sıklığı dağılımı**

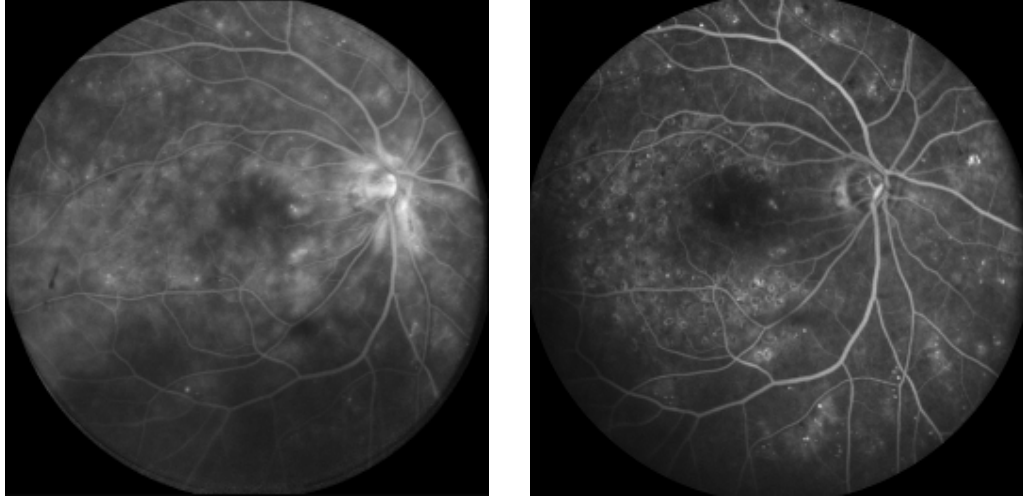
Yine 1 yıllık izlemin sonunda grup 3'teki 71 hastanın 104 gözüne yapılan enjeksiyonların ortalaması 2,1 (1-6 enjeksiyon) idi. Kırkbeş (%43,3) göze 1, 23 (%22,2) göze 2, 19 (%18,3) göze 3, 12 (%11,5) göze 4, 3 (%2,8) göze 5 ve 2 (%1,9) göze 6 İVB enjeksiyonu yapılmıştı.

Ayrıca grid laser fotokoagülasyon uygulanan grubun 1 yıllık izlem sürecinde 165 gözden 67'sine (%40,6) FFA bulguları da göz önünde bulundurularak tedavi desteği yapılmıştı.

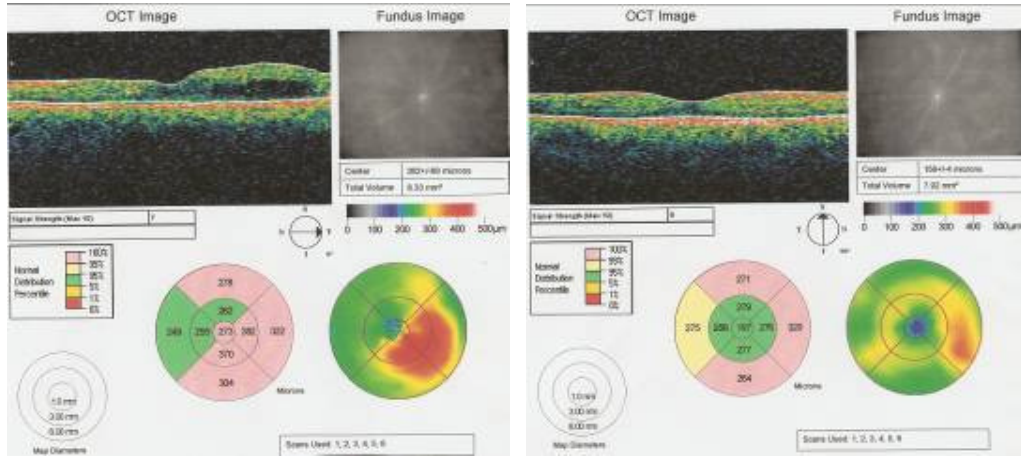
#### **4.7. Komplikasyonlar**

Grid laser fotokoagülasyon uygulanan gözlerde uygulama sırasında ve sonrasındaki izlemlerinde herhangi bir komplikasyon ile karşılaşılmamıştı. Enjeksiyon yapılan hastalar değerlendirildiğinde İVTA ve İVB uygulananların hiçbirinde endoftalmi gelişmemişti. Yetmişbir hastanın 104 gözüne toplam

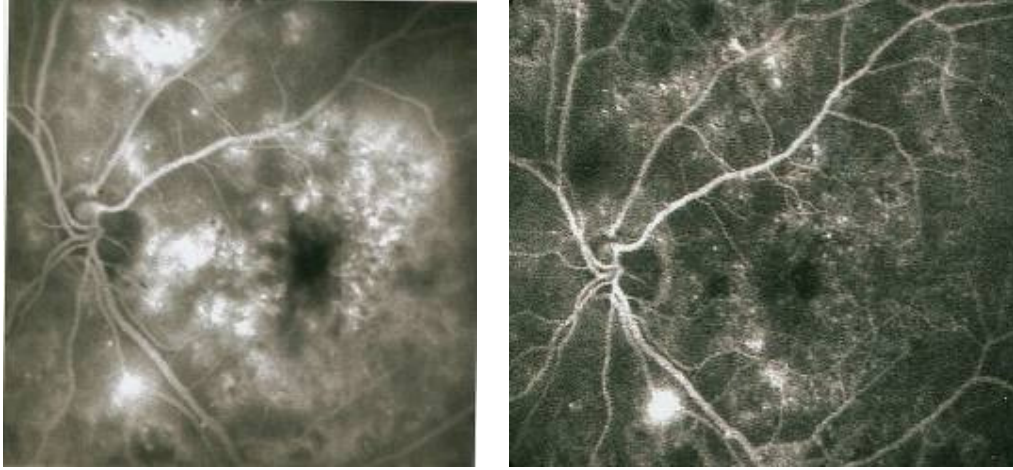
223 İVB enjeksiyonu yapılmış ve sistemik yanetki gözlenmemiştir. İVB uygulanan gözlerin sadece 2'sinde (%1,9) uygulama kaynaklı retinal yırtık ve intraoküler hemoraji saptanmamıştır. Bu gözlere retinal laser fotokoagülasyon yapıldı ve izlem ile hemoraji çekilmiştir. İVB uygulanan gözlerde göziçi basınç artışı saptanmamışken İVTA uygulanan gözlerin 64 gözü 13'ünde (%20,3) enjeksiyon sonrası izlemlerinde antiglokomatöz ilaç kullanıldığı not edilmiştir. Birinci yıl sonunda bu olguların 10'u (%76) ilacı bırakabilmiş ve olgular cerrahi gerektirmeden medikal tedavi ile kontrol altına alınabilmiştir.



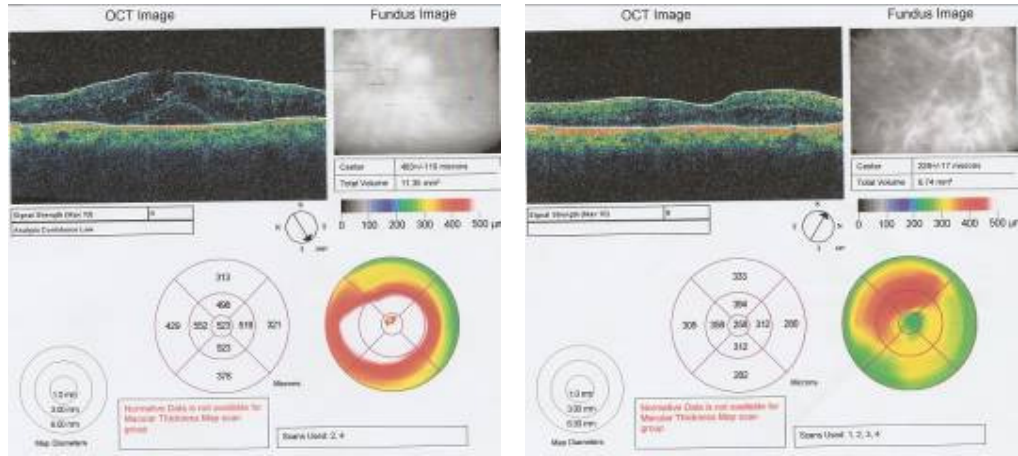
**Şekil 4.5. Grid laser fotokoagülasyon tedavisi uygulanan bir gözde tedavi öncesi ve sonrası 12. ay fundus flöresein anjiyografileri**



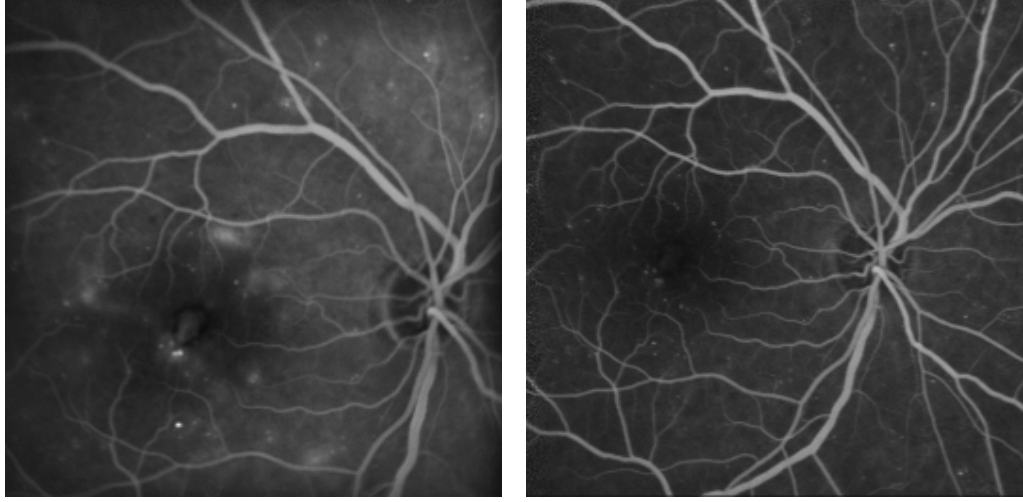
**Şekil 4.6. Aynı gözde grid laser fotokoagülasyon öncesi ve sonrası 12. ay optik kohorens tomografieri**



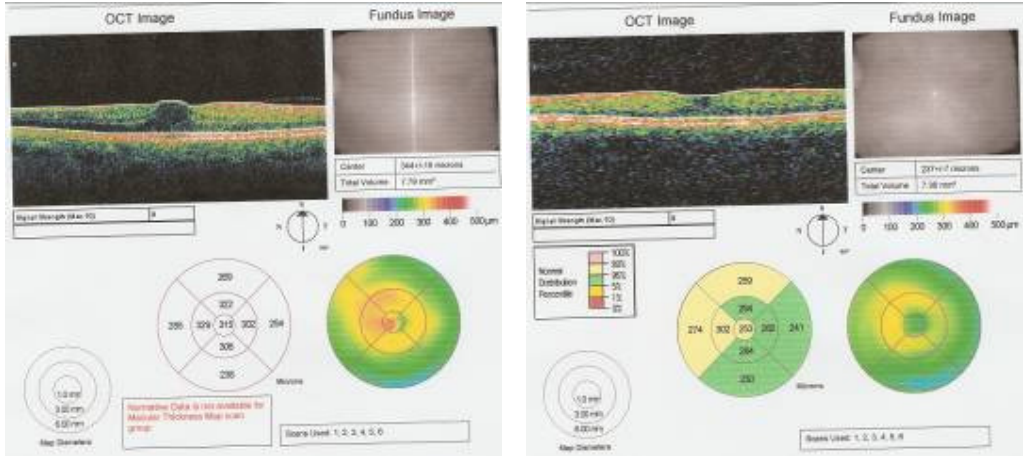
**Şekil 4.7. İntravitreal triamsinolon enjeksiyonu uygulanan bir gözde tedavi öncesi ve sonrası 6. ay fundus flöresein anjiyografileri**



**Şekil 4.8. İntravitreal triamsinolon enjeksiyonu uygulanan bir gözde tedavi öncesi ve sonrası 6. ay optik kohorens tomografileri**



**Şekil 4.9. İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulanan bir gözde tedavi öncesi ve sonrası 3. ay fundus flöresein anjiyografileri**



**Şekil 4.10. Aynı gözde İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu öncesi ve sonrası 3. ay optik kohorens tomografieri**

## 5. TARTIŞMA

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Biriminde grid laser fotokoagülasyon, İVTA ve İVB seçenekleri DMÖ tedavisi için güncel olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızda bu tedavi seçeneklerini kıyaslamak ve karşımıza çıkan yeni DMÖ olgularında tedavi seçiminizde önceliğimizin belirlenmesi hedeflenmiştir. Olguların 1 yıllık izlemlerinde işlevsel olarak EİGK düzeylerindeki değişimleri, yapısal olarak ise SMK değerlerindeki değişimleri değerlendirildi.

