



T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DIYABETİK MAKÜLA ÖDEMİNDE İNTRAVİTREAL

RANİBİZUMAB TEDAVİSİNİN KLİNİK SONUÇLARI

Dr. İbrahim YAŞAR

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Murat ASLANKURT

KAHRAMANMARAŞ

2013

K.S.Ü. TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. İbrahim YAŞAR Tarafından hazırlanan “**Diyabetik Maküla Ödeminde İntravitreal Ranibizumab Tedavisinin Klinik Sonuçları**” adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık Tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Yrd. Doç. Dr. Murat ASLANKURT

Danışman

Bu çalışma jürimiz tarafından oy birliği ile Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında, Tıpta Uzmanlık Tezi olarak.../.. ./2013 tarihinde kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Murat ÖZDEMİR

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Yrd. Doç. Dr. Murat ASLANKURT Yrd. Doç. Dr. Lokman ASLAN
Üye Üye

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih: .../.../2013

DEKAN

Prof. Dr. Durmuş DEVECİ

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Yazım ve Basım Yönergesine Uygundur.

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Murat ÖZDEMİR ve Prof. Dr. Gökhan ÖZDEMİR' e teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım. İki yıl önce kliniğimize teşrif eden, bana cerrahi ve teorik eğitim anlamında desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, özgüveni yüksek bir uzman hekim olarak yetişmemde çok fazla emeği olan sayın hocalarım Yrd. Doç. Dr. Lokman ASLAN, Yrd. Doç. Dr. Murat ASLANKURT ve Yrd. Doç. Dr. Adnan AKSOY hocalarıma sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen, kendisiyle aynı klinikte çalışmış olduğum için şanslı olduğumu düşündüğüm ve bize bir ağabeyi yakınlığında olan Yrd. Doç. Dr. Murat ASLANKURT hocama sonsuz saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her anında yanımda olan ve dualarını hiçbir zaman eksik etmeyen aileme ve sevgili anneciğime en içten şükranlarımı sunarım.

Asistanlığım boyunca beraber çalıştığım ve üzerimde hakkı olan tüm asistan arkadaşlarıma, klinik hemşire ve personellerine teşekkür ederim.

**DİYABETİK MAKÜLA ÖDEMİNDE İNTRAVİTREAL RANİBİZUMAB TEDAVİSİNİN
KLİNİK SONUÇLARI
(Tıpta Uzmanlık Tezi)**

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KASIM 2013

ÖZET

Amaç: Diyabetik maküla ödeminin (DMÖ) tedavisinde intravitreal ranibizumab (İVR) enjeksiyonunun santral maküla kalınlığına ve görme fonksiyonları üzerine etkisini araştırmak.

Gereç ve yöntem: Haziran 2012- Haziran 2013 tarihleri arasında diyabetik maküla ödemi tanısı ile kliniğimizde takip edilen 19 hastanın 34 gözü retrospektif olarak incelendi. Tüm hastaların tam oftalmolojik muayenesi yapıldı ve kan tahlili ile HbA1c değerlerine bakılıp bulgular kaydedildi. İVR tedavisinin etkinliğini saptamak amacıyla enjeksiyon öncesinde ve sonrasında en iyi düzeltilmiş görme keskinliği(EİDGK) değerlendirildi ve spektral optik koherens tomografi (OKT) ile santral maküla kalınlığı (SMK) ölçüldü. Bulgular istatistiksel olarak incelendi.

Bulgular: Hastaların İVR öncesi LogMar'a çevrilmiş görme keskinliği ortalaması $0,96 \pm 0,42$ iken, enjeksiyon sonrası 1.ay $0,79 \pm 0,41$ ve 3.ay $0,75 \pm 0,59$ olarak bulundu. Görme keskinliği değişimleri istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). İVR öncesi santral maküla kalınlığı ortalaması $484,05 \pm 130,43 \mu$ iken, enjeksiyon sonrası 1.ay $410,26 \pm 124,64 \mu$ ve 3.ay $360,32 \pm 122,37 \mu$ olarak bulundu. Preoperatif döneme kıyasla santral maküla kalınlığı ortalamaları azalmış ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir ($p < 0,001$). Hastaların HbA1c düzeyi ile tedaviye cevap ilişkisi incelendiğinde, HbA1c düzeyinin yüksek olması tedaviyi olumsuz etkilediği görülmüştür. Yapılan T testinde çıkan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$)

