

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL EĞİTİM ve ARAŞTIRMA
HASTANESİ

GÖZ SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI KLİNİĞİ
EĞİTİM SORUMLUSU: DOÇ. DR. DİLEK GÜVEN

DİYABETİK MAKÜLA ÖDEMINDE İNTRAVİTREAL
RANİBİZUMAB TEDAVİSİNE CEVABI ETKİLEYEN
SİSTEMİK FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ

DR. AYŞEGÜL MAVİ

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL
2014

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL EĞİTİM ve ARAŞTIRMA
HASTANESİ
GÖZ SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI KLİNİĞİ
EĞİTİM SORUMLUSU: DOÇ. DR. DİLEK GÜVEN

DİYABETİK MAKÜLA ÖDEMİNDE İNTRAVİTREAL
RANİBİZUMAB TEDAVİSİNE CEVABI ETKİLEYEN
SİSTEMİK FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ

DR. AYŞEGÜL MAVİ

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL
2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca teorik ve pratik anlamda yetişmemde büyük emeği olan; bizlere hem hocalık hem arkadaşlık yapan; disiplinli, dürüst ve hoşgörülü karakteriyle hekimlik serüveninde önümüze ışık tutan; çalışma azmine her daim gıpta ettiğim değerli hocam Doç. Dr. Dilek GÜVEN'e içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum;engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Op. Dr. İnci DARUGA, Op. Dr. Mehmet DEMİR ve Op. Dr. Nihal BALCIOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Oküloplasti konusundaki bilgi ve deneyimini bizlerle paylaşan; özellikle cerrahi tecrübemin gelişmesinde büyük emeği olan Op. Dr. Selam Yekta Şendül'e teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimimde ve göz cerrahisini öğrenmemde büyük katkısı olan başasistanlarımız; Op. Dr. Ayşe Zeynep ACAR ve Op. Dr. Ayşe Burcu Dirim'e teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca bana iş yerimi evim gibi hissettiren, iyi ve kötü zamanlarda yanımda olan asistan arkadaşlarımdan her birine; benden hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen tüm hemşire ve personelimize teşekkürlerimi sunarım.

Hayatta ilk kelimelerimi öğrenmekten başlayarak tüm eğitim ve öğrenim hayatım boyunca beni destekleyen; beni hekimlik ile tanıştıran ve bu mesleğini bana sevdiren sevgili annem Dr. Sevim MAVİ ve sevgili babam Op. Dr. Veli MAVİ'ye sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak hastalıkta ve sağlıkta yanımda olan; tezimi hazırlamamda büyük emeği geçen; can yoldaşım Dr. Ali Atakhan YILDIZ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

AMAÇ: Nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR) eşliğinde diyabetik maküler ödem (DMÖ) endikasyonu ile, birer ay arayla 3 doz intravitreal ranibizumab (Lucentis, Novartis) uygulanan hastalarda, anatomik ve fonksiyonel başarıyı etkileyen sistemik faktörleri araştırmak.

MATERYAL ve METOD: Mart 2013-Aralık 2013 tarihleri arasında ardışık 3 doz intravitreal ranibizumab (Lucentis, Novartis) uygulanan 19'u kadın 34 hastanın 34 gözü çalışmaya dahil edildi. Hastaların her enjeksiyon öncesi ve son enjeksiyondan 1 ay sonraki en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EDGK), biomikroskopik ön ve arka segment muayeneleri, Goldman aplanasyon tonometrisi ile göz içi basıncı ölçümü, optik koherens tomografi (OKT) (RTVue Fourier-Domain Optical Coherence Tomography) ile santral maküler kalınlık (SMK) (MM5; Macular Map 5mm) ve ganglion hücre kompleksi (GCC; Ganglion Cell Complex) kalınlık ölçümü tekrarlandı. Ayrıca hastaların vücut kitle indeksi (VKİ), sigara kullanımı, serum elektrolitleri, 25-hidroksivitamin D, parathormon düzeyi, glikolize hemoglobin oranı (HbA_{1c}) gibi bireysel faktörlerinin tedaviye anatomik (SMK'da düşüş) ve fonksiyonel cevapla (EDGK'de artış) olan ilişkisi incelendi.

BULGULAR: Hastaların ortalama yaşı $59,21 \pm 8,33$ (47-70 arası), ortalama diyabet süresi ise $10,88 \pm 8,49$ yıl (1-30 yıl arası) idi. İlk muayenede ortalama EDGK $0,35 \pm 0,23$ iken 4. ayda yapılan son muayenede $0,68 \pm 0,29$ idi. Birer ay arayla yapılan dört ardışık muayene bulguları incelendiğinde, ortalama EDGK'lerinde anlamlı artış saptanırken; ortalama foveal; parafoveal ve perifoveal SMK'larında istatistiksel olarak anlamlı düşüş tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Ardışık muayenelerde maküler ödem geriledikçe GCC

kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı incelme olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Vücut kitle indeksi ile tedaviye fonksiyonel cevap arasında istatistiksel olarak anlamlı ters yönlü, serum fosfor düzeyi ile tedaviye anatomik cevap arasında anlamlı pozitif yönde; HbA_{1c} düzeyi ile tedaviye anatomik cevap arasında ise anlamlı ters yönlü korelasyon tespit edilmiştir ($p<0,05$). Ayrıca serum kalsiyum düzeyi ile zaman içinde GCC'deki incelme arasında istatistiksel olarak anlamlı ters yönlü korelasyon saptanmıştır ($p:0,047$; $rs:0,343$).

SONUÇ: Diyabetik maküler ödem tedavisinde başarıya ulaşmak için, geleneksel oftalmolojik tanı ve tedavi prosedürlerinin yanı sıra hastaların bireysel özellikleri ve sistemik parametrelerinin monitörizasyonu da önem arz etmektedir.

KISALTMALAR DİZİNİ

ADP: Adenin difosfat

AGE: Advanced glycosylation endproducts

EDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

DR: Diyabetik retinopati

DM: Diabetes mellitus

DMÖ: Diyabetik maküla ödemi

DCCT: Diyabet kontrolü ve komplikasyonları çalışma grubu

ERG: Elektoretinografi

ETDRS: Erken tedavi diyabetik retinopati çalışma grubu

FAZ: Foveal avasküler zon

FDA: Amerikan gıda ve ilaç dairesi

FGF: Fibroblast büyüme faktörü

FFA: Fundus floresein anjiografi

GİB: Göz içi basıncı

HbA_{1c} : Glikolize hemoglobin

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

İLM: İç limitan membran

İRMA: İntraretinal mikrovasküler anomaliler
İVTA: İntravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonu
ICG: İndosiyanin yeşili
IGF: İnsülin benzeri büyüme faktörü
KAMÖ: Klinik anlamlı maküla ödemi
KMÖ: Kistoid maküla ödemi
LDL: Düşük dansiteli lipoprotein
LFK: Lazer fotokoagülasyon
MA: Mikroanevrizma
NADPH: Nikotinamid adenin difosfat hidrojen
NPDR: Non-proliferatif diyabetik retinopati
NVD: Optik disk neovaskülarizasyonu
NVE: Retinanın diğer alanlarındaki neovaskülarizasyon
OKT: Optik koherens tomografi
PDR: Proliferatif diyabetik retinopati
PKC: Protein kinaz C
PPV: Pars plana vitrektomi
RPE: Retina pigment epiteli
RTA: Retina kalınlık analizörü
SMK: Santral maküler kalınlık

SRVT: Santral retinal ven tıkanması

TA: Triamsinolon asetonid

TG: Trigliserit

TGF: Dönüştürücü (transforming) büyüme faktörü

TRD: Traksiyonel retina dekolmanı

UKPDS: United Kingdom prospective diabetes study group

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

VKİ: Vücut kitle indeksi

WESDR: Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy

İÇİNDEKİLER

Önsöz

Özet

Kısaltmalar Dizini

1. Giriş ve Amaç

2. Genel Bilgiler

2.1. Retina

2.1.1. Retina Embriyolojisi

2.1.2. Retina Anatomisi

2.1.3. Retina Histolojisi

2.1.4. Retinanın Kan Dolaşımı

2.1.5. Retinanın Fizyolojisi

2.2. Diyabetik Retinopati

2.2.1. Epidemiyoloji

2.2.2. Diyabetik Retinopati için Risk Faktörleri

2.2.3. Diyabetik Retinopatinin Patogenezi

2.2.4. Diyabetik Retinopatide Sınıflandırma

2.3. Diyabetik Maküla Ödemi (Diyabetik Makülopati)

2.3.1. Diyabetik Maküla Ödemi Tipleri

2.3.2. Diyabetik Maküla Ödeminde Tanı Yöntemleri

2.3.3. Diyabetik Maküla Ödeminde Tedavi

3. Gereç ve Yöntem

4. Bulgular

5. Tartışma

6. Sonuç

7. Kaynaklar

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diyabetes mellitus (DM); insülin hormonunun yokluğu, yetersizliği veya dokular tarafından kullanılamaması sonucu oluşan, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında bozukluklarla karakterize bir multisistemik hastalıktır. Diyabetin göze olan etkisi, ilk olarak 1855 yılında Jaeger tarafından tanımlanmıştır.⁽¹⁾ Diyabetik hastalarda yapılan sonraki araştırmalarda, kornea hassasiyetinde azalma, gözyaşı yapımında azalma, epitelyal keratopati, gecikmiş yara iyileşmesi, kornea epitelinde değişiklikler, katarakt, retinal kapiller iskemik değişiklikler, maküla ödemi ve iskemisi, optik nöropati, vitreus hemorajisi, traksiyonel retina dekolmanına kadar uzanabilen birçok patolojiye rastlanmıştır.

Diyabet insidansı tüm dünyada her geçen gün artmaktadır. İnsülin ve oral antidiyabetiklerin kullanımı ile diyabetik hastalarda yaşam süresinin uzatılması diyabete bağlı gelişen komplikasyonların görülme sıklığını arttırmıştır.

Diyabetik retinopati (DR); diabetes mellitusun mikrovasküler komplikasyonlarından biri olup, günümüzde görme kayıplarının en önemli nedenlerinden biridir. Diyabetik retinopati ciddiyetinde en iyi belirteç hastalığın süresidir.⁽²⁾ Beş yıldan az süreli tip I DM (insüline bağımlı DM)'de retinopati sıklığı nadirdir, buna karşın 5-10 yıldır tip I DM olanların %27'sinde, 10 yıldan uzun süredir tip I diyabeti olanların %71-90'ında diyabet retinopatisi mevcutken, 20-30 yıl sonra insidans %95'e yükselir ve bu hastalarda %30-50'sinde proliferatif diyabetik retinopati (PDR) gelişir.⁽³⁾

Tip 1 diyabetlilerde görme kaybı en sık proliferatif değişikliklere bağlıyken, tip 2 diyabetlilerde en sık neden diyabetik maküla ödemidir.⁽⁴⁾

Diyabetik maküla ödemi (DMÖ) nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR) ve PDR'nin her evresinde görülebilir. Diyabetik retinopatinin şiddeti arttıkça maküla ödemi görülme oranı da artar (hafif NPDR'de %3, orta-ağır NPDR'de %38 ve PDR'de %71).⁽⁵⁾ Diyabetik maküla ödemi fokal veya diffüz şekilde görülebilir. Fokal sızıntı mikroanevrizmalardan olup, sirsinat paternde intraretinal lipid depolanmasıyla birliktelik gösterir. Diffüz sızıntı çoğunlukla iç kan-retina bariyerinin harabiyeti sonucu perifoveal retinal kapillerden olmaktadır.

Günümüzde diyabetik maküla ödeme bağlı vizyon azalması için kabul görmüş tedavi seçenekleri, 'Diabetes Control and Complications Trial' (DCCT)⁽⁶⁾ ve 'U.K Prospective Diabetes Study'⁽⁷⁾, tarafından bildirilen sıkı kan şekeri regülasyonu ve 'Early Treatment Diabetic Retinopathy Study' (ETDRS)⁽⁸⁾ grubu tarafından bildirilen fokal/grid lazer fotokoagülasyon (LFK) tedavisidir.

ETDRS'e göre, lazer tedavisi üç yıl içinde klinik olarak anlamlı maküla ödeme (KAMÖ) bağlı görme kaybını yarı yarıya azaltmıştır.⁽⁹⁾ Bununla birlikte lazer tedavisi çoğu hastada varolan görme keskinliğinin korunması ile sonuçlanırken kimi hastalarda görme keskinliğinde işe yarar düzeyde artış izlenmiş, kimilerinde ise görme kaybı ile sonuçlanmıştır.⁽¹⁰⁾ Tüm bunlar diyabetik maküla ödemi gelişen gözlerin bir bölümünün lazer fotokoagülasyon tedavisine dirençli olduğunu göstermektedir.⁽¹¹⁾ Olk ve arkadaşları grid lazer yapılmış 303 gözü 3 yıl sonra incelemiş; %14,5'inde iki veya daha fazla sıra düzelme olduğunu, %60,9'unda görme keskinliğinin aynı kaldığını ve %24,6'sında iki sıra veya daha fazla kötüleşme olduğunu tespit etmişlerdir.⁽¹²⁾

Özellikle fokal DMÖ fokal lazer fotokoagülasyon ile etkin şekilde tedavi edilirken, diffüz maküla ödeminde lazer fotokoagülasyon tedavisinin sonuçları sınırlıdır.

Bunun dışında lazer tedavisinin azalmış gece görüşü, azalmış periferik görüş, parasantral skotom, foveal yanık, koroidal neovasküler membran gelişimi, skar genişlemesi gibi yan

etkileri de olabilmektedir. ^(13,14) Bu sebeple DMÖ tedavisinde cerrahi (pars plana vitrektomi) ve intravitreal steroid enjeksiyonu gündeme gelmiştir. ⁽¹⁵⁻¹⁹⁾ Ancak günümüzde bu girişimlerin de sınırlı etkinliğin yanı sıra ciddi advers etkileri olduğu bilinmektedir. ^(10,20,21) Bu noktada DR ve DMÖ patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülen vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) inhibitörleri devreye girmektedir. ^(17,20,22) Birçok VEGF inhibitörü, DMÖ tedavisinde intravitreal olarak denenmekte ve kullanılmakta olmakla birlikte Avrupa'da DMÖ endikasyonu için onay almış tek anti-VEGF ranibizumab (Lucentis)'tir. ⁽²²⁾ Ranibizumab VEGF'in birçok aktif formuna bağlanarak inhibisyon yapan rekombinant, monoklonal, humanize bir antikor fragmanıdır. ⁽²³⁾

Bu çalışma diyabetik maküla ödemi endikasyonu ile intravitreal ranibizumab uyguladığımız hastalarda, ilaca cevabı etkileyen sistemik faktörleri incelemeyi hedeflemektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. RETİNA

^(22,23,24)

2.1.1. Retina Embriyolojisi

Gözün gelişiminde önemli katkıları olan 3 element bilinmektedir; büyüme faktörleri, homeoboks genleri ve nöral tomurcuk hücreleri.

Büyüme faktörleri hücrelerin farklılaşması, çoğalması ve göç etmesini kontrol eden trofik maddelerdir. En çok bilinen ve üzerinde en çok çalışılmış olan büyüme faktörleri; fibroblast büyüme faktörü (FGF), dönüştürücü (transforming) büyüme faktörü b (TGF-b) ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1)'dir. Büyüme faktörleri, gözün tüm dokularının hassas ve doğru gelişimi için kritik önem taşıyan homeoboks genlerinin ekspresyonunu düzenlemektedir. Deneysel çalışmalar homeoboks genlerinin sadece FGF ve TGF-b gibi büyüme

faktörleri tarafından değil, A vitamini derivativesi olan retinoik asit tarafından da aktive edilebildiğini göstermektedir. Bu sebeple çok az veya çok fazla A vitamini teratojendir.

Nöral tomurcuk hücreleri, nöral tüp oluşumu esnasında nöral katlantının tepesinde lokalize olan nöroektoderm kökenli geçici hücrelerdir. Fibronektin gibi hücre dışı matriks elementlerinin uyarımı ile embriyonun değişik bölgelerine göç ederek farklılaşırlar. Nöral tomurcuk hücreleri göz ve orbitanın bağ dokusu komponentlerine en büyük desteği sağlamaktadır. Her bir nöral katlantıda bulunan optik sulkusun boğumlanmasıyla optik pit, optik pitin zaman içinde boğumlanması ile de optik vezikül oluşur.

Embriyonik gelişimin birinci ayında nöroektodermal kökenli optik vezikül boğumlanır ve nöral tomurcuk hücreleri vezikülü sarmak üzere göç eder. Ayrıca vezikül lens plakodunu indükler.

İkinci ayda optik vezikül ve lens vezikülünün invajinasyonu gerçekleşir. Optik vezikülün invajinasyonu ile optik çukur oluşur. Optik çukurun dış tabakaları retina pigment epiteline (RPE) farklılaşırken invajine olan iç tabakaları nörosensoryal retinaya değişir. Retina hücreleri ile pigment epiteli tepe noktalarında yüz yüze gelirler ve aralarında sıkı bir bağlantı oluşmaz. Oluşan bu potansiyel boşluk tüm hayat boyunca kalır ve hayatın ileri dönemlerinde retina dekolmanı veya santral seröz retinopati gibi patolojik durumlarda yeniden belirir. Ayrıca bu dönemde retina hücrelerinin migrasyonu başlar ve RPE'de pigment granülleri görünür.

Üçüncü ayda rod ve konların öncüleri farklılaşır. Fotoreseptörlerin iç segmentleri beşinci ayda, dış segmentleri yedinci ayda ortaya çıkar.

Retina, gebeliğin dördüncü ayına kadar hiç kan damarı bulundurmeyen yegane dokudur; bu andan itibaren ise, optik diskteki hyaloid damarlardan kökenini alan vasküler kompleksler periferde doğru büyürler. Bu damarlar gebeliğin 9. ayında nazal periferde ulaşsalar da temporal periferde ulaşmaları

doğumdan sonra birinci ayı bulur.

Retina katlarının erişkin halini alması, 6. gestasyonel ayda olmakla birlikte, retina gelişimi uniform değildir. Örneğin makuladaki fotoreseptörler ilk olarak ayrışma uğrarken, diğer retina bölgeleri daha hızlı gelişim gösterdiği için doğumda makula tam gelişmemiş olan tek bölge halinde kalır. Ancak bebeğin fiksasyonunun başladığı, doğumdan sonraki 3. ve 4. aylarda makulanın gelişimi nihai olarak tamamlanır.

Retina pigment epiteli, altıncı gestasyon haftasında pigmente hale gelmeye başlar. Üçüncü ayda süreç tamamlanarak RPE tek hücreli pigmente bir tabaka halini alır. Koroidal melanositlerin pigment üretmeye başlaması ise ancak 7. ayda olmaktadır.

(23,25,26,27,28,29)

2.1.2. Retina Anatomisi

Retina, sklera ve koroidden sonra göz küresinin en içteki üçüncü tabakasıdır ve nöroektodermden gelişir. İki katmanı vardır; dışta RPE, içte nöral retina. Bunların arasında ise potansiyel bir boşluk bulunur. Duyusal tabaka ile RPE arasındaki bu potansiyel fizyolojik boşluğa, " subretinal alan" denir. Duyusal tabaka ve RPE arasında peripapiller bölge ve ora serrata dışında anatomik bir yapışıklık yoktur. Patolojik durumlarda 2 tabaka birbirinden ayrılıp, dekolmana yol açabilir. Arkada sinir lifi tabakası hariç bütün retina tabakaları optik sinir başında sonlanır. Periferde sensoriyel retina ora serrataya uzanır ve pars plana pigmentsiz silyer epiteli ile devam eder.

Retina periferde ince olup arka pole doğru kalınlaşır. Periferde yaklaşık 0,1 mm, midperiferde 0,14 mm ve makulanın periferinde 0,23 mm kalınlıktadır. Foveanın merkezinde ince olup yaklaşık 0,1 mm'dir. Optik sinirle birleştiği yer ise en kalın bölgeyi oluşturur.

Retina, vorteks venlerinin skleraya girdiği yerde meydana gelen daire ile santral (posterior) ve periferik (anterior) olmak üzere

iki kısıma ayrılabilir.

2.1.2.1. Santral retina

Santral retina ya da maküla bölgesi, histolojik olarak gangliyon hücre tabakasında en az iki nükleus tabakası içeren bölge şeklinde tanımlanır. Topografik olarak maküla 4 kısımdan oluşur (Resim 1).

a. Fovea

Fovea santral retinanın iç, yani vitreusa bakan yüzünde hafif bir çöküklük veya ekskavasyondur. Fovea, optik sinir başı merkezinin 4,0 mm temporalinde ve 0,8 mm aşağısında yaklaşık 1,5 mm çaplı alandır. Foveada ortalama retina kalınlığı 0,25 mm'dir. İkinci ve üçüncü nöronların kenara doğru itilmesine bağlı olarak 22 derecelik bir konkavite oluşur (clivus). Foveada sinir lifleri, ganglion hücreleri ve iç pleksiform tabakaları yoktur. Foveanın santral 0,57 mm çaplı bölgesi fotoreseptör olarak sadece konileri içerir.

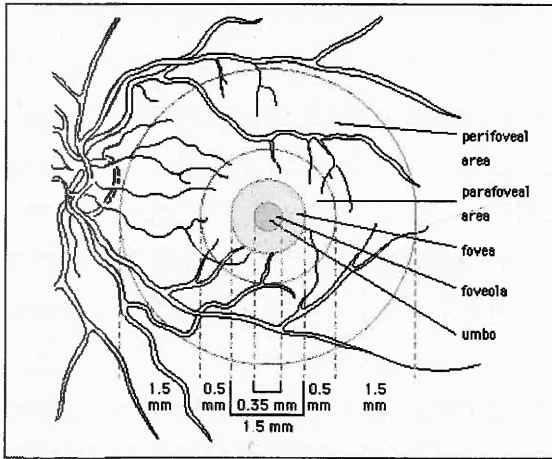
b. Foveola

Foveola 350 mikron çaplı ve 150 mikron kalınlığında, yalnız konilerin yer aldığı fovea çukurluğudur. Kırmızı-yeşil konilerin dış segmentleri hariç hücrelidir. Mavi koniler ve kapillerler bulunmaz. Avasküler foveola kapillerlerin oluşturduğu bir halka ile çevrelenir. Bu damarlar iç nükleer tabaka düzeyindedir ve 250-600 mikron genişliğindeki avasküler zonu oluştururlar. Foveola merkezinde çapı yaklaşık 150-200 mikron olan ve en keskin görmeyi sağlayan umbo yer alır.

Fovealoda birinci ve ikinci nöronlar kenara itildiğinden dış pleksiform tabakadaki lifler, iç nükleer tabakayı oluşturan hücrelerin uzantıları ile sinaps yapmadan önce iç limitans membrana paralel seyrederek. Yani bu bölgede dış pleksiform tabakaya ait hücresel uzantıların horizontal seyri ile Henle tabakası oluşur.

c. Parafovea

Parafovea foveayı çevreleyen 0,5 mm genişliğindeki bölgedir. İç retina tabakasında, özellikle iç nükleer ve ganglion hücre tabakasında belirgin hücre artışı ile karakterizedir. Retinanın bu bölgesinde tabakalar düzenlidir ve 4-6 tabaka ganglion hücre ile 7-11 tabaka bipolar hücre içerir. Hücreler bu bölgenin dış kısmında sayı bakımından azalma gösterir. Her 100 mikronda yaklaşık 100 koni, komşu koniler arasındaki boşlukta ise bir tek basil bulunur.



Resim 1: Topografik olarak maküla: fovea (umbo ve foveola), parafovea, perifovea

d. Perifovea

Perifovea 1,5 mm genişliğindedir ve dış sınırı fovea merkezinden 2,75 mm uzaktadır. Çok sayıda ganglion hücre tabakası ve 6 sıra bipolar hücre tabakası içerir. Burada her 100 mikronda ortalama 12 koni ve komşu koniler arasında iki basil hücresi bulunur.