Kliniğimizde Ocak 2003 ile Mayıs 2009 tarihleri arasında diffüz DMÖ nedeniyle en az 12 ay takip ve tedavi edilmiş olan 208 hastanın 333 gözüne ait dosya kayıtları retrospektif olarak incelendi. Laser fotokoagülasyon uygulanan gözlerde tedaviden önce ve sonrası 1, 3, 6 ve 12. aylarda EİGK ortalamaları sırasıyla logMAR 0,51, 0,52, 0,51, 0,50 ve 0,52 idi. İzlem sürecinde anlamlı EİGK değişikliği saptanmadı ( $p>0,05$ ). İVTA grubunda tedaviden önce ve sonrası 1, 3, 6 ve 12. aylarda EİGK ortalamaları sırasıyla logMAR 0,74, 0,61, 0,58, 0,61 ve 0,65 idi. İVTA öncesine göre izlemlerde anlamlı EİGK artışı saptandı ( $p<0,01$ ). İVB uygulanan gözlerde tedaviden önce ve sonrası 1, 3, 6 ve 12. aylarda EİGK ortalamaları sırasıyla logMAR 0,73, 0,65, 0,63, 0,62 ve 0,59 idi. İVB grubunda tedavi öncesine göre 1, 3, 6 ve 12. aylarda anlamlı ve düzenli EİGK artışı saptandı ( $p<0,01$ ). SMK grid laser uygulanan gözlerde 1. ayda %6 oranında azalmakta ( $p=0,01$ ), 12. ayda tedavi öncesine göre %9 seviyesine ulaşmaktaydı ( $p<0,01$ ). İVTA grubunda 1. ayda tedavi öncesine göre SMK'da %22 oranında olan azalma ( $p<0,01$ ), 12. ayda %10 seviyesindeydi ( $p<0,01$ ). İVB grubunda ise 1. ayda tedavi öncesine göre SMK'da %10 olan azalma ( $p<0,01$ ), 12. ayda tedavi öncesine göre %6 seviyesindeydi ( $p=0,03$ ). Onikinci ay itibariyle görme stabilitesi (EİGK'nin başlangıçtakine göre  $\pm 2$  ETDRS sırası içinde olması) grid laser, İVTA ve İVB gruplarında sırasıyla %72,7, %70,3, %69,2 olguda saptandı. Görme artışı (EİGK'nin başlangıçtakine göre  $\geq 3$  ETDRS sırası içinde olması) yine grid laser, İVTA ve İVB gruplarında sırasıyla %11,5, %23,4, %26 olguda saptandı. Bu veriler değerlendirildiğinde grid laser fotokoagülasyon, İVTA ve İVB enjeksiyonları görme stabilizasyonu sağlanması açısından diffüz DMÖ

tedavisinde etkin olduğu sonucuna ulaşılmaktadır. Ayrıca 12. ayda grid laser fotokoagülasyon tedavisi yapılanlarda EİGK artışı İVTA ve İVB enjeksiyonları yapılan gözlere göre daha az oranda olmaktadır.

Çalışmamızın retrospektif olması ideal randomizasyonu engellemesi, hastaların DMÖ sürelerinin belli olmaması ile sosyoekonomik seviyelerinin tedavi zamanlama ve yöntemini etkilemiş olabileceği göze çarpan zayıflıklardır. Ancak olgu sayımızın yeterli olması ve çalışma dışı tutma ölçütlerinin geniş olması ile sonuçlarımızı etkileyebilecek olumsuz etkilerin en aza indirildiğini düşünmekteyiz. Tedaviler farklı uzmanlarca uygulanmıştı. Ancak aynı uygulama ölçütlerinin ve dozların kullanılmış olması, aynı laser cihazının kullanılması yine bu olumsuz etkiyi kabul edilebilir seviyeye çekmektedir. İzlem sırasında kullandığımız FFA ve OKT çekimleri de yine aynı cihazlarla ve aynı ekip tarafından yapılmıştı. En önemlisi de olguların demografik ve klinik özelliklerinin gruplara dağılımları istatistiksel olarak fark göstermemektedir.

Grid laser uygulanmış olan 93 hastanın 165 gözü değerlendirildiğinde başlangıç görme keskinliği ortalaması logMAR olarak 0,51 ile diğer gruplardan istatistiksel anlamlı olacak derecede daha iyiydi ( $p<0,01$ ). Yine tedavi öncesi SMK seviyeleri de diğer 2 gruba göre anlamlı derecede düşüktü ( $p<0,01$ ). Özellikle çalışmanın 2003 yılına kadar geriye gidecek şekilde retrospektif olması ve görme seviyesi daha iyi olan olgularda enjeksiyon uygulamalarının yeni başladığı dönemlerde göz içi enjeksiyondan çekinilmesi sebebiyle bu farklılık oluşmuş olabilir. Tedavi öncesi bu farklılık istatistiksel değerlendirmemizi etkileyebilecek bir faktördü. Makular laser fotokoagülasyon uygulanan olgular kendi içinde değerlendirildiğinde tedavi öncesine göre 12. ay sonuna kadar EİGK değişikliği yoktu. Yani grid laser grubundaki olguların EİGK seviyeleri başlangıca göre belirgin olarak değişmemektedir. 0,51 olan logMAR EİGK seviyesi 12. ayın sonunda 0,52 seviyesindeydi. SMK tedavi sonrasındaki 1. ayda öncesine göre %6 oranında düşüş göstermekte ve bu anlamlı düşüş izlem süresince devam etmekteydi. Onikinci ayda tedavi öncesine göre düşüş oranı %9 oranındaydı. Altıncı ayda başlangıca göre değerlendirildiğinde 3 sıra ve üstü EİGK değişikliği olmayan

gözlerin oranı %78,2 azalan gözlerin oranı %9,7 ve artan gözlerin oranı ise %12,1 düzeyindeydi. Onikinci ayda ise bu oranlar değişmeyen, azalan ve artan şeklinde sırasıyla %72,7, %15,8 ve %11,5 düzeylerindedi.

DMÖ olan hastaların laser fotokoagülasyonu ile tedavisinin sonuçlarını inceleyen çalışmalarda tedavi edilen gözlerde, aynı şartları taşıyan tedavi edilmemiş gözlerle göre uzun dönemde daha iyi görme keskinliğinin elde edilebileceği, görme keskinliğinde artış olmasa bile büyük oranda stabilizasyon sağlanabileceği bildirilmiştir. Bu konudaki en önemli çalışma olan ETDRS çalışmasında, KAMÖ olgularında fokal ve grid laser fotokoagülasyon ile görme kayıplarının laser yapılmayan gruba göre % 50 azaltıldığını rapor edilmiştir (12). Üç yıllık izlem sonucunda laser yapılan grupta %12 oranında 3 sıra ve üstü kayıp olurken kontrol grubunda bu oran %24 olarak tespit edilmişti (148). Bu kazanç ödemin makulanın merkezini tehdit edildiği durumlarda daha anlamlıydı. Bu şekilde olan gözlerde %32 görme kaybının devam ettiği kontrol grubuna karşılık grid laser yapılan gözlerde %15 kayıp devam etmekteydi.

Olk ve arkadaşları (149) tarafından yapılan çalışmalarda makula LFK tedavisinin makula ödeminin etkili olarak azalttığı tespit edilmiştir. Tedavi edilmeyen gözlerin hiçbirinde ödem azalma göstermezken tedavinin etkili olarak görme kaybını önlediği, görme keskinliğini koruduğu, hatta artmaya yol açabildiği görülmüştür. İkinci yıl sonunda tedavi edilen hastaların % 45'i görme keskinliğinde artma, % 45'i görme keskinliğini koruma, % 10'u ise azalma gösterirken, bu tedaviyi görmemiş grupta sırasıyla artma % 8, durumunu koruma % 49 ve azalma % 43 oranlarında olmuştu (149). Lee ve Olk 302 göze uyguladıkları grid laser tedavisini gözden geçirdiklerinde olguların 3 yıllık izlem sonuçlarında %14,5 iyileşme, %60,9 aynı kalma ve %24,6 ise kötüleşme tespit etmişlerdi (127). Shimura ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada diffüz DMÖ olan 23 hastanın 45 gözüne temporal grid patern fotokoagülasyon uygulamışlar, gözlerin %43'ünde görme keskinliğinde 2 sıra ve üstü bir artış tespit etmişlerdi. %91 gözde retinal kalınlıkta azalma tespit etmişlerdir (150). Çalışmamız kısa süreyi kapsamakla beraber 3 sıra açısından ETDRS çalışması ile karşılaştırıldığında EİGK kötüleşen göz oranı

%12 iken bizim çalışmamızda da %11,5 olarak birbirine benzerlik göstermekteydi. Kısa dönem sonucu ise Shimura ve arkadaşlarının çalışması ile karşılaştırdığımızda temporal grid yapılan gözlerde altıncı ay EİGK 2 sıra ve üstü değişiklik olmayan gözler %44,8 oranındayken çalışmamızda aynı değer %28,5 düzeyindeydi.

Grid laser yapılan hastalar ile kontrol grubunun karşılaştırıldığı çalışmalarda ortalama 2 yıllık izlemlerde görme keskinliğinde artışın kontrol grubuna göre daha iyi olduğu, özellikle kötüye gidişin kontrol grubuna göre yaklaşık yarısı kadar hatta daha fazla oranda durdurulduğu gösterilmektedir (9). Çalışmamızda tedavisiz izlem edilen hasta grubumuz olmadığından GK kaybının durdurulmasında grid laser tedavimizin etkinliğini ancak diğer çalışmalarla yapabildik. Tedavi öncesi GK keskinliğinin tüm izlem süresince anlamlı değişiklik göstermemesi en azından kötüye gidişi durduğumuzu göstermektedir. Üç sıra ve üstü değişikliklerde %15,8 oranında EİGK azalma oranı mevcuttu ve diğer çalışmalarla paralellik göstermekteydi.