Sonuç: Çalışmamız sonucunda diyabetik maküla ödeminde intravitreal ranibizumab enjeksiyon tedavisinin EİDGK'ni artırdığı, SMK'yı azalttığı görüldü. Ranibizumab diyabetik maküla ödemi olan gözlerde erken dönemde görsel, anatomik, fonksiyonel olarak fayda sağlamaktadır. HbA1c düzeyi ile takip edilebilen uzun süreli metabolik kontrolün tedaviyi olumlu yönde etkilediği izlendi.

Anahtar kelimeler: Diyabetik maküla ödemi, ranibizumab, görme keskinliği, santral maküla kalınlığı

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Murat ASLANKURT

CLİNICAL RESULTS OF INTRAVITREAL RANİBİZUMAB THERAPY FOR DIABETIC

MACULAR EDEMA

(SPECIALİZATION THESIS)

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM UNİVERSTY

FACULTY OF MEDİCİNE

NOVEMBER 2013

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the efficacy of intravitreal ranibizumab (IVR) on central macular thickness and visual outcome in the treatment of diabetic macular edema (DME).

Method: Thirty four eyes of 19 patients with diabetic macular edema(DME) who admitted to our clinic between June 2012 and June 2012 were retrospectively reviewed. All patients underwent a complete ophthalmologic examination and blood tests including HbA1c level findings and were recorded. In order to determine the efficacy of IVR therapy, before and after injection, best corrected visual acuity (BCVA) was evaluated and central macular thickness (CMT) was measured with spectral optical coherence tomography (OCT). Results were statistically analyzed.

Results: The mean logMar visual acuity was 0.42 ± 0.96 before IVR, 0.79 ± 0.41 at the first month of injection and 0.75 ± 0.59 at the third month respectively. Changes in visual acuity was statistically significant ($p < 0,001$). The mean central macular thickness was $484.05 \pm 130.43 \mu$ before IVR, $410,26 \pm 124,64 \mu$ at the first month and $360,32 \pm 122,37 \mu$ at the third month respectively. The mean central macular thickness decreased compared to the pre-operative period and reduction was statistically significant ($p < 0.001$). Long-term metabolic control that can be monitored with HbA1c levels had statistically significant positive impact on the treatment results. (T-test, $p < 0.05$)

Conclusion: We observed increase in best corrected visual acuity, decrease in central macular thickness with intravitreal bevacizumab treatment for diabetic macular edema. Intravitreal ranibizumab provide a visual, functional and anatomic benefit in eyes with diabetic macular edema in early period. HbA1c levels, is good indicator of long-term metabolic control, had a positive impact on the treatment.

Key words: diabetic macular edema, ranibizumab, visual acuity, central macular thickness

Advisor: Yrd. Doç. Dr. Murat ASLANKURT

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	I
ÖNSÖZ	II
ÖZET	III
ABSTRACT	IV
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VII
RESİMLER DİZİNİ	VIII
TABLolar DİZİNİ	IX
GRAFİKLER DİZİNİ	X
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Retina Anatomisi.....	3
2.1.1. Retina.....	3
2.1.2. Retinanın Topografik Anatomisi.....	6
2.1.3. Retinanın Kan Dolaşımı.....	9
2.2. Retinanın Fiziyojisi.....	11
2.3. Diyabetik Retinopati.....	12
2.3.1. Epidemiyoloji.....	13
2.3.2. Diyabetik Retinopati İçin Risk Faktörleri.....	14
2.3.3. Diyabetik Retinopatide Patogenez.....	16
2.3.3.1. Biyokimyasal Mekanizmalar.....	16
2.3.3.2. Diyabetik Mikroanjiopatide Patogenez.....	19
2.3.4. Diyabetik Retinopatide sınıflandırma.....	20
2.4. Diyabetik Makülopati.....	21
2.4.1. İskemik Diyabetik Makülopati.....	21
2.4.2. Fokal Diyabetik Maküla Ödemi.....	22
2.4.3. Diffüz Diyabetik Maküla Ödemi.....	22
2.4.4. Mikst Tip Diyabetik Maküla Ödemi.....	23
2.5. Tanı Yöntemleri.....	23
2.5.1. Oftalmoskopi.....	24
2.5.2. Fundus Floresein Anjiografisi.....	24
2.5.3. Optik Koherens Tomografi.....	24