2.1.2.2. Periferik retina

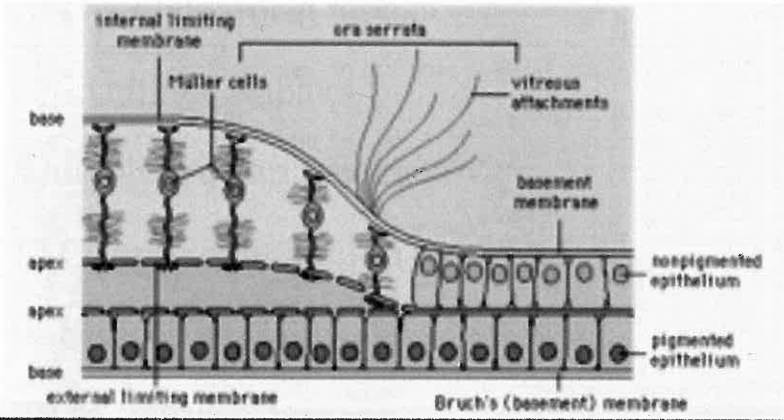
Periferik retina yakın perifer (ekvator), uzak perifer (ora serrata) ve uç perifer (pars plana) olmak üzere üç bölge halinde incelenmektedir.

a. Ekvator

Yakın perifer 1,5 mm genişliğinde perifovea ile ora serrata arasında ekvator olarak adlandırılan, yaklaşık 3 mm genişlikteki bölgedir. Vorteks venleri ekvatorunda, saat 1, 5, 7 ve 11 kadrantları hizasında konumlanmıştır. Üst nazal ve temporal vorteks venleri 7-8 mm, alt vorteks venleri 5-6 mm'lik mesafeden başlarlar. Gözün çevresi ekvatorunda ortalama 72 mm, ora serratada 60 mm'dir.

b. Ora serrata

Ora serrata olarak adlandırılan uzak perifer ekvator ile pars plana arasında yer alır. Nöral retinanın sonlandığı, siliyer cisim ile retinanın birleştiği yerdir. Ora serratada fotoreseptör yoktur. Burada RPE siliyer cisim epiteline, Bruch membranı pigment epitelinin bazal membranına, Müller hücreleri pigmentli epitel, iç limitans membran ise pigmentli epitelin bazal membranına dönüşür (Resim 2). Genişliği temporalde 2,1 mm, nazalde 0,7-0,8 mm'dir. Limbustan ora serrataya uzaklık temporalde 7 mm, nazalde 6 mm'dir. Ora serrata bölgesinde sensoriyel retina, pigment epitel ile birleşir ve retina altı sıvının pars planaya geçişi engellenir. Retina, ora serratada 20-30 adet parmaklı uzantı vererek testere dişi görünümü oluşturur.



Resim 2: Ora serratada retinanın pigmentli epitel dönüşümü

c. Pars plana

Uzak periferin ikinci kısmı pars plana bölgesi olup, uç perifer bölgesi olarak da tanımlanmaktadır. Pars plana, retinanın ora

serratası ile siliyer cismin pars pilikatası arasında bulunur. Siliyer cisim pars pilikata ve pars plana olarak iki kısımdan oluşur. Pars pilikata siliyaris, iris kökünden arkaya doğru uzanan yaklaşık 2,5 mm kalınlığındaki bölgedir. Siliyer cismin oblik ve dairesel uzanan kasları ve 70-80 adet siliyer uzantıları bulunur. Pars plana siliyaris, globun temporal ve nazal yarılarında farklı genişliklerde çepeçevre uzanan, siliyer cismin ikinci kısmıdır. Nazalde yaklaşık 3 mm, temporalde ise yaklaşık 4,5 mm genişliktedir. İçte pigmentsiz epitel nörosensoriyel retina ile, dışta pigmentli epitel RPE ile devam eder.

2.1.3. Retina Histolojisi

Işık mikroskopik olarak retinanın on katı vardır. Dıştan içe doğru:

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

2.1.3.1. Retina pigment epiteli (RPE):

Retina pigment epiteli, tek katlı hekzaküboidal bir hücre tabakası olup, 4-6 milyon hücreden oluşmuştur. Bazal membranları, Bruch zarına sıkıca yapışık olup apekslerinde

villöz uzantıları vardır. Bu uzantılar mukoid bir ortamda koni ve basil dış segmentlerini çevreler.

Bu hücreler arasında zonula okludens denen sıkı bağlantılar vardır. Bu özelliğiyle ışığın koroide geçmesini engellerler. Bu bağlantılar suyun ve iyonların serbest geçişini engellediğinden sıvının subretinal alana pompalanması için metabolik enerji kullanır.

Hücrelerin apeks kısımları hem zonula okludens hem de zonula adherenslerle sıkı sıkıya birbirine bağlı olması, pigment epitelinin kan-retina bariyerini oluşturmaya yol açar. Apikal sitoplazma ve mikrovilluslarda çok sayıda melanin granülleri izlenir. Pigment epiteli fotoreseptörlerin fonksiyonunu idame ettirmesindeki yaşamsal dokudur. Bunun için üstlendiği beş ana görev vardır:

- 1) Düzensiz gelen ışığın absorbe edilmesi
- 2) Fotoreseptörlerden içe ve dışa aktif taşınımın sağlanması
- 3) Kan retina bariyerinin teşkili
- 4) Görme pigmentlerinin rejenere edilmesi
- 5) Fotoreseptör dış segmentlerinin fagositozu.

Retina pigment epitel hücreleri arasında, retinanın farklı bölgelerinde şekil ve boyut farklılıkları görülmektedir. Maküla bölgesindeki hücreler daha küçük çapta iken (10-14 mikron), periferde hücreler düz ve daha geniş çaptadır (60 mikron). Pigment epitel hücreleri foveada, periferdekilere göre daha yüksek, silindirik, dar ve pigmentlidirler. Ayrıca gövde kısmında nükleus ve lipofusin granülleri vardır ve özellikle lipofusin granülleri santral maküler alanda daha yoğun olarak gözlenir. Bu nedenle floresin anjiyografisinde fovea, koroid floresansının maskelenmesine bağlı olarak daha karanlık görülür.

Fotoreseptör hücrelerinin yoğunluğu retinanın farklı bölgelerinde değişiklik göstermekle birlikte, ortalama her bir

RPE hücrelerine karşılık 45 adet fotoreseptör hücresi bulunur. Pigment epitel hücreleri ile fotoreseptörler arasında anatomik bir bağ olmadığı için retina dekolmanı gibi patolojik durumlarda, bu iki hücre tabakası kolayca ayrılabilir. Ancak konilerin matriks kılıfları RPE hücrelerine daha sıkı bağlandığı için konilerin dış segmentleri çekmeye daha dayanıklıdır. Bu durum, retina dekolmanında makülanın dekolle olmaya daha dirençli olmasını izah eder.

2.1.3.2. Fotoreseptör tabakası

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

İnsan koni pigmentleri 419 nm (mavi), 531 nm (yeşil) ve 558 nm (kırmızı) olmak üzere ışık spektrumunun üç bölgesindeki fotonları maksimum olarak absorbe ederler. Koniler ışıktaki renk ayırımı, aydınlıkta görme ve keskin görmeden sorumludur. Horizontal ve bipolar hücrelerle olduğu kadar diğer basiller ve konilerle de sinaps yaparlar. Konilerin sayısı merkezden periferde doğru azalır ve toplam sayıları yaklaşık 6,5 milyondur.

Basil hücreleri foveoladan 0,5 mm uzaklıkta ortaya çıkarlar. 5-6 mm uzaklık, en yoğun oldukları bölgedir. Basiller konilerden daha dar ve uzun yapıdadırlar. Periferik retinada basillerin çapı 25 mikrondur. Basiller alacakaranlıkta ve karanlıkta görmeden sorumludurlar. Bir basilde ortalama 6000-10000 disk bulunur. Basil iki horizontal hücre dentriti ile bir ya da daha çok bipolar hücre dentriti ile sinaps yapmaya uyumludur. Retinada toplam basil sayısı yaklaşık 120 milyondur. Koni ve basil hücrelerinin dış segmentleri mukopolisakkarid bir örtüyle kaplıdır ve pigment epiteli ile temas halindedir.

2.1.3.3. Dış limitans zarı

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

2.1.3.4. Dış nükleer tabaka

Fotoreseptörlerin çekirdek ve sitoplazmalarının bulunduğu bölgedir. 27 mikron kalınlığındadır.

2.1.3.5. Dış pleksiform tabaka

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

2.1.3.6. İç nükleer tabaka

Bipolar hücrelerinin gövdelerini, horizontal hücreleri, amakrin hücreleri ve özelleşmiş glial hücreler olan müller hücrelerini içerir.

2.1.3.7. İç pleksiform tabaka

Foveolada bulunmayan iç pleksiform kat ikinci nöron bipolarlar ile üçüncü nöron gangliyon hücreleri ve amakrin hücreleri arasındaki sinapsların bulunduğu bölgedir.

2.1.3.8. Gangliyon hücreleri katı

Üçüncü nöron olan gangliyon hücreleri katıdır. İç pleksiform kat gibi, foveolada bulunmaz. Gangliyonlar, bipolarlar gibi iki çeşittirler. Merkezdekiler küçüktür ve dendritleri konilerle sinaps yapan bir bipolar hücreyle sinaps yapar. Periferdekiler

daha büyüktürler ve birkaç bipolarla sinaps yaparlar.

2.1.3.9. Sinir lifleri tabakası

Korpus genikulatum lateralde sonlanan 1,2 milyon dolayındaki gangliyon hücresi aksonu sinir lifleri katını oluşturur. Burada ayrıca retina arter ve venleri, astrositler, mikrogliyal hücreler ile oligodendrositler de vardır. Retina beslenmesinde rolü olan astrosit, mikrogliya ve oligodendrositler retinanın arter, ven ve kapillerleri çevresinde kümelenmişlerdir.

2.1.3.10. İç limitans zarı

Retinanın en iç katı olan iç limitans zarı, retinayı vitreustan ayırır. Vitreus ile temas halinde olan iç yüzünün düzgün olmasına karşılık, dış yüzü Müller hücrelerinin uçlarından ötürü pürtüklüdür. Yazarların bir kısmına göre gerçek bir zardır. Diğerlerine göre de Müller hücrelerinin uçları tarafından oluşturulmuştur.

2.1.4. Retinanın Kan Dolaşımı

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

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

2.1.4.1. Arterler

Retina nöroserebral katı retina santral arterinden ve var olduğunda, siliyoretiniyen arterden beslenir.

a. Santral retinal arter

Oftalmik arterin dalı olan retina santral arteri, papilladan 1 cm uzaklıkta optik sinir içine girer. Papilla merkezinde ilk önce alt ve üst, sonra da temporal ve nazal dallara ayrılarak retinaya yayılır. Retina yüzeyinde sinir lifleri ve iç limitans zarı katında seyreder. Retina santral arteri dallanmaları ikiye ayrılma şeklinde olur. Perifere doğru arterler, arteriyol ve kapillerlere dönüşürler.

b. Siliyoretinal arter

Koroidden gelen, papilla çevresindeki Zinn arter çemberinden kaynaklanır. Papilla temporal kenarından çıkarak maküla bölgesini sular. Floresein anjiyografisinde, retina arterlerinden önce, koroid ile beraber boyanır. Siliyoretinal arter, olguların ancak % 6-20'sinde bulunur.

2.1.4.2. Venler

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

2.1.4.3. Kapillerler

Retina arteriyolları ile venülleri arasında kapillerler bulunur. Koriyokapillerlerin duvarlarında geniş pencerelemeler bulunmasına ve geçirgen olmalarına karşılık, retina kapillerlerinin duvarları geçirgen değildir. Retina pigment

epiteli dış; retina kapillerleri ise iç kan-retina bariyerini oluştururlar. Kapillerlerin bazal zarının içinde, birbirlerine zonula okludenslerle sıkıca yapışık endotel hücreleri; duvarlarında ise kasılmalarını sağlayan çizgisiz lifler ve perisitler vardır. Normalde perisit/endotel hücresi oranı 1/1'dir. Retina kapillerleri yüzeyel ve derin olmak üzere, iki ağ şeklindedirler.

a. Yüzeyel kapillerler

Retinanın sinir lifleri katındadırlar.

b. Derin kapillerler

İç nükleer ve dış pleksiform katların birleşme yerindedirler. Derin kapillerler, yüzeyel kapillerlerden kaynaklanırlar ve onlara, dikine gelen kapillerlerle bağlıdırlar. Dış pleksiform kat, retina kapillerleriyle beslenen bölge ile koroidden beslenen katlar arasındadır.

2.1.4.4. Lenfatik damarlar

Retinada lenfatik damar yoktur.

2.1.5. Retinanın Fizyolojisi

2.1.5.1. Görme

Işığın görmeye dönüşmesi, retinadaki fotoreseptör hücrelerinin dış segmentlerindeki fotokimyasal reaksiyonların fotoelektriksel akıma dönüşerek bipolar ve gangliyon hücrelerinden geçmesi ve optik sinir yoluyla oksipital kortekse ulaşmasıyla gerçekleşir. Fotoreseptörlerin dış segmentlerindeki protein kökenli görme pigmentleri, iyonlara karşı selektif bariyer niteliğindeki çift katlı lipid ile sarılmışlardır.

Basillerin görme pigmenti rodopsin, konilerinki ise opsindir. Basiller, bir foton ile dahi uyarılabilirler karanlıkta görmeyi sağlarlar. Konilerin uyarılabilmesi için daha fazla ışığa

gereksinimleri vardır. Koniler, keskin görme ile renkli görmeyi gerçekleştirirler. Koniler üç farklı grupta toplanmışlardır. Herbir konide, değişik dalga boyundaki ışıklara duyarlı görme pigmentleri bulunur; 419 nm dalga boyuna duyarlı pigmente sahip koniler mavi, 531 nm'ye duyarlı pigmente sahip koniler yeşil, 558 nm'ye duyarlı pigmente sahip koniler ise kırmızı ışık ile uyarılırlar. Üç grup koninin aynı anda uyarılmasıyla renkli görme gerçekleşir. Bir veya daha fazla grup koninin bulunmaması, renk körlüğüne yol açar.

a. Fotokimyasal reaksiyonlar

Fotokimyasal reaksiyonların oluşmasında fotoreseptörlerin dış segmentinde bulunan A vitamini türevleri retinal (retinaldehit) ve retinolün (A vitamini alkol şekli) önemli rolü vardır. Bir foton, basil hücrelerinde rodopsinin beyazlaşmasına ve 'opsin+retinal'e dönüşmesine neden olur. Retinal, pigment epiteline geçerek retinol şekline girer. Kandan ve fotoreseptörlerden gelen retinol, karanlıkta fotoreseptörlere retinal şeklinde geri dönerek opsin ile birleşir ve pembe renkli rodopsini oluşturur. A vitamini, sentezi yapılamadığından, organizmaya besinlerle gelir. Karaciğerde depolanır ve kan yoluyla RPE'ne ulaşır. Fotokimyasal reaksiyonların gerçekleşebilmesi için fotoreseptörler ile pigment epitelinin sıkı temas halinde bulunmaları gereklidir.

b. Fotoelektriksel akım

Basillerdeki rodopsinin beyazlanması sonucu, siklik guanozin monofosfatın (cGMP) hidrolizasyonu ve kalsiyum (Ca^{+2}) iyonunun etkisiyle plazma zarında sodyum iyonu (Na^{+1}) geçirgenliği azalır ve hücre zarında gelişen hiperpolarizasyon, fotoelektriksel akımın doğmasına neden olur. Fotoreseptörlerde başlayan elektriksel akım, sinapslarla bipolarlar ve gangliyonlardan geçerek optik sinir yoluyla oksipital kortekse ulaşır.

2.1.5.2. Retina pigment epiteli

Fotoreseptör hücrelerin dış segmentlerini oluşturan diskler, tabanda sürekli yenilenirler, dışta pigment epiteline doğru kayarak ilerlerler ve uçta düşerek pigment epiteli tarafından fagosite edilirler. Fotoreseptörlerin artıkları, retina pigmentinden koryokapillarisine geçerek kan dolaşımı yoluyla gözü terk ederler. Herhangi bir nedenle koroide geçemeyen ve pigment epitelinde biriken artık maddeler, maküla dejeneresansına ve druzene neden olurlar.

Retinitis pigmentosa gibi hastalıklarda da artıkların pigment epitelinde fagosite edilememesi, bunların fotoreseptörlerin arasında birikmelerine ve pigment epitelinde dejenerasyona yol açar. Retina pigment epiteli, retina damarlarıyla birlikte kan-retina bariyerini oluşturur. Pigment epiteli ayrıca, koryokapillarisdeki oksijeni fotoreseptörlere aktarır, görme pigmentini depolar ve fotoreseptörlerin tekrar yapılanmalarını sağlar. Pigment epitelindeki melanin, ışığın koroide ve göz dışına geçmesini engellemesi yanında, fotoreseptörlerdeki fotokimyasal reaksiyonlar sonucu açığa çıkan ısıyı emerek termostat görevini de yapar. Pigment epiteli, retina altı oluşan sıvıları emmesi, fotokimyasal reaksiyonlar ve metabolizma aktiviteleri nedeniyle sensoriyel retinaya yapışık kalır. Bu yapışıklıkta pigment epitelinin iç yüzündeki mikrovillozitelere, fotoreseptörlerin dış segmentlerini sarmasının da rolü vardır.

2.2. DİYABETİK RETİNOPATİ

Günümüzde körlük nedenlerinin başında gelen DR, retinanın prekapiller arteriyollerini, kapillerlerini ve venüllerini tutan bir mikroanjyopati tablosudur. ⁽²⁴⁾ Diyabetin en sık görülen ve tedavi edilebilir bir komplikasyonudur. Diyabetik retinopatinin ileri evrelerinde retina iskemik bir hal almakta, iskemik retinadan salınan büyüme faktörleri ise birçok geri dönüşümsüz komplikasyonun kaynağı olan anormal retinal damar gelişimleri ile sonuçlanmaktadır. ⁽²⁵⁾ Diyabetik retinopati sürecinin

herhangi bir aşamasında maküla bölgesindeki kalınlaşmayla karakterize DMÖ de gelişebilir. Diyabetik maküla ödemi, geçirgenliği artmış dilate kapillerler ve mikroanevrizmalardan kaynaklanan sızıntılar ile kan-retina bariyerinin bozulması sonucu ortaya çıkar. Diyabetik retinopati ve DMÖ'nin kontrolü; erken teşhis ve sıkı kan şekeri regülasyonuna bağlıdır.

2.2.1. Epidemiyoloji

Frederick Grant Banting ve Charles Herbert Best 1921'de insülini izole etmesinden sonra ilk kez 1925'te Best tarafından tedavi amacıyla insülin kullanılmıştır. ⁽²⁶⁾ İnsülin ve diğer antidiyabetik ilaçların tedavide kullanılmaya başlanması ile diyabet hastalarının yaşam süreleri artmıştır. Bunun sonucu, diğer komplikasyonlarla birlikte diyabetin majör komplikasyonlarından olan DR'nin görülme sıklığında da belirgin bir artış olmuştur.

Dünya nüfusunun yaklaşık %1,5-2,5'u diyabetiktir. Bu popülasyonun %25'inde herhangi bir evrede DR mevcuttur. Ayrıca günümüzde gelişmiş batılı ülkelerdeki 40-65 yaş grubunda, DR en sık körlük nedenidir. ^(27,28)

Diyabetik retinopati için en önemli prognostik faktör hastalığın süresidir. Beş yıl veya daha az süredir tip 1 diyabeti olan hastalar nadiren DR bulgusu gösterirken; 5-10 yıldır diyabeti olanların %27'sinde, on yıldan uzun süredir diyabeti olanların %71-90'ında DR vardır. Yirmi, otuz yıl sonra, insidans %95'e yükselir ve bu hastaların %30-50'sinde PDR vardır. ⁽²⁹⁾ Bunun dışında puberte, gebelik, hipertansiyon, sigara bağımlılığı ve geçirilmiş katarakt cerrahisi DR gelişimini hızlandıran diğer faktörlerdir.

Yanco ve arkadaşları tip 2 diyabetli hastalarda retinopati prevalansını diyabetin ortaya çıkışından 11-13 yıl sonra %23, 16 veya daha fazla yıl sonra ise %60 bulmuşlardır. 11 ve daha fazla yıl sonra hastaların %3'ünde PDR tespit etmişlerdir. ⁽³⁰⁾

Wisconsin Epidemiyolojik Diyabetik Retinopati Çalışması (WESDR) göstermiştir ki; diyabet süresi hem tip 1 hem de tip 2 diyabet hastalarında direkt olarak DR prevalansı ile ilişkilidir.

⁽³¹⁾ Yirmi yıllık diyabet sonrası tip 1 diyabetlilerin neredeyse %99'u, tip 2 diyabetlilerin ise %60'ı belli derecelerde DR'ye sahiptir. Tip 1 diyabetiklerin %3,6'sının, tip 2 diyabetiklerin ise %1,6'sının legal olarak kör olduğu saptanmıştır.

Diyabet kontrolü ve komplikasyonları çalışma grubu (DCCT), Tip 1 diyabetlilerde yoğun insülin tedavisi ve kan glukoz düzeylerinin yakın takibi (günde dört ölçüm) sonucu iyi glisemik kontrol sağlanan grupla, konvansiyonel insülin tedavisi uygulanan grubu komplikasyonlar açısından karşılaştırılmış ve yoğun insülin tedavisi ile DR başlangıcının veya ilerleyişinin azaldığı gösterilmiştir. ⁽⁶⁾

Diyabetik maküla ödemi DR'nin sık rastlanan bir bulgusudur ve tip 2 diyabetli hastalardaki görme kaybının en önemli sebebidir. Diyabetik maküla ödemi görülme sıklığı retinopatinin evrelerine göre farklılık göstermektedir. Hafif nonproliferatif evrede %3, orta-ağır nonproliferatif evrede %38, proliferatif evrede ise %71 oranında görüldüğü tespit edilmiştir. Diyabetik maküla ödemi gelişen hastaların yaklaşık yarısının görme keskinliklerinde, iki yıl içinde iki veya daha fazla sıra kayıp olacağı öngörülmektedir. ^(2,28,30)

2.2.2. Diyabetik Retinopati için Risk Faktörleri

2.2.2.1. Sistemik risk faktörleri

Diyabetin türü ve yaş

Diyabetin süresi

Diyabetin metabolik kontrolü

Hipertansiyon ve serum lipidleri

Böbrek hastalığı

Anemi

Oral kontraseptif ilaçlar ve Menopoz Puberte

Sigara

Alkol

Gebelik

Aspirin

Genetik faktörleri

Katarakt cerrahisi

2.2.2.2. Göze ait koruyucu faktörler ⁽³²⁾

Yüksek miyopi

Glokom

Eski koryoretinopati

Arka vitreus dekolmanı

Santral retinal arter tıkanıklığı

Karotis arter darlığı

Optik atrofi

a. Diyabetin türü ve yaş

Diyabetik retinopati görülme sıklığı diyabetin insüline bağımlı olup olmadığına göre farklılık gösterir. İnsüline bağımlı diyabetiklerde insüline başlama yaşının puberte öncesi, 30 yaş altı olup olmadığına ; insuline bağımlı olmayan diyabetiklerde ise diyabete başlama yaşının 70 yaş altı veya üstü oluşuna göre de DR görülme sıklığında farklılıklar izlenir. Tip 1 diyabette PDR gelişme sıklığı yüksek iken, tip 2 diyabette DMÖ gelişme sıklığı yüksektir.

b. Diyabetin süresi

Diyabetik retinopati prevelansı ve ciddiyetini etkileyen en önemli faktördür. Retinopati, diyabet tanısı konduktan sonra en erken 3-5 yıl içerisinde gelişmeye başlar. Bu durum hem tip 1 hem de tip 2 diyabet için geçerlidir ancak tip 2 diyabette diyabetin süresini tespit etmek güçtür. Bu nedenle tip 1 diyabet tanısı konduktan 3-5 sene sonra, tip 2 diyabette ise hemen retinopati kontrolünün yapılması gereklidir. Wisconsin grubunun yaptığı çalışmanın sonuçlarına göre 30 yaş altı başlangıçlı insülin bağımlı diyabetiklerde DR gelişimi 4 yılda %59, 10 yılda %73, 20 yılda %97 olarak tespit edilmiştir. 30 yaş üstü insülin bağımlı diyabetiklerde ise 4 yılda DR gelişme oranı %47 iken insülin bağımsız diyabetiklerde bu oran %34 olarak bulunmuştur. Hastalığın süresi uzadıkça DR bulgularına rastlanma olasılığı artmaktadır. Diabetes mellitus tanısı aldıktan 20 yıl sonra tip 1 diyabet hastalarının %90'ında, tip 2 diyabet hastalarının ise %60'ından fazlasında herhangi bir seviyede DR bulgularına rastlanmaktadır. ^(33,34)

c. Diyabetin iyi metabolik kontrolü

Metabolik durumun kontrolü, diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının önlenmesinde mutlak gereklidir. HbA_{1c} glisemik kontrolün en önemli göstergesidir. Normal değer %3-6 arasındadır. Diyabet kontrolü ve komplikasyonları çalışması (DCCT); Tip1 diyabetlilerde yoğun insülin tedavisi ve kan glukoz düzeylerinin yakın takibi (günde dört ölçüm) yapılarak iyi glisemik kontrol sağlanan grupta, günde bir kez kan glukoz ölçümü yapılan konvansiyonel tedavi grubu karşılaştırılmıştır. ⁽³⁵⁾ On yıldan kısa süreli diyabetik olan ve çalışma başlangıcında 30 yaşın altında olan 1441 hastada gerçekleştirilmiştir. Sıkı takip edilen grupta DR gelişim riski %76 oranında, mevcut diyabetik retinopatinin progresyon sıklığı ise %54 oranında düşmüştür. ⁽⁶⁾

Konvansiyonel tedavi grubunda HbA_{1c} ortalama %9,1 iken bu oran sıkı takip edilen grupta %7,2'dir. Her %10'luk HbA_{1c}

düşüşü çalışma başlangıcında DR'si olmayanlarda DR gelişme riskini %39, DR progresyon riskini %43, çalışma başlangıcında DR'si olanlarda ciddi derecede NPDR riskini %26 azalttığını göstermiştir.