Tedavi sonrasındaki en anlamlı SMK azalması çalışmamızda ilk 1 ayda gelişmekte ve 12. ay sonuna kadar çok değişmeden devam etmekteydi. Soliman ve arkadaşları da grid laser sonrasında istatistiki olarak en anlamlı değişikliğin 1. ayda olduğunu ve takip süreleri olan 6 ay sonuna kadar aynı seviyelerde devam ettiğini göstermişlerdir (151). Bu bakımdan da çalışmamız sonuçları kaynakça ile uyum göstermekteydi.

Ancak uzun dönemde olguların sadece % 14,5'inde başlangıçtaki grid laser fotokoagülasyonu ile elde edilen görme kazanımının korunduğu görülmüştür. Çalışmamızda da bu oran 1.yılın sonunda %11,5 idi. Ayrıca diffüz makular ödemde flöresein sızıntısının belirgin olmadığı olgularda laser fotokoagülasyonun yararı sınırlıdır (127). Daha da önemlisi laser fotokoagülasyon tedavisi foveal yanık, laser skarının ilerleyici büyümesi sonucunda görmeyi olumsuz etkilemesi, koroidal neovaskülarizasyon, retinal hemoraji, subretinal fibrozis, görme alanında skotomlar ve renkli görmede bozukluk oluşturabilme gibi istenmeyen yan etkilere neden olabilmektedir.

Tüm bunlar DMÖ için farklı tedavi seçenekleri denenmesine sebep olmuştur Bunlardan en önemlilerinden olan İVTA enjeksiyonu DMÖ

tedavisinde 1-8 mg dozlarında uygulanmaktadır. Diffüz DMÖ olan gözlerde 4mg İVTA enjeksiyonunun etkili ve reseptör doygunluğunu sağlayabildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (152,153). Bizde etkinliği kanıtlanmış olan 4 mg dozunda İVTA uyguladık. Çalışmamızdaki İVTA uygulanan 44 hastanın 64 gözü değerlendirildiğinde başlangıç görme keskinliği ortalaması logMAR olarak 0,74 düzeyindeydi. Grup 1'e göre anlamlı düşük derecede ( $p<0,01$ ) olmakla beraber grup 3 ile birbirine yakın seviyedeydi. Grup içi ortalama görme keskinlikleri logMAR olarak 1. ayda 0,61, 3. ayda 0,58, 6. ayda 0,61 ve 12. ayda 0,65 düzeyindeydi. EİGK ortalamalarına bakıldığında 1, 3, 6 ve 12. aylarda tedavi öncesine göre anlamlı EİGK iyileşmesi mevcuttu ( $p<0,01$ ). Ancak ara zaman dilimleri değerlendirildiğinde 3. ay ile 12. ay arasında sınırda anlamlı, 6 ile 12. ay arasında ise anlamlı EİGK azalması izlenmekteydi (sırasıyla  $p=0,05$  ve  $p<0,01$ ). Tedavi öncesi OKT ile değerlendirilen SMK için ortalama değer 423  $\mu\text{m}$  idi. Ortalama SMK değerleri 1. ayda 321  $\mu\text{m}$ , 3. ayda 333  $\mu\text{m}$ , 6. ayda 387  $\mu\text{m}$  ve 12. ayda 367  $\mu\text{m}$  düzeyindeydi. Grup içinde SMK verileri değerlendirildiğinde tedavi sonrası 1. aydan itibaren anlamlı SMK azalması olmaktadır ( $p<0,01$ ). Bu anlamlı düşüş 3. ayda da kendini korumakta ancak 6. aya gelindiğinde tedavi öncesine göre SMK açısından anlamlı fark kalmamaktaydı ( $p=0,55$ ). Onikinci ayda tedavi öncesine göre SMK azalması yönünde hala anlamlı değişiklik varken ( $p=0,01$ ), 6. ay ile 12. aylar arasında anlamlı farklılık yoktu ( $p=0,70$ ). SMK değişimi tedavi sonrası %22 oranı ile azalma yönündeydi. Grup 1 ve 3 için sırasıyla ise %6 ve %10 olan azalma yönündeki değişimlere göre belirgin üstündü. Ancak bu oran 6 ayda %5, 12. ayda ise %10 seviyesine düşmekteydi. Altıncı ayda başlangıça göre değerlendirildiğinde 3 sıra ve üstü EİGK değişikliği olmayan gözlerin oranı %68,8, azalan gözlerin oranı %4,7 ve artan gözlerin oranı ise %26,6 düzeyindeydi. Onikinci ayda ise bu oranlar değişmeyen, azalan ve artan şeklinde sırasıyla %70,3, %6,3 ve %23,4 oranlarındaydı. Değişikler açısından bakıldığında grid laser yapılanlara göre GK artan gözlerin oranı belirgin fazlaydı.

Çalışmalarda tek enjeksiyon ile makular kalınlıkta 3 aya kadar süregelen incelmeye, GK seviyelerinde ise 6 aya devam eden artış

gösterilmiştir (152,154). Patelli ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada daha önce makular grid yapılmış ve yapılmamış gruplara 4 mg İVTA uygulanmış ve EİGK ile SMK 1. haftadan itibaren takip edilmişti. SMK'ları her iki grupta da 1 haftadan itibaren azalmış ve 3. aya kadar aynı seviyede devam etmişti. Ancak 3. aydan sonra sürekli bir artış göstermişti. Yine görme keskinliği en geç 2. haftada tüm hastalarda artış göstermiş ve 6. aya kadar devam etmişti. Bizim çalışmamızda da SMK 1 ay kontrollerinden itibaren düşüş göstermiş daha sonra artmaya başlamış ancak asıl anlamlı yükseliş 6 ayda olmuştu. Çalışmamızda bütün hastalar tek enjeksiyon sonrasında takip edilen hastalar değildi. Gerektiğinde 2 hatta bazı hastalara 3 enjeksiyon yapılmıştı. Çalışmamızda yine EİGK açısından 1. aydan itibaren anlamlı artış vardı. Bu iyileşme 12 ayda da devam etmekteydi ve bunun sebebi muhtemeldir ki yine gerektiğinde tekrarlayan enjeksiyonların yapılmasıydı. Ancak ara zaman dilimleri değerlendirildiğinde 3 aydan sonra EİGK azalması başlamakta, 6 ile 12. aylar arasında ise çok anlamlı düşüş olmaktadır. Özdemir ve arkadaşları da yaptıkları bir çalışmada gerektiğinde tekrarlayan İVTA enjeksiyonlarının tedavi etkinliğini artırdığını göstermişlerdir (155). Martidis ve arkadaşlarının dirençli DMÖ nedeniyle görme kaybı olan 16 gözü dahil ettikleri çalışmada İVTA enjeksiyonu ile 1, 3 ve 6. aylarda sırasıyla %55, %57 ve %38 SMK'da azalmayı göstermişlerdi. Yine bu aylarda EİGK seviyeleri sırasıyla 2.4, 2.4 ve 1.3 snellen sırası yükselmişti. Bu çalışmada da yine altıncı aydan itibaren bazı hastalara tekrar enjeksiyon yapılması gerekmişti (156).

İVTA doza ve zamana bağımlı olarak etkinliğini göstermektedir. Jonas ve arkadaşları diffüz diyabetik makula ödemli gözlere katkı maddelerinden ayrıştırılmış ve ringer laktat içinde çözeltisi hazırlanan triamsinolon asetat 25 mg./0.1 ml. dozunda intravitreal enjekte etmişler ve takip süresinde %84.5 gözde görme keskinliğinde artış elde etmişlerdir (157). Artış tedavi öncesine göre anlamlı olarak yüksek olacak şekilde Snellen eşelinde ortalama 2,6 sıra bulunmuştur. Görme keskinlikleri 6. aydan sonra azalsa da başlangıç görme keskinliklerinden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Yine Jonas bilateral diffüz makula ödemli hastaların bir gözüne İVTA enjekte ederek, diğer gözü ise kontrol grubu olarak kullanarak yaptığı çalışmada tedavi edilen gözlerde

2. ve 6. aylar arasında kontrol grubuna göre anlamlı oranda görme keskinliği artışı olduğunu bildirmiştir (158). Altıncı aydan sonraki kontrollerde ise tedavi edilen gözlerde görme keskinliği daha yüksek olsada anlamlı fark bulunmamıştır. Ciardella ve arkadaşlarının laser fotokoagülasyona cevap vermeyen 30 DMÖ vakasını içeren çalışmalarında da benzer şekilde, enjeksiyon öncesi ortalama 0.17 olan görme keskinlikleri 1, 3 ve 6. aylarda sırasıyla 0.34, 0.36 ve 0.31 olarak ölçülmüştü. SMK'da ise 1. ve 3. aylarda anlamlı olarak azalma saptanmış olup, 6. aydaki OKT değerlerinde ise tedavi öncesine göre anlamlı fark bulunmadığı gösterilmiştir (159).

Tüm bu çalışmalar ve bizim çalışmamızdaki sonuçlar ile İVTA enjeksiyonu sonrasında ciddi yapısal ve işlevsel kazanç sağlandığı ancak 3-6. aylardan sonra bunun geriye döndüğü görülmektedir. Bu Beer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada vitrektomize olmayan gözlerde 4 mg enjeksiyondan sonra triamsinolonun 3. aya kadar göz içinde varlığını ve dolayısıyla etkinliğini devam ettirdiği yönündeki çalışma ile paralellik göstermektedir (160).

İVTA etkinliğini gösteren birçok çalışma olmasına rağmen yakın zamanda sonuçları bildirilen bir çalışma İVTA uygulamalarına bakışı değiştirmeye başlamıştır. DMÖ'de makular grid ve fokal laser tedavisinin uzun dönemde 1 veya 4 mg dozunda yapılan İVTA enjeksiyonlarından daha etkin olduğu gösterilmiştir. Dört mg enjeksiyon yapılan grubun EİGK 4. ayda diğer gruplardan daha iyi olduğu tespit edilirken bu fark 1 yılda kapanmış ve tüm gruplarda aynı seviyeye gelmişti. İki yıl sonrasında ise laser yapılan grubun EİGK seviyeleri 1 ve 4 mg İVTA grubundan daha iyi bulunmuştu (161). Aynı çalışmanın daha uzun dönem sonuçlarının verildiği çalışmada ise 3 yıl sonunda laser grubunun 1 ve 4 mg İVTA gruplarına göre tedavi başlangıcına göre daha iyi EİGK seviyelerine ulaştığı gözlenmişti (162). Üç yılın sonunda katarakt cerrahisi geçirmiş olan hastaların oranı laser grubunda %31, 1 mg İVTA grubunda %46, 4 mg İVTA grubunda %83 düzeyindeydi. Başlangıç göz içi basıncına göre 10 mmHg fazlasında artışın oranı ise laser, 1 ve 4 mg İVTA gruplarında sırasıyla %4, %18 ve %33 olarak saptanmıştı.

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda İVTA enjeksiyonu sonrası bildirilen en sık komplikasyon göz içi basınç artışıdır (13,156,159,163,164). Çalışmalarında 4mg /0,1 ml İVTA kullanan araştırmacılardan Martidis %36, Massin %50, Sutter % 30, Karaçorlu %25 ve Ciardella %40 oranlarında medikal tedavi ile kontrol edilebilen göz içi basınç artışı bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da 64 gözün 13'ünde (%20) ilaçla kontrol altına alınabilen göz içi basınç artışı tespit edilmişti. Bu çalışmalarda hiçbir göze göz içi basıncını düşürmek için cerrahi işlem uygulanmamıştı. Bir yıllık izlemin sonunda bu olguların 10'u (% 76) ilacı bırakabilmiş ve hiçbir olgu cerrahi gerektirmemişti.