2.5.4. Fundus Fotoğraflama.....	25
2.6. Diyabetik Maküla Ödeminde Tedavi.....	25
2.6.1. Sistemik Tedavi.....	25
2.6.2. Lokal Tedavi.....	26
3. MATERYAL ve METOD.....	34
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	47
KAYNAKÇA.....	52

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- DM** : Diyabetes Mellitus
DMÖ : Diyabetik Maküla Ödemi
NPDR : Nonproliferatif Diyabetik Retinopati
PDR : Proliferatif Diyabetik Retinopati
DCCT : Diyabet Kontrol Ve Komplikasyonları Çalışması
UKPDS : Birlesik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması
ETDRS : Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması
LFK : Lazer Fotokoagulasyon
Anti-VEGF : Anti-Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
İVB : İntravitreal Bevacizumab
İVR : İntravitreal Ranibizumab
RPE : Retina Pigment Epiteli
AGE : İleri Glikozilasyon Ürünleri
PKC : Protein Kinaz C
MA : Mikroanevrizma
İRMA : İntraretinal Mikrovaküler Anomali
NV : Neovaskularizasyon
NVD : Optik Disk Neovaskularizasyonu
FA : Floresein Anjiyografi
FAZ : Foveal Avasküler Zon
KAMÖ : Klinik Olarak Anlamlı Makula Ödemi
OKT : Optik Koherens Tomografi
VEGF : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
PIGF : Plasental Büyüme Faktörü
ICAM-1 : Hücreler Arası Adezyon Molekülü-1
Tımps : Doku Metalloproteinaz İnhibitörleri
SMK : Santral Maküla Kalınlığı
EİDGK : En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
SPSS : Statistical Package For Social Science
İVTA : İntravitreal Triamsinolon Asetonid
DRCR Net : Diabetik Retinopati Klinik Araştırma Ağı

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Tedavi Öncesinde Maküla Ödemi SMK'da Artış Görülmekte.....	44
Resim 2. Tedavi Sonrasında Maküla Ödeminde Düzelmeye Ve SMK'da Azalma Görülmekte.....	45

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Cinsiyete Göre Yaş ve Hastalık Süresinin Karşılaştırılması.....	36
Tablo 2. Hastaları Diyabetik Retinopati Evreleri.....	37
Tablo 3. LFK Dağılımı.....	38
Tablo 4. Tedavi Öncesi ve Sonrasındaki Görme Keskinlikleri.....	39
Tablo 5. Preoperatif Görme Keskinliği Değerlerinin 1.Ay Ve 3.Ay Görme Keskinliği Değerleri İle İkili Karşılaştırılması.....	40
Tablo 6. Tedavinin 1.Ayındaki Görme Keskinliğinin, Preoperatif Görme Keskinliğine Göre Değişimi (Snellen'e Göre LogMar'a Çevrilmiş).....	41
Tablo 7. Tedavinin 3.Ayındaki Görme Keskinliğinin, Preoperatif Görme Keskinliğine Göre Değişimi (Snellen'e Göre LogMar'a Çevrilmiş).....	42
Tablo 8. Tedavi Öncesi ve Sonrası Santral Maküla Kalınlığı Değişimlerinin Karşılaştırılması.....	43
Tablo 9. Hastaların Preoperatif Santral Maküla Kalınlığı Değerlerinin 1.Ay ve 3.Ay Santral Maküla Kalınlığı Değerleri İle İkili Karşılaştırılması.....	44
Tablo 10. HbA1c Düzeyi İle Tedaviye Yanıt Arasındaki İlişki.....	45
Tablo 11. GİB Ortalamasının Değişimi.....	46

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Hastaların Cinsiyet Dağılımı.....	36
Grafik 2: Hastaların Maküla Ödemi Lokalizasyonu Dağılımı.....	38
Grafik 3. Tedavi Öncesi Ve Sonrasındaki Görme Keskinliği Değişimleri.....	39
Grafik 4. 1. Ayda Görme Keskinliği Değişiminin Dağılımı.....	41
Grafik 5. 3. Ayda Görme Keskinliği Değişiminin Dağılımı.....	42
Grafik 6. Tedavi Öncesi Ve Sonrası Santral Maküla Kalınlığı Değişimlerinin Dağılımı.....	43
Grafik 7. GİB Ortalamasının Değişimi.....	46