“United Kingdom Prospective Diabetes Study Group” (UKPDS) ise tip 2 diyabette, sıkı glisemik kontrolünün, yeni tanı almış 5102 hastada retinopati olasılığını belirgin şekilde azalttığını göstermiştir. UKPDS'de her %1'lik HbA_{1c} düşüşü ile diyabetle ilişkili herhangi bir komplikasyon riskinin %21, mikrovasküler komplikasyonların %35 oranında azaldığı ortaya konulmuştur. (36)

Amerikan Diyabet Cemiyeti, HbA_{1c} 'nin % 7'nin altında, açlık kan glukoz düzeyinin de 110 mg/dl'nin altında olması gerektiğini bildirmektedir. (37)

d. Gebelik

Diyabetik hamilelerde özellikle hipertansiyon ve proteinüri varlığı diyabetik retinopati progresyonunu ve aynı zamanda maküler ödem görülme sıklığını ve şiddetini arttırmaktadır. Gebeliğe retinopatisiz başlayan kadınlarda, NPDR gelişim riski %10'dur. Gebelik başlangıcında NPDR'si olan sistemik hipertansiyonu olan veya gelişenler artmış hemoraji, atılmış pamuk tarzında eksüda ve maküla ödemi ile birlikte ilerleme göstermektedir. Nonproliferatif diyabetik retinopatili gebelerin %4'ü PDR'ye ilerler. Gebelik başlangıcında tedavi almamış PDR si bulunan hastalarda panretinal fotokoagülasyon (PRP) tedavisi uygulanana kadar genellikle yeterli cevap alınamamaktadır. Daha önceden tedavi almış PDR si bulunan hastalarda ise gebelik sırasında retinopatide genellikle kötüleşme olmamaktadır. (38)

e. Hipertansiyon

Özellikle kontrol altında olmadığında, DR'nin hızlı ilerleyişi ile ilişkili bulunmuştur. Hipertansiyon hem tip 1, hem de tip 2 diyabet hastaları açısından önemli bir risk oluşturmaktadır. Diyabetik retinopatinin progresyonunda ve DMÖ insidansında

yükselmenin, yüksek diastolik basınçla ilgili olduğu bilinmektedir. ⁽³⁹⁾ Önerilen kan basıncı düzeyi 130/85 mmHg'nin altıdır.

Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) ⁽⁴⁰⁾ çalışması ve UKPDS ⁽³⁹⁾ çalışmasında sıkı kan basıncı kontrolü sağlanan diyabetlilerde retinopatinin anlamlı olarak daha yavaş seyrettiği gösterilmiştir.

EURODIAB çalışması normotansif tip1 diyabetli olgularda Lisinopril kullanımı ile retinopati ilerlemesi arasındaki ilişki araştırılmıştır. ⁽⁴¹⁾ İki yıllık takip sonrası, retinopati progresyonunda %73 risk azalması, proliferatif evreye geçişte %82 risk azalması saptanmıştır. Ancak yapılan çok merkezli, geniş serili araştırmalarda ACE (Angiotensin Converting Enzyme) inhibitörleri ile beta blokerler veya kalsiyum kanal blokerleri kullanan gruplar arasında DR seyri açısından farklılık saptanmamıştır. ^(39,42)

f. Diyabetik nefropati

Proteinüri, yüksek kan nitrojen ve kreatinin değerleri ile kanıtlanmış nefropati varlığı DR varlığı açısından mükemmel bir belirleyicidir. Hatta sadece mikroalbuminürisi olan hastalar dahi DR gelişimi açısından yüksek risk altındadır. Buna karşılık; renal hastalığın, örneğin böbrek nakli ile, tedavisi de retinopatide düzelmeye ve fotokoagülasyona daha iyi cevap alınmasına zemin hazırlayabilmektedir.

g. Dislipidemi

ETDRS ve WESDR çalışmalarında yüksek serum lipid düzeyi olanlarda sert eksudanın sık görüldüğü gösterilmiştir. ^(43,44) Bazı çalışmalarda statinlerin sert eksüdayı ve KAMÖ'ni azaltıcı etkileri gösterilmiştir. ^(45,46)

h. Anemi

Ciddi anemi ve düşük hematokrit seviyeleri DR' de risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Aneminin tedavisi ile maküladaki sert

eksudanın azaldığı gözlenmiştir. ⁽⁴⁷⁾

i. Oral kontraseptif ilaçlar ve menopo

Yüksek doz progesteron DR'yi hızlandırır. Tip 1 diyabetli genç kadınlarda düşük doz hormon ilaçlarının DR'ye etkisi gösterilememiştir. Yaşlı hastalarda hormon replasman tedavisinin DR'ye etkisi bilinmemektedir. Tip 1 diyabette menopo

j. Puberte

İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF) yüksekliği erken DR ile ilişkili bulunmuştur.

k. Sigara

Solberg ve arkadaşları sigara kullananlarda sigaranın retinopati riskini artıran etkisinin istatistiksel olarak önemli düzeyde olduğunu, fakat bu etkinin Odd's oranının 1,05 gibi küçük olduğunu bildirmiştir. ⁽⁴⁸⁾ Muhlhauser ise, sigara-retinopati ilişkisinin çok kesin olmadığını belirtmiştir. ⁽⁴⁹⁾

l. Alkol

Diyabetik retinopati patogeneğinde etkisiz bulunurken, Howard ve ark. günde üç kadehten fazla alkol tüketiminin DR gelişim riskini artırdığını bildirmişlerdir. ⁽⁵⁰⁾

m. Aspirin

Diyabetik retinopatiye sekonder vitreus hemorajisinde ve preretinal hemorajilerde etkisiz bulunmuştur.

n. Genetik faktörler

Siyah ırk, Amerika yerlileri ve Latin Amerikalılar'da DR prevelansı yüksektir.

o. Yüksek miyopi, glokom, eski koryoretinopati

Diyabetik retinopati prevalansı ve şiddeti azdır, retinanın metabolik ihtiyacı azalmıştır.

p. Arka vitreus dekolmanı

Diyabetik retinopatinin ilerlemesi yavaşlar.

r. Katarakt cerrahisi

Katarakt cerrahisi, mevcut maküla ödeminde artış ve DR'de ilerleme ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca katarakt ameliyatından sonra diyabetli olgularda kistoid maküla ödemi (KMÖ) gelişme insidansı yüksektir. ⁽⁵¹⁾

2.2.3. Diyabetik Retinopatinin Patogenezi

Diyabetik retinopati, retinadaki prekapiller arteriyoller, kapillerler ve venülleri etkileyen bir mikroanjiyopatidir. Retinopatide, hem mikrovasküler oklüzyona hem de sızıntıya bağlı bulgular yer almaktadır.

Diyabetik retinopati patogenezinde rol aldığı düşünülen biyokimyasal mekanizmalar; nonenzimatik glikozilasyon, oksidatif stres, sorbitol yolu aktivitesinde artma, miyoinozitol metabolizmasının değişmesi ve protein kinaz C sistemi, hemodinamik anormallikler şeklindedir.

2.2.3.1. Non-enzimatik glikozilasyon:

Uzun süreli hiperglisemide glikoz, proteinlere kimyasal bakımdan non-enzimatik olarak yapışır ve bozulmaya dayanıklı bir takım maddelerin ortaya çıkmasına yol açar. Ketamin ve amodori ürünleri adını verdiğimiz proteinler, bir dizi reaksiyona uğrayarak ileri glikozilasyon ürünleri denilen AGE (Advanced Glycosylation Endproducts) ürünlerinin ortaya çıkmasına neden olur. ⁽⁵²⁾ Parçalanmaya dirençli AGE ürünleri bazal membranda albümin ve IgG birikimine neden olurlar. Non-enzimatik

glikozilasyon hipergliseminin yüksekliğine ve devam süresine bağlı olarak gelişen yavaş bir reaksiyondur. Ara ürün olarak AGE ürünleri ve sonuçta yarı ömrü uzun makromoleküller ortaya çıkar. Bu gibi maddeler serbest radikal oluşumunu arttıırırlar. ⁽⁵³⁾

2.2.3.2. Oksidatif stres

Bu teoriye göre oksidatif stres sonucu ortaya çıkan serbest radikaller, proteinlerin çapraz bağlantılarını etkiler ve farklı aminoasit kalıntılarının ortaya çıkmasına neden olurlar. Proteinlerin non-enzimatik glikozilasyonları, artmış serbest radikal hassasiyeti ile birleşince protein davranışlarında farklılıklar oluşur. Sonuçta kanın şekilli elemanlarının aglütinasyon ve agregasyonlarında artış sonucu mikrotromboz gelişimi olur.

2.2.3.3. Sorbitol yolu (polyol yolu)

Glukoz, aldoz redüktaz enzimi ile sorbitole dönüşür. Sorbitol ise sorbitol dehidrogenaz yardımıyla fruktoza dönüşür. Glukoz sorbitole dönüşürken nikotinamid adenin difosfat hidrojen (NADPH) kullanılır. Fazla miktarda glukoz alındığında NADPH fazla miktarda tüketilir ve aşırı sorbitol ortaya çıkar. NADPH'ın aşırı tüketimi ve sorbitol birikimi, sorbitol dehidrogenazı etkisizleştirerek işlemin ikinci kısmını bloke eder ve fruktoza dönüşümü engellenir. Bunun sonucunda sorbitol daha da artar ve kısır bir döngü ortaya çıkar. Sorbitol hücre içinden kolayca dışarı çıkamaz ve hücre içi konsantrasyonu giderek artar. Artan konsantrasyon hücre içine difüzyon ile su girişi ve elektrolit imbalansı ile sonuçlanır.

Retinal perisit ve Schwann hücrelerinde yüksek miktarda aldoz redüktaz bulunmasına binaen DR ve nöropatinin aldoz redüktaz aracılı hasardan kaynaklanabileceğini ileri sürmüşlerdir. ⁽⁵⁴⁾

Fakat bu hipotezle bariyer yıkımı ve kapiller tıkanıklık gibi spesifik vasküler anomaliler tam olarak açıklanamamıştır. Sorbinil, aldoz redüktaz inhibitörüdür ve “Sorbinil Retinopathy Trial” Çalışma grubu tarafından DR üzerine etkinliği

araştırılmıştır. ⁽⁵⁵⁾ Oral sorbinil ve plasebo kullanan tip 1 diyabetlilerde sorbinilin DR gelişimi ve progresyonunu önlemediği, sadece sorbinil alan grupta mikroanevrizma sayısının plasebo alan gruba göre hafifçe daha düşük olduğu bildirilmiştir. Sorbinil kullanan yaklaşık % 7 vakada ise hipersensitivite reaksiyonu gözlemlenmiştir.

2.2.3.4. Miyoinozitol metabolizmasının değişmesi:

Diyabetiklerde glukoz, miyoinozitolün hem tübüluslardan reabsorbsiyonu hem de hücre içine alınmasını sağlayan Na-K ATPaz enzim transport sistemini yarışmalı olarak inhibe eder. Buna bağlı olarak hücre içi miyoinozitol azalması sorbitol dehidrogenaz enzimini yavaşlatır ve poliol yoluna giren glukozdan fruktoz yerine sorbitol üretimi olur. Normalde sinir hücrelerindeki miyoinozitol konsantrasyonu plazmadakinin 90-100 katıdır ve diyabetik hastalarda bu oranın azaldığı tespit edilmiştir. ⁽⁵⁶⁾

2.2.3.5. Protein Kinaz C sistemi:

Serin-treonin protein kinaz ailesinin bir üyesidir. Hücrede uygun stimülustan sonra sitozolden plazma membranına geçerek aktive olur. Protein kinaz C (PKC), vasküler permeabilite, kontraktilite, hücresel proliferasyon, bazal membran sentezi, hormon ve sitokinlere cevabı düzenleyen bir izoenzimdir. Hiperglisemi endotel hücrelerinde PKC aktivitesini arttırarak hücrelerin albumine geçirgenliğinin artmasına, matriks proteinlerinin sentezinin ve vazodilatatör prostaglandinlerin artmasına neden olmaktadır. Sonuç olarak artmış PKC seviyesi vasküler hücre disfonksiyonlarına neden olmaktadır. ⁽⁵⁶⁻⁵⁹⁾

2.2.3.6. Hemodinamik anormallikler :

Yükselmiş hidrostatik basınç sonucu potansiyel zararlı etkiye sahip moleküllerin, immün komplekslerin ve proteinlerin damar duvarı ve bağ dokusu içine infiltrasyonlarında artış meydana gelir. Bu mekanizmanın BM kalınlaşmasında rol oynadığı düşünülmektedir. ⁽⁶⁰⁾

Sonuç olarak tüm bu biyokimyasal değişiklikler sonucunda; perisit kaybı, mikroanevrizma oluşumu, bazal membran (BM) kalınlaşması, kapiller yatakta fokal oklüzyonlar, vasküler geçirgenlikte artış ve kan-retina bariyerinde bozulma ile karakterize diyabetik mikroanjiopati tablosu meydana gelmektedir. ^(61,62)

2.2.4. Diyabetik Retinopatide Sınıflandırma

Günümüzde internasyonal olarak kabul görmüş sınıflama, ETDR Airle House klasifikasyonunun modifikasyonu ile oluşturduğu sınıflamadır. ⁽⁶³⁾ Bu sınıflama ve stereoskopik fundus fotoğraflarının evrenlenmesiyle gerçekleştirilir. Bu sınıflamaya göre DR iki ana gruba ayrılır;

1-Nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR)

2-Proliferatif diyabetik retinopati (PDR)

Bu sınıflama klinik DR evrelendirilmesi için altın standarttır. Evrelenen lezyonlar: mikroanevrizma, intraretinal hemoraji, venöz kalibrasyon değişiklikleri, intraretinal mikrovasküler anomaliler (İRMA), optik disk başındaki neovaskülerizasyon (NVD), başka yerlerdeki neovaskülerizasyon (NVE), fibröz proliferasyon, preretinal hemoraji, vitreus hemorajisi ve traksiyonel retina dekolmanıdır. (TRD)

Mikroanevrizma

Diyabetik retinopatide oftalmoskopik olarak ilk tespit edilen değişikliklerdir. Genelde maküla temporalinde küçük, yuvarlak noktalar şeklinde göze çarparlar. Retina kapiller tıkanma bölgelerinde, hidrostatik basınç artışı ve perisit hücre kaybı sonucu retina kapillerlerinden gelişir. Yüzeysel ve derin retina kapillerler sisteminde, hatta koroid dolaşımında bile ortaya çıkabilirler. İç nükleer tabakada 12-125 mikron çapında, düzgün kenarlı, merkezinde ışık refleksi bulunan yuvarlak kırmızı noktalardır. Zamanla tıkanma ve hyalinizasyon sonucu sarı renk

alırlar. Fundus floresein anjiografide (FFA) erken venöz evrede boyanırlar, kanla dolduklarında nokta hemorajiden (125 mikrondan büyük, düzensiz kenarlı, merkezinde ışık refleksi yok) ayırımı zordur.

Sert Eksuda

Kronik lokalize retinal ödem sonucu retinada oluşan lipid birikimleridir. Normal retina ile ödemli retina arasında lokalize sarımsı beyaz, keskin kenarlı küçük depozitler şeklinde izlenirler. Eksuda kimi zaman makulada dağınık yerleşim gösterirken kimi zaman sızdıran bir mikroanevrizma topluluğunun etrafını çevreler. (Sirsine eksudopati) Sert eksuda kendiliğinden veya lazer fotokoagülasyonla mikroanevrizmaların kapatılması sonucu rezorbe olur. Kronikleştiklerinde ise RPE fibröz displazisine ve fotoreseptör dejenerasyonuna yol açabilirler. Anjiografide koroid floresansını maskelediklerinden hipofloresans gözüktürler.

Atılmış Pamuk Görünümlü Eksuda

Prekapiller arteriyollerdeki tıkanma sonucu meydana gelen sinir lifi infarktlarıdır. Oluşan iskemi sonucu sinir liflerinde şişme oluşur. Sinir lifi trasesine uygun dizilimli, yüzeyden kabarık, sınırları silik, beyaz sarı lezyonlar olarak izlenirler. Anjiografide blokaja bağlı olarak hipofloresans olarak görülürken, sıklıkla kapiller nonperfüzyon alanı bitişiğinde bulunurlar. Görme alanında ise yerel skotoma yol açarlar.

Venöz Boncuklanma

Ven duvarında incelmeye birlikte görülen fokal venöz dilatasyon alanlarıdır. Yavaş hareket eden retina dolaşımının önemli bir bulgusudur. Bu değişiklikler, kapiller nonperfüzyon ve retina iskemisiyle bağlantılıdır ve PDR riskini 4 kat artırır.

İntraretinal Mikrovasküler Anomaliler (İRMA)

Kapiller iskemik bölgede yumuşak eksüdaya komşu, retina içi genişlemiş damarlardır. Spesifik olarak hastalıklı arteriyol ve

venüller arasındaki , içi kanla dolu, kıvrımlı ve telanjiektazik kanallardır. Proliferatif evreye geçiş için önemli bir bulgudur. Anjiografide sızıntı görülmez, kapiller hipoperfüzyon sıklıkla İRMA'yı çevreler.

ETDRS çok sayıda retina kanama, venöz boncuklanma, yaygın kapiller nonperfüzyon ve FFA'da yaygın kaçağın PDR gelişimi için anlamlı risk faktörü olduğunu saptamışken; atılmış pamuk görünümlü eksudayı ise risk faktörü olarak tespit etmemiştir ⁽⁶⁴⁾.

Maküla Ödemi

Nonproliferatif diyabetik retinopatide görme kaybının en sık nedeni iken, tüm DR'lilerde vitreus hemorajisi ile birlikte en sık görme kaybı nedenidir. ^(65,66) İç kan-retina bariyerinin fonksiyonel bozukluğu sonucu meydana gelir.

Mikroanevrizmalardan, kapillerlerden ve İRMA'dan sızan serum lipoproteinleri ve diğer plazma elamanları ekstrasellüler boşluklarda birikirler. Floresein sızması görülse de, maküla ödemi tanısı için biyomikroskopik olarak retina kalınlaşmasının izlenmesi gerekir. Yapılan çalışmalar, retinal kalınlaşmanın iskemik miktarından çok kan-retina bariyerinin yıkım düzeyi ve hücreler arası sıvı miktarı ile doğru orantılı geliştiğini göstermiştir. Maküla ödemi fokal, diffüz veya mikst tipte olabilir ^(67,68).

Neovaskülarizasyon

Proliferatif diyabetik retinopatinin başlıca belirticidir. Çoğunlukla iskemik retina alanlarının kenarındaki büyük venüllerden gelişir. Neovaskülarizasyon retina ile İLM arasında ilerler ve zamanla onu da delerek vitreus boşluğuna ulaşır. Retina yüzeyinde özellikle üst ve alt temporal arkadlar boyunca ve optik disk üzerinde yerleşir. Retina kapillerlerinin tıkanıklığına bağlı olarak iç retina katlarının iskemisi sonucunda gelişir. Optik sinir başı üzerinde İLM'nin bulunmayışı diskteki neovaskülarizasyona eğilimi açıklamaktadır. Retinal hipoksi, endotel hücre proliferasyonunu stimüle eden faktörler ve vitreus kontraksiyonu neovaskülarizasyonunu stimüle ederler.

Hemoraji

Diyabetik retinopatinin erken evrelerinde retinal hemorajiler izlenebildiği gibi ileri evrelerde subhyaloid ve intravitreal hemorajilere de rastlanabilmektedir.

a. Retinal hemorajiler

Histolojik olarak hemorajinin lokalizasyonuna göre üçe ayrılmaktadır;

1.Retinal sinir lifi tabakası hemorajileri

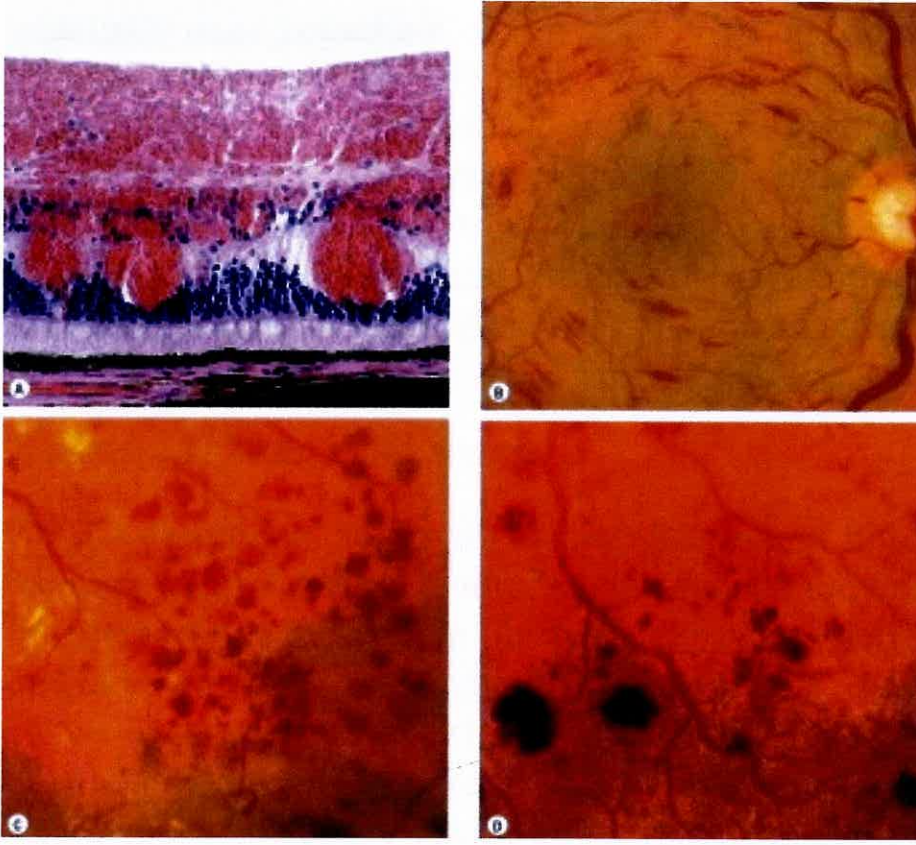
Retinal yüzeyel arteriyollerden köken alır, sinir lifi tabakasının yapısından dolayı alev şeklindedir (Resim 3-b).

2. İntraretinal hemorajiler

Venöz kapiller sonlanmalarından köken alır, retinanın orta tabakalarında lokalizedir. Kırmızı nokta ya da leke şeklinde görülür (Resim 3-c).

3. Derin koyu yuvarlak hemorajiler

Hemorajik retinal infarkt alanlarını temsil eder ve retinanın orta tabakalarında yerleşim gösterir (Resim 3-d) Yaygın bulunması retinal neovaskülarizasyon gelişeceğine dair önemli bir işarettir.



Resim 3: Retinal hemorajiler. (A) Retinal histolojik kesitte, retina sinir lifi ve ganglion hücre tabakasında diffüz; dış retinal katlarda ise globüler şekilde hemoraji görülmektedir. (B) Retina sinir lifi tabakası hemorajileri (C) Derin yerleşimli nokta ya da leke şekilli (dot-blot) hemorajiler (D) Derin yerleşimli koyu renkli hemorajiler.

b. Subhyaloid hemoraji

Diyabetik retinopatinin ileri dönemlerinde iskemiye cevap olarak neovaskülarizasyon odakları meydana gelmektedir. Bu zayıf damarlar üstündeki vitreus traksiyonu kanamalarına yol açar. Bu kan, retina ve decole arka hyaloid arasından akarak, retina önü veya subhyaloid kanama şeklini alır ve yarım ay şeklinde görülür.

c. Vitreus içi hemoraji

Mekanizma subhyaloid hemorajide anlatıldığı gibidir. Buna ek olarak arka hyaloid veya iç limitan membranın yırtılması ile kan vitreus içine girer. Vitreus hemorajilerinin resorpsiyonu

genellikle daha yoğun bir kanam sebebiyle oluştuğundan preretinal hemorajilere göre daha uzun sürer. Bazı gözlerde hemoraji arka vitre yüzeyinde kompakt bir yapı oluşturabilir (Ochre membran). Ağır fiziksel egzersiz, yorgunluk, hipoglisemi, direkt oküler travma gibi durumlarda vitreus hemorajileri provoke olabilir. Yoğun vitreus hemorajilerinde ultrason yardımıyla olası retina dekolman birlikteliğı incelenmelidir.

Traksiyonel Retina Dekolmanı

Geniş vitreoretinal adhezyon alanları üzerindeki fibrovasküler membranların ilerleyici kontraksiyonu sonucu meydana gelir. Proliferasyonun artmasıyla fibrovasküler kompleks diskten, özellikle temporal yöne doğru arkadlar boyunca ilerler; diski, üst ve alt arkadları birleştirir. Eğer bu fibrovasküler kitle büzülürse ve en gergin vitreoretinal yapışıklıklar disk üstünde ise maküla diske doğru çekilir ve maküla dekolmanı gelişir. Birlikte vitreus jelinin de büzülmesi, arka vitreus dekolmanda ilerlemeyle birlikte traksiyonel retina dekolmanına yol açar. Bu dekolman en sık maküla dışı bölgelerde görülür.