Özellikle İVTA enjeksiyonuna bağlı glokom ve katarakt gibi yüksek oranda gözlemlenen komplikasyonlar, elde edilen etkinin yaklaşık 6 ayda geriye dönmesi DMÖ tedavisinde yeni arayışları beraberinde getirmiştir. DR ve DMÖ patofizyolojisine yönelik çalışmalar anti-VEGF tedaviyi gündeme getirmiş, tüm dünyada olduğu gibi kliniğimizde de sıkça uygulanan bir tedavi seçeneği haline gelmiştir. Bevacizumab ilk olarak 2005 yılında yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu için kullanılmaya başlayan ve VEGF'in tüm izoformlarına karşı olan monoklonal antikordur. Günümüze kadarki süreçte retinal ven tıkanıklıklarında, üveitik makular ödemde, proliferatif DR ve DMÖ'de de kendine kullanım alanı bulmuştur.

Çalışmamızdaki İVB uygulanan 71 hastanın 104 gözü değerlendirildiğinde başlangıç görme keskinliği ortalaması logMAR olarak 0,73 düzeyindeydi. Grup 1'e göre anlamlı düşük derecede ( $p<0,01$ ) olmakla beraber grup 2 ile birbirine yakın derecede idi. Grup içi ortalama görme keskinlikleri olarak 1. ayda 0,65, 3. ayda 0,63, 6. ayda 0,62 ve 12. ayda 0,58 düzeyindeydi. EİGK göz önüne alındığında 1, 3, 6ve 12. aylarda tedavi öncesine göre anlamlı EİGK artışı vardı ( $p<0,01$ ). Ayrıca 1 ile 12. aylar arasında da istatistiksel olarak da anlamlı EİGK artışı mevcuttu ( $p=0,04$ ). Tedavi öncesi OKT ile değerlendirilen SMK İVB uygulananlarda ortalama 457  $\mu$ m idi. Ortalama SMK değerleri 1. ayda 404  $\mu$ m, 3. ayda 402  $\mu$ m, 6. ayda 395  $\mu$ m ve 12. ayda 350  $\mu$ m düzeyindeydi. SMK'nda tedavi öncesine göre 1, 3, 6 ve 12. aylarda anlamlı azalma mevcuttu. 1. ayda öncesine göre %10 oranında düşüş göstermekte ve bu anlamlı düşüş izlem süresince devam

etmekteydi. 12. ayda tedavi öncesine göre düşüş oranı %6 oranındaydı. Altıncı ayda başlangıça göre değerlendirildiğinde 3 sıra ve üstü EİGK değişikliği olmayan gözlerin oranı %76 azalan gözlerin oranı %4,8 ve artan gözlerin oranı ise %19,2 düzeyindeydi. Onikinci ayda ise bu oranlar değişmeyen, azalan ve artan şeklinde sırasıyla %69,2, %4,8 ve %26 oranlarındaydı.

Farklı dozda bevacizumab enjeksiyonları ve laser fotokoagülasyonun karşılaştırıldığı bir çalışmada 121 olgu değerlendirilmiş ve hastalar 5 gruba ayrılmış. Bunlar fokal fotokoagülasyon grubu, 6. haftada ikinci enjeksiyonun yapıldığı 1,25 mg dozunda İVB grubu, 6. haftada ikinci enjeksiyonun yapıldığı 2,50 mg dozunda İVB grubu, tek enjeksiyonun uygulandığı 1,25 mg İVB grubu ve 6. haftada İVB enjeksiyonu tekrarı ile beraber 3. haftada laser fotokoagülasyon yapılan gruplardı. Sonuç olarak 1,25 mg dozu 2,50 mg dozu kadar etkin olarak saptanmış ayrıca laser fotokoagülasyonun kombine edilmesiyle tedavi etkinliğinin artırıldığı bildirilmişti (165). Çalışmamızda 1,25 mg dozunda İVB kullanılmıştı. Bu ise sonuçlarımızın diğer çalışmaların etkinliklerinin kıyaslanmasına olanak vermektedir.

Yeni yayınlanan bir çalışmada DMÖ tanısı alan ve ilk tedavi olarak 1,25 mg ve 2,50 mg İVB uygulanan gruplar kıyaslanmıştır. Gözlere ortalama 3 enjeksiyon (1-6 aralığında) yapıldığı bildirilmiştir. 1,25 mg İVB enjeksiyon yapılan grupta ilk ayda logMAR 0,97'den logMAR 0,62 seviyesine değişim gösterdiği ve 12. takiplerine kadar bu seviyede seyrettiği bildirilmektedir. 2,50 mg İVB enjeksiyon yapılan grupta da EİGK ile SMK seviyeleri ve değişimleri 1,25 mg İVB enjeksiyonu yapılan grubu ile benzer olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmada da 1,25 mg ve 2,50 mg İVB uygulanması arasında fark olmadığını ve 1. aydan itibaren DMÖ olan gözlerde EİGK artışı ve SMK azalmasını göstermektedir (166). Bu çalışmanın 24 aylık sonuçlarının verildiği bir diğer çalışmada 1,25 ve 2,50 mg dozlar arasında bir fark olmadığı ve görme keskinliği ile SMK üzerine etkin oldukları rapor edilmişti. Bu çalışmadaki gözlere 24 ay içerisinde 1 ile 15 arasında ortalama 5,8 enjeksiyon uygulanmış (167). Oniki aylık süreçte ise İVB enjeksiyonu 1-6 arasında

ortalama 3 defa yapılmışken çalışmamızda 12 ay için yine 1-6 arasında ortalama 2,2 enjeksiyon yapılmıştı.

6 ay takip edilen ve 1,25 mg ile 2,50 mg İVB uygulanan 48 hastanın 48 gözünün çalışmaya dahil edildiği Lam ve arkadaşlarının çalışmasında yine dozlar arasında etkinlik farkı olmadığına vurgu yapılmıştı. Bu çalışmada bütün gözlere 3. ayda enjeksiyon tekrarı yapılmış, 1,25 mg İVB grubunda logMAR 0,63 olan EİGK 0,52 seviyesine 2,50 mg İVB grubunda ise logMAR 0,60 olan EİGK 0,47 seviyesine yükselmişti. Aralarında istatistiki fark yokmuş ve SMK değişimleri de her iki grupta paralelmiş (168). Biz de çalışmamızda 2,50 mg doz ile etkinlik açısından farklı olmadığı çalışmalarla gösterilmiş olan 1,25 mg dozunda İVB uyguladık.

Çok merkezli bir çalışmada en az 6 ay takip edilen 64 hastanın 78 gözü değerlendirilmiş ve gözlere 1.25 mg ile 2.5 mg İVB enjeksiyonları uygulanmıştı. Üçüncü ayda 16 (%20,5) göze, 4. ayda ise 6 (%7,7) göze ek enjeksiyon ihtiyacı duyulmuştu. EİGK logMAR olarak 0,87 düzeyinden 0,6 düzeyine çıkmış ve istatistiki olarak anlamlı saptanmıştı. Ortalama SMK ise 387 µm'den 275 µm seviyesine gerilemiş ve yine istatistiki olarak anlamlı bulunmuştu. Sonuç olarak %55 gözde yapısal ve işlevsel iyileşme saptanmış. Bu kazanım özellikle ilk 1 ay içerisinde meydana gelerek 6. aya kadar devam etme eğilimindeydi (15). Kendi çalışmamızda da buna paralel sonuçlarla karşılaştık. İşlevsel kazanç olan EİGK seviyelerinde 1. aydan itibaren belirgin yükselme saptadık. Ve bu 12. aya kadar anlamlı bir şekilde devam etmekteydi. Ortalama SMK değerlerinde ise özellikle 1. ayda belirgin düşüş varken, sonraki takiplerde düştükten sonraki seviyesini devam ettirdiği gözlenmekteydi. Sağlanan etkinliğin İVTA enjeksiyonu yapılan gözlerdeki etkinliğe kıyasla daha uzun sürmesinin sebebi, İVB enjeksiyon uyguladığımız gözlere daha sık tekrarlayan enjeksiyon uygulanmasına bağlanabilir.

Haritoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada daha önce uygulanan tedavilere cevap vermemiş olan 51 kronik diffüz DMÖ bulunan hastalara 1,25 mg dozunda intravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapılmıştı. Hastalar 6-12 hafta arasında takip edilmiş ve sırasıyla %29 ve %26 oranında 3 sıra ve üstü artış saptanmıştı. Tedavi öncesi 501 µm olan ortalama SMK değeri 6.

haftada 416 µm, 12. haftada ise 377 µm seviyesine düşmüştü. Bu çalışma göstermiştir ki diğer yöntemlere dirençli olan diffüz DMÖ olgularında bevacizumab enjeksiyonu ile kısa dönemde yararlı sonuçlar elde edilmektedir. Yine bu çalışmada da %70 hastada 2. enjeksiyona ihtiyaç duyulmuştu (14). Çalışmamızda da 6. ayda 3 sıra EİGK artışı %19,2 gözde sağlanmıştı. Ayrıca %56,7 göz için 2 ile 6 arasında ek İVB enjeksiyonu ihtiyacı olmuştu.

İVB ile İVTA uygulanan DMÖ olgularının sonuçlarının karşılaştırıldığı çalışmalar da mevcuttur. Paccola ve arkadaşları dirençli DMÖ olan 26 olguluk çalışmada 1,25 mg İVB ile 4 mg İVTA enjeksiyonlarının 24 haftalık takipleri karşılaştırılmıştır. İVTA enjeksiyonu yapılan grupta 4, 8, 12 ve 24. haftalarda SMK İVB grubuna göre belirgin düşmüştü. EİGK ise 8 ve 12. haftalarda yine İVTA grubunda İVB grubuna göre anlamlı yükselmişti (169). Shimura ve arkadaşları ise 14 hastayı dahil ettikleri çalışmada hastaların bir gözüne 4 mg İVTA, diğer gözüne ise 1,25 mg İVB enjeksiyonları yapmışlar ve hastalar 24 hafta takip edilmişti. İVTA enjeksiyonu yapılan gözlerde 522 µm olan ortalama SMK değeri 12 haftada 342 µm, 24 haftada ise 410 µm düzeyine gerilemişti. İVB yapılan gözlerde ise ortalama 527 µm olan SMK değerleri 1. haftada 397 seviyesine gerilemiş ve 4. haftaya kadar aynı seviyelerde seyretmişti. Ancak daha sonrasında neredeyse haftalık %5'lik yükselme ile birlikte 12. haftada başlangıçtaki seviyesine erişmekteydi. İVTA ile ise 1. haftada başlangıca göre sağlanan %35 oranında SMK azalması 12. haftaya kadar devam etmekteydi (170). Bu iki çalışmada İVTA enjeksiyonu ile sağlanan yapısal ve işlevsel kazancın İVB enjeksiyonuna göre daha iyi olduğunu ortaya koymakla beraber İVTA kullanımını sınırlayan göz içi basıncı artışını da ortaya koymuşlardır. Tüm bu veriler bizim çalışmamızla paralellik göstermektedir.