1.GİRİŞ

Diabetes mellitus; insülin hormonunun yokluğu, yetersizliği veya dokular tarafından kullanılamaması sonucunda, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında bozukluğa neden olan sistemik bir hastalıktır. Diyabetik retinopati (DR) diabetes mellitusun mikrovasküler komplikasyonlarından biri olup, günümüzde görme kayıplarının en önemli nedenlerinden biridir.

Hastalık süresinin hem tip 1 hem de tip 2 diyabet hastalarında direkt olarak diyabetik retinopati prevalansında artışla ilişkili olduğu saptanmıştır. Yirmi yıllık diyabet sonrası tip 1 diyabetiklerin % 99'unda ve tip 2 diyabetiklerin % 60'ında belli derecelerde diyabetik retinopati bulunmuştur. Tip 1 DM olan hastaların % 3,6'sında, tip 2 DM olan hastaların % 1,6'sında yasal körlük görüldüğü bildirilmiştir (1, 2).

Diyabet gelişmiş ülkelerde en sık körlük sebebidir. Tip 1 diyabetlilerde görme kaybı en sık proliferatif değişikliklere bağlıken, tip 2 diyabetlilerde en sık neden diyabetik maküla ödemi (DMÖ)(3). DMÖ, retinanın iç nükleer tabakasında hücre dışı sıvı ve lipid birikmesidir. Buna, iskemi de eşlik ettiğinde tedavi çok güçleşmektedir. Diyabetik hastalarda % 9 oranında DMÖ görülmekte ve bunların %40'ı santral makülayı tutmaktadır. Yirmi yıldan uzun süreli diyabetlilerde görülme sıklığı % 29'dur.

Diyabetik maküla ödemi (DMÖ) non-proliferatif diyabetik retinopati (NPDR) ve proliferatif diyabetik retinopatinin (PDR) 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) (4). DMÖ 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 (DMÖ) bağlı vizyon azalması için kabul görmüş tedavi seçenekleri, 'Diabetes Control and Complications Trial' (DCCT) ve 'U.K Prospective Diabetes Study' tarafından bildirilen sıkı kan şekeri regülasyonu ve 'Early Treatment Diabetic Retinopathy Study' (ETDRS) grubu tarafından bildirilen lazer fotokoagülasyon (LFK) tedavisidir (5-7).

ETDRS çalışmasında klinik olarak belirgin maküla ödeminde fokal lazer fotokoagülasyonun faydalı olduğu belirtilmiştir. Ne var ki zamanında lazer fotokoagülasyon uygulanan hastaların dahi %12' sinde 3 yıllık gözlem sonucunda ETDRS ölçeğine göre 15 harflik görme kaybı tespit edilmiştir. Hastaların ancak %3' lük

kısımında 15 harflik görme artışı izlenmiştir. Aynı zamanda, lazer tedavisi uygulanan gözlerin %24' ünde 36 aylık takip sonrasında maküla merkezini içine alacak şekilde retina kalınlaşması gözlenmiştir. Tüm bunlar diyabetik maküla ödemi gelişen gözlerin bir bölümünün lazer fotokoagülasyon tedavisine dirençli olduğunu göstermektedir (8).

ETDRS çalışmasında klinik olarak belirgin maküla ödemi vakalarında faydalı olduğu bildirilen lazer fotokoagülasyon tedavisinin, diffüz maküla ödemi bulunan gözlerde sınırlı fayda sağladığı başka çalışmalarla kanıtlanmıştır (9-11).

Lazer fotokoagülasyon tedavisinin çok sayıda dirençli vakada yarar sağlamadığının anlaşılması ilgiyi alternatif tedavi yöntemlerine yöneltmiştir. Üzerinde durulan yöntemler arasında cerrahi tedavi olarak pars plana vitrektomi , medikal tedavi olarak ise protein kinaz C inhibitörleri, vasküler endotelial growth faktör (VEGF) inhibitörleri veya intravitreal kortikosteroid enjeksiyonu ile intravitreal kortikosteroid implantları sayılabilir(12).