2.2.4.1 Nonproliferatif Diyabetik Retinopati

Retina damar geçirgenliğı değışimlerine ve iskemi yapan retina damar tıkanmalarına bağılı bulgular izlenir.

a. Çok hafif NPDR

Sadece mikroanevrizmalar.

b. Hafif NPDR

Mikroanevrizma (MA), yüzeyel retina kanamaları ve sert eksüda.

c. Orta NPDR

Hafif NPDR bulgularına yumuşak eksüdalar ve/veya hafif İRMA ve venöz boncuklanma eklenir.

d. Şiddetli NPDR

Aşağıdakilerden herhangi biri;

4 kadranda şiddetli intraretinal kanama ($\geq$ Standart foto 2A)

En az 2 kadranda belirgin venöz boncuklanma

En az 1 kadranda belirgin İRMA ($\geq$ Standart foto 8A)

e. Çok şiddetli NPDR

Şiddetli NPDR bulgularından ikisi veya daha fazlası

2.2.4.2. Proliferatif diyabetik retinopati (PDR)

Optik diskte (NVD) veya retinanın başka herhangi bir yerinde (NVE) neovaskülarizasyon, preretinal veya vitreus içi hemoraji, fibröz doku proliferasyonu PDR'nin komponentleridir.

Proliferasyonun başlaması için, retinanın dörtte birinden fazlasının perfüzyon dışı kalması gerekmektedir. Retinal hipoksiye sekonder çeşitli anjiojenik büyüme faktörleri salgınır. Bunlar içinde en önemlisi vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), diğeri ise plasental büyüme faktörüdür. Pigment epiteli kaynaklı faktör, endostatin, platelet faktör 4 ve anjiostatin ise antianjiojenik faktörlerdir. Patolojik durumlarda VEGF ile antianjiojenik faktörler arasındaki dengenin VEGF lehine bozulduğu düşünülmüştür ⁽⁶⁹⁾.

a. Erken PDR

Neovaskülarizasyon mevcuttur. Yüksek riskli PDR'de tanımlanan tablo oluşmamıştır.

b. Yüksek riskli PDR

Aşağıdakilerden herhangi biri;

NVD $\geq$ standart foto 10A

NVD < standart foto 10A, eşlik eden vitre içi veya preretinal hemoraji

NVE $\geq$ 1/2 optik disk çapı, eşlik eden vitre içi veya preretinal

hemoraji

c. İleri PDR

Belirgin vitre içi hemoraji, makülayı tutan traksiyonel retina dekolmanı ve ftizis.

d. İnvolüsyonel PDR

Total vitreus dekolmanı sonrasında neovaskülarizasyonda gerileme, retina damar çaplarında azalma, ağır retina iskemisi ve düşük görme.

2.3. DİYABETİK MAKÜLOPATİ

Retina kapillerlerinin hücresel elemanları endotelial hücreler ve perisitler tarafından oluşturulur. Endotelial hücreler arasındaki sıkı bağlantılar iç kan-retina bariyerini oluştururlar. Perisitler kapillerlerin etrafını sararlar ve damar duvarının desteğini sağlayan hücrelerdir. Diyabetik hastalarda bu perisit hücrelerdeki dejenerasyon ve fonksiyon kaybı sonucu damar duvarında zayıflıklar oluşur ^(67,68) ve buralardan mikroanevrizmalar gelişir. ^(69,70) Kapiller duvarda endotel proliferasyonu ve bazal membran kalınlaşmasıyla kapiller lümen eritrosit agregasyonu ve trombüs ile tıkanır. ^(67,68,71) Bu tıkanıklık neticesinde kompensatuar dilatasyon ve kan akım artışı gelişir. Kan-retina bariyeri yıkımı ile dilate kapillerlerden yoğun biçimde mukopolisakkarid ve lipoproteinaz materyel damar dışına çıkar. ^(67,68,72) Kan-retina bariyeri yıkımı çoğunlukla endotel hücreleri arasındaki bağlantıların yıkımı sonucu olur. ^(5,73) Ayrıca Tso ve arkadaşları, retina pigment epitelinden de sızıntı olabileceğini göstermişlerdir. ⁽⁷⁴⁾

Perisit kaybı ile başlayan bu mikroanjiopatinin mekanizması tam olarak bilinmese de aldoz redüktaz sistemi üzerinde durulmaktadır. Ödem başlangıçta dış pleksiform ve iç nükleer tabakada lokalizedir. Daha sonra iç pleksiform ve sinir lifleri

tabakasına lokalize olur.

Ödemin maküler bölgeyi seçmesinin nedeni, muhtemelen perifoveal kapillerlerden sızan sıvının toplanmasına izin veren Henle tabakasının gevşek bağlanmış iç lifleridir. Katkıda bulunan diğer bir faktör ise foveal bölgede Müller hücrelerinin olmayışıdır.

Diyabetik makülopati (foveal ödem, eksuda, iskemi) diyabetik hastalarda, özellikle tip 2 diyabetiklerde görme azlığının en önemli sebebidir. Tüm diyabetik hastaların %10'unda maküla ödemi vardır ve bu olguların %40'ında santral maküla tutulur.

^(5,66) Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda; diyabetik maküla ödeminin insidans ve prevelansının diyabetin tipi (Tip1 veya Tip2), tedavi şekli (insülin, oral hipoglisemik ajan veya diyet) ve hastalığın ortalama süresine göre anlamlı farklılıklar gösterdiği bildirilmiştir. ⁽⁷⁵⁾ Genelde yaşam boyunca görmeyi tehdit eden retinal komplikasyon (maküler ödem veya PDR) geliştirme riski Tip 1 diyabette %50 ve Tip2 diyabette %33'tür.

⁽⁷⁶⁾ Gelişmiş toplumlarda diyabetin görülme sıklığının artması ve modern tedavi yöntemleri ile diabetlilerin yaşam süresinin uzaması; DR ve buna bağlı maküla ödemi görülme sıklığını arttırmıştır. ⁽⁶⁷⁾ Maküla ödemi erişkin başlangıçlı diyabetlilerde daha siktir. Erişkin başlangıçlı insülin bağımlı diyabette makülopati görülme olasılığı en yüksek olup, tanı esnasında maküla ödemi %5 oranında görülür. İnsülin bağımlı olmayan diyabette maküla ödemi riski biraz daha düşüktür. Maküla ödeminin diyabetin süresi ile kuvvetli bir şekilde ilişkisi olduğu bilinmektedir. Otuz yaşından önce diyabet tanısı konmuş ise; 5 yılda maküler ödem insidansı % 0 iken, 20 yıl veya daha fazla sürede %29'dur. Eğer diyabet tanısı 30 yaşından sonra konmuş ise ise bu oranlar sırası ile %3 ve %8'dir. ⁽⁷⁷⁾

Diyabetik maküla ödeminin üç klinik belirtisi vardır:

- 1) Retina kalınlaşması
- 2) Sert eksuda birikintileri

3) Floresein sızıntıları

Maküla merkezinden itibaren bir disk çapı uzaklıktaki bir alanda yerleşmiş bulunan herhangi bir retina kalınlaşması ya da sert eksuda oluşumu, tek başına diyabetik maküla ödemi belirtisi sayılır. Ancak anjiografide saptanan her floresein sızıntısı, tek başına maküla ödemi bulgusu olarak kabul edilemez. Floresein sızıntıları, retina kalınlaşması ya da sert eksuda oluşumlarına eşlik ettiği takdirde maküla ödeminin klinik bir belirtisi olabilir.

Histopatolojik olarak 2 formda gelişir:

1- İç ya da dış kan-retina bariyerinin yıkılması sonucu retina katlarında sıvı birikimi.

2- Yaygın iskemi sonucunda:

a) Geriye kalan kapillerin dilatasyonu ve permeabilite bozukluğu

b) İskemi sonucu ortaya çıkan maddelerin yol açtığı retina ödemi.

2.3.1. Diyabetik Maküla Ödemi Tipleri

2.3.1.1. Fokal maküla ödemi

Primer olarak mikroanevrizmalar, dilate retinal kapillerler ve nadiren intraretinal mikrovasküler anomalilerden kaynaklanan sızıntının neden olduğu lokal retinal kalınlaşma alanlarıdır. ⁽⁷⁸⁾

Maküla merkezinden bir disk çapı mesafede yer alan herhangi bir retina kalınlaşması ya da sert eksüda oluşumları fokal maküla ödemidir. Sıklıkla ödemi sert eksuda kümeleri çevreler. Sert eksudaların halka şeklinde mikroanevrizmaların etrafında birikmesine sirsine retinopati denir. Sirsine sert eksudaların ortasında mikroanevrizma kümeleri görülürken ve bunların anormal permeabiliteleri FFA ile gösterilir. ⁽⁷⁹⁾ Nadiren maküla altında subretinal eksuda tarafından stimüle edilen retina

pigment epitelinin fibröz metaplazisi nedeniyle oluşan fibröz plak gelişimi görülebilir, bu olgularda kalıcı fotoreseptör hasarı gelişir ve prognoz en kötüdür. Sert eksuda birikimi hiperlipidemi gibi sistemik patolojilerle yakından ilişkilidir. ^(44,80) Ayrıca kalınlaşmış arka hyaloid, kapiller yapılarda çekinti sonucu damar geçirgenliğini bozup fokal ödemin artmasına yol açmaktadır.

Fokal maküla ödemi klinik olarak anlamsız, yani görmeyi tehdit etmeyen ve KAMÖ, yani görmeyi tehdit eden maküla ödemi olarak ikiye ayrılır. Diyabetik retinopati erken tedavi çalışma grubuna (ETDRS) göre KAMÖ aşağıdaki kriterlerden biri ile tanımlanmıştır: ⁽⁸¹⁾

1. Maküla merkezinin 500µ içerisinde veya kenarında retina kalınlaşması
2. Maküla merkezinin 500µ içerisinde veya kenarında sert eksüdalar ve komşu retina kalınlaşması
3. Herhangi bir kısmı maküla merkezine bir disk mesafesi uzaklıkta olan, en az bir disk çapı ya da daha büyük retinal kalınlaşma

Klinik anlamlı maküla ödemi tamamen oftalmoskopik bir tanıdır. Görüldüğü gibi üç kriterde de maküla ödeminin en tipik bulgusu olan retina kalınlaşması esas alınmıştır. ^(82,83,84)

Anjiografi retinal kapiller sızıntı ile kendini belli eden kan retina bariyeri bozukluğunun gösterilmesinde faydalıdır. Sızıntıya bağlı geç dönemde fokal hiperfloresans ve lipid birikintilerine bağlı hipofloresans plakları görülür. Bununla birlikte maküla ödeminin varlığını değerlendirmek için FFA kullanılmamalıdır. Ancak KAMÖ tanısı konulduktan sonra FFA, geniş santral iskeminin varlığını saptamak için faydalıdır. Ayrıca FFA ile tedavi edilebilir lezyonların, foveal avasküler zonun ve maküler perfüzyonun durumunun tespiti yapılabilir. ⁽⁸⁵⁾ Belirgin perifoveal nonperfüzyon mevcudiyetinde yapılan maküler fotokoagülasyonu takiben, kalıcı bir görme keskinliği azalması olasılığı yüksektir.

2.3.1.2. Diffüz maküla ödemi

Foveal avasküler zonun içine alan iki veya daha fazla disk çapındaki retinal kalınlaşmalara diffüz maküla ödemi denir ve şiddetli mikrovaskülopatinin sonucudur. Diffüz maküler ödemde arka kutuptaki dilate kapillerlerden jeneralize bir sızıntı söz konusudur. Komşu kapiller yatağın tıkanması doku hipoksisine yol açar, hipoksi sonucu ise kalan perfüze kapillerlerde kompensatuar dilatasyon, retinal kan akımında artış ve kapiller perfüzyon basıncı artışı olur. Bu iç kan-retina bariyerindeki jeneralize parçalanmayı gösteren bir delildir. ⁽⁶⁵⁾

Dış kan-retina bariyerinin bozukluğu, yani RPE anormallikleri de bu olaya katkıda bulunabilir. Ayrıca maküla önündeki arka hyaloidin kalınlaşması ve makülaya traksiyon yapması diffüz ödem oluşumuna ya da ilerlemesine katkıda bulunabilir. ⁽⁸⁶⁻⁸⁸⁾

En belirgin semptom görme keskinliğinde azalmadır. Görme 10/10 ile parmak sayma seviyeleri arasında bulunabilir. Görme keskinliğindeki azalma ödemin süresi ile yakından ilişkili iken, ödemin şiddeti ile görme keskinliği arasında her zaman bir paralellik bulunmayabilir.

Ayrıca psikomotor testlerde mavi-sarı renk algılama defekti mevcuttur, karanlık adaptasyonu uzamıştır, mikropsi yada metamorfopsi yakınmaları bulunabilir. ^(89,90)

Klinik muayenede yaygın ödemden dolayı fovea merkezini lokalize etmek mümkün değildir. Diffüz maküla ödemli gözlerde sert eksüdalar ya hiç yoktur ya da çok azdır. Spontan olarak ödemin düzeldiği hastalarda da eksüdatif kalıntılar oluşmamaktadır.

Bu bulgu iç kan-retina bariyerinin diffüz şekilde yıkıldığı hallerde su gibi küçük moleküllerin retinaya sızmalarına karşın, lipoproteinler gibi büyük moleküllerin retinaya sızamadıklarını gösterir. Fokal ödemin tersine anjiyografide geç fazlarda florese in göllenmesi şeklinde görülen kistoid boşluklarda sık görülür. Bazı hastalarda kistoid ödem görülebilir.

Diffüz maküler ödemin diğer bir özelliği bilateral ve simetrik olmaya eğilim göstermesidir. Ayrıca tedavi etmeden izlenen iki gözde de aynı zamanda kaybolup aynı zamanda ve simetrik olarak yeniden ödem gelişebilir. Kardiovasküler hastalıklar, nefropati, ciddi hipertansiyon veya preeklampsi gibi sistemik hastalıklardan da olumsuz etkilenmektedir. ^(91,92)

2.3.1.3. İskemik maküla ödemi

İskemik makülopati, foveal avasküler zonda (FAZ) genişleme (FAZ çapının 1000 um'nin üzerinde olması) ve düzensizliklerle karakterizedir. Bu durum perifoveal alandaki kapillerin tıkanması sonucunda gelişen bir perfüzyon anomalisidir. İskemik alana komşu mikroanevrizma ve dilate kapiller segmentlerden sızıntılar da bu tabloya eklenirse 'İskemik Diyabetik Maküler Ödem' adını alır. Bulgular değişkendir ve ciddi görme keskinliği kaybına rağmen maküla nispeten normal görünebilir. Bu nedenle tanı için FFA gereklidir. ⁽⁹³⁾

Klinik muayenede iskemik retinada veya ona komşu alanda derin retina hemorajileri ve atılmış pamuk görünümlü eksüdalar görülebilir. Anjiyografide erken dönemde iskemik alanları farketmek mümkündür. İskemik alanlar makülada veya çoğu kez temporal tarafta olup genişleme eğilimindedir. Çok sayıda iskemik alanın bulunması tipiktir. Fakat bu alanlar klinik semptom oluşturacak kadar çok değildir.

2.3.1.4. Mikst tip maküla ödemi

Diffüz maküler ödem ve iskeminin bir arada bulunuşuyla karakterizedir.

2.3.2. Diyabetik Maküla Ödeminde Tanı Yöntemleri

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

2.3.2.1. Oftalmoskopi

Maküla ödemi tanısında önemli olan makülanın stereoskopik olarak değerlendirilmesidir. Direkt oftalmoskopi yüksek büyütme bir görüntü sağlamasına rağmen stereoskopik görüntü elde edilemediğinden en ideal yöntem biomikroskopik indirekt oftalmoskopidir. Biomikroskopik indirekt oftalmoskopi fundus kontakt lensleri ile (Goldman, Hruby Lensi) veya 60 D, 78 D, 90 D asferik lenslerle yapılabilir. Bu muayanede maküla ödeme ilişkin elde edilecek temel bulgu retina kalınlaşmasıdır. Retina ödem geliştikçe gri beyaz bir görünüm alır. ⁽⁹⁴⁾ KMÖ tanısı tamamıyla oftalmoskopi ile konan bir tanıdır. Retinanın FFA görüntüsünün bu tanıda yeri yoktur. Ancak tanı konulduktan sonra FFA, geniş santral iskeminin varlığını ekarte etmek amacı ile kullanılır. KAMÖ tanısında görme keskinliği de bir kriter değildir. Görme keskinliği tam olsa bile KAMÖ tanısı konulabilir. ⁽⁹⁵⁾

2.3.2.2. Fundus floresein anjiyografi

Floresein anjiyografi vasküler sızıntı alanlarını saptamakta kullanılan kalitatif ve fonksiyonel bir görüntüleme sistemidir. Diyabetik maküla ödeminde floresein anjiyografi; fokal, diffüz ve diffüz kistoid floresein sızıntısı, kapiller kayıplar, kapiller dilatasyonlar, iskemi gibi patolojiler hakkında bilgi verir. ⁽⁹⁶⁾

Anjiyografide saptanan sızıntı tek başına ödem bulgusu değildir. Ancak retinal kalınlaşmaya eşlik ettikleri takdirde anlamlıdır. Bu nedenle FFA tek başına yeterli değildir ve kontakt lens muayenesi eşliğinde değerlendirme yapılmalıdır. Bunun yanı sıra FFA maküla ödemi tiplerinin tanısında tek ve en önemli muayene aracıdır. Özellikle maküler iskemi ve buna bağlı olarak gelişen iskemik ödem diğer maküla ödemlerinden ayırmaya yardımcı olur. ⁽⁹⁷⁾

2.3.2.3. Optik koherens tomografi

Optik koherens tomografi (OKT) retinal kalınlaşmayı objektif ve duyarlı bir şekilde ortaya koyan yeni geliştirilmiş bir tekniktir. Retinanın iki boyutlu görüntülerini oluşturarak 10

µm'lık yüksek çözünürlüklü çapraz kesitlerinin alır ve kalınlık ölçümleri ile niceliksel olarak değerlendirme yapar. Maküla ödemi tanısı, takibi ve uygulanan tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde son derece başarılıdır. ⁽⁹⁸⁾ Otani ve ark. DMÖ' de sünger benzeri retina şişkinliği, kistoid maküla ödemi, seröz retina dekolmanı gibi OKT paternleri tanımlamışlardır. ⁽⁹⁹⁾

2.3.2.4. Retina kalınlık analizörü

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

2.3.2.5. Fundus fotoğraflama

Renkli fundus fotoğraflaması için stereoskopik veya non-stereoskopik 20-35-50 derecelik kameralar kullanılmaktadır. Hasalığın ilerleyişinin takibi ve tedavinin etkinliğini değerlendirmek için gereklidir. ⁽¹⁰⁰⁾

2.3.3. Diyabetik Maküla Ödeminde Tedavi

2.3.3.1. Sistemik tedavi

a. Glisemik kontrol

Metabolik yolun sıkı kontrolü, diyabetin tüm organ hasarı ve komplikasyonlarının (diyabetik retinopati ve diyabetik maküler ödem) önlenmesinde mutlak gereklidir. WESDR çalışma grubu, HbA_{1c} seviyesi ile maküler ödem arasında güçlü bağlantı olduğunu göstermişlerdir. ⁽¹⁰¹⁾ DCCT çalışma grubu, Tip1 diyabetli hastalarda yoğun insülin tedavisi uygulanan grupla konvansiyonel tedavi gören grubu karşılaştırmış ve yoğun insülin tedavisi gören grupta diyabetik maküler ödem geliştirme riskinin %26 azaldığını göstermişlerdir. O nedenle sıkı glisemik kontrol tüm diyabetik hastalara önerilmektedir. Ama sıkı glisemik kontrol ile de hipoglisemik komplikasyon riskinde artış vardır. ⁽¹⁰²⁾ Amerikan Diyabet Cemiyeti hedef HbA_{1c} düzeyini

%7 olarak önermektedir. ⁽³⁷⁾ Diyabetik maküler ödem gelişimi için risk faktörü olan yüksek HbA 1c seviyesi, fokal lazer tedavisine yetersiz cevapla da ilişkili bulunmuştur. ⁽¹⁰¹⁾

b. Kan basıncı kontrolü

Diyabetik retinopatinin progresyonu ve DMÖ insidansındaki artışın, yüksek diastolik basınçla ilgili olduğu bilinmektedir. Diyastolik kan basıncı yüksekliği, özellikle tip II diyabetli hastalarda, diffüz maküla ödemi gelişimini hızlandıran, şiddetini arttıran ve tedavi sonrası prognoz olumsuz etkileyen çok önemli bir etmendir. UKPDS Tip 2 diyabetlilerde sıkı kan basıncı kontrolü ile görme keskinliğinde 3 sıra ve daha fazla kaybın (çoğunlukla maküler ödem kaynaklı) %47 azaldığını bildirmişlerdir. ⁽¹⁰³⁾

c. Dislipidemi kontrolü

Total kolesterol ve LDL seviyelerindeki artışın çok sayıdaki sert eksüda ve bununla birlikte görülen maküler ödemle ilişkili olduğu gösterilmiştir. ETDRS'ye göre serum lipid seviyesi ile artmış sert eksüda gelişim riski ve azalmış görme keskinliği açısından pozitif bir ilişki vardır. ^(43,44) DCCT, Tip 1 diyabetlilerde klinik anlamlı diyabetik maküla ödemi gelişiminde hiperlipideminin etkisini göstermiştir. Ancak lipid düşürücü ilaçların maküler ödem gelişimini veya görme kaybını önlemedeki etkisini gösteren şimdiye kadar çok az kanıt vardır.

d. Böbrek disfonksiyonu ve aneminin tedavisi

Diyabetik nefropati veya anemik diyabetlilerde uygun tedavi sonrası diyabetik maküla ödeminin düzeldiğini gösteren çalışmalar bildirilmiştir. ⁽¹⁰⁴⁾

e. Sistemik farmakoterapi

Protein kinaz c- β inhibitörleri

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) üretimini aktive eden kaskadın kritik bir üyesi olan PKC'nin inhibisyonu ile retinal neovaskülarizasyonun suprese edilebileceği hayvan

deneyleri ile gösterilmiştir. ⁽¹⁰⁵⁾ Ruboksitaurin; PKC beta selektif inhibitörüdür, yapılan faz 1 klinik çalışmalarda diyabete bağlı retinal kan akımı bozukluklarında düzelme saptanmıştır. ⁽¹⁰⁶⁾

Diyabetik retinopatisi olmayan veya minimal NPDR'si olan Tip1 ve Tip 2 diyabetlilerde retinal hemodinamik bozukluklarda iyileşme diyabetik maküla ödemi olanlarda ise vitreus fluorometrisi ile vasküler geçirgenlikte azalma saptanmıştır. ⁽¹⁰⁷⁾ Orta derecede veya çok ciddi NPDR'si olanlarda ise diyabetik retinopati progresyonunu önlemese de görme kaybını riskini azalttığı gözlemlenmiştir. ⁽¹⁵⁾

Aldoz redüktaz ve ileri glikolizasyon ürün inhibitörleri:

Aldoz redüktaz inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda mikroanevrizma sayısında, floresein kaçağında ve nonperfüze kapillerler sayısında azalma saptanmasına karşın; diyabetik retinopatinin progresyonu üzerine anlamlı bir etkileri tespit edilmemiştir. ^(55,108) Diyabetin hayvan modellerinde aminoguanidin ile AGE inhibisyonunun perisit kaybı ve mikroanevrizma oluşumunu engellediği gösterilmiştir. ⁽⁵³⁾

Antiplateletler

Antiplatelet ajanlar, adenozin difosfat (ADP) tarafından uyarılan platelet agregasyonunu inhibe ederler. Bundan yola çıkılarak ETDRS tarafından yapılan çalışma sonucunda günlük 650 mg oral asetilsalisilik asit alımının; retinopati progresyonu, görme keskinliği ve vitreus hemorajisi insidansı üzerine etkisinin olmadığı ancak geçici iskemik atak öyküsü olan hastalarda inme insidansını azalttığı açıklanmıştır. ⁽¹⁰⁹⁾

Antioksidanlar

Hiperglisemiye takiben çeşitli mekanizmalarla artmış serbest radikal oluşumu görülür. Serbest oksijen radikallerinin diyabet hastalarındaki mikrovasküler hasar gelişiminde anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Bu yüzden serbest radikal oluşumunun azaltılması, diyabetik retinopati ve diyabetik

maküler ödem gibi diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar üzerine yararlı etkileri olacaktır. Bursell ve arkadaşları Tip 1 diyabeti olan hastalarda yüksek doz E vitamini ve lipoik asit kullanımı ile retinal kan akımı ve renal fonksiyonlarda anlamlı iyileşme bildirmişlerdir. ⁽¹¹⁰⁾ İn vitro ve hayvan çalışmalarında vasküler permeabilite ve eritrosit membran özellikleri üzerine olumlu etkileri bildirilmiştir. Ancak diyabetik retinopati gelişmesi veya ilerlemesini önlemeye yönelik insan çalışmalarında , antioksidanlarla henüz başarı sağlanamamıştır. ⁽¹¹¹⁾

2.3.3.2. Lokal tedavi

a. Lokal farmakoterapi

VEGF (Vasküler endotelyal büyüme faktörü) İnhibitörleri

Vasküler endotelyal büyüme faktörü, retina pigment epitelyum hücreleri, gangliyon hücreleri, retinal vasküler endotel hücreleri, perisitler ve glial hücreler tarafından salgılanan ve in vitro angiogenezi sağlayan önemli bir faktördür. Angiogenezin birçok basamağını (endotel proliferasyonu, devamı ve migrasyonu) ve vasküler permeabiliteyi etkilemektedir. A, B, C, D, E olarak 5 alt tipi bulunmaktadır. VEGF-A alt tipler içindeki en potent olanıdır ve kendi içinde 121, 145, 165, 183, 189, 206 şeklinde alt gruplara ayrılır. ^(112,113)