Tek enjeksiyon yapılan bu araştırmalar ile çalışmamızdaki anlamlı farklılık İVB grubundaki EİGK ve SMK değişimlerinin tedaviden sonra başlayarak daha uzun süre ile devamlılık göstermesiydi. Bunun sebebi ise çalışmamız kapsamına alınan gözlere gerek duyulduğunda tekrar enjeksiyonlarının yapılmış olmasıydı. İVB enjeksiyonu 45 (%43,3) göze 1, 23

(%22,2) göze 2, 19 (%18,3) göze 3, 12 (%11,5) göze 4, 3 (%2,8) göze 5 ve 2 (%1,9) göze 6 defa yapılmıştı. İVTA enjeksiyonu ise 57 (%89) göze 1, 5 (%7,9) göze 2, 2 (%3,1) göze 3 defa yapılmıştı. Ortalama enjeksiyon sayısı İVB için 2,1 (1-6 aralığında) İVTA için ise 1,1 (1-3 aralığında) enjeksiyondur. Bu da daha çok tek enjeksiyon ile takip edilmiş olan İVTA grubundaki sonuçlarımızın diğer çalışmalarla benzerlik göstermesini, İVB gurunda ise daha uzun işlevsel ve yapısal başarı sağlamış görünmemizi sağlamaktadır. Ancak yine de Bizim çalışmamızda da İVTA enjeksiyonu ile sağlanan kısa dönemdeki başarı İVB enjeksiyonu ile daha çok enjeksiyon yapılmasına rağmen yakalanamamıştı. Haritoğlu ve arkadaşları kısa dönemde İVB etkinliğini hastaların %70'inde 2. enjeksiyon uygulayarak sağlamışlardı (14). Panamerikan Retina Çalışma Grubunun çalışmasında ise 12 aylık süreçte İVB 1-6 arasında ortalama 3 enjeksiyon yapılmışken 24 aylık dönemde bu sayı 1-15 aralığında ortalama 5,8 sayısına ulaşmıştı (166,167). İVB enjeksiyonunun aynı göze daha sık yapılabilmesinin en önemli nedeni, İVTA enjeksiyonu yapılan gözlerdeki gibi glokom, katarakt gibi ilaca bağlı komplikasyonların görülmemesidir. Çok enjeksiyon yapılması doğal olarak uygulamaya bağlı ve ilaca bağlı olası komplikasyonların riskini de artırmaktadır. Çalışmamızda uygulama kaynaklı endoftalmi, retinal yırtık ve dekolman, intraoküler hemoraji gibi komplikasyonlar İVTA yapılan gözlerde hiç gelişmedi. İVB yapılan gözlerden ise ilaca bağlı herhangi bir komplikasyon gelişmezken 2 (%1,9) gözde uygulamaya bağlı olarak retinal yırtık ve intraoküler hemoraji gelişmiş, her iki göze de retinal laser fotokoagülasyon uygulanmıştı. Her iki hastada da hemoraji takiple geriledi. İlaça bağlı olabileceği düşünülen glokom katarakt gibi komplikasyonlar İVB enjeksiyonlarına bağlı karşımıza çıkmazken İVTA enjeksiyonlar sonrasında %20 oranında ilaçla kontrol altına alınabilen göz içi basınç artışı meydana gelmişti.

İVB enjeksiyonu sonrası nadir olsa da sistemik yan etkiler gözlenmektedir. Bu konuda yapılan geniş kapsamlı retrospektif bir çalışmada 1173 hastanın 1310 gözüne çeşitli nedenlerle uygulanan 4304 İVB enjeksiyonu değerlendirilmişti. Toplam 18 (%1,5) hasta için sistemik yan etki

bildirimi yapılmıştı. Yedi (%0,59) hastada sistemik tansiyonun akut yükselmesi, 6 (%0,5) hastada serebrovasküler hastalık, 5 (%0,4) miyokard infarktüsü gibi ciddi sistemik yan etkiler bildirilmiş ve bu olguların 5'i (%0,4) ölümle sonuçlanmıştı (171). Yine bu çalışmada 7 (%0,16) gözde bakteriyel endoftalmi, 7 (%0,16) gözde traksiyonel dekolman, 4 (%0,09) gözde üveit ve 1 (%0,02) gözde vitreus hemorajisi ve yırtıklı retina dekolmanı rapor edilmiş. Çalışmamızda 71 hastanın 104 gözüne toplam 223 enjeksiyon yapılmış ve sistemik yan etki gözlenmezken sadece 2 (%1,9) gözde retinal yırtık ve intraoküler hemoraji saptandı. Olgular retinal laser yapıldıktan sonra takiple kontrol altına alındı.

DMÖ tedavisi konusunda daha etkin ve kalıcı tedavi arayışları araştırmacıları kombinasyon çalışmalarına yöneltmiştir. 1,25 mg İVB, 1,25 mg İVB+2 mg İVTA ve makular laser fotokoagülasyon grupları olarak planlanan bir çalışmada tedaviden 6 hafta sonra tüm gruplarda SMK'da anlamlı düşüş bildirilmektedir. Bu düşüş İVB ve İVB+İVTA gruplarında makular laser fotokoagülasyon yapılan gruplara göre daha fazlaydı. Onaltıncı haftaya gelindiğinde İVB+İVTA yapılan gözlerde sağlanan bu üstünlük devam ediyorken sadece İVB yapılanlarda SMK azalması laser fotokoagülasyon yapılan gruba göre artık belirgin değildi. Yine 16. haftada İVB ve laser fotokoagülasyon yapılan gruplarda EİGK tedavi öncesine göre belirgin farklılık göstermezken İVB+İVTA kombinasyonunda 0,1 logMAR seviyesinde çok sınırlı bir iyileşme devam ettiği bildirilmektedir (172). Yine aynı planlama ile yapılan bir başka çalışmada, 6. haftada bütün gruplarda anlamlı SMK azalması vardı. Altıncı hafta sonrasında ise bütün gruplarda SMK'da hafif artış eğilimi vardı. EİGK seviyelerinde yine 6. haftada İVB ve İVB+İVTA gruplarında artış yönünde anlamlı değişiklikler bildirilmişti. Otuzaltı hafta sonunda İVB grubunda %37, İVB+İVTA grubunda %25 ve laser fotokogülasyon grubunda %14,8 oranında 2 sıra üzerinde EİGK artışı mevcuttu. Ancak 36 haftaya kadar 14 İVB, 10 İVB+İVTA ve 3 laser grubundaki hastaya aynı tedaviler tekrarlanmıştı (173). İVTA enjeksiyonunun makular laser fotokoagülasyon ile birlikte ya da 3 hafta öncesinde yapılarak kombine edildiği ve olguların 6 ay takip edildiği bir çalışmada öncesinde İVTA

yapılarak laser fotokoagülasyon yapılmasının anlamlı olduğu bildirilmiştir. Özellikle dirençli ve SMK'nın çok yüksek olduğu durumlarda laser fotokoagülasyondan elde edilecek yararın sınırlı olabileceği düşünülerek, grid lasere hazırlamak için İVTA enjeksiyonu yapılabileceği vurgulanmıştı. İVTA sonrası grid, tekrar DMÖ gelişimini ve dolayısıyla enjeksiyon tekrarlarını engellemeye yönelik uygulanmıştı. Grid laser fotokoagülasyonun 3 hafta sonra uygulanmasının, İVTA'nın etkisinin doruğa çıktığı anı yakalamış olmak için yapıldığı belirtilmiştir (174).

Kliniğimizde seçilmiş olgulara grid laser fotokoagülasyon ile İVTA veya İVB, İVTA+İVB kombinasyonları uygulanmaktadır. Ancak bu kombinasyonların yapıldığı olgu sayımız sınırlı olduğundan istatistiksel olarak değerlendirilemedi.

Çalışmamızda EİGK seviyeleri ile SMK arasında genel olarak orta seviyede ilişki saptadık. Bazı çalışmalarda da SMK ile EİGK korelasyonuna bakılmış ve zayıf ile orta seviyede olacak şekilde değişen oranlarda saptanmıştı (175). İVTA grubunda diğer gruplardan farklı olarak tedavi sonrası 1 ve 3. aylarda öncesinde daha yüksek olan korelasyon düşmekteydi. Yani SMK azalması ile EİGK artışı korelasyonu diğer gruplara göre daha azdı. Zaten makula fonksiyon artışının yapısal düzelmeden sonra geldiğine dair görüşler mevcuttur (175). İVTA enjeksiyonu yapılanlarda ödem azaltıcı etkinin daha fazla olması belki de tedavi sonrası erken dönemde bu korelasyonun diğer gruplara kıyasla bozulma sebebi olarak düşünülebilir.

DMÖ tedavisi için uyguladığımız laser fotokoagülasyon, İVTA enjeksiyonu ve İVB enjeksiyonları sonuçları kendi içlerinde ve birbirleri ile kıyaslandığında tedavi edilmeden takip edebileceğimiz bir grup olmadığından kontrole göre ne kadar etkin olduğunu değerlendiremedik. Ancak özellikle ETDRS çalışmaları ile karşılaştırıldığında bütün gruplardaki Snellen eşeline göre 2 sıra ve üzerindeki EİGK kaybı olan göz oranının anlamlı olarak azaldığını söyleyebiliriz. EİGK kaybı ya da kazancı olmayan göz oranları 6. ayda bütün gruplarda benzerken özellikle İVTA enjeksiyonu yapılan gözlerdeki kayıp oranı diğer gruplardan düşük, kazanç oranı ise diğer gruplara göre üstündü. Ancak ilaca bağlı özellikle dirençli göz içi basınç

artışının İVTA enjeksiyonu ile sık gözlenmesi, orta ve uzun dönemde ise katarakt gelişimini hızlandırması tekrarlayan İVTA enjeksiyonlarını sınırlamaktadır. İlaça bağlı komplikasyonların İVB enjeksiyonu ile gözlenmemesi bu grupta daha rahat tekrar enjeksiyon kararı alınmasını sağlamaktadır. Çalışmamızda işlevsel ve yapısal olarak sağlanan başarının devamı için %57 hastada 2 ve üzerinde tekrar İVB enjeksiyonuna ihtiyacı duyulmuş ancak sadece %11 oranında 2 yada 3 enjeksiyon tekrarı yapılan İVTA grubundan kısa dönemde daha az etkin bulunmuştur. İVB ve İVTA enjeksiyonu yapılan gözlerde elde edilen işlevsel ve yapısal başarı laser fotokoagülasyon yapılan gözlerden birinci aydan itibaren daha iyiydi. Özellikle 1. ayda İVTA enjeksiyonu yapılan grupta SMK kalınlıkları belirgin daha fazla azalmış EİGK ise daha anlamlı artmıştı. Bütün takip süresince enjeksiyon yapılan her iki grupta da özellikle EİGK açısından bu kazanç devam etmekteydi. SMK yönünden elde edilen kazanç İVTA enjeksiyonu yapılanlarda 6. ay itibarıyla geriye dönmeye başlamakta, İVB enjeksiyonu yapılanlarda ise izlem sürecinde aynı seviyelerde devam etmekteydi.

Çalışmamızda DMÖ tedavisinde kullanılmakta olan makular laser fotokoagülasyon, İVTA ve İVB enjeksiyonu seçeneklerinden her birinin etkin olduğu gösterilmiştir. Grid laser yapılan gözlerde EİGK daha çok aynı seviyede kalmaktaydı, yani artan oran az olduğu gibi EİGK azalan göz sayısı da azdı. İşlevsel olarak EİGK artışı, enjeksiyon yapıldıktan sonraki 1. aydan itibaren İVTA ve İVB yapılan hastalarda grid laser yapılan gözlere göre daha üstündü. Ancak her iki grupta da bu etki özellikle 6. aydan itibaren geriye dönmeye başlamakta ve bu seviyenin korunması için tekrarlayan enjeksiyonlar gerekmektedir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Grid laser fotokoagülasyon, İVTA ve İVB enjeksiyonları DMÖ tedavisinde etkindirler. İVTA ve İVB enjeksiyonları ile yapılan tedavilerde grid laser tedavisine oranla istatistik anlamlı EİGK artışı sağlanmaktadır. Bu artış tedavi sonrasında ilk aydan itibaren belirgindir. Grid laser yapılan gözlerde ise EİGK seviyeleri tüm takip dönemlerinde tedavi öncesine göre belirgin değişiklik göstermemektedir.