RESTORE çalışmasında DMÖ'ye bağlı görme bozukluğu olan hastalarda ranibizumab monoterapisi, 12 aylık tedavi döneminde en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde hızlı ve kalıcı düzelme sağlayarak, standart tedavi olan lazer uygulamasından anlamlı derecede üstünlük sağladığı gösterilmiştir(13).

Bu çalışmada, diyabetik maküla ödemi tanısı koyduğumuz hastalarda intravitreal ranibizumab tedavisinin görme keskinliğine ve santral maküla kalınlığına olan etkisini , yan etkilerini gözlemek ve prognoza etki eden faktörleri ortaya koymak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Retinanın Anatomisi

2.1.1. Retina

Retina, sklera ve koroidden sonra göz küresinin en içteki üçüncü tabakasıdır. Kalınlığı ora serratada 0,1 mm, ekvatorunda 0,2 mm, optik sinir yakınında 0,5 mm olan ince saydam bir dokudur. İç yüzeyi vitreus yüzeyi ile temasta olup dış yüzeyi retina pigment epitelinden (RPE) retina içi mesafe denilen potansiyel bir boşluk ile ayrılmıştır. Retina, pigmentli pigment epiteliyle, saydam bir zar olan sensoriyel retinadan oluşmuştur. Arkada sinir lifi tabakası hariç bütün retina tabakaları optik sinir başında sonlanır. Periferde sensoriyel retina ora serrataya uzanır ve pars plana pigmentsiz siliyer epitel ile devam eder. Retina pigment epiteline sadece iki bölgede, optik disk ve ora serratada sıkı yapışıklık gösterir. Diğer bölgelerde yapışıklık zayıftır. Pigment epiteliyle sensoriyel retina arasında anatomik bağ yoktur. Birbirlerine sadece yaslanmışlardır. Retina dekolmanı, santral seröz koryoretinopati gibi hastalıklarda sensoriyel retina pigment epitelinden ayrılır. Retina oftalmoskopi ve mikroskopik olarak incelenebilir. Oftalmoskopik olarak retina, arka kutup (maküla), ekvator ve ora serrata olarak üç bölgeye ayrılır.

Mikroskopik olarak retinanın on katı vardır:

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

1-RETİNA PİGMENT EPİTELİ

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

Pigment epiteli fotoreseptörlerin fonksiyonunu idame ettirmesindeki yaşamsal dokudur. Retina pigment epiteli 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 epiteli hücreleri foveada, periferdekilere göre daha yüksek, dar ve pigmentlidirler. Bu nedenle fluoresein anjiografisinde fovea, koroid fluoresansının maskelenmesine bağlı olarak daha karanlık görülür. Fotoreseptör hücrelerinin yoğunluğu retinanın farklı bölgelerinde değişiklik göstermekle birlikte, ortalama her bir retina pigment epiteli hücresine karşılık 45 adet fotoreseptör hücresi bulunur.

2-FOTORESEPTÖR TABAKASI

Fotoreseptör hücreleri gözün kırıcı ortamı tarafından yönlendirilen görüntüyü nöral sinyallere çevirerek görme olayını başlatan özelleşmiş hücrelerdir. Retinada koniler ve basiller olmak üzere iki tip fotoreseptör hücresi vardır. Basiller karanlıkta, koniler aydınlıkta işlev yaparlar. Foveada hiç basil bulunmazken koniler en yüksek konsantrasyona sahiptir. İnsan koni pigmentleri 419 nm (mavi), 531 nm (yeşil), 558 nm (kırmızı) olmak üzere ışık spektrumunun üç bölgesindeki fotonları maksimum olarak absorbe ederler. Koniler ışıkta renk ayırımı, aydınlıkta görme ve keskin görmeden sorumludur. Koniler horizontal ve bipolar hücrelerle olduğu kadar diğer basiller ve konilerle de sinaps yaparlar. Konilerin toplam sayısı yaklaşık 6,5 milyondur. Basil hücreleri foveoladan 0,5 mm uzaklıkta ortaya çıkarlar. 5-6 mm uzaklık, en yoğun oldukları bölgedir. Konilerin sayısında merkezden periferiye doğru hızlı bir düşüş gözlenir. Basiller konilerden daha dar ve uzun yapıdadırlar. Periferik retinada basillerin çapı 25 mikrondur. Basiller alacakaranlıkta ve karanlıkta görmeden sorumludurlar. Bir

basilde ortalama 6.000-10.000 disk bulunur. 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.