VEGF-165 oküler neovasküler hastalıklarda ve diyabetik retinopati patogenezinde predominant form olup, 45 kDa homodimerik bir glikoproteindir. Yapılan çalışmalarda deneysel diyabette ve diyabetik retinopatili gözlerde vitreus ve hüümör aközde VEGF-165 yüksek olarak bulunmuştur. ⁽¹¹⁴⁾ Funatsu ve arkadaşları diyabetik maküla ödemli hastalarda vitreusda artmış VEGF seviyesini bulmuşlardır. ⁽¹¹⁵⁾

Pegaptanib sodyum

VEGF-165'e yüksek afinite ile bağlanan bir aptamerdir. ⁽¹¹⁶⁾ Aptamerler; spesifik bir şekilde kıvrılmış olan ve ekstrasellüler hedeflere çok yüksek afinite ile bağlanan, antikör şeklinde

hareket eden kimyasal olarak sentezlenmiş oligonükleotidlerdir. Onsekiz yaş ve üstü tip 1 veya tip 2 diyabetli hastalarda yapılan faz 2 çalışmada 0,3 mg, 1 mg, 3 mg dozlarında pegaptanib uygulanan hastalar 36 ay takip edilmişler. En düşük etkili doz 0,3 mg olup; görme keskinliğinde artış, santral retina kalınlığında azalma, retinal neovaskülarizasyonda belirgin gerileme sağladığı görülmüştür. Sadece bir vakada kültür negatif endoftalmi görülürken; katarakt gelişimi yada progresyonu, göz içi basıncı artışı ve ciddi sistemik olay görülmemiştir. ⁽¹⁶⁾

Ranibizumab

Farmakodinamik profil:

Rekombinant, humanize anti-VEGF antikorudur ve tüm VEGF izoformlarını inaktive eder. Vitreus yarıömrü 3,2 gün olup molekül ağırlığının düşük (48 kD) olması sebebiyle retina katlarına geçebilmektedir. İn vitro çalışmalarda VEGF tarafından uyarılan HUVEC (Human Umbilical Vein Endothelial Cell) proliferasyonun inhibisyonunda, ranibizumab bevacizumab'dan 5-20 kat daha potent bulunmuştur. ⁽¹¹⁷⁾

Farmakokinetik profil:

Yapılan çalışmalar, ranibizumabın intravitreal uygulanmasından sonra sistemik etkilerinin minimal düzeyde olduğunu göstermektedir; ⁽¹¹⁸⁾ 0.3 mg ve 0.5 mg'lık intravitreal ranibizumab enjeksiyonlarından sonra vitreal ilaç konsantrasyonunun plazmadakinin sırasıyla 90.000 ve 140.000 katı olduğu tahmin edilmektedir. ⁽¹¹⁹⁾ Neovasküler senil maküla dejenerasyonlu bir hasta grubunda yapılan çalışma sonucunda, 0.5 mg intravitreal ranibizumab enjeksiyonundan sonra ilacın vitreus eliminasyon yarı ömrünün yaklaşık 9 gün olduğu saptanmıştır. ⁽¹²⁰⁾

Terapötik etki:

Literatürde diyabetik maküler ödem tedavisinde intravitreal ranibizumab uygulaması ile sham uygulamasını (faz II RESOLVE ^(21,121) ve faz III RIDE ⁽¹²²⁻¹²⁵⁾ ve RISE ⁽¹²³⁻¹²⁶⁾ ve

fokal/grid lazer uygulamasını (faz II READ-2 ^(127,128) ve faz III RESTORE ^(10,129) karşılaştıran çalışmalar mevcuttur. Sonuçta intravitreal 0.3 ve 0.5 mg ranibizumab (3 ay ard arda sonra gerektiğinde) enjeksiyonu, hem görme keskinliği artış hem de santral maküla kalınlığındaki azalma açısından sham'e üstün bulunmuştur.

Ranibizumabın fokal/grid lazer tedavisi ile karşılaştırıldığı READ-2 ⁽¹³⁰⁾ çalışması DMÖ'e bağlı görme keskinliği kaybını iyileştirmede ranibizumab lazere üstün bulunmuştur. Altıncı ayda 'ranibizumab+lazer' grubunda, tek başına lazer grubuna göre; görme keskinliğinde 10 harf ve daha fazla artış olan (sırasıyla %46 ve %5, p=0.007) ⁽¹²⁸⁾ ve 15 harf ve daha fazla artış olan (sırasıyla %21 ve %0 p=0.002) hasta yüzdesi belirgin olarak yüksekti. Başlangıca göre 6. ayda santral maküla kalınlığındaki düşüş incelendiğinde; ranibizumab, lazer ve 'ranibizumab+lazer' gruplarında sırasıyla 106,3µm; 82,8µm ve 117,2µm'luk düşüş saptanmıştır.

Tolerabilite:

Diyabetik maküler ödem nedeniyle ortalama 1-2 yıl boyunca 7-13 arası intravitreal ranibizumab uygulanan hastalarda ilacın iyi tolere edildiği, oküler ve sistemik yan etki profilinin neovasküler senil maküla dejenerasyonu çalışmaları ile benzer olduğu görülmüştür. ^(10,21,23,118)

Bevacizumab

Human monoklonal antikoru olup ,VEGF-A'nın tüm izoformlarını inhibe eder. Kolorektal kanser tedavisinde FDA (U.S. Food and Drug Administration) tarafından onaylanmış olup, göz için kullanımı 'off-label'dır. Retinanın tüm katlarını geçebilmektedir, ancak %1,9-4,4 oranında tromboemboli riski bulunmaktadır. Diyabetik retinopatide kullanım endikasyonları; maküla ödemi, iris neovaskülerizasyonu, retina ve disk neovaskülerizasyonu, vitrektomi sonrası reprojeksiyon ve tekrar kanamadan korunmaktır. Haritoglou ve ark. diyabetik

makula ödemli 51 göze 1,25 mg Bevacizumab içeren 0,05 ml enjeksiyon uygulamışlar ve 6 haftalık izlemde %29"unda, 12 haftalık izlemde ise %26"sında en az 3 sıralık görme artışı elde etmişlerdir. ⁽¹³¹⁾ Ortalama santral retina kalınlığında görme keskinliği ile ilişkili anlamlı azalma saptanmıştır. İntravitreal bevacizumabın fotokoagülasyon, intravitreal triamsinolon asetonid (İVTA), vitrektomi gibi tedavilere cevap vermeyen diffüz diyabetik makula ödemi olan gözlerde faydalı olduğunu bildirmişlerdir.

Arevalo ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 1,25 veya 2,5 mg intravitreal bevacizumab yapılan hastaların 6 aylık takiblerinde; makula kalınlığı 387 µm'den 275 µm'ye gerilerken, %55"inde görme keskinliğinde artış tespit edilmiştir. ⁽¹³²⁾

Anekortav asetat

Anecortave asetat sentetik bir kortizon türevi olup, anjiostatik etkilidir. Klinik olarak glukokortikoid etki göstermemekte ve kortizen olarak adlandırılmaktadır. İlaç etkisini vasküler endotel hücre migrasyonu için gerekli proteazları inhibe ederek gösterir. ⁽¹³³⁾

Anecortave asetatın diğer VEGF inhibitörlerinden farkı birçok oküler anjiogenik stimulus sonrasında oluşabilecek anjiogenezi inhibe etmesidir. Tek doz posterior jukstaskleral enjeksiyon ile komşu koroid ve retina 6 ay boyunca terapötik düzeylerin sağlandığı saptanmıştır.

İntravitreal implantlar

Günümüzde vitreusda daha uzun süre kortikosteroid konsantrasyonu sağlayacak implantlar üzerinde çalışılmaktadır. Avantajları lipofilik, uzun etkili, eliminasyonlarının kolay, yan etkilerinin az olması ve sabit ilaç seviyesini sağlamasıdır. Dezavantajları ise; materyal kaçağı, endoftalmi, retina dekolmanı ve sutur açılması gibi komplikasyonların gelişmesidir. Flusinolone asetonid (Retisert -Bausch and Lomb)

implantı rezervuar özellikli, yavaş salınımlı ve etkinliği 1000 güne kadar sürebilmektedir. Kronik noninfeksiyöz arka segment üveitlerinde intravitreal flusinolon asetat implantları 3 yıla kadar etkili ve FDA onaylı olarak uygulanmaktadır.

Jaffe ve arkadaşları, uzun sürede lineer şekilde ilaç salınımını sağlayan flusinolon asetonid implant çalışmaları vardır. ⁽¹³³⁾

Diyabetik maküla ödemi tedavisinde intravitreal flusinolon implant çalışması faz 3 düzeyindedir. Bausch and Lomb faz 3 çalışmasında diyabetik maküla ödemi olan 80 olguya 0,5 mg flusinolon asetonid uygulanmıştır. İmplant uygulanan olgularda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 6 ay sonra, retina kalınlıklarında istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir. Ayrıca %80 olguda görme derecesinde stabilizasyon veya artma saptanırken bu oran kontrol grubunda %50'dir. Deksametazon (Ozurdex -Oculex DDS) implant 700 µg olarak uygulanmaktadır.

Lazer uygulanması sonrası maküla ödemi sebat eden 165 hastaya 700 veya 350 µg'lık deksametazon intravitreal olarak yapılmıştır. 700 µg'lık uygulamada ilacın en az 3 ay boyunca süren floresein kaçağında azalma ve makula kalınlığında incelmeye yol açtığı ispatlanmıştır. ⁽¹³⁴⁾

Steroidler

Araşidonik asit yolu blokajı ile prostaglandinlerin azalmasını ve dolayısıyla damar geçirgenlik faktörünün (VEGF) azalmasını sağlayarak kan retina bariyerini stabilize etmektedir. Ayrıca lökosit migrasyonunu ve proinflamatur mediatörlerin (TNF-alfa ve VEGF) salınımını inhibe ederler. Bu mediatörler maküla ödeminin oluşumunda önemlidir. Stereoidler özellikle endotelial sıkı bağlantıları stabilize edip sayılarını da artırır. İskemiye karşı gelişen inflamatuvar cevabı azaltmasının yanı sıra, kalsiyum kanal blokajı yoluyla da ödemin çözülmesine yardımcı olur. İntravitreal steroidler VEGF inhibisyonu, antiinflamatuvar etki ve endotel hücrelerinin sıkı bağlantılarını iyileştirme yoluyla makula ödemi üzerine olumlu etkilerini göstermektedirler. Kortikosteroidlerin uygulama biçimleri

topikal, perioküler, oral, intravenöz ve intravitreal enjeksiyon olabilir. Bu amaçla kullanılan triamsinolon asetonid enjeksiyonları subtenon 20-40 mg ve intravitreal 4-25 mg dozlarında uygulanmaktadır.

b. Cerrahi tedavi

Vitreoretinal yüzeydeki traksiyonel güçler maküla ödemi patogeneğinde önemli rol oynamaktadırlar. Birçok çalışmacı persistan maküla ödemi tedavisinde vitrektomi uygulamış ve vitreomaküler yüzeydeki traksiyonel güçlerin serbestleştirilmesiyle maküla ödeminin düzelip, görme dercesinin arttığını bildirmişlerdir. Mekanizma kısmen anlaşılmıştır. Bazı yazarlara göre vitrektomi, perifoveal retinal mikrosirkülasyonu düzeltmekte, bazılarına göre ise arka hyaloid sıg maküla ödemi oluşturacak kadar tanjansiyel traksiyon güçleri oluşturmakta ve cerrahi ile serbestleşebilmektedir.

(135,136) Diffüz maküla ödemli olgularda arka vitreus dekolmanı insidansının düşük olduğu düşünülürse vitrektomi esnasında oluşturulan arka vitreus dekolmanının maküla ödemi tedavisinde etkisi olmalıdır. Değişik çalışmalarda vitrektomi ile arka hyaloid dekole edilen olgularda görme derecelerinin %43 ile %100 oranında artığı bildirilmiştir. Ayrıca önceden makülaya lazer tedavisi uygulanmamış grup ile lazer uygulanmış grup karşılaştırıldığında görmede düzelme lazer uygulanmayan grupta daha fazla bulunmuştur. Elde edilecek fayda düşünülürken olası komplikasyonlar da unutulmamalıdır.

Bunlar; katarakt (%63), retina dekolmanı (%10), retina yırtığı (%14-21), traksiyonel regmatojen retina dekolmanı (%5-8), vitreus hemorajisi (%12-16), epiretinal membran oluşumu (%8-12), fibrinoid sendrom (%8), glokom (%2-8), sert eksüda gelişimi (%4), maküler iskemi (%11) ve neovasküler glokomdur (%4-8).

Vitrektomi ile İLM'nin soyulmasında amaç, sıvının retinadan vitreus kavitesine sızmasını sağlamaktır. İç limitan membran soyulması maküla deliği, maküla ödemi ve maküler pucker cerrahisinde tercih edilen bir yöntemdir. Vitrektomi sonrası

boyalar (brillant mavisi, indosiyanin yeşili) ile görünür hale getirilen İLM retina yüzeyinden disseke edilmektedir. Diyabette daha fazla yapışık ve daha çok yırtılabilir. Retina yırtığı ve dekolman riski (%5-8), katarakt gelişimi (%63) ve endoftalmi riski mevcut olup iyi düşünülmelidir. İç limitan membrana yapışan müller hücrelerinin ayakları İLM soyulması sırasında hasar görebilir.

Histolojik çalışmalarda İLM'nin retinal kısmında müller hücrelerinin plazma membranına benzer hücresel elemanlar ve tam bilinmeyen yapılar saptanmıştır. ⁽¹³⁷⁾ İndosiyanin yeşili (ICG) boyasının manipülasyonu kolaylaştırmasına ve iatrojenik hasarı azaltmasına rağmen toksisite ihtimali vardır.

Pars plana vitrektomi (PPV) ile birlikte İLM soyulması diffüz diyabetik maküla ödemi çözmekte, görmeyi düzeltmekte ve epiretinal membran oluşumunu engellemektedir. İç limitan membran soyulmasının santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT) ve proliferatif diyabetik retinopatide etkisiz olduğu bildirilmiştir. Nonproliferatif diyabetik retinopatide ise etkilidir ancak bu etki geçici olabilmektedir.

Sonuçta İLM soyulmasının maküla ödemi rezolüsyonundaki uzun dönem sonuçları bilinmemektedir.

c. Lazer fotokoagülasyon

ETDRS KAMÖ'nde 3 yıllık gözlem sonucunda lazer fotokoagülasyon tedavisinin orta derecede görme kaybı (3 sıra veya daha fazla görme kaybı) riskini %50 azalttığını bildirmiştir. Lazer fotokoagülasyon tedavisinin DMÖ'ni iyileştirmedeki etki mekanizması bilinmemektedir.

Özetle, oksijen tüketen fotoreseptörlerdeki lazere bağlı yıkımla birlikte, lazer esnasında dokuda oluşan geçici ısı yükselmesi hücrelerde ölüme ve sikatrizasyona (gliozis ve retina pigment epitel hiperplazisi) yol açmaktadır. Normal olarak koryopakillerden retina dış tabakalarına diffüze olan oksijen lazer skarı nedeni ile iç retinaya diffüze olur. Böylece iç retina tabakalarındaki hipoksi hafiflemiş olur. ⁽¹³⁸⁾

Artmış preretinal parsiyel oksijen basıncı LFK uygulanan alanlarda mikrovasküler tamire izin verir. DMÖ olan gözlerde lazer öncesi ve sonrası retinal arteriol, venül ve maküla dallarının çapları incelendiğinde; maküla arteriol dallarının %20,2, venül dallarının %13,8 oranında daraldığı gözlenmiştir. Bu, lazer sonrası retina oksijenasyonunun göstergesidir ki, otoregülatuar vazokonstriksiyona ve maküla ödeminin düzelmesine yol açmaktadır. ⁽¹³⁹⁾

Başka bir teoriye göre, lazer fotokoagülasyonun iyileştirici etkisi; RPE ve endotel hücrelerinde proliferasyon sonucu kan retina bariyerini tamir etmesine bağlıdır. ⁽¹⁴⁰⁾ ETDRS maküla ödeminde argon lazer fotokoagülasyon tedavisini prospektif, randomize ve çok merkezli çalışmalar ile araştırmıştır. Maküla ödemi olan hafif-orta NPDR'de, görme tedavi edilenlerde %16 düzelmiş, %77 aynı kalmış ve %7 bozulmuştur. Tedavi edilmeyen gözlerin ise 2 yıl sonra %11'i düzelmiş, %73'ü aynı kalmış ve %16'sı kötüleşmiştir. 3 yıl sonra tedavi edilenlerin %12'si ve tedavi edilmeyenlerinse %24'ü kötüleşmiştir. Ayrıca maküla merkezinde retinal kalınlaşması olan KAMÖ'li 350 göz incelenmiş; bir yıl sonraki kontrolde, hemen lazer fotokoagülasyon uygulananların %35'inde, lazer fotokoagülasyonu ertelenenlerin %63'ünde maküla merkezinde kalınlaşma saptanmıştır. Bu iki grupta lazer fotokoagülasyonun faydası istatistiksel olarak anlamlıdır.

DMÖ'nde uygulanacak standart "fokal" lazer kılavuzu ETDRS tarafından belirlenmiştir ⁽⁹⁾;

Mikroanevrizmaların fokal (direkt) lazer tedavisi,

Diffüz maküla ödeminde veya nonperfüze kalınlaşmış retinada (hafif ve orta NPDR'de) grid lazer tedavisi,

Seçilmiş ağır NPDR'si ve PDR'si olan DMÖ'nde kombine 'scatter' ve fokal lazer tedavisi önerilmektedir.

Orta derecede görme kaybını önlemede en etkin strateji maküla ödemi ve az şiddetli retinopatisi olanlarda acil fokal fotokoagülasyon ve çok şiddetli retinopati geliştiğinde dağınık

tarzda (scatter) fotokoagülasyon lazer tedavisi uygulamaktır. Erken dönemde scatter fotokoagülasyon, geç dönemde fokal fotokoagülasyon yapıldığında 16 aylık takiplerde orta derecede görme kaybı riskinde artış görülmüştür.

ETDRS araştırmacıları orta derecede görme kaybını azaltmada tüm KAMÖ'li gözlere erken fotokoagülasyon önermektedirler. Fokal fotokoagülasyon ile düşük- orta derecede görme kaybı riski, görmede iyileşme, daha az renkli görme kaybı ve minör görme alanı değişiklikleri görülmektedir. (5,9,81,141)

Fokal tedavide maküla merkezinden 500-3000 μm alan içindeki sızdıran mikroanevrizmalar ve retinal kalınlaşma alanları tedavi edilir. Yanıklar, 50-100 μm 'den büyük ve 0,05 -0,1 sn'den uzun olmamalıdır. İstenen sonuç mikroanevrizmanın beyazlaşması veya kararmasıdır. Sızıntı kaynağını koagüle ederek etkisini gösterir. Tedavinin etkisi en erken 6 hafta ile en geç 6 ayda ortaya çıkar. Eğer maküla merkezinden 500 μm alan içinde ödeme yol açan mikroanevrizma varsa, görme 20/40'ın altında ise ve ilk fokal tedavisinden 3 ay sonra ödem sebat ediyorsa etraftaki kapiller ağa zarar vermeden maküla merkezinden 300-500 μm mesafedeki mikroanevrizmalar tedavi edilebilir.

Grid tedavi şeklinde, yanıklar maküla merkezinin üst, alt ve temporaline lokalize olup; dairesel, ızgara veya at nalı şeklinde olabilir. Spot çapı 50-100 μm , süre 0,05-0,1 sn ve hafif retina pigment beyazlanması hedeflenmelidir. Önemli nokta; spotlar maküla merkezinin 500 μm içine, disk kenarından 500 μm mesafeye uygulanmamalıdır. Ama maküler alandan 2 disk çapı kadar genişleme olabilir. Pigment epiteli uyarılması ve endotel hücre proliferasyonunun uyarılması ile etki eder. Üç aylık aralıklarla hastalar değerlendirilir, eğer KAMÖ sebat ediyorsa ilave tedavi yapılır. Grid tedavide birlikte fokal sızıntılara da fotokoagülasyon uygulanırsa modifiye grid tedavi olarak adlandırılır.

İzole iskemik makülopati lazer fotokoagülasyon ile tedavi edilmez. Ancak iskemik makülopatiyeye KAMÖ eşlik ediyorsa lazer tedavisi endikedir.

Diyabetik maküla ödeminde lazer fotokoagülasyonun çeşitli komplikasyonları görülebilir; tam kat retina yırtığı, koroid neovaskülarizasyonu, fotokoagülasyon skarının genişlemesi, fovea yanığı, subretinal fibrozis veya semptomatik skotomdur.^(13,14) Bu komplikasyonlar semptomatik görme kaybına neden olabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Mart 2013- Aralık 2013 tarihleri arasında Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği Retina Birimi'nde NPDR eşliğinde maküla ödemi tanısıyla intravitreal ranibizumab (Lucentis, Novartis) uygulanan 34 hastanın (19 kadın, 15 erkek) kayıtları retrospektif olarak incelendi. Her hastanın yalnızca bir gözü çalışmaya dahil edildi. Her iki gözünde çalışma kriterlerini karşılaması durumunda görme keskinliği daha düşük olan göz seçildi.

Maküla ödemi tanısı; 78D ve 90D nonkontakt lens ile yapılan biyomikroskopik muayenede hafif, orta ya da ağır NPDR eşliğinde maküla merkezini de kapsayacak şekilde fokal ya da diffüz retinal kalınlaşma saptanması ve OKT'de santral maküla kalınlığının 250 um ve üzerinde ölçülmesi ile konulmuş idi. Ayrıca her hastada FFA tetkiki yapılarak maküla ödemi konfirme edilmiş, iskemik maküla ödemi, ciddi retinal iskemi ve PDR'si olan hastalar dışlanmıştı.

Çalışma kapsamına alınan hastalara 1'er ay arayla ardışık olarak üç doz 1mg; 0,1 cc intravitreal ranibizumab (Lucentis, Novartis) enjeksiyonu yapılmış idi. Enjeksiyon öncesi ve her enjeksiyondan sonra 1. ayda Snellen eşeli kullanılarak en düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK), biomikroskopik ön ve arka segment muayenesi, Goldmann aplanasyon tonometrisi ile göz içi basıncı ölçümü, optik koherens tomografi (OKT) (Optovue, RTVue Fourier-Domain Optical Coherence Tomography, Fremont, CA) ile santral maküler kalınlık (SMK)

(MM5 grid scan; Macular Map 5mm) ve ganglion hücre kompleksi (GCC; Ganglion Cell Complex Scan) kalınlık ölçümü değerlendirildi.

MM5 ızgara tarama sistemi RTvue Fourier Domain OKT'ye özgün bir ölçümdür, 5x5 mm'lik ızgara şeklindeki bir alanda maküler kalınlık ölçümü yapılabilmektedir. Daha hassas ölçüm gereken santral 3 mm'lik alanda 0.25 mm'lik aralıklarla ölçüm alınırken 3-5mm arasında kalan alanda 0,5 mm aralıklarla ölçüm yapmaktadır.

Ganglion hücre kompleksi kalınlık ölçümü (GCC scan) RTvue Fourier Domain OKT'ye özgün bir ölçümdür. Yüksek rezolüsyon derinliği sayesinde (5 μ m) ganglion hücre aksonlarından oluşan retinal sinir lifi tabakası (NFL), ganglion hücre gövdelerinden oluşan ganglion hücre tabakası (GCL) ve ganglion hücre dendritlerinden oluşan iç pleksiform tabakadan (IPL) oluşan ganglion hücre kompleksinin kalınlığını ölçer. Ganglion hücre kompleksinin glokom başta olmak üzere birçok optik nöropatide erken dönemde etkilendiğine dair çalışmalar literatürde mevcuttur. ⁽¹⁴²⁾

Ayrıca her hastanın Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi laboratuvar modülünde kayıtlı mevcut kan tahlilleri incelendi.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri

1. 18 yaş üzeri kadın veya erkek hasta
2. Tip 1 veya 2 diyabet ile birlikte en az bir gözde NPDR ve diyabetik makula ödemeine bağlı görme kaybı mevcudiyeti
3. Optik koherens tomografide santral makula kalınlığının 250 μ m ve üzerinde olması
4. Dahil edilen gözde preoperatif görme keskinliğinin Snellen eşeline göre 20/32- 20/400 (bu değerler de dahil olmak üzere)

arasında olması

5. Dahil edilen göze 1'er ay arayla en az 3 doz intravitreal ranibizumab (Lucentis, Novartis) uygulanmış olması
6. Hastanın 4 ay boyunca kontrollerine düzenli riayet etmiş olması

Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri

1. Çalışmaya dahil edilen gözde tedavi cevabını ya da görme keskinliğini etkileyebilecek eşzamanlı patoloji mevcudiyeti (vitreomaküler traksiyon, üveit, geçirilmiş retinal vasküler tıkanıklık vb)
2. Çalışmaya dahil edilen gözde kontrolsüz glokom mevcudiyeti (İlaç tedavisi altındayken göz içi basıncının 24 mmHG'nın üzerinde olması)
3. Çalışmaya dahil edilen göze panretinal, grid ya da fokal lazer fotokoagülasyon uygulanmış olması
4. Çalışmaya dahil edilen göze ranibizumab dışında intravitreal antianjiogenik ilaç enjeksiyonu yapılmış olması
5. Son 6 ay içerisinde katarakt cerrahisi ve vitreoretinal cerrahi hikayesi
6. İskemik makülopati mevcudiyeti
7. Gebelik

İntravitreal ranibizumab (Lucentis, Novartis) enjeksiyonu planlanan hastalara ameliyathane şartlarında proparakain HCl %0,5 (Alcaine, Alcon) ile yapılan topikal anestezi sonrası, kirpikler ve göz kapakları %10'luk povidone iodine solüsyonu ile, konjonktiva ise %5'lik povidone iodine solüsyonu ile dezenfekte edildi.