SMK azalması bütün gruplarda tedavi sonrası 1. aydan itibaren saptanmaktadır. 12. ayda bütün gruplarda tedavi öncesine göre anlamlı SMK azalması devam etmekteydi. İVTA uygulananlarda SMK azalması 1. ayda en yüksek olup sonrasında gerilemesine rağmen 12. ayda azalma yönündeki istatistiki anlamlılık devam etmektedir.

İVTA ve İVB uygulanan gözlerdeki EİGK artışının kalıcılığı tekrarlayan enjeksiyonlara bağlıdır. Tekrarlayan enjeksiyonlar ise İVTA enjeksiyonunda göz içi basınç artışı ve katarakt gelişimini hızlandırması gibi ilaca bağlı olan komplikasyon riskini de beraberinde getirmektedir.

EİGK'deki artışın daha fazla olduğu İVTA ve İVB enjeksiyonları, güncel uygulamada tercih edilebilir gözükmemektedir. Bununla birlikte, DMÖ tedavisinde işlevsel ve yapısal başarının artırılması, daha da önemlisi kalıcı hale getirerek tekrarlayan enjeksiyonların önlenmesi için laser fotokoagülasyon ve intravitreal enjeksiyonların kombinasyonları denenebilir. Bu maksatla, prospektif, daha uzun süreli takibin yapıldığı, daha geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

## KAYNAKLAR

1. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984; 91(12):1464-1474.
2. Moss SE, Klein R, Klein BE. The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 1998; 105(6):998-1003.
3. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984; 102(4):520-526.
4. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol* 1984; 102(4):527-532.
5. Taş A., Bayraktar M.Z., Erdem Ü. ve arkadaşları. Diyabetik hastalarda retinopati gelişimine etki eden risk faktörlerinin değerlendirilmesi: çok merkezli çalışma (Türkiye'de Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi Araştırma Grubu). *Gülhane Tıp Dergisi* 2006; 48:94-100.
6. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991; 98(5 Suppl):766-785.
7. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1981; 88(7):583-600.
8. Bresnick GH. Diabetic macular edema. A review. *Ophthalmology* 1986; 93(7):989-997.
9. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol* 2009; 54(1):1-32.
10. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329(14):977-986.
11. 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* 1998; 352(9131):837-853.
12. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol* 1985; 103(12):1796-1806.

13. Massin P, Audren F, Haouchine B, Erginay A, Bergmann JF, Benosman R, Caulin C, Gaudric A. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic diffuse macular edema: preliminary results of a prospective controlled trial. *Ophthalmology* 2004; 111(2):218-224; discussion 224-215.
14. Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, Wolf A, Priglinger S, Strauss R, Gandorfer A, Ulbig M, Kampik A. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2006; 26(9):999-1005.
15. Arevalo JF, Fromow-Guerra J, Quiroz-Mercado H, Sanchez JG, Wu L, Maia M, Berrocal MH, Solis-Vivanco A, Farah ME. Primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6-month follow-up. *Ophthalmology* 2007; 114(4):743-750.
16. Chun DW, Heier JS, Topping TM, Duker JS, Bankert JM. A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2006; 113(10):1706-1712.
17. Audren F, Erginay A, Haouchine B, Benosman R, Conrath J, Bergmann JF, Gaudric A, Massin P. Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular oedema: 6-month results of a prospective controlled trial. *Acta Ophthalmol Scand* 2006; 84(5):624-630.
18. Patel JI, Hykin PG, Schadt M, Luong V, Fitzke F, Gregor ZJ. Pars plana vitrectomy with and without peeling of the inner limiting membrane for diabetic macular edema. *Retina* 2006; 26(1):5-13.
19. Stolba U, Binder S, Gruber D, Krebs I, Aggermann T, Neumaier B. Vitrectomy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2005; 140(2):295-301.
20. Higuchi A, Ogata N, Jo N, Wada M, Matsumura M. Pars plana vitrectomy with removal of posterior hyaloid face in treatment of refractory diabetic macular edema resistant to triamcinolone acetonide. *Jpn J Ophthalmol* 2006; 50(6):529-531.
21. Kahn SE, Prigeon RL, Schwartz RS, Fujimoto WY, Knopp RH, Brunzell JD, Porte D, Jr. Obesity, body fat distribution, insulin sensitivity and Islet beta-cell function as explanations for metabolic diversity. *J Nutr* 2001; 131(2):354S-360S.
22. Songer TJ, Zimmet PZ. Epidemiology of type II diabetes: an international perspective. *Pharmacoeconomics* 1995; 8 Suppl 1:1-11.
23. Satman I, Yilmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tutuncu Y, Sargin M, Dinccag N, Karsidag K, Kalaca S, Ozcan C, King H. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002; 25(9):1551-1556.

24. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology* 1998; 105(10):1801-1815.
25. Olsen BS, Sjolie A, Hougaard P, Johannesen J, Borch-Johnsen K, Marinelli K, Thorsteinsson B, Pramming S, Mortensen HB. A 6-year nationwide cohort study of glycaemic control in young people with type 1 diabetes. Risk markers for the development of retinopathy, nephropathy and neuropathy. Danish Study Group of Diabetes in Childhood. *J Diabetes Complications* 2000; 14(6):295-300.
26. van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD, Polak BC. Blood pressure, lipids, and obesity are associated with retinopathy: the hoorn study. *Diabetes Care* 2002; 25(8):1320-1325.
27. Klein BE, Moss SE, Klein R. Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1990; 13(1):34-40.
28. Cruickshanks KJ, Ritter LL, Klein R, Moss SE. The association of microalbuminuria with diabetic retinopathy. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology* 1993; 100(6):862-867.
29. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE, Matthews DR. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia* 2001; 44(2):156-163.
30. Moss SE, Klein R, Klein BE. Association of cigarette smoking with diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1991; 14(2):119-126.
31. Kriska AM, LaPorte RE, Patrick SL, Kuller LH, Orchard TJ. The association of physical activity and diabetic complications in individuals with insulin-dependent diabetes mellitus: the Epidemiology of Diabetes Complications Study--VII. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(11):1207-1214.
32. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991; 98(5 Suppl):823-833.
33. Wilkinson CP, Ferris FL, 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, Dills D, Kampik A, Pararajasegaram R, Verdaguer JT. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003; 110(9):1677-1682.
34. <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/macula,tarih> 20.08.2009.
35. Williams R, Airey M, Baxter H, Forrester J, Kennedy-Martin T, Girach A. Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review. *Eye* 2004; 18(10):963-983.

36. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. Association of ocular disease and mortality in a diabetic population. *Arch Ophthalmol* 1999; 117(11):1487-1495.
37. Aroca PR, Salvat M, Fernandez J, Mendez I. Risk factors for diffuse and focal macular edema. *J Diabetes Complications* 2004; 18(4):211-215.
38. Miljanovic B, Glynn RJ, Nathan DM, Manson JE, Schaumberg DA. A prospective study of serum lipids and risk of diabetic macular edema in type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 53(11):2883-2892.
39. Klein BE, Moss SE, Klein R, Surawicz TS. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology* 1991; 98(8):1261-1265.
40. Chew EY, Klein ML, Ferris FL, 3rd, Remaley NA, Murphy RP, Chantry K, Hoogwerf BJ, Miller D. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Arch Ophthalmol* 1996; 114(9):1079-1084.
41. Roy MS, Klein R. Macular edema and retinal hard exudates in African Americans with type 1 diabetes: the New Jersey 725. *Arch Ophthalmol* 2001; 119(2):251-259.
42. Sinclair SH, Nesler C, Foxman B, Nichols CW, Gabbe S. Macular edema and pregnancy in insulin-dependent diabetes. *Am J Ophthalmol* 1984; 97(2):154-167.
43. Best RM, Chakravarthy U. Diabetic retinopathy in pregnancy. *Br J Ophthalmol* 1997; 81(3):249-251.
44. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1995; 102(1):7-16.
45. Vitale S, Maguire MG, Murphy RP, Hiner CJ, Rourke L, Sackett C, Patz A. Clinically significant macular edema in type I diabetes. Incidence and risk factors. *Ophthalmology* 1995; 102(8):1170-1176.
46. Bresnick GH. Diabetic maculopathy. A critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology* 1983; 90(11):1301-1317.
47. Sussman EJ, Tsiaras WG, Soper KA. Diagnosis of diabetic eye disease. *JAMA* 1982; 247(23):3231-3234.
48. Pendergast SD, Hassan TS, Williams GA, Cox MS, Margherio RR, Ferrone PJ, Garretson BR, Trese MT. Vitrectomy for diffuse diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaloid. *Am J Ophthalmol* 2000; 130(2):178-186.
49. Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 1999; 127(6):688-693.

50. Bresnick GH, Engerman R, Davis MD, de Venecia G, Myers FL. Patterns of ischemia in diabetic retinopathy. *Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1976; 81(4 Pt 1):OP694-709.
51. Bresnick GH, Condit R, Syrjala S, Palta M, Groo A, Korth K. Abnormalities of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1984; 102(9):1286-1293.
52. Fatt I, Shantinath K. Flow conductivity of retina and its role in retinal adhesion. *Exp Eye Res* 1971; 12(2):218-226.
53. Nagelhus EA, Veruki ML, Torp R, Haug FM, Laake JH, Nielsen S, Agre P, Ottersen OP. Aquaporin-4 water channel protein in the rat retina and optic nerve: polarized expression in Muller cells and fibrous astrocytes. *J Neurosci* 1998; 18(7):2506-2519.
54. Antcliff RJ, Hussain AA, Marshall J. Hydraulic conductivity of fixed retinal tissue after sequential excimer laser ablation: barriers limiting fluid distribution and implications for cystoid macular edema. *Arch Ophthalmol* 2001; 119(4):539-544.
55. Bringmann A, Reichenbach A, Wiedemann P. Pathomechanisms of cystoid macular edema. *Ophthalmic Res* 2004; 36(5):241-249.
56. Pannicke T, Iandiev I, Uckermann O, Biedermann B, Kutzera F, Wiedemann P, Wolburg H, Reichenbach A, Bringmann A. A potassium channel-linked mechanism of glial cell swelling in the postischemic retina. *Mol Cell Neurosci* 2004; 26(4):493-502.
57. Hainsworth DP, Katz ML, Sanders DA, Sanders DN, Wright EJ, Sturek M. Retinal capillary basement membrane thickening in a porcine model of diabetes mellitus. *Comp Med* 2002; 52(6):523-529.
58. Orlidge A, D'Amore PA. Inhibition of capillary endothelial cell growth by pericytes and smooth muscle cells. *J Cell Biol* 1987; 105(3):1455-1462.
59. Lindahl P, Johansson BR, Leveen P, Betsholtz C. Pericyte loss and microaneurysm formation in PDGF-B-deficient mice. *Science* 1997; 277(5323):242-245.
60. Kador PF, Takahashi Y, Wyman M, Ferris F, 3rd. Diabeteslike proliferative retinal changes in galactose-fed dogs. *Arch Ophthalmol* 1995; 113(3):352-354.
61. Murata M, Ohta N, Fujisawa S, Tsai JY, Sato S, Akagi Y, Takahashi Y, Neuenschwander H, Kador PF. Selective pericyte degeneration in the retinal capillaries of galactose-fed dogs results from apoptosis linked to aldose reductase-catalyzed galactitol accumulation. *J Diabetes Complications* 2002; 16(5):363-370.
62. Nishikiori N, Osanai M, Chiba H, Kojima T, Mitamura Y, Ohguro H, Sawada N. Glial cell-derived cytokines attenuate the breakdown of vascular integrity in diabetic retinopathy. *Diabetes* 2007; 56(5):1333-1340.