3-DIŞ LİMİTANS ZARI

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

4-DIŞ NÜKLEER TABAKA

Fotoreseptörlerin çekirdek ve sitoplazmalarının bulunduğu bölgedir.

5-DIŞ PLEKSİFORM TABAKA

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

6-İÇ NÜKLEER TABAKA

İkinci nöron bipolar hücreleri, bağlantı hücreleri, amakrin ve yatay hücreler ile destek hücreleri Müller hücrelerinin çekirdeklerinin bulunduğu bölgedir.

7-İÇ PLEKSİFORM TABAKA

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

8-GANGLİYON HÜCRELERİ KATI

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. Periferidekiler daha büyüktürler ve birkaç bipolarla sinaps yaparlar.

9-SİNİR LİFLERİ TABAKASI

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

10-İÇ LİMİTANS ZARI

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

2.1.2. Retinanın Topografik Anatomisi

Retina topografik olarak iki bölümde incelenir: Santral retina (maküla) ve periferik retina.

1-MAKÜLA

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.

a) Fovea

Fovea, santral retinanın iç, yani vitreusa bakan yüzünde hafif bir çöküklük veya ekskavasyonudur. Fovea, optik sinir başı merkezinin 4,0 mm temporalinde ve 0,8 mm aşağısında yaklaşık 1,5 mm çaplı alandır. Foveanın derinliği kişiden kişiye değişmekle birlikte, ortalama 0,25 mm'dir. Foveada ikinci ve üçüncü nöronların kenara doğru itilmesine bağlı olarak 22 derecelik bir çukurluk oluşur. 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. 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 seyrederler.

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 regülerdir. 4-6 tabaka ganglion hücresi, 7-11 tabaka bipolar hücre içerir. Hücreler bu bölgenin periferinde sayı bakımından azalma gösterir. Her 100 mikronda yaklaşık 100 koni, komşu koniler arasındaki boşlukta ise bir tek basil bulunur.

d) Perifovea

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

2-PERİFERİK RETİNA

Periferik retina yakın perifer ve uzak perifer olarak iki bölge halinde incelenmektedir.

a) Ekvator

Yakın periferde 1,5 mm genişliğinde perifovea ile ora serrata arasında yer alan 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

Uzak perifer, ekvator ile pars plana arasında, ora serrata olarak adlandırılan bölgedir. Ora serrata nöral retinanın sonlandığı, silyer cisim ile retinanın birleştiği yerdir. Ora serratada fotoreseptör yoktur. Burada retina pigment epiteli silyer cisim epiteline, Bruch's membranı pigment epiteli bazal membranına, Müller hücreleri pigmentsiz epitele, iç limitans membran ise pigmentsiz epitelin bazal membranına dönüşür. Genişliği temporalde 2 mm, nazalde 1 mm'dir. Limbustan ora serrataya uzaklığı temporalde 7 mm, nazalde 6 mm'dir. Ora serrata bölgesinde sensoriyel retina, pigment epiteli ile birleşir ve retina altı sıvının pars planaya geçişi engellenir. Retina ora serratada 20-30 adet parmaklı uzantılar vererek testere dişi görünümü oluşturur.

c) Pars Plana

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

farklı genişliklerde çepeçevre uzanan, siliyer cismin ikinci kısmıdır. Nazalde yaklaşık 3 mm, temporalde ise yaklaşık 4,5 mm genişliktedir.

2.1.3. 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 (retina pigment epiteli, fotoreseptörler) koroidden difüzyonla beslenir. Oftalmik arterin santral retina arterinden sonraki dalları olan kısa ve uzun arka siliyer arterler optik sinir etrafından globa 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.