Hasta interferonazale bakarken superotemporal kadrandan limbusa; fakik gözler 4 mm, psödo fakik gözlerde 3,5 mm uzaktan skleraya 90 derece dik olacak şekilde, 30 G iğne ile 0.1 cc, 1mg ranibizumab enjeksiyonu uygulandı. Steril pamuk uçlu aplikatör ile yara yeri bir süre tamponlandıktan sonra alt konjonktival keseye şerit halinde tobramisin içeren oftalmik pomad (Tobrased pomad, Bilim İlaç) sürülerek göz kapatıldı.

Postoperatif 5 gün boyunca günde 4 kez 1'er damla şeklinde netilmisin sülfat (Netira, Teka Teknik) içeren kolir kullanımı önerildi. Hastalar postoperatif 1. gün kontrole çağırılarak olası komplikasyonlar açısından (subkonjonktival hemoraji, vitreus içi hemoraji, endoftalmi, göz içi basıncı yüksekliği vb.) değerlendirildikten sonra 1 ay sonra kontrol çağırıldı.

Her göze 1'er ay arayla toplam 3 doz intravitreal ranibizumab uygulandı. Her enjeksiyondan önce ve son enjeksiyondan 1 ay sonra Snellen eşeli kullanılarak en düzeltilmiş görme keskinliği, biomikroskopik ön ve arka segment muayenesi, Goldmann aplanasyon tonometrisi ile göz içi basıncı ölçümü, optik koherens tomografi (OKT) (RTVue Fourier-Domain Optical Coherence Tomography) ile makula total kalınlık (MM5; Macular Map 5mm) ve ganglion hücre tabakası (GCC; Ganglion Cell Complex) kalınlık ölçümü tekrarlandı. Kontrollerde göz içi basıncı 21 mmHg ve üzeri olan hastalara topikal %1 brinzolamid (Azopt, Alcon) içeren kolir başlandı.

İstatistiksel analiz için, verilerin kaydedilmesinde Microsoft Excel 2010 programından faydalanıldı. Verilerin tanımlayıcı ve karşılaştırmalı istatistiksel analizleri SPSS 17.0 (Statistical Packages for Social Sciences statistical software, version 17.0 for Windows) programında yapıldı.

Dört muayenede de ölçülen değişkenlerin değişimi arasındaki farklılık önce Repeated Anova testine tabi tutuldu. Repeated Anova testi sonucunda genelde bir anlamlılık bulunursa farkın hangi iki muayene arasında anlamlı olduğu Bonferroni çoklu kıyaslama ile yapıldı.

Bulguların istatistiksel olarak anlamlılığı için p değerinin

0,05'den küçük olması şartı arandı.

4. BULGULAR

Mart 2013-Aralık 2013 tarihleri arasında Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği Retina Birimi'nde NPDR eşliğinde maküla ödemi tanısıyla 1'er ay arayla 3 doz intravitreal 0,1 cc ranibizumab (Lucentis, Novartis) uygulanan 34 naif hastanın (19 kadın, 15 erkek) kayıtları retrospektif olarak incelendi.

Hastaların ortalama yaşı $59,21 \pm 8,33$ (47-70 arası), ortalama diyabet süresi ise $10,88 \pm 8,49$ yıl (1-30 yıl arası) idi. Hastaların tümü tip 2 diyabetik olup %70'inde insülin kullanım hikayesi mevcut idi, ortalama insülin kullanım süresi ise $4,88 \pm 4,85$ yıl idi.

Vücut kitle indeksi (VKİ) ortalama $30,14 \pm 4,84$ kg/m² idi. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) önerdiği VKİ gruplamasına göre hastaların %50'si obez (VKİ: 30-39,9 kg/m²), %26,5'i (n=9) fazla kilolu (VKİ: 25-29,9 kg/m²), %20,6'sı (n=7) ise optimal sınırlar içerisinde (VKİ: 18,5-24,9 kg/m²) idi.

Ek sistemik hastalık sorgulaması yapıldığında, hastaların %39,4'ünde (n=10) tek başına sistemik hipertansiyon (HT), % 8,8'inde (n=3) HT ve iskemik kalp hastalığı, % 8,8'inde (n=3) HT ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), % 5,9'unda (n=2) HT ve diyabetik nefropati, % 5,9'unda (n=2) tek başına KOAH ve yine % 5,9'unda (n=2) tek başına tiroid fonksiyon bozukluğu saptandı.

Hastaların sigara kullanım anamnezi incelendiğinde %50'sinin (n=17) düzenli sigara kullanım hikayesinin olmadığı, halen sigara kullanan ya da kullanmış olan grubun da %70'inin 100 'paketxıl'ı aşmadığı tespit edildi.

Biomikroskopik muayene sonuçları incelendiğinde; hastaların %85,3'ü (n=29) fakik idi. 78D ve 90D nonkontakt lens ile yapılan funduskopik muayenede hastaların %58,8'inde (n=20) hafif,

%26,5'inde (n=9) orta ve %14,7'sinde (n=5) ağır nonproliferatif DRP saptanmış idi.

Hastaların tek ölçümdeki açlık kan şekeri (AKŞ) değerleri incelendiğinde; % 79,4'ünün (n=27) AKŞ değerinin 115 mg/dl'nin üzerinde olduğu tespit edildi.

Serum lipid düzeyleri incelendiğinde; hastaların %32,4'ünde (n=11) trigliserit değerinin, %52,9'unda (n=18) ise total kolesterol değerinin 200 mg/dl'nin üzerinde olduğu tespit edildi. Hastaların %85,3'ünde (n=29) yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) seviyesi normal sınırın altında idi. (55 mg/dl>)

Serum elektrolit düzeyleri incelendiğinde; kalsiyum seviyesinin hastaların %91,2'sinde (n=31) normal düzeyde olduğu (8,6- 10,2 mg/dl), fosfor seviyesinin hastaların %94,1'inde (n=32) normal sınırlar içerisinde olduğu saptandı (2,6-4,5 mg/dl).

Hastaların %79,4'ünde (n=27) glikozile hemoglobin (hbA_{1c}) %6,3 ve üzerinde idi.

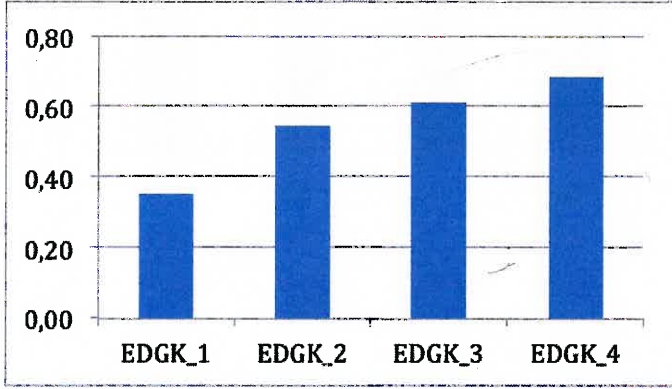
Akut faz reaktanlarından C reaktif protein (CRP) düzeyi hastaların %67,6'sında (n=23) normal sınırlar içerisinde saptanırken (0-3 mg/dl); %34,2'sinde (n=11) normalden yüksek saptandı. Hastalar geriye dönük sorgulandıklarında hiçbir hasta kan tahlili verdiği dönemde bilinen ateş, enfeksiyon tablosu tariflememişti.

Serum parathormon (PTH) düzeyleri incelendiğinde; hastaların % 73'ünün (n=25) PTH düzeyi normal aralıkta olmakla birlikte (15-65 pg/ml), %11,8'inde (n=4) PTH 66-150 pg/ml aralığında, %14,7'sinde ise (n=5) 150 pg/ml üzerinde saptanmıştır. Bilinen paratiroid ya da hipofiz hastalığı tanımlamayan ve PTH yüksekliği saptanan hastalar araştırma amacıyla, hastanemiz bünyesindeki Endokrinoloji Polikliniği'ne sevk edildi.

Serum 25-hidroksivitamin D düzeyleri incelendiğinde; hastaların %35,3'ünde (n=12) ciddi eksiklik, %50'sinde (n=17) eksiklik, %14,7'sinde (n=5) optimal düzey D vitamini saptanmıştır. Çalışmamızda 25-hidroksivitamin D düzeyleri

'enzyme immunoassay' yöntemi ile ölçüldü. . Ölçülebilir en alt limit 5 ng/ml olarak kabul edildi ve 5 ng/ml'nin altındaki değerler 5 ng/ml olarak girildi, 9ng/ml ve altı ciddi eksiklik, 10-24 ng/ml arası eksiklik, 25-79 ng/ml arası optimal düzey, 80 ng/ml ve üzeri ise toksisite ihtimali olarak değerlendirildi Geriye dönük olarak hastalar sorgulandığında hiçbir hastada sistemik D vitamini takviyesi kullanım öyküsü mevcut değildi.

Çalışmaya katılan gözlerin işlem öncesi en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EDGK) Snellen eşeline göre $0,35 \pm 0,23$ idi. İlk enjeksiyondan 1 ay sonraki kontrolde EDGK ortalama $0,55 \pm 0,28$ iken; ikinci enjeksiyondan 1 ay sonraki kontrolde EDGK ortalama $0,61 \pm 0,29$; üçüncü enjeksiyondan 1 ay sonraki kontrolde EDGK ortalama $0,68 \pm 0,29$ idi. (Grafik 1)



Grafik 1: Çalışmaya katılan gözlerin Snellen eşeli ile tespit edilen ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliklerindeki değişim

EDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

EDGK_1: Enjeksiyon öncesi en iyi düzeltilmiş görme keskinliği

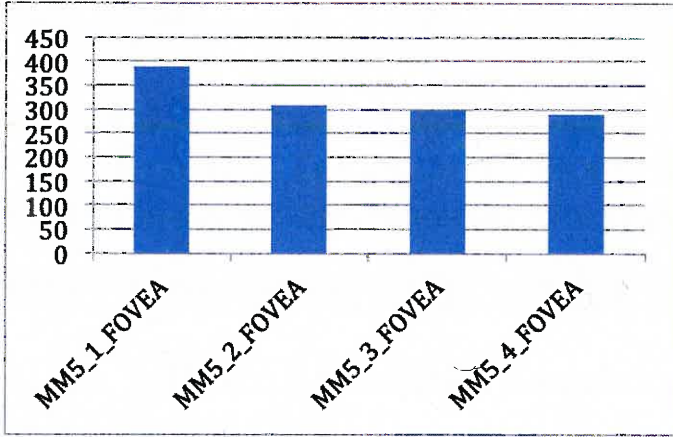
EDGK_2: İlk enjeksiyondan 1 ay sonraki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği

EDGK_3: İkinci enjeksiyondan 1 ay sonraki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği

EDGK_4: Üçüncü enjeksiyondan 1 ay sonraki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği

Optik koherens tomografi (Optovue, RTvue, Fourier-Domain Optical Coherence Tomography, Fremont, CA) ile yapılmış olan 'MM5 (Macular Map 5 mm) grid scan' çekimleri retrospektif olarak incelendi. Ortalama foveal (1 mm'lik alanda), parafoveal (3 mm'lik alanda) ve perifoveal (5mm'lik alanda) SMK'larının 4 ardışık ölçümde de bir önceki çekime göre düştüğü saptandı.

Ortalama foveal MM5 grid scan ölçümü, intravitreal enjeksiyon öncesi $389,62 \pm 98,75$ iken; ilk enjeksiyondan 1 ay sonraki kontrolde $307,97 \pm 79,52$; ikinci enjeksiyondan 1 ay sonraki kontrolde $298,56 \pm 76,17$; üçüncü enjeksiyondan 1 ay sonraki kontrolde ise $288,15 \pm 78,81$ idi. (Grafik 2)



Grafik 2: Çalışmaya katılan gözlerin RTvue Fourier Domain Optil Koherens Tomografi ile ölçülmüş ortalama foveal MM5 Grid Scan ölçümlerinin (um) zaman içerisindeki değişimi

MM5_1_FOVEA: Enjeksiyon öncesi foveal MM5 ölçümü

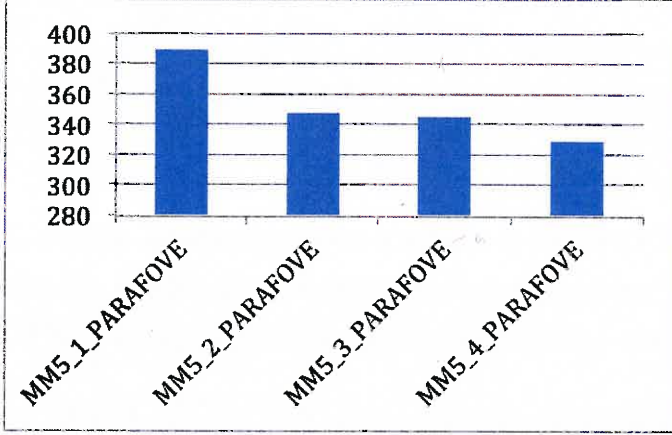
MM5_2_FOVEA: İlk enjeksiyondan 1 ay sonraki foveal MM5 ölçümü (um)

MM5_3_FOVEA: İkinci enjeksiyondan 1 ay sonraki foveal MM5 ölçümü (um)

MM5_4_FOVEA: Üçüncü enjeksiyondan 1 ay sonraki foveal MM5 ölçümü (um)

Ortalama parafoveal MM5 grid scan ölçümü, intravitreal

enjeksiyon öncesi $389,09 \pm 66,97$ iken; ilk enjeksiyondan 1 ay sonraki kontrolde $347,76 \pm 53,35$; ikinci enjeksiyondan 1 ay sonraki kontrolde $344,62 \pm 54,04$; üçüncü enjeksiyondan 1 ay sonraki kontrolde ise $328,62 \pm 51,16$ idi. (Grafik 3)



Grafik 3: Çalışmaya katılan gözlerin RTvue Fourier Domain Optik Koherens Tomografi ile ölçülmüş ortalama parafoveal MM5 Grid Scan ölçümlerinin (um) zaman içerisindeki değişimi

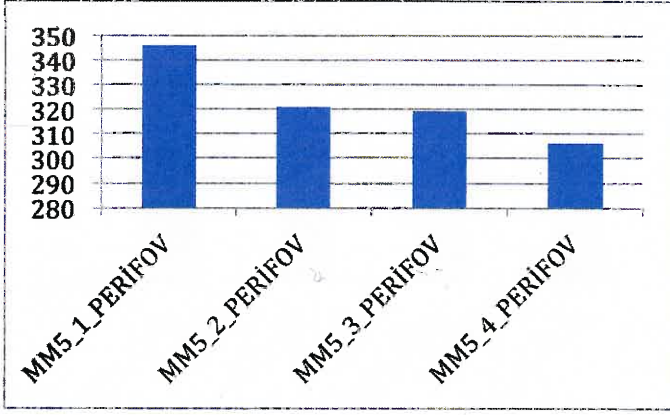
MM5_1_PARAF: Enjeksiyon öncesi parafoveal MM5 ölçümü

MM5_2_PARAF İlk enjeksiyondan 1 ay sonraki parafoveal MM5 ölçümü (um)

MM5_3_PARAF: İkinci enjeksiyondan 1 ay sonraki parafoveal MM5 ölçümü (um)

MM5_4_PARAF: Üçüncü enjeksiyondan 1 ay sonraki parafoveal MM5 ölçümü (um)

Ortalama perifoveal MM5 grid scan ölçümü, intravitreal enjeksiyon öncesi $345,94 \pm 49,38$ iken; ilk enjeksiyondan 1 ay sonraki kontrolde $320,71 \pm 34,27$; ikinci enjeksiyondan 1 ay sonraki kontrolde $319,15 \pm 44,90$; üçüncü enjeksiyondan 1 ay sonraki kontrolde ise $306,35 \pm 39,10$ idi. (Grafik 4)



Grafik 4: Çalışmaya katılan gözlerin RTvue Fourier Domain Optik Koherens Tomografi ile ölçülmüş ortalama perifoveal MM5 Grid Scan ölçümlerinin (um) zaman içerisindeki değişimi

MM5_1_PERIFO: Enjeksiyon öncesi perifoveal MM5 ölçümü

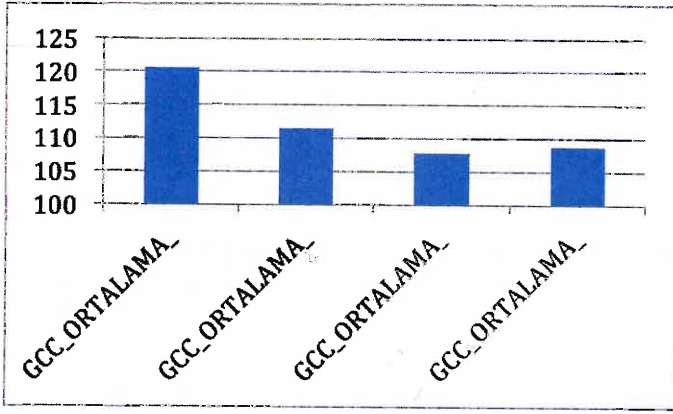
MM5_2_PERIFO: İlk enjeksiyondan 1 ay sonraki perifoveal MM5 ölçümü (um)

MM5_3_PERIFO: İkinci enjeksiyondan 1 ay sonraki perifoveal MM5 ölçümü (um)

MM5_4_PERIFO: Üçüncü enjeksiyondan 1 ay sonraki perifoveal MM5 ölçümü (um)

RTVue Fourier-Domain OKT ile maküla ganglion hücre tabakası (GCC; Ganglion Cell Complex Scan) ortalama kalınlık ölçümleri retrospektif olarak değerlendirildiğinde, maküler ödem geriledikçe GCC tabakasında da progresif olarak incelme olduğu tespit edildi.

Ortalama GCC scan ölçümü, intravitreal enjeksiyon öncesi $120,56 \pm 22,89$ iken; ilk enjeksiyondan 1 ay sonraki kontrolde $111,50 \pm 21,28$; ikinci enjeksiyondan 1 ay sonraki kontrolde $107,74 \pm 27,85$; üçüncü enjeksiyondan 1 ay sonraki kontrolde ise $108,68 \pm 20,79$ idi. (Grafik 5)



Grafik 5: Çalışmaya katılan gözlerin RTvue Fourier Domain Optik Koherens Tomografi ile ölçülmüş ortalama GCC Scan ölçümlerinin (um) zaman içerisindeki değişimi. Sol baştan başlayarak enjeksiyon öncesi, ilk enjeksiyondan 1 ay sonra, 2. enjeksiyondan 1 ay sonra ve 3. enjeksiyondan 1 ay sonra yapılan ölçümler görülmektedir.

Bu durum iki şekilde açıklanabilir;

1. Diyabetik maküler ödem varlığında, ganglion hücre kompleksi de ödemlenmekte ve aslında GCC kalınlığı düşük olan hastalarda yanlış olarak yüksek ölçülmektedir.
2. Başlangıçta GCC kalınlığı normal olan hastalarda diyabetik maküler ödem varlığı boyunca ganglion hücre kompleksi hasar görmekte ve ödem geriledikten sonra GCC'deki hasar aşikar hale gelmektedir.

Sonuçta iki durumda da GCC kalınlık ölçümü, DMÖ mevcut olan ya da DMÖ gelişme ihtimali olan diyabetik retinopatili gözlerde glokomatöz hasarın takibi için ideal bir parametre gibi görünmemektedir.

Birer ay aralarla yapılan 4 ardışık muayenede saptanan EDGK, SMK ve GCC scan değişkenlerinin değişimindeki anlamlılık Repeated Anova testi ile sorgulandı. Repeated Anova testi sonucunda genelde bir anlamlılık bulunursa farkın hangi iki

muayene arasında anlamlı olduğu anlamak için Bonferroni çoklu kıyaslama sonuçları değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen gözlerde Snellen eşeline göre ortalama EDGK'ndeki değişim değerlendirildiğinde, 3. ve 4. muayene kıyaslaması hariç tüm kıyaslamalarda (1. ve 2.; 1. ve 3.; 1. ve 4.; 2. ve 3.; 2. ve 4. muayene kıyaslamalarında) anlamlı artış tespit edildi (F:19,259; $p<0,05$).

Ortalama foveal SMK'daki değişim değerlendirildiğinde, 1. muayene ile 2., 3. ve 4. muayeneler arasında anlamlı düşüş saptanırken; 2. ile 3., 2. ile 4. ve 3. ile 4. muayeneler arasında anlamlı fark saptanmadı (F:9,642; $p<0,05$).

Ortalama parafoveal SMK'daki değişim değerlendirildiğinde, 1. muayene ile 2., 3. ve 4. muayeneler arasında anlamlı düşüş saptanırken; 2. ile 3., 2. ile 4. ve 3. ile 4. muayeneler arasında anlamlı fark saptanmadı (F:12,600; $p<0,05$).

Ortalama perifoveal SMK'daki değişim değerlendirildiğinde, 2. ve 3. muayenelerin kıyaslanmasında anlamlı değişim gözlenmezken diğer tüm kıyaslamalarda (1. ve 2.; 1. ve 3.; 1. ve 4.; 2. ve 4.; 3. ve 4. muayenelerin kıyaslamasında) kalınlıkta anlamlı düşüş saptandı (F:12,992; $p<0,05$).

Ortalama GCC scan kalınlık ölçümleri kıyaslandığında daha önce de bahsedilen ardışık ölçümler arasında saptanan progresif incelme istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (F: 2,835; $p: 0,054$).

Hastaların bireysel özellikleri (yaş, cinsiyet, serum lipidleri vb.) ile ardışık muayenelerdeki EDGK, SMK ve GCC kalınlık değişimlerinin korelasyonu araştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilen sonuçlar şu şekilde idi;

1. Hastaların VKİ (kg/m^2) ne kadar yüksekse EDGK'ndeki artış o kadar az olmuştur. (1. ile 2. ve 1. ile 3. muayene kıyaslaması için istatistiksel olarak anlamlı) (Tablo 1)

	Spearman rs korelasyon katsayısı ve p	EDGK2 eksi 1	EDGK 3 eksi 1	EDGK4 eksi 1
YAŞ	rs	-0,224	-0,164	-0,255
	p	0,202	0,353	0,145
VKİ	rs	-0,516	-0,341	-0,289
	p	0,002	0,049	0,097

Tablo 1. Enjeksiyon öncesi en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK_1) ile ilk enjeksiyondan 1 ay sonraki (EDGK_2), ikinci enjeksiyondan 1 ay sonraki (EDGK_3) ve üçüncü enjeksiyondan 1 ay sonraki (EDGK_4) görme keskinlikleri farkının VKİ (kg/m^2) ile kıyaslanması
EDGK2 eksi 1: EDGK 2 ve 1 arasındaki fark
EDGK3 eksi 1: EDGK 3 ve 1 arasındaki fark
EDGK4 eksi 1: EDGK 4 ve 1 arasındaki fark
VKİ: Vücut kitle indeksi (kg/m^2)

2. Hastaların serum fosfor düzeyi (mg/dl) ne kadar yüksekse ortalama foveal, parafoveal ve perifoveal SMK'daki düşüş o kadar barizdi.