63. Do carmo A, Ramos P, Reis A, Proenca R, Cunha-vaz JG. Breakdown of the inner and outer blood retinal barrier in streptozotocin-induced diabetes. *Exp Eye Res* 1998; 67(5):569-575.
64. Bursell SE, Delori FC, Yoshida A, Parker JS, Collas GD, McMeel JW. Vitreous fluorophotometric evaluation of diabetics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984; 25(6):703-710.
65. Krogsaa B, Lund-Andersen H, Mehlsen J, Sestoft L, Larsen J. The blood-retinal barrier permeability in diabetic patients. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1981; 59(5):689-694.
66. Sander B, Larsen M, Moldow B, Lund-Andersen H. Diabetic macular edema: passive and active transport of fluorescein through the blood-retina barrier. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42(2):433-438.
67. Blair NP, Tso MO, Dodge JT. Pathologic studies of the blood--retinal barrier in the spontaneously diabetic BB rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984; 25(3):302-311.
68. Caldwell RB, Slapnick SM, McLaughlin BJ. Lanthanum and freeze-fracture studies of retinal pigment epithelial cell junctions in the streptozotocin diabetic rat. *Curr Eye Res* 1985; 4(3):215-227.
69. Tso MO, Cunha-Vaz JG, Shih CY, Jones CW. Clinicopathologic study of blood-retinal barrier in experimental diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 1980; 98(11):2032-2040.
70. Wong HC, Boulton M, McLeod D, Bayly M, Clark P, Marshall J. Retinal pigment epithelial cells in culture produce retinal vascular mitogens. *Arch Ophthalmol* 1988; 106(10):1439-1443.
71. Witmer AN, Vrensen GF, Van Noorden CJ, Schlingemann RO. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Retin Eye Res* 2003; 22(1):1-29.
72. Jousseaume AM, Murata T, Tsujikawa A, Kirchhof B, Bursell SE, Adamis AP. Leukocyte-mediated endothelial cell injury and death in the diabetic retina. *Am J Pathol* 2001; 158(1):147-152.
73. Schroder S, Palinski W, Schmid-Schonbein GW. Activated monocytes and granulocytes, capillary nonperfusion, and neovascularization in diabetic retinopathy. *Am J Pathol* 1991; 139(1):81-100.
74. van Hecke MV, Dekker JM, Nijpels G, Moll AC, Heine RJ, Bouter LM, Polak BC, Stehouwer CD. Inflammation and endothelial dysfunction are associated with retinopathy: the Hoorn Study. *Diabetologia* 2005; 48(7):1300-1306.
75. MacKinnon JR, Knott RM, Forrester JV. Altered L-selectin expression in lymphocytes and increased adhesion to endothelium in patients with diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2004; 88(9):1137-1141.
76. Linderkamp O, Ruef P, Zilow EP, Hoffmann GF. Impaired deformability of erythrocytes and neutrophils in children with newly diagnosed insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42(7):865-869.

77. Stitt AW, Li YM, Gardiner TA, Bucala R, Archer DB, Vlassara H. Advanced glycation end products (AGEs) co-localize with AGE receptors in the retinal vasculature of diabetic and of AGE-infused rats. *Am J Pathol* 1997; 150(2):523-531.
78. Barile GR, Pachydaki SI, Tari SR, Lee SE, Donmoyer CM, Ma W, Rong LL, Buciarelli LG, Wendt T, Horig H, Hudson BI, Qu W, Weinberg AD, Yan SF, Schmidt AM. The RAGE axis in early diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46(8):2916-2924.
79. Brownlee M. Lilly Lecture 1993. Glycation and diabetic complications. *Diabetes* 1994; 43(6):836-841.
80. Frank RN. On the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1984; 91(6):626-634.
81. Schmetterer L, Findl O, Fasching P, Ferber W, Strenn K, Breiteneder H, Adam H, Eichler HG, Wolzt M. Nitric oxide and ocular blood flow in patients with IDDM. *Diabetes* 1997; 46(4):653-658.
82. Aiello LP, Bursell SE, Clermont A, Duh E, Ishii H, Takagi C, Mori F, Ciulla TA, Ways K, Jirousek M, Smith LE, King GL. Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated by protein kinase C in vivo and suppressed by an orally effective beta-isoform-selective inhibitor. *Diabetes* 1997; 46(9):1473-1480.
83. Collins PD, Connolly DT, Williams TJ. Characterization of the increase in vascular permeability induced by vascular permeability factor in vivo. *Br J Pharmacol* 1993; 109(1):195-199.
84. Murata T, Ishibashi T, Khalil A, Hata Y, Yoshikawa H, Inomata H. Vascular endothelial growth factor plays a role in hyperpermeability of diabetic retinal vessels. *Ophthalmic Res* 1995; 27(1):48-52.
85. Aiello LP, Northrup JM, Keyt BA, Takagi H, Iwamoto MA. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch Ophthalmol* 1995; 113(12):1538-1544.
86. Famiglietti EV, Stopa EG, McGookin ED, Song P, LeBlanc V, Streeten BW. Immunocytochemical localization of vascular endothelial growth factor in neurons and glial cells of human retina. *Brain Res* 2003; 969(1-2):195-204.
87. Shweiki D, Itin A, Soffer D, Keshet E. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature* 1992; 359(6398):843-845.
88. Antonetti DA, Barber AJ, Hollinger LA, Wolpert EB, Gardner TW. Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occludin and zonula occluden 1. A potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors. *J Biol Chem* 1999; 274(33):23463-23467.

89. Roberts WG, Palade GE. Increased microvascular permeability and endothelial fenestration induced by vascular endothelial growth factor. *J Cell Sci* 1995; 108 ( Pt 6):2369-2379.
90. Pfeiffer A, Spranger J, Meyer-Schwickerath R, Schatz H. Growth factor alterations in advanced diabetic retinopathy: a possible role of blood retina barrier breakdown. *Diabetes* 1997; 46 Suppl 2:S26-30.
91. Shimizu E, Funatsu H, Yamashita H, Yamashita T, Hori S. Plasma level of interleukin-6 is an indicator for predicting diabetic macular edema. *Jpn J Ophthalmol* 2002; 46(1):78-83.
92. Aiello LP, Davis MD, Girach A, Kles KA, Milton RC, Sheetz MJ, Vignati L, Zhi XE. Effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006; 113(12):2221-2230.
93. Strom C, Sander B, Klemp K, Aiello LP, Lund-Andersen H, Larsen M. Effect of ruboxistaurin on blood-retinal barrier permeability in relation to severity of leakage in diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46(10):3855-3858.
94. Shiba T, Inoguchi T, Sportsman JR, Heath WF, Bursell S, King GL. Correlation of diacylglycerol level and protein kinase C activity in rat retina to retinal circulation. *Am J Physiol* 1993; 265(5 Pt 1):E783-793.
95. Rubanyi GM, Polokoff MA. Endothelins: molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology, and pathophysiology. *Pharmacol Rev* 1994; 46(3):325-415.
96. Gill DS, Barradas MA, Fonseca VA, Dandona P. Plasma histamine concentrations are elevated in patients with diabetes mellitus and peripheral vascular disease. *Metabolism* 1989; 38(3):243-247.
97. Gill DS, Thompson CS, Dandona P. Increased histamine in plasma and tissues in diabetic rats. *Diabetes Res* 1988; 7(1):31-34.
98. Hollis TM, Kern JA, Enea NA, Cosgarea AJ. Changes in plasma histamine concentration in the streptozotocin-diabetic rat. *Exp Mol Pathol* 1985; 43(1):90-96.
99. Hollis TM, Strickberger SA. Inhibition of aortic histamine synthesis by alpha-hydrazinohistidine inhibits increased aortic albumin accumulation in experimental diabetes in the rat. *Diabetologia* 1985; 28(5):282-285.
100. Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, Nakanishi Y, Kitano S, Hori S. Angiotensin II and vascular endothelial growth factor in the vitreous fluid of patients with diabetic macular edema and other retinal disorders. *Am J Ophthalmol* 2002; 133(4):537-543.
101. Danser AH, Derkx FH, Admiraal PJ, Deinum J, de Jong PT, Schalekamp MA. Angiotensin levels in the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35(3):1008-1018.

102. Danser AH, van den Dorpel MA, Deinum J, Derkx FH, Franken AA, Peperkamp E, de Jong PT, Schalekamp MA. Renin, prorenin, and immunoreactive renin in vitreous fluid from eyes with and without diabetic retinopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68(1):160-167.
103. Jin M, Kashiwagi K, Iizuka Y, Tanaka Y, Imai M, Tsukahara S. Matrix metalloproteinases in human diabetic and nondiabetic vitreous. *Retina* 2001; 21(1):28-33.
104. Spranger J, Osterhoff M, Reimann M, Mohlig M, Ristow M, Francis MK, Cristofalo V, Hammes HP, Smith G, Boulton M, Pfeiffer AF. Loss of the antiangiogenic pigment epithelium-derived factor in patients with angiogenic eye disease. *Diabetes* 2001; 50(12):2641-2645.
105. Funatsu H, Yamashita H, Nakamura S, Mimura T, Eguchi S, Noma H, Hori S. Vitreous levels of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2006; 113(2):294-301.
106. Ogata N, Ando A, Uyama M, Matsumura M. Expression of cytokines and transcription factors in photocoagulated human retinal pigment epithelial cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001; 239(2):87-95.
107. Montesano R, Vassalli JD, Baird A, Guillemin R, Orci L. Basic fibroblast growth factor induces angiogenesis in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986; 83(19):7297-7301.
108. Harada T, Harada C, Kohsaka S, Wada E, Yoshida K, Ohno S, Mamada H, Tanaka K, Parada LF, Wada K. Microglia-Muller glia cell interactions control neurotrophic factor production during light-induced retinal degeneration. *J Neurosci* 2002; 22(21):9228-9236.
109. Sakamoto T. [Cell biology of hyalocytes]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2003; 107(12):866-882; discussion 883.
110. Harbour JW, Smiddy WE, Flynn HW, Jr., Rubsamen PE. Vitrectomy for diabetic macular edema associated with a thickened and taut posterior hyaloid membrane. *Am J Ophthalmol* 1996; 121(4):405-413.
111. Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo RV. Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology* 1992; 99(5):753-759.
112. Tachi N, Ogino N. Vitrectomy for diffuse macular edema in cases of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1996; 122(2):258-260.
113. Lopes de Faria JM, Jalkh AE, Trempe CL, McMeel JW. Diabetic macular edema: risk factors and concomitants. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77(2):170-175.
114. Kakehashi A, Schepens CL, Trempe CL. Vitreomacular observations. I. Vitreomacular adhesion and hole in the premacular hyaloid. *Ophthalmology* 1994; 101(9):1515-1521.