1-ARTERLER

Retinanın nöroserebral katı santral retinal arterden ve var olduğunda, siliyoretinal arterden beslenir.

a) Santral Retinal Arter

Oftalmik arterin dalı olan santral retinal arter, 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 seyrederek. Retina santral arteri dallanmaları ikiye ayrılma şeklinde olur. Periferiye doğru arterler, arteriyol ve kapillerlere dönüşürler.

b) Siliyoretinal Arter

Koroidden gelen, papilla çevresindeki Zinn arter çemberinden kaynaklanır. Papilla temporal kenarından çıkarak maküla bölgesini sular. Fluoresein anjiyografisinde,

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

2- VENLER

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

3- KAPİLLERLER

Retina arteriyolleri ile venülleri arasında kapillerler bulunur. Koriyokapillerlerin duvarlarında geniş pencerelemeler bulunmasına ve geçirgen olmalarına karşılık, retina kapillerlerinin duvarları sızdırmazdır. Retina pigment epiteli dış, retina kapillerleri de iç kanretina bariyerini oluştururlar. Kapillerlerin bazal zarının içinde, birbirlerine zonula occludenslerle sıkıca yapışık endotel hücreleri, duvarlarında da, kasılmalarını sağlayan çizgisiz kas lifleri, perisitler vardır. Normalde perisit/endotel hücresi oranı 1/1' dir. Retina kapillerleri yüzeysel ve derin olmak üzere iki ağ şekindedirler.

a) Yüzeysel Kapillerler

Retinanın sinir lifleri katındadırlar

b) Derin Kapillerler

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

4- LENFATİK DAMARLAR

Retinada lenfatik damar yoktur.

2.2. Retinanın Fizyolojisi

Keskin görme ve renkli görmeden maküla sorumludur. Buradaki fotoreseptörler esas olarak koni hücreleridir. Santral foveada koni fotoreseptörü ve ganglion hücresi ile sinir lifi arasında bire bir ilişki söz konusudur, böylece keskin görme elde edilir. Retinada 120 milyon basil ve 1 milyon koni fotoreseptörü mevcuttur. Foveal koniler çok küçüktür ve hegzagonal olarak çok sıkışık yerleşmişlerdir. Foveadan uzaklastıkça bunlar büyür, daha seyrekleşir ve aralarındaki boşluklar basiller tarafından doldurulur. Foveal konilerin yüksek yoğunluğuna rağmen foveanın küçüklüğü nedeniyle bütün konilerin ancak %1'i foveada yer almaktadır.

Basillerin görme pigmenti rodopsin, konilerinki ise opsindir. Basiller, bir foton ile dahi uyarılabildiklerinden karanlıkta görmeyi sağlarlar. Konilerin uyarılabilmesi için daha fazla ışığa gereksinimleri vardır. Koniler, keskin görme ile renkli görmeyi gerçekleştirirler. Koniler üç farklı grupta toplanmışlardır. Her bir 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.

Fotokimyasal reaksiyonların oluşmasında fotoreseptörlerin dış segmentinde bulunan A vitamini türevleri retinal (retinaldehit) ve retinolün (A vitamini alkol şekli) önemli rolü vardır. Bir foton, basil hücresinde 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.

Bir rengin algılanmasında renk, doygunluk, parlaklık şeklinde üç özellik söz konusudur. Renk, gelen ışıkta ön planda mevcut dalga boyuna dayanır. Bir renge beyaz katıldığında, yani doygunluk azaldığında renk değişir. Parlaklığa bağlı olarak da renk değişir. Parlaklık azaldığında kırmızı daha kırmızı olurken, parlaklık arttığında sarılaşır. Karanlıkta görme tamamen basil fotoreseptörlerle gerçekleşir. Görmenin bu karanlığa adapte durumunda farklı griler ayırt edilir, ancak renkler ayırt edilemez

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. RPE, 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.

2.3. Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati (DR), hiperglisemi ya da insülin yetersizliği sonucu ortaya çıkan; retinada kapillerlerin, venüllerin ve prekapiller arteriyollerin tutulduğu bir mikroanjyopati ve nöropati tablosudur (14). Diyabetin en sık görülen ve tedavi edilebilir, kronik bir komplikasyonudur. DR'nin ileri evreleri iskemiye sekonder retinada anormal yeni damar oluşumuyla karakterizedir (patolojik anjiogenez). Yeni damar oluşumuna hipoksik retina dokusundan salınan büyüme faktörleri neden olur (15). DR sürecinin herhangi bir aşamasında diyabet hastalarında maküla bölgesindeki kalınlaşmayla karakterize diyabetik maküla ödemi (DMÖ) de gelişebilir. DMÖ, geçirgenliği artmış dilate kapillerler ve mikroanevrizmalardan kaynaklanan sızıntılar ile kan-retina bariyerinin

bozulması sonucu ortaya çıkar. DR'nin ve DMÖ'nin kontrolü; erken teşhisine ve kan şekeri düzeyinin sıkı kontrolüne dayanır.

2.3.1. Epidemiyoloji

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. Günümüzde, gelişmiş batılı ülkelerdeki 40-65 yaş grubunda, DR en sık körlük nedenidir (16, 17).

DR'nin en önemli habercisi 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 diyabet retinopatisi vardır. 20-30 yıl sonra, insidans %95'e yükselir ve bu hastaların %30-50'sinde proliferatif diyabetik retinopati (PDR) vardır (18).

Diyabetin süresi arttıkça retinopati prevalansı da artmaktadır. Beş yıldan daha az süre ile tip 1 diyabete sahip hastalarda retinopati prevalansı %17 iken bu oran 15 yıl ve daha fazla diyabetli hastalarda %97.5'e lere varmaktadır. Tip 2 diyabetli hastalarda ise insülin kullanan grupta retinopati prevalansı 15 yıldan sonra %80'lerin üzerine çıkmaktadır (19).

Diyabetik retinopatili hastalarda görülen maküler ödem görme kayıplarının %50' sinden sorumludur. Genel olarak tüm diabetik hastaların yaklaşık %9' unda, maküla ödemi saptanmıştır. Bu olguların %40' ında maküla merkezi etkilenerek görme keskinliğini 0,5' in altına indirmektedir.

Diyabetik maküla ödeminin görülme sıklığı hastalığın başlangıç zamanı ve süresi ile korrelasyon göstermektedir. 30 yaşından önce (erken başlangıçlı) diyabeti saptanan olgularda 10 yıl sonrasında DMÖ insidansı %0,05, 30 yaşından sonra (geç başlangıçlı) saptananlarda 3 yıllık takip sonunda Tip 1 de %3, Tip 2 de %8 olarak izlenmiştir (20).

DMÖ saptanan hastaların yaklaşık olarak %50' sinden takip eden 2 yıl içerisinde görme keskinliğinde 2 veya daha fazla sıra görme kaybı görülür. Retinopati gelişen her hastada körlük gelişmese de, diyabete bağlı görme kayıpları hastaların günlük aktivitelerinde önemli problemler yaşamalarına neden olmaktadır (21).

2.3.2. Diyabetik Retinopati İçin Risk Faktörleri

A-Diyabetin Süresi ve Tipi

Diyabetik retinopati ve maküla ödemi gelişimini belirleyen önemli risk faktörlerinden biri diyabetin süresidir. Diyabetik retinopati tip 1 diyabette ilk 10 yılda nadir görülürken, 30 yıldan sonra %32 oranında görülmektedir. Tip 2 diyabette ise ilk yıllarda %3 iken, 25 yıldan sonra %28 olarak bildirilmiştir. Ayrıca diyabetin tipi makülopati gelişiminde de önem taşımaktadır. Tip 1 diyabette %11,2 oranında diyabetik maküla ödemi görülürken, tip 2 diyabette %8,4 olarak görüldüğü bildirilmiştir (20).

B- Kan Glukoz Seviyesi

Diyabetik retinopati gelişiminde önemli rol oynayan faktörlerden biri de kan glikoz seviyesidir. Uzun süreli kan glikoz seviyesi HbA1c (Glikolize hemoglobin) ile belirlenir. Normal popülasyonda %4-6 arasında iken diyabetik hastalarda daha yüksek seyrederek (22). Klein ve ark.'nın yaptığı çalışmada HbA1c seviyelerinde her %1'lik artış için maküler ödem görülmesinde 1.44 kat rölatif risk artışı olduğu bildirilmiştir(23).

Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) çalışmasında da kan glukoz seviyelerinin yoğun tedavi ile normale yakın sınırlarda tutulduğunda klinik olarak anlamlı maküla ödemi görülme riskinde %23'lük azalma olduğu gösterilmiştir (24)

C-Retinopatinin Evresi

Bresnick' in çalışmasında NPDR de %3, orta ve ağır NPDR de %38 oranında maküla ödemi görüldüğü bildirilmiştir (4). Ancak DR' nin evresinden bağımsız olarak