2/a. Ortalama foveal SMK:

İlk ölçüm ile 2., 3. ve 4. ölçümler kıyaslandığında, tüm kıyaslamalarda fosfor seviyesi ile SMK'daki düşüş arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı. (Tablo 2)

	Spearman rs korelasyon katsayısı ve p	MM5_fov_2eksi1	MM5_fov_3eksi1	MM5_fov_4eksi1
FOSFOR	rs	-0,456	-0,462	-0,422
	p	0,007	0,006	0,013

Tablo 2. Enjeksiyon öncesi ortalama foveal MM5 scan (MM5_1) ile ilk enjeksiyondan 1 ay sonraki (MM5_2), ikinci

enjeksiyondan 1 ay sonraki (MM5_3) ve üçüncü enjeksiyondan 1 ay sonraki (MM5_4) ortalama foveal MM5 scan farkının serum fosfor düzeyi ile kıyaslanması

MM5 fov 2 eksi 1: Foveal MM5_2 ile MM5_1 farkı

MM5 fov 3 eksi 1: Foveal MM5_3 ile MM5_1 farkı

MM5 fov 4 eksi 1: Foveal MM5_4 ile MM5_1 farkı

2.b. Ortalama parafoveal SMK:

İlk ölçüm ile 2., 3. ve 4. ölçümler kıyaslandığında, tüm kıyaslamalarda fosfor seviyesi ile SMK'daki düşüş arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı. (Tablo 3)

Spearman rs korelasyon katsayısı ve p		MM5_par 2eksi1	MM5_par 3eksi1	MM5_par 4eksi1
FOSFOR	rs	-0,506	-0,441	-0,391
	p	0,002	0,009	0,022

Tablo 3. Enjeksiyon öncesi ortalama parafoveal MM5 scan (MM5_1) ile ilk enjeksiyondan 1 ay sonraki (MM5_2), ikinci enjeksiyondan 1 ay sonraki (MM5_3) ve üçüncü enjeksiyondan 1 ay sonraki (MM5_4) ortalama parafoveal MM5 scan farkının serum fosfor düzeyi ile kıyaslanması

MM5 par 2 eksi 1: Parafoveal MM5_2 ile MM5_1 farkı

MM5 par 3 eksi 1: Parafoveal MM5_3 ile MM5_1 farkı

MM5 par 4 eksi 1: Parafoveal MM5_4 ile MM5_1 farkı

2.c. Ortalama perifoveal SMK:

İlk ölçüm ile 2., 3. ve 4. ölçümler kıyaslandığında, sadece 1. ve 2. ölçümler farkında fosfor seviyesi ile SMK'daki düşüş arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı. (Tablo 4)

Spearman rs korelasyon katsayısı ve p		MM5_per 2eksi1	MM5_per 3eksi1	MM5_per 4eksi1
FOSFOR	rs	-0,388	-0,279	-0,278
	p	0,023	0,110	0,111

Tablo 4. Enjeksiyon öncesi ortalama perifoveal MM5 scan (MM5_1) ile ilk enjeksiyondan 1 ay sonraki (MM5_2), ikinci enjeksiyondan 1 ay sonraki (MM5_3) ve üçüncü enjeksiyondan 1 ay sonraki (MM5_4) ortalama perifoveal MM5 scan farkının serum fosfor düzeyi ile kıyaslanması

MM5 per 2 eksi 1: Perifoveal MM5_2 ile MM5_1 farkı

MM5 per 3 eksi 1: Perifoveal MM5_3 ile MM5_1 farkı

MM5 per 4 eksi 1: Perifoveal MM5_4 ile MM5_1 farkı

3. Hastaların HbA_{1c} düzeyi (%) ne kadar yüksekse 3. muayene ile ilk muayene arasındaki ortalama foveal SMK'daki düşüş o kadar azdı. (Tablo 5)

Spearman rs korelasyon katsayısı ve p		MM5_fov_2eksi1	MM5_fov_3eksi1	MM5_fov_4eksi1
HBA_1C	rs	0,279	0,411	0,334
	p	0,110	0,016	0,054

Tablo 5. Enjeksiyon öncesi ortalama foveal MM5 scan (MM5_1) ile ilk enjeksiyondan 1 ay sonraki (MM5_2), ikinci enjeksiyondan 1 ay sonraki (MM5_3) ve üçüncü enjeksiyondan 1 ay sonraki (MM5_4) ortalama foveal MM5 scan farkının serum fosfor düzeyi ile kıyaslanması

MM5 fov 2 eksi 1: Foveal MM5_2 ile MM5_1 farkı

MM5 fov 3 eksi 1: Foveal MM5_3 ile MM5_1 farkı

MM5 fov 4 eksi 1: Foveal MM5_4 ile MM5_1 farkı

4. Hastaların serum kalsiyum düzeyi (mg/dl) ne kadar yüksek ise, 3. muayene ile ilk muayene arasındaki ortalama GCC kalınlığındaki düşüş o kadar azdı. (Tablo 6)

Spearman rs korelasyon katsayısı ve p		GCC2eksi1	GCC3eksi1	GCC4eksi1
KALSIYUM	rs	0,287	0,343	0,247
	p	0,099	0,047	0,160

Tablo 6. Enjeksiyon öncesi ortalama GCC scan (GCC_1) ile ilk enjeksiyondan 1 ay sonraki (GCC_2), ikinci enjeksiyondan 1 ay sonraki (GCC_3) ve üçüncü enjeksiyondan 1 ay sonraki (GCC_4) ortalama GCC scan farkının serum kalsiyum düzeyi ile kıyaslanması

GCC 2 eksi 1: Ortalama GCC_2 ile GCC_1 farkı

GCC 3 eksi 1: Ortalama GCC_3 ile GCC_1 farkı

GCC 4 eksi 1: Ortalama GCC_4 ile GCC_1 farkı

5. Hastaların ilk muayenedeki EDGK'leri ile serum lipidleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; ilk muayenedeki EDGK ile HDL arasında anlamlı, ters yönde ve orta düzeyde bir ilişki saptanırken ($p:0,037$; $rs:-0,360$) total kolesterol ve trigliserit ile anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Diyabetik maküla ödemi, iç ve dış pleksiform tabakalarda sıvı birikiminin neden olduğu retinal kalınlaşmadır ve diyabetik hastalarda görme azlığının en önemli nedenlerinden biridir.

Fokal maküla ödemi mikroanevrizmalardan veya dilate kapillerlerden sızıntı sonucu; diffüz maküla ödemi ise iç kan retina bariyerinin yaygın hasarı sonucu ortaya çıkmaktadır. Ayrıca bazı çalışmalarda vitreomaküler traksiyonun da damar geçirgenliğinde artışa yol açarak maküla ödemi yapabileceği gösterilmiştir. ^(87,88,136)

Diyabetik maküla ödemine bağlı görme kaybı riskini azaltan kanıtlanmış tek etkili tedavi yöntemi lazer fotokoagülasyondur. Fokal maküla ödemi, fokal lazer fotokoagülasyon ile tedavi edilebilirken, diffüz maküla ödemi tedavisinde lazer fotokoagülasyon tedavisinin etkinliği sınırlı kalmaktadır. ^(85,143)

ETDRS'ye göre klinik olarak anlamlı maküla ödeminde fokal

lazer fotokoagülasyon ile orta derecede görme kaybı riski %50 oranında azalmaktadır. ⁽⁷⁸⁾ Maküla merkezinin tutulmadığı olgularda 3 yıllık lazer tedavi sonuçlarına göre görme kaybı oranları tedavi gören grupta %13,2 iken tedavisiz grupta %22,1'dir. Maküla merkezi tutulumu olan olgularda ise bu oran sırası ile %13,8 ve %33 olarak verilmiştir. Bu değerli tedavi yöntemine rağmen diyabete bağlı görme kaybı halen ciddi oranlarda saptanmaktadır. Ayrıca lazer fotokoagülasyon DRP'nin asıl etyolojik orjinini hedef almayan, geç destrüktif bir tedavi yöntemidir. ⁽¹⁴³⁾

Lee ve Olk, diffüz DMÖ olan hastalarda grid lazer ile olguların yaklaşık %68 ile %94'ünde ödemde gerileme gözlemişlerdir. Hastaların %61'inde görme keskinliğinde azalma olmaz iken %24,6'ında tedaviye rağmen 3 sıra görme kaybı görülmüştür. ⁽¹²⁾

Lazer fotokoagülasyon tedavisinin; erken dönemde retina kalınlığında artışa neden olması (proenflamatuar mediatörlerin salınımı ile), genişleyen lazer skarlarına bağlı görmede kalıcı azalmanın meydana gelmesi ve lazer tedavisine dirençli olguların olması alternatif tedavi yöntemlerinin araştırılmasına neden olmuştur. ⁽¹⁵⁻¹⁹⁾

Ranibizumab (Lucentis) DR ve DMÖ gelişimde önemli rol oynayan VEGF'i inhibe eden rekombinant, humanize IgG1_K izotip bir monoklonal antikordur. Escherichia coli ekspresyon sistemi ile üretilir ve 48 kD moleküler ağırlığa sahiptir. Molekül VEGF-A'nın aktif formlarına (VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁, VEGF₁₆₅ vb.) bağlanarak endotelial hücre zarındaki reseptörleri (VEGFR 1 ve 2) ile temasını önler. Böyle birçok retinal hastalığın patogeneğinde rol oynayan endotelial hücre proliferasyonu, vasküler kaçak ve neovaskülarizasyon gelişimini inhibe eder. ^(22,117,120,144)

Ranibizumab, yaş tip senil maküla dejenerasyonu (2006) ve retinal ven oklüzyonuna bağlı maküla ödemi (2010) tedavisinde FDA onaylı olarak eskiden beri kullanılmakta olan bir

moleküldür. Ağustos 2012'de diyabetik maküla ödem tedavisi için de FDA onayı almış ve birçok çok merkezli, geniş çaplı çalışmada başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Dört iyi dizayn edilmiş faz II ve III çalışma (RESOLVE, RESTORE, RIDE ve RISE) sonucunda ranibizumab EDGK artışı ve santral maküla kalınlığını düşüşünde sham ve fokal/grid lazere üstün bulunmuştur. Ayrıca iki iyi dizayn edilmiş faz III çalışmada (RESTORE, DRCR.net-1) lazer tedavisi ile birlikte uygulanan intravitreal ranibizumabın EDGK artışı ve santral maküla kalınlığını düşüş açısından tek başına lazere üstün olduğu saptanmıştır.

Diyabetik maküler ödem için önerilen tedavi rejimi şöyledir;
(21,121-127,130)

1. Görme keskinliği stabilizasyonu sağlanana kadar aylık intravitreal enjeksiyon
2. Aylık muayene ile takip, DMÖ'ne bağlı görme keskinliğinde düşüş ya da santral maküla kalınlığında artış saptanması durumunda intravitreal enjeksiyon tekrarı
3. İlk üç ardışık enjeksiyon sonrası görme keskinliğinde artış olmaması durumunda intravitreal ranibizumab enjeksiyonuna devam edilmemesi.

Çalışmamızda DMÖ'e bağlı görme kaybı olan hastalara 1'er ay arayla ardışık 3 doz intravitreal ranibizumab uyguladık. Çalışmaya katılan gözlerin işlem öncesi ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EDGK) Snellen eşeline göre $0,35 \pm 0,23$ idi.

İlk enjeksiyondan 1 ay sonraki kontrolde EDGK ortalama $0,55 \pm 0,28$ iken; ikinci enjeksiyondan 1 ay sonraki kontrolde EDGK ortalama $0,61 \pm 0,29$; üçüncü enjeksiyondan 1 ay sonraki kontrolde EDGK ortalama $0,68 \pm 0,29$ idi. Dört ardışık muayene değerlendirildiğinde ortalama EDGK'liğinde istatistiksel olarak anlamlı artış mevcut idi. ($p < 0,05$)

Birer ay arayla yapılan dört ardışık muayenede, ortalama foveal;

paravoveal ve perifoveal santral maküla kalınlıkları değerlendirildiğinde (MM5 grid scan, RTvue, Fourier-Domain Optical Coherence Tomography, Fremont, CA) 3 alanda da kalınlıkta istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı. ($p<0,05$)

Son dönemde yapılan bazı çalışmalar ile DRP progresyonu ve DMÖ gelişim insidansı ile serum 1,25-hidroksivitamin D; 25-hidroksivitamin D ve kalsiyum değerleri arasında korelasyon olabileceği öne sürülmüştür. Biz de bu çalışmada serum 25-hidroksivitamin D, parathormon, kalsiyum, fosfor düzeyleri; açlık kan şekeri; HbA_{1c}, CRP; serum lipidleri; VKİ; diyabet süresi; insülin kullanım insidansı ve sigara kullanımı ile DMÖ'nin intravitreal ranibizumab enjeksiyonuna cevabı arasında ilişki olup olmadığını sorgulamayı amaçladık.

Crandell L. ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif geniş serili ($n=1426$) bir çalışmada, tip 1 diyabet tanılı geç erişkin popülasyonda 25 hidroksivitamin D (25-OH eksikliği prevelansı ve insülin direnci ile serum vitamin D düzeyi arasındaki ilişki kesitsel ve longitudinal çok değişkenli regresyon analizleri ile incelenmiştir. ⁽¹⁴⁵⁾ Katılımcıların %49'unda serum vitamin D düzeyi 50 nmol/l'nin (20 ng/ml'nin) altında idi. (30nmol/l> eksiklik, 30-49 nmol/l arası yetersizlik, 50-125 nmol/l arası yeterli düzey, 125 nmol/l< toksik doz olarak belirlenmişti). Katılımcıların %26'sında ise insülin direnci mevcut idi. Kesitsel çok değişkenli analizler sonucu görüldü ki; plazma vitamin D seviyesi yüksek (65nmol/l) olan hastalarda insülin direnci görülme olasılığı plazma vitamin D seviyesi düşük (25nmol/l) olan hastalara göre daha azdı. Longitudinal çok değişkenli analizlerde de bazal serum vitamin D seviyesi ile insülin direnci gelişim insidansı arasında negatif bir korelasyon saptanmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Bilindiği üzere serum vitamin D düzeyleri mevsimsel dönem ve güneş maruziyet miktarı ile değişebilmektedir. Bu çalışmada hastaların %25,9'unda serum vitamin D ölçümü kış aylarında yapılmış idi. Kış aylarında yapılan ölçümlerde serum vitamin D eksiklik/yetersizlik insidansı (%56,3), yaz aylarında yapılanlara

göre (%40,3) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti.

Çalışmamıza tüm hastaların bahar ya da yaz döneminde, en az 8 saat açlıktan sonra ölçülen 25-hidroksivitamin D düzeyleri dahil edildi. Hastaların %35,3'ünde (n=12) ciddi eksiklik, %50'sinde (n=17) eksiklik, %14,7'sinde (n=5) optimal düzey D vitamini saptandı. İntravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesi ve ilk enjeksiyondan 1 ay, 2 ay, 3 ay sonraki EDGK'leri ve santral maküla kalınlıkları kıyaslandığında; serum 25-hidroksivitamin D düzeyi ile EDGK ve santral maküla kalınlığı değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı. (p>0.05) Literatürde (Pubmed, MEDLINE, EMBASE vb), DMÖ tedavisi için uygulanan intravitreal anti-VEGF'lere cevapla serum, 25-hidroksivitamin D düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen benzer yayına rastlanmamıştır.

Salehpour ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada D₃ vitamin takviyesinin kilolu ve obez kadınlarda glukoz homeostazisine olan etkisi araştırılmıştır. ⁽¹⁴⁶⁾ Bu çift kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmaya diyabetik olmayan 77 sağlıklı kadın katılmıştır. Katılımcılar rastgele iki gruba ayrılmış ve bir gruba günlük 25 ug kolekalsiferol tablet verilirlen diğer grup plasebo almıştır. Sonuçta açlık kan glukozu ve postprandiyal 2. saat kan glukozu ile serum D vitamini düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ancak serum 25 hidroksivitamin D ile hbA_{1c} ters yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır. (r = -0.271, P = 0.018)

Tomedi ve arkadaşları erken gebelik döneminde maternal vitamin D düzeyi ile maternal hiperglisemi arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışma yapmışlardır. ⁽¹⁴⁷⁾ Çalışmaya gestasyon haftası 16'nın altında olan %36'sı obez, %45'i sigara kullanıcısı 429 kadın hasta dahil edilmiştir. Katılımcıların açlık kan glukozu ölçülmüş ve 24-28. gestasyon haftasında rutin gestasyonel diyabet taraması için 50 g oral glukoz tolerans testi uygulanmıştır. Katılımcıların %67'sinde serum 25-hidroksivitamin D düzeyi 50nmol/l'nin altında saptanırken %11'inde ise maternal hiperglisemi saptanmıştır. Sigara kullanmayan grupta serum 25-hidroksivitamin D düzeyi ve

hiperglisemi insidansı arasında korelasyon saptanmazken; sigara kullanan grupta serum 25-hidroksivitamin D düzeyindeki her 23 nmol/l'lik artış maternal hiperglisemi insidansında düşüş ile ilintili bulunmuştur [odds ratio: 0.30 (95% CI: 0.13, 0.68)].

Tohidi ve arkadaşlarının yaptığı bir vaka kontrol çalışmada, serum 25-hidroksivitamin D düzeyleri ile tip 2 diyabet insidansı arasındaki korelasyon araştırılmıştır. ⁽¹⁴⁸⁾ Yaşları 20 ile 83 arasında değişen 761 katılımcı çalışmaya dahil edilmiştir. Ortalama 3,6 yılda 191 hasta tip 2 diyabet tanısı almıştır. Diyabet tanısı almayan 570 kişi yaş, cinsiyet, VKİ ve çalışmaya başlama tarihine göre diyabet tanısı alan 191 katılımcıyla eşleştirilmiştir. Sonuç olarak serum 25-hidroksivitamin D düzeyi ile tip 2 diyabet insidansı arasında nonlineer, aynı yönde bir ilişki saptanmıştır. Serum 25-hidroksivitamin D düzeyi 10 ng/ml'nin altında olan katılımcılarda 4 yıl içinde tip 2 diyabet gelişme olasılığı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. ($p<0,05$)

Schafer ve arkadaşları, serum 25-hidroksivitamin D düzeyi ile tip 65 yaş ve üzeri kadın popülasyonda tip 2 diyabet insidansı arasındaki ilişkiyi araştırmak için geniş serili ($n=5463$) kohort bir çalışma yapmışlardır. ⁽¹⁴⁹⁾ Ortalama 8.6 ± 4.4 yıl takip sonunda katılımcıların 320'sinde tip 2 diyabet tespit edilmiştir. Serum 25-hidroksivitamin D düzeyi düşük (<20 ng/ml) saptanan grupta VKİ, serum 25-hidroksivitamin D düzeyi yüksek (>20 ng/ml) olan gruba göre daha yüksekti ($p<0,0001$). İstatistiksel analiz yapıldığında yüksek serum 25-hidroksivitamin D düzeyinin diyabet gelişim insidansını %13 azalttığı görüldü (hazard ratio 0,87, 95% CI 0,76–0,99) ancak; VKİ de istatistiksel analize dahil edildiğinde bu etkinin azaldığı görüldü. (hazard ratio 0,97, 95% CI 0,86–1,11). Sonuçta serum 25-hidroksivitamin D düzeyinin 65 yaş üstü kadınlarda diyabet gelişim riskini etkileyen bağımsız bir faktör olmadığı, vitamin D düzeyi yüksek kadınlarda diyabet insidansının az oluşunun VKİ'leri ile açıklanabileceği söylenmektedir.

Haritoglou ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 'calcium dobesilate' kullanımının diyabetik maküler ödem insidansını

azalttığı hipotezinde yola çıkılmıştır. ⁽¹⁵⁰⁾ Bu randomize çift kör, plasebo kontrollü çalışmaya, 5 yıl üzerinde takibi olan NPDR'li 635 hasta dahil edilmiştir. Takip süresi boyunca hastaların %28-35'inde DMÖ gelişmiş ve plasebo grubu ile 'calcium dobesilate' kullanan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda serum elektrolit düzeyleri incelendiğinde; kalsiyum seviyesinin hastaların %91,2'sinde (n=31) normal düzeyde olduğu (8,6- 10,2 mg/dl), fosfor seviyesinin de hastaların %94,1'inde (n=32) normal sınırlar içerisinde olduğu saptandı. (2,6-4,5 mg/dl). Serum kalsiyum seviyesi ile EDGK değişimi arasında anlamlı fark saptanmazken ganglion hücre kompleksi kalınlığı arasında negatif yönde korelasyon saptandı. (p:0,047; rs:0,343)

Serum fosfor seviyesi ile EDGK değişimi arasında anlamlı fark saptanmadı. Ancak santral maküla kalınlığındaki düşüş ile serum fosfor düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptandı (p<0,05). Hastaların serum fosfor düzeyi (mg/dl) ne kadar yüksekse ortalama foveal, parafoveal ve perifoveal SMK'daki düşüş o kadar barizdi. 1996'dan itibaren DMÖ ve serum elektrolitlerinin ilişkisi ile ilgili olarak medikal literatür tarandığında (Pubmed, MEDLINE, EMBASE vb) fosfor ile diyabetik maküler ödem arasındaki ilişkiden bahseden yayına rastlanmamıştır.

Hastaların ilk muayenedeki santral maküla kalınlıkları ile serum elektrolitleri arasındaki korelasyon araştırıldığında; ilk muayenedeki SMK değeri ile serum fosfor seviyesi arasında aynı yönde, orta düzeyde, anlamlı bir ilişki saptanırken (p:0,027;rs:0,380), kalsiyum ile anlamlı bir korelasyon saptanmadı (p>0,05).

Ayrıca hastaların ilk muayenedeki EDGK'i ile parathormon seviyeleri arasında anlamlı, ters yönde, orta düzeyde bir ilişki bulundu (p:0,034;rs:-0,364)

Ayrıca çalışmamızda hastaların ilk muayenedeki EDGK'leri ile serum lipidleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; ilk muayenedeki EDGK ile HDL arasında anlamlı, ters yönde ve orta düzeyde bir ilişki saptanırken ($p:0,037$; $rs:-0,360$) total kolesterol ve trigliserit ile anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0,05$).

Agroiya ve arkadaşlarının 140 tip 2 diyabetli hastada yaptıkları bir çalışmada serum lipidleri ((low density lipoprotein (LDL), triglyceride level (TG), high density lipoprotein (HDL)) başta olmak üzere sigara kullanım öyküsü, hbA_{1c} düzeyi, açlık kan glukozu ve benzeri birçok parametrenin DR ciddiyeti ile ilişkisi sorgulanmıştır. ⁽¹⁵¹⁾ Hastalar ETDRS'e göre DR ciddiyeti yönünden 5 gruba ayrılmış ve birçok değişkenle grupların ilişkisi sorgulanmıştır. İstatistiki analiz için SPSS 17.0 (Statistical Packages for Social Sciences statistical software, version 17.0 for Windows) kullanılmıştır. Diabetik retinopati ciddiyeti ile LDL ($p:0,005$; $r:0,976$), TG ($p:0,001$; $r:0,990$), sigara kullanımı ($p:0,017$; $r:0,941$) arasında pozitif korelasyon saptanırken; HDL ($p:0,001$; $r: -0,994$) ile ters korelasyon saptanmıştır.

Çalışmamızda hastaların ilk muayenedeki EDGK'i ile parathormon seviyeleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; anlamlı, ters yönde, orta düzeyde bir ilişki bulunmuştur. ($p:0,034$; $rs:-0,365$)

Pakdel ve arkadaşlarının yaptığı bir prospektif çalışmada, hemodiyalize giren hastalarda serum kalsiyum, fosfor ve parathormon düzeyleri ile oküler bulgular arasındaki ilişki sorgulanmıştır. ⁽¹⁵²⁾ Çalışmaya ortalama 2,6 yıldır hemodiyalize giren 58 hasta dahil edilmiştir. Hastaların %29,3'ünde diyabet, %82,8'inde hipertansiyon öyküsü mevcut iken hiçbir hastada primer hiperparatiroidizm öyküsüne rastlanmamıştı. Tek değişkenli analizde görme keskinliği ile serum fosfor konsantrasyonu arasında ters yönlü korelasyon saptanırken; hasta karakteristikleri ve medikal hikayenin de dahil edildiği çok

değişkenli regresyon analizinde serum kalsiyum, fosfor ve parathormon düzeyi ile göz bulguları arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

6. SONUÇ

1. Nonproliferatif diyabetik retinopati eşliğinde görme keskinliğini azaltan diyabetik maküla ödemi tedavisinde 1'er ay aralarla 3 doz uyguladığımız intravitreal ranibizumab (Lucentis, Novartis) 4. aydaki son muayene ile ilk muayene kıyaslandığında ortalama EDGK'de anlamlı artış sağlamıştır. ($p<0,05$)

2. Birer ay arayla yapılan dört ardışık muayenede, foveal; parafoveal ve perifoveal santral maküla kalınlıkları değerlendirildiğinde (MM5 grid scan, RTvue, Fourier-Domain Optical Coherence Tomography, Fremont, CA) 3 alanın da ortalama kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmıştır ($p<0,05$).

3. RTVue Fourier-Domain OKT ile maküla ganglion hücre kompleksi (GCC; Ganglion Cell Complex Scan) ortalama kalınlık ölçümleri incelendiğinde, maküler ödem geriledikçe GCC'de istatistiksel olarak anlamlı incelmeye olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$).

4. Vücut kitle indeksi ile tedaviye fonksiyonel cevap arasında istatistiksel olarak anlamlı ters yönde korelasyon saptanmıştır. Hastaların VKİ (kg/m^2) ne kadar yüksekse intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrası kontrollerde EDGK'ndeki artış o kadar az olmuştur ($p<0,05$).

5. Serum fosfor düzeyi ile tedaviye anatomik cevap arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Hastaların serum fosfor düzeyi (mg/dl) ne kadar yüksekse ortalama foveal, parafoveal ve perifoveal SMK'ndaki düşüş o kadar barizdi ($p<0,05$).

6. Glikolize hemoglobin düzeyi ile tedaviye anatomik cevap arasında istatistiksel olarak anlamlı ters yönlü korelasyon saptandı. Hastaların HbA_{1c} düzeyi (%) ne kadar yüksekse 3. muayene ile ilk muayene arasındaki ortalama foveal SMK'ndaki düşüş o kadar az idi (p:0,016; rs:0,411).