115. Nasrallah FP, Van de Velde F, Jalkh AE, Trempe CL, McMeel JW, Schepens CL. Importance of the vitreous in young diabetics with macular edema. *Ophthalmology* 1989; 96(10):1511-1516; discussion 1516-1517.
116. Sebag J. Anatomy and pathology of the vitreo-retinal interface. *Eye* 1992; 6 ( Pt 6):541-552.
117. Massin P, Erginay A, Haouchine B, Mehidi AB, Paques M, Gaudric A. Retinal thickness in healthy and diabetic subjects measured using optical coherence tomography mapping software. *Eur J Ophthalmol* 2002; 12(2):102-108.
118. Kern TS, Barber AJ. Retinal ganglion cells in diabetes. *J Physiol* 2008; 586(Pt 18):4401-4408.
119. Kang SW, Park CY, Ham DI. The correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2004; 137(2):313-322.
120. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report no. 19. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Arch Ophthalmol* 1995; 113(9):1144-1155.
121. Kim BY, Smith SD, Kaiser PK. Optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2006; 142(3):405-412.
122. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Duker JS, Reichel E, Rutledge B, Schuman JS, Swanson EA, Fujimoto JG. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1995; 113(8):1019-1029.
123. Yang CS, Cheng CY, Lee FL, Hsu WM, Liu JH. Quantitative assessment of retinal thickness in diabetic patients with and without clinically significant macular edema using optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol Scand* 2001; 79(3):266-270.
124. Gallemore RP, Jumper JM, McCuen BW, 2nd, Jaffe GJ, Postel EA, Toth CA. Diagnosis of vitreoretinal adhesions in macular disease with optical coherence tomography. *Retina* 2000; 20(2):115-120.
125. Yeung L, Lima VC, Garcia P, Landa G, Rosen RB. Correlation between spectral domain optical coherence tomography findings and fluorescein angiography patterns in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009; 116(6):1158-1167.

126. Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM, Abrahamian H, Keipes M, Castellarin A, Rogulja-Pepeonik Z, Fuller JH. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Lancet* 1998; 351(9095):28-31.
127. Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Long-term visual results. *Ophthalmology* 1991; 98(10):1594-1602.
128. Stefansson E. The therapeutic effects of retinal laser treatment and vitrectomy. A theory based on oxygen and vascular physiology. *Acta Ophthalmol Scand* 2001; 79(5):435-440.
129. Wolbarsht ML, Landers MB, 3rd. The rationale of photocoagulation therapy for proliferative diabetic retinopathy: a review and a model. *Ophthalmic Surg* 1980; 11(4):235-245.
130. Matsumoto M, Yoshimura N, Honda Y. Increased production of transforming growth factor-beta 2 from cultured human retinal pigment epithelial cells by photocoagulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35(13):4245-4252.
131. Yoshimura N, Matsumoto M, Shimizu H, Mandai M, Hata Y, Ishibashi T. Photocoagulated human retinal pigment epithelial cells produce an inhibitor of vascular endothelial cell proliferation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36(8):1686-1691.
132. Gottfredsdottir MS, Stefansson E, Jonasson F, Gislason I. Retinal vasoconstriction after laser treatment for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 1993; 115(1):64-67.
133. Singh R, Ramasamy K, Abraham C, Gupta V, Gupta A. Diabetic retinopathy: an update. *Indian J Ophthalmol* 2008; 56(3):178-188.
134. Stefansson E, Landers MB, 3rd, Wolbarsht ML. Increased retinal oxygen supply following pan-retinal photocoagulation and vitrectomy and lensectomy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1981; 79:307-334.
135. Kaiser PK, Riemann CD, Sears JE, Lewis H. Macular traction detachment and diabetic macular edema associated with posterior hyaloidal traction. *Am J Ophthalmol* 2001; 131(1):44-49.
136. Takagi H, Otani A, Kiryu J, Ogura Y. New surgical approach for removing massive foveal hard exudates in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1999; 106(2):249-256; discussion 256-247.
137. Schindler RH, Chandler DB, Thresher R. The clearance of intravitreal triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 1982;93:415-7.
138. Intravitreal triamcinolone acetonide as primary treatment for diffuse diabetic macular edema: A prospective noncomparative interventional case series. *European Journal of Ophthalmology*.2006.Vol.16(1):29-133.

139. Chan CK, Mohamed S, Shanmugam MP, Tsang CW, Lai TY, Lam DS. Decreasing efficacy of repeated intravitreal triamcinolone injections in diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2006; 90(9):1137-1141.
140. Hippenstiel S, Krull M, Ikemann A, Risau W, Clauss M, Suttorp N. VEGF induces hyperpermeability by a direct action on endothelial cells. *Am J Physiol* 1998; 274(5 Pt 1):L678-684.
141. Olsson AK, Dimberg A, Kreuger J, Claesson-Welsh L. VEGF receptor signalling - in control of vascular function. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006; 7(5):359-371.
142. Cunningham ET, Jr., Adamis AP, Altaweel M, Aiello LP, Bressler NM, D'Amico DJ, Goldbaum M, Guyer DR, Katz B, Patel M, Schwartz SD. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005; 112(10):1747-1757.
143. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, Pulido JS, Ezzat MK, Singh RJ. Pharmacokinetics of intravitreal ranibizumab (Lucentis). *Ophthalmology* 2007; 114(12):2179-2182.
144. Nguyen QD, Tatlipinar S, Shah SM, Haller JA, Quinlan E, Sung J, Zimmer-Galler I, Do DV, Campochiaro PA. Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2006; 142(6):961-969.
145. Bursell SE, Clermont AC, Aiello LP, Aiello LM, Schlossman DK, Feener EP, Laffel L, King GL. High-dose vitamin E supplementation normalizes retinal blood flow and creatinine clearance in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22(8):1245-1251.
146. A randomized trial of sorbinil, an aldose reductase inhibitor, in diabetic retinopathy. Sorbinil Retinopathy Trial Research Group. *Arch Ophthalmol* 1990; 108(9):1234-1244.
147. Hammes HP, Martin S, Federlin K, Geisen K, Brownlee M. Aminoguanidine treatment inhibits the development of experimental diabetic retinopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88(24):11555-11558.
148. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1987; 94(7):761-774.
149. Olk RJ. Modified grid argon (blue-green) laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1986; 93(7):938-950.
150. Shimura M, Yasuda K, Nakazawa T, Ota S, Tamai M. Effective treatment of diffuse diabetic macular edema by temporal grid pattern photocoagulation. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2004; 35(4):270-280.

151. Soliman W, Sander B, Soliman KA, Yehya S, Rahamn MS, Larsen M. The predictive value of optical coherence tomography after grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol* 2008; 86(3):284-291.
152. Patelli F, Fasolino G, Radice P, Russo S, Zumbo G, FM DIT, Frisone G, Marchi S. Time course of changes in retinal thickness and visual acuity after intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema with and without previous macular laser treatment. *Retina* 2005; 25(7):840-845.
153. Cardillo JA, Melo LA, Jr., Costa RA, Skaf M, Belfort R, Jr., Souza-Filho AA, Farah ME, Kuppermann BD. Comparison of intravitreal versus posterior sub-Tenon's capsule injection of triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005; 112(9):1557-1563.
154. Larsson J, Zhu M, Sutter F, Gillies MC. Relation between reduction of foveal thickness and visual acuity in diabetic macular edema treated with intravitreal triamcinolone. *Am J Ophthalmol* 2005; 139(5):802-806.
155. Ozdemir H, Karacorlu M, Karacorlu SA. Regression of serous macular detachment after intravitreal triamcinolone acetonide in patients with diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2005; 140(2):251-255.
156. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, Rogers AH, Puliafito CA, Reichel E, Bauman C. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002; 109(5):920-927.
157. Jonas JB, Akkoyun I, Kreissig I, Degenring RF. Diffuse diabetic macular oedema treated by intravitreal triamcinolone acetonide: a comparative, non-randomised study. *Br J Ophthalmol* 2005; 89(3):321-326.
158. Jonas JB, Harder B, Kampeter BA. Inter-eye difference in diabetic macular edema after unilateral intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 2004; 138(6):970-977.
159. Ciardella AP, Klancnik J, Schiff W, Barile G, Langton K, Chang S. Intravitreal triamcinolone for the treatment of refractory diabetic macular oedema with hard exudates: an optical coherence tomography study. *Br J Ophthalmol* 2004; 88(9):1131-1136.
160. Beer PM, Bakri SJ, Singh RJ, Liu W, Peters GB, 3rd, Miller M. Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection. *Ophthalmology* 2003; 110(4):681-686.
161. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2008; 115(9):1447-1449, 1449 e1441-1410.

162. Beck RW, Edwards AR, Aiello LP, Bressler NM, Ferris F, Glassman AR, Hartnett E, Ip MS, Kim JE, Kollman C. Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2009; 127(3):245-251.
163. Sutter FK, Simpson JM, Gillies MC. Intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema that persists after laser treatment: three-month efficacy and safety results of a prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled clinical trial. *Ophthalmology* 2004; 111(11):2044-2049.
164. Karacorlu M, Ozdemir H, Karacorlu S, Alacali N, Mudun B, Burumcek E. Intravitreal triamcinolone as a primary therapy in diabetic macular oedema. *Eye* 2005; 19(4):382-386.
165. Scott IU, Edwards AR, Beck RW, Bressler NM, Chan CK, Elman MJ, Friedman SM, Greven CM, Maturi RK, Pieramici DJ, Shami M, Singerman LJ, Stockdale CR. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007; 114(10):1860-1867.
166. Arevalo JF, Sanchez JG, Fromow-Guerra J, Wu L, Berrocal MH, Farah ME, Cardillo J, Rodriguez FJ. Comparison of two doses of primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diffuse diabetic macular edema: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES) at 12-month follow-up. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009; 247(6):735-743.
167. Arevalo JF, Sanchez JG, Wu L, Maia M, Alezzandrini AA, Brito M, Bonafonte S, Lujan S, Diaz-Llopis M, Restrepo N, Rodriguez FJ, Udaondo-Mirete P. Primary intravitreal bevacizumab for diffuse diabetic macular edema: the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 24 months. *Ophthalmology* 2009; 116(8):1488-1497, 1497 e1481.
168. Lam DS, Lai TY, Lee VY, Chan CK, Liu DT, Mohamed S, Li CL. Efficacy of 1.25 MG versus 2.5 MG intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema: six-month results of a randomized controlled trial. *Retina* 2009; 29(3):292-299.
169. Paccola L, Costa RA, Folgosa MS, Barbosa JC, Scott IU, Jorge R. Intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for treatment of refractory diabetic macular oedema (IBEME study). *Br J Ophthalmol* 2008; 92(1):76-80.
170. Shimura M, Nakazawa T, Yasuda K, Shiono T, Iida T, Sakamoto T, Nishida K. Comparative therapy evaluation of intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetonide on persistent diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2008; 145(5):854-861.

171. Wu L, Martinez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, Arevalo JF, Berrocal MH, Farah ME, Maia M, Roca JA, Rodriguez FJ. Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246(1):81-87.
172. Faghihi H, Roohipour R, Mohammadi SF, Hojat-Jalali K, Mirshahi A, Lashay A, Piri N, Faghihi S. Intravitreal bevacizumab versus combined bevacizumab-triamcinolone versus macular laser photocoagulation in diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol* 2008; 18(6):941-948.
173. Soheilian M, Ramezani A, Obudi A, Bijanzadeh B, Salehipour M, Yaseri M, Ahmadieh H, Dehghan MH, Azarmina M, Moradian S, Peyman GA. Randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009; 116(6):1142-1150.
174. Aydin E DH, Yardim H, Erkorkmaz U. Efficacy of intravitreal triamcinolone after or concomitant with laserphotocoagulation in nonproliferative diabetic retinopathy with macular edema. *Eur J Ophthalmol* 2009; Jul-Aug;19(4):630-637.
175. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Browning DJ, Glassman AR, Aiello LP, et al. Relationship between optical coherence tomography-measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2007 Mar;114(3):525-36.