7. Serum kalsiyum düzeyi ile zaman içinde ganglion hücre kompleksindeki (GCC) incelme arasında istatistiksel olarak anlamlı ters yönlü korelasyon saptandı. Hastaların serum kalsiyum düzeyi (mg/dl) ne kadar yüksek ise, 3. muayene ile ilk muayene arasındaki ortalama GCC scan'deki düşüş o kadar az idi (p:0,047; rs:0,343).

KAYNAKLAR

1. Davidson J K. Clinical Diabetes Mellitus, Diabetic Eye Disease, Thime Medical Puplishers. 1991; 427-444.
2. Klein R, Klein B. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. Diabetes Care. 1992;1875-91.
3. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic relinopathy: The second report of diabetic retinopathy study findings. Ophthalmology 1978; 85:82.
4. Worlmal R, Smeeth L, Henshaw K. Medical interventions for diabetic retinopati. In: Worlmal R, Smeeth L, Henshaw K, eds. Evidence-Based Ophthalmology. London: BMJ Books; 2004:331.
5. Bresnick GH: Diabetic macular edema: a review. Ophthalmology 1986; 93:989-97.
6. Diabetes Control and Complication Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329: 977-986.
7. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes: UKPDS 33 1998; Lancet 352: 837-853.
8. The Eye: Fundamentals and Principles of Ophthalmology. American Academy of Ophthalmology. LEO 2000: section II : 68-88.
9. ETDRS Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report no 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Research Group. Arch Ophthalmol 1985;103(12):1796-806.

10. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U et al: The RESTORE study: ranibizumab monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118(4):615-25.
11. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 1796-806.
12. Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema: long-term visual results. *Ophthalmology* 1991;98:1594-602.
13. Guyer DR, D'Amico DJ, Smith CW. Subretinal fibrosis after laser photocoagulation for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 1992;113:652–656.
14. Han DP, Mieler WF, Burton TC. Submacular fibrosis after photocoagulation for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 1992; 113:513–521.
15. The PKC-DRS Study Group: The effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with moderately severe to very severe nonproliferative diabetic retinopathy: initial results of the Protein Kinase C beta Inhibitor Diabetic Retinopathy Study (PKC-DRS) multicenter randomized clinical trial. *Diabetes*. 2005;54:2188-2297.
16. Cunningham ET, Adamis AP, Altaweel M et al: A phase II randomized double- masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema.. *Ophthalmology*. 2005;112:1747-1757.
17. Chun DW, Heier JS, Topping TM et al: A Pilot Study of Multiple Intravitreal Injections of Ranibizumab in Patients with Center –Involving Clinically Significant Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2006;113;1706-1712.
18. Nguyen QD, Tatlipinar S, Shah SM et al: Vascular

endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2006;142(6):961–9.

19. Pendergast SD: Vitrectomy for diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaloid. *Curr Ophthalmol* 1998;9:71-75.

20. Blumenkranz MS: Optimal current and future treatments for diabetic macular oedema. *Eye* 2010;24(3):428-35

21. Massin P, Bandello F, Garweg JG et al: Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE study): a 12 month, randomized, controlled, double masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 2010 Nov;33(11):2399-405

22. Boscia F: Current approaches to the management of diabetic retinopathy and diabetic macular oedema. *Drugs* 2010;70(16):2171-200

23. Blick SKA, Keating GM, Wagstaff AJ: Ranibizumab. *Drugs* 2007; 67(8):1199-206

24. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL et al: The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy and nephropathy in a population based cohort. *Neurology* 1992;817-824.

25. Witmer AN, Vrensen GF, Noorden V et al: Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Retin Eye Res.* 2003;22:1-29.

26. Majumdar SK: Glimpses of the history of insulin. *Bull Indian Inst Hist Med Hyderabad.* 2001;31(1):57-70.

27. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR et al: The Framingham Eye Study Monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration and visual acuity in general population of adults. *Surv Ophthalmol* 1980;24:335-610.

28. Klein R, Klein BEK, Moss SE et al: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XIV. Ten years

incidence and progression of diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol 1994;12:1217-1228.

29. Johns Hopkins University. The READ-2 study: Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes Available from URL:<http://clinicaltrials.gov>

30. Yanco L, Goldbourt V, Michaelson C et al: Prevalance and 15 year incidence of retinopathy and associated characteristics in middle-aged and elderly diyabetic men. Br J Ophtalmol 1983;67:759-65.

31. 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;105:1801-1815.

32. Rand LI, Krolewski AS, Ajalla LM et al: Multiple factors in the perdition of risk of proliferative diabetic retinopathy. N Engl J Med 1985; 313: 143-8.

33. Klein R, Klein BEK, Moss SE et al: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. II. Prevalance and risk of diabetic retinopathy when age is less than 30 years. Arch Ophthalmol 1984; 102:520-6.

34. Klein R, Klein BEK, Moss SE et al: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. III. Prevalance and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. Arch Ophthalmol 1984;102:527-32.

35. Diabetes Control and Complication Trial Research Group: The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin- dependent diabetes mellitus. Arc Ophthalmol.1995;113:36-51

36. UK Prospective Diabetes Study Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) Lancet 1998; 352:854-865.

37. American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21:23-31.
38. Rosenn B, Miodovnik M, Kranias G et al: Progression of diabetic retinopathy in pregnancy: association with hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166:1214-8.
39. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. *Br Med J* 1998;317: 703-713.
40. Klein R, Klein BEK, 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 type1 diabetes. *Ophthalmology* 1998;105(10): 1801-1815.
41. Chatuverdi N, Sjdie AK, Stephenson JM et al: Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes: EUCLID study group. *Eurodiab. Controlled trial of lisinopril in insulin-dependent diabetes mellitus. Lancet* 1998;351: 28-31.
42. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW: Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23(Suppl 2):B54-B64.
43. 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: 1261-5.
44. Chew EY, Klein ML, Ferris FL et al: Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. ETDRS Report. *Arch Ophthalmol* 1996; 114 (9):1079-84.

45. Gupta A, Gupta V, Thapar S, Bhansali A: Lipid –lowering drug atorvastatin as an adjunct in the management of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 675-682.
46. Sen K, Misra A, Kumar A, Pandey RM: Simvastatin retards progression of diabetic retinopathy in diabetic patients with hypercholesterolemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;56: 1-11.
47. Atmaca LS, Gündüz K: Diyabetik retinopatinin tedavisi. *Oftalmoloji* 1993 ;2: 29-46.
48. Solberg Y, Rosner M, Beklin M: The association between cigarette smoking and ocular diseases. *Surv Ophthalmol* 1998; 6 535-547.
49. Muhlhauser I: Cigarette smoking diabetes: an update. *Diabet Med* 1994; 11: 336-343.
50. Howard A, Arnsten J, Gourevitch M: Effect of alcohol consumption on diabetes mellitus. *Ann Int med* 2004; 3: 211-216.
51. Jaffe GJ, Burton TC, Khun E et al: Progression of nonproliferative diabetic retinopathy and visual outcome after extracapsular cataract extraction and intraocular lens implantation. *Am J of Ophthalmol*. 1992; 114: 448-456.
52. Brownlee M, Vlassara H, Cerami A: Nonenzymatic glycosylation and pathogenesis of diabetic complications. *Ann Intern Med* 1984;101:527-537.
53. Hammes HP, Martin S, Federlin K et al: Aminoguanidine treatment inhibits the development of experimental diabetic retinopathy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88:11555-11558.
54. Greene DA, Lattimer SA, Sima AA: Sorbitol, phosphoinositides, and sodiumpotassium- ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1987;316:599-606.
55. A randomized trial of sorbinil, an aldose reductase inhibitor,

in diabetic retinopathy. Sorbinil Retinopathy Trial Research Group. Arch Ophthalmol. 1990;108:1234-1244.

56. Yenigün M: Diyabetik mikroanjiopati ve diyabetik makroangiopati. Her yönüyle diabetes mellitus kitabından. Editör: Yenigün M: Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 2001: 315-375.

57. King LG, Banskota NK: Mechanisms of diabetic mikrovaskular complications. Joslin's Diabetes. Chapter 37: 631-641.

58. Ishii H, Koya D, King GL: Protein kinase C activation and its role in the development of vascular complacations in diabetes. J Mol Med 1998; 76: 21-23.

59. Brownlec M, and Cerami A: The biochemistry of the complications of diabetes mellitus, Annu Rev Biochem. 1981; 50: 385-432.

60. Unger RH. Foster DV: Diabetes Mellitus. In: Wilson JD, Foster DV, Kronenberg HM, Larsen Pd(ed). Williams Textbook of Endocrinology. USA W: B: Saunders Company. 1998; 21: 1014-1024.

61. Wallow IHL, Engerman RL: Permeability and patency of retinal blood vessels in experimental diabetes. Invest Ophthalmolo Vis Sci 1977; 16: 447-60.

62. Vinores SA, Niel EV, Swerdloff JL et al: Electron microscopic immunohistochemical evidence for the mechanisms of blood-retinal breakdown in galactosemic rats and its association with aldose reductase expression and inhibition. Exp Eye Res 1993; 57: 723-35.

63. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs - an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS Report Number 10. Ophthalmology 1991;98:786- 806.

64. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Fundus photographic risk factors for proression of diabetic retinopathy. ETDRS Report No: 12. Ophthalmology. 1991;98:823-33.
65. Bresnick, GH: Background diabetic retinopathy. Retina. The mosby Co. Toronto. 1994:1277-1318.
66. Fong DS, Ferris FL, Davis MD, Chew EY: ETDRS report no 24. Causes of severe visual loss in the early treatment diabetic retinopathy study. Am J Ophthal. 1999. Feb. 127 (2):137-61.
67. Thomas AC, Armando GA, Bernard Z: Diabetic retinopathy and diabetic macular edema. Diabetes Care 2003; 26: 2653-64.
68. Smith RT, Lee CM, Charles HC et al: Quantification of diabetic macular edema. Arch Ophthalmol 1987;105;218-222.
69. Kanski JJ: Clinical Ophthalmology, in Retinal Vascular Disease, ed by Kanski JJ, Sixth Edition, p576, 2007.
67. Aydın P, Akova YA: Göz Hastalıkları. Güneş Kitabevi, Ankara, 2001: 15-18.
- 68-Klein R, Klein BEK: Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy diabetes care. 1992; 15: 1875-91.
- 69-Akduman L, Öz Ö: Diyabetik maküla ödeminde medikal tedavi. Ret - Vit 2002; 10 : 203- 208.
- 70-Klein R, Klein BEK, Moss SE et al: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy IV. Diabetic Macular Edema. Ophthalmology 1984; 91: 1464-74.
- 71-Ferris FL III, Patz A: Macular Edema: A complication of diabetic retinopathy. Surv Ophthalmol. 1984; 28: 452-461.
72. Bayrak Y, Yanyalı A, Özman D: Risk factors for clinically significant macular edema in patients with diabetic retinopathy. T Klin Ophthalmology, 2003; 12: 133-138

73. Klein R, Klein BE, Moss SE et al: Association of ocular disease and mortality in a diabetic population. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 1487-95.
74. Tso MO. Pathology of cystoid macular edema. *Ophthalmol* 1982;89:902-915.
75. Williams R, Airey M, Baxter H et al: Epidemiology of diabetic retinopathy and macular edema: a systematic review . *Eye* 2004;18(10):963-983.
76. Stefansson E: Why are the diabetics still going blind? *Ophthalmol Times Europe* 2006;2(4):36-37.
77. Klein R, Klein BE, Moss SE et al: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, IV: Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984;91:1464-1474.
78. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group(1985) Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 1. *Arch Ophthalmol* 103:1796-1806.
79. Olk RJ, Lee CM: the role of fluorescein angiography in diabetic retinopathy. In Duane's *Ophthalmology-Foundation* Volume-Ch 113D-CD-ROM Edition 1998.
80. Takagi H, Otani A, Kiryu J et al: New surgical approach for removing massive foveal hard exudates in diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 1999. feb. 106 (2):249-56.
81. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group(1987) Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. *Ophthalmology* 94(7):761-774.
82. Flynn HW. Basic and Clinical Science Course, Section 12, Retina and Vitreous. American Academy of Ophthalmology, San Francisco, USA, 2003-2004.

83. Bresnick, GH: Background diabetic retinopathy. Retina. The mosby Co. Toronto. 1994: 1277-1318.
84. Aiello LM, Covallareno JD, Aiello LP, Bursell SF. Diabetic Retinopathy. Retina Vitreous Macula. WB Saunders Co. Toronto 1999:316-44.
85. ETDRS Research Group: Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema: relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS Report no. 19. Arch Ophthalmol 1995;113:1144- 1145.
86. Bresnick GH: Diabetic maculopathy: a critical review highlighting diffuse macular edema. Ophthalmol 1983;90:1301-1317.
87. Gandorfer A, Messmer EM, Ulbig MW, Kampik A: Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. Retina 2000; 20 (2):126-33.
88. Nasrallah FP, Jalkh AE, Va Coppenolle F et al: The role of the vitreous in diabetic macular edema. Ophthalmology 1998;95:1335-1339.
89. Yanoff M, Duker JS. Ophthalmology, Second Edition. Mosby, 2004: 8.Bölüm.
- 90.Jampol LM: Macular edema. İn Ryan SJ, editors. Retina, Vol 2, Chapter 61, St. Louis. Mosby. CD edition, 1994.
91. Perry HT, Cohn BT, Nauheim IS: Accidental intraocular injection with Dermojet syringe. Arch Dermatol. 1977;113:1131.
92. Modarres M, Parvaresh MM, Peyman GA: Accidental subretinal injection of triamcinolone acetonide. Ophtha/mic Surg Lasers. 1998;29:935-938.
93. Arend O, Wolf , Harris A., Reim M: The relationship of

macular microcirculation to visual acuity in diabetic patients. Arch Ophthalmology 1995;113; 610-614.

94. Menteş J: Diyabetik makülopati ve tedavisi. Ed: Özkan Ş, Akar S, Diyabetik Retinopati. Türk Oftalmoloji Derneği, İstanbul, 2000.

95. ETDRS Research Group: Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema: Relationship of treatment effect to fluorescein angiography and other retinal characteristics at baseline. ETDRS Report Number 19. Arch Ophthalmol. 1995; 113: 1144-1155.

96. Martin NF, Green WR, Martin LW: Retinal periflebitis in the Irvine- Gass syndrome, Am J Ophthalmol 83:377-386, 1977.

97. Deutman AF, Pinkers AJGL, Aan de Kerk AL: Dominantly inherited cystoid macular edema, Am J Ophthalmol 82:540-548, 1976.

98. Williams R, Airey M, Baxter H et al: Epidemiology of diabetic retinopathy and macular edema: a systematic review . Eye 2004;18(10):963-983.

99. Stefansson E: Why are the diabetics still going blind? Ophthalmol Times Europe 2006;2(4):36-37.

100. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, IV: Diabetic macular edema. Ophthalmology 1984;91:1464-1474.

101. Klein R, Klein BE, Boss SE, Cruickshanks KJ: The Wisconsin –Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy.XV. The long term incidence of macular edema. Ophthalmology 1995;102(1):7-16

102. Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. Diabetes Control and

Complications Trial Research Group. N Engl J Med
329(14):977-986.

103. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. Br Med J 1998;317: 703-713.

104. Matsuo T: Disappearance of diabetic macular hard exudates after hemodialysis introduction. Acta Med Okayama 2006;60(3):201-205.

105. Danis R, Bingaman D, Jirousak et al. Inhibition of intraocular neovascularization caused by retinal ischemia in pigs by PKC B with LY333531. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1998;39:171-9.

106. Ishii H, Jirousek MR, Koya D et al: Amelioration of vascular dysfunctions in diabetic rats by an oral PKC beta inhibitor. Science. 1996;272:728-731.

107. Aiello LP, Clermont A, Arora V et al: Inhibition of PKC beta by oral administration of ruboxistaurin is well tolerated and ameliorates diabetes-induced retinal hemodynamic abnormalities in patients. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006;47:86-92.

108. Tromp A, Hooymans JM, Barendsen BC, van Doormaal JJ. The effects of an aldose reductase inhibitor on the progression of diabetic retinopathy. Doc Ophthalmol 1991;78:153-159.

109. Chew E, Klein M, Murphy R et al: Effects of aspirin on vitreous/preretinal hemorrhage in patients with diabetes mellitus. ETDRS Report no. 20. Arch Ophthalmol 1995;113:52-5.

110. Bursell SE, Clermont AC, Aiello LP et al: High-dose vitamin E supplementation normalizes retinal blood flow and creatinine clearance in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care. 1999;22:1245-1251.

111. Mayer-Davis EJ, Bell RA, Reboussin BA et al. Antioxidant nutrient intake and diabetic retinopathy: The San Luis Valley Diabetes Study. *Ophthalmology* 1998; 105: 2264-2270.
112. Robinson C, Stinger S: The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors. *J Cell Sci* 1991;114:853–865.
113. Witmer AN, Vrensen GF, Noorden V et al: Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prag Retin Eye Res.* 2003;22:1-29.
114. Usui T, Ishida S, Yamashiro K et al: VEGF164(165) as the pathological isoform: differential leukocyte and endothelial responses through VEGFR1 and VEGFR2. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:368–374.
115. Funatsu H, Yamashita H, Nakamura S et al: Vitreous levels of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2006;113(2):294–301.
116. Ruckman J, Green LS, Beeson J et al: 2'-Fluoropyrimidine RNA-based aptamers to the 165-amino acid form of vascular endothelial growth factor (VEGF165). Inhibition of receptor binding and VEGF-induced vascular permeability through interactions requiring the exon 7- encoded domain. *J Biol Chem* 1998;273:20556–20567.
117. Ferrara N, Damico L, Shams N et al. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:859-70
118. European Medicines Agency. Assessment report for Lucentis (Ranibizumab). Procedure no.: EMEA/H/C/000715/II/0020 (online). Available from URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPR_Assessment_Report_Variation/human/000715/WC500101009.pdf

119. Center for Drug evaluation and Research. BLA application number : 125156. Clinical and biopharmaceutics review(s) (online). Available from URL:
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_does/nda/2006/125156s0000_Lucentis_ClinPharmR.pdf
120. Lucentis 10 mg/ml solution for injection. Summary of product characteristics. Horsham: Novartis Europharm Limited. 2007
121. Novartis: Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema with center involvement (RESOLVE) (ClinicalTrials.gov identifier NCT00284050)
122. Genentech. A study of ranibizumab injection in subjects with clinically significant macular edema with center involvement secondary to diabetes mellitus (RIDE) [ClinicalTrials.gov identifier NCT00473382]. US National Institutes of Health, ClinicalTrials.gov [online]. Available from URL:
<http://clinicaltrials.gov>
123. Boyer DS, Sy J, Chen Rundle A et al: Ranibizumab (anti-VEGF) for vision loss due to diabetic macular edema: results of two phase III randomized trials [abstract 0132-LBOR]. 71st Annual Scientific Sessions of the American Diabetes Association; 2011 June 24–28; San Diego (CA)
124. Genentech: Two pivotal phase III Lucentis studies showed patients with diabetic macular edema experienced significant improvements in vision and fewer developed more advanced retinopathy. Two year data from RISE and RIDE studies presented at the American Diabetes Association Annual Scientific Sessions [online]. Available from URL:
<http://www.businesswire.com/news/home/20110628006618/en/Pivotal-Phase-III-Lucentis-Studies-Showed-Patients> [Accessed 2012 Nov 30]
125. Hitt E: Ranibizumab improves diabetic macular edema [online]. Available from URL:
<http://www.medscape.com/viewarticle/745716> [Accessed 2011

Sep 17]

126. Genentech: A study of ranibizumab injection in subjects with clinically significant macular edema with center involvement secondary to diabetes mellitus (RISE) [ClinicalTrials.gov identifier NCT00473330]. US National Institutes of Health, ClinicalTrials.gov [online]. Available from URL: <http://clinicaltrials.gov> [Accessed 2011 Sep 16]

127. Johns Hopkins University: The READ-2 study: Ranibizumab for Edema of the mAcula in Diabetes [ClinicalTrials.gov identifier NCT00407381]. US National Institutes of Health, ClinicalTrials.gov [online]. Available from URL: <http://clinicaltrials.gov> [Accessed 2011 Sep 16]

128. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA et al: Two-year outcomes of the Ranibizumab for Edema of the mAcula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2010 Nov; 117(11): 2146–51 CrossRef

129. Novartis: Efficacy and safety of ranibizumab (intravitreal injections) in patients with visual impairment due to diabetic macular edema (RESTORE) [ClinicalTrials.gov identifier NCT00687804]. US National Institutes of Health, ClinicalTrials.gov [online]. Available from URL: <http://clinicaltrials.gov> [Accessed 2011 Sep 16]

130. Nguyen QD, Shah SM, Heier JS et al: Primary end point (six months) results of the Ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2009 Nov; 116(11): 2175–81.e1 CrossRef

131. Haritoglou C, Kook D, Neubauer A et al: Intravitreal Bevacizumab (Avastin) Therapy for Persistent Diffuse Diabetic Macular Edema. *Retina*. 2006;26:999-1005.

132. Arevalo JF, Fromow-Guerra J, Quiroz-Mercado H et al: Pan-American Collaborative Retina Study Group. Primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema: Results from the Pan-American Collaborative Retina Study

Group at 6- month follow-up. *Ophthalmology* 2007;114:4:743-50.

133. Jaffe GJ, Ben-Nun J, Guo H et al: Fluocinolone acetonide sustained drug delivery device to treat severe uveitis. *Ophthalmology* 2006;107:2024–2033.

134. Kupperman BD, Haller JA, Williams GA et al: A phase 2 randomized, multicenter, dose-ranging, controlled, paralel group trial to assess the safety and efficacy of dexamethasone posterior segment drug delivery system (DEXPS DDS, Posurdex) in the treatment of persistant macular edema. 5th international symposium on ocular pharmacology and therapeutics (ISOPT) Monte Carlo, Monaco, 2004;11-14.

135. Kadonosono K, Itoh N, Ohno S: Perifoveal microcirculation before and after vitrectomy for diabetic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 2000;130:740–744.

136. Kaiser PK, Riemann CD, Sears JE, Lewis H: Macular traction detachment and diabetic macular edema associated with posterior hyaloidal traction. *Am J Ophthalmol* 2001;131:44–49.

137. Haritoglou C, Gandorfer A, Gass CA et al: Indocyanine green-assisted peeling of the internal limiting membrane in macular hole surgery affects visual outcome: a clinicopathologic correlation. *Am J Ophthalmol* 2002;134:836–841.

138. Weiter JJ, Zuckerman R: The influence of the photoreceptor-RPE complex on the inner retina. An explanation for the beneficial effects of photocoagulation. *Ophthalmology* 1980; 87:1133–1139 .

139. Gottfredsdottir MS, Stefansson E, Jonasson F, Gislason I: Retinal vasoconstriction after laser treatment for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 1993;115:64–67.

140. Wallow IH: Repair of the pigment epithelial barrier following photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 1984;102(1):126–35.

141. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group (1987) Techniques for scatter and local photocoagulation treatment of diabetic retinopathy: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report No. 3. *Int Ophthalmol Clin* 27:254–264.
142. Ganekal S: Ganglion cell complex scan in the early prediction of glaucoma. *Ophthalmol.* 2012;4(2):236-41)
143. Vine A: The efficacy of additional argon laser photocoagulation for persistent, severe proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1985, 92:1532– 1537.
144. Ferrara N: Vascular endothelial growth factor and age-related macular degeneration: from basic science to therapy. *Nat Med* 2010 Oct; 16(10): 1107–11
145. The NS, Crandell JL, Lawrence JM et al: Vitamin D in youth with Type 1 diabetes: prevalence of insufficiency and association with insulin resistance in the SEARCH Nutrition Ancillary Study. *Diabet Med.* 2013 Nov;30(11):1324-32.
146. Salehpour A, Shidfar F, Hosseinpanah F et al: Does vitamin D3 supplementation improve glucose homeostasis in overweight or obese women? A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Diabet Med.* 2013 Dec;30(12):1477-81.
147. Tomedi LE, Simhan HN, Bodnar LM: Early-pregnancy maternal vitamin D status and maternal hyperglycaemia. *Diabet Med.* 2013 Sep;30(9):1033-9
148. Tohidi M, Bozorgmanesh M, Mohebi R et al: Non-linear association between 25-hydroxyvitamin D and the incidence of type 2 diabetes: a community-based nested case-control study. *Diabet Med.* 2013 Aug;30(8):934-8.
149. Schafer AL, Napoli N, Lui L et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration does not independently predict incident diabetes in older women. *Diabet Med.* 2013 Dec 3
150. Haritoglou C, Gerss J, Sauerland C et al: CALDIRET study group. Effect of calcium dobesilate on occurrence of diabetic

macular oedema (CALDIRET study): randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2009
18;373(9672):1364-71

151. Agroiya P, Philip R, Saran S et al: Association of serum lipids with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013 Oct;17(Suppl 1):S335-7.

152. Pakdel F, Samimagham H, Shafaroodi A, Sheikhvatan M: Changes of serum calcium, phosphorus, and parathyroid hormone concentrations and ocular findings among patients undergoing hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2011 Nov;22(6):1142-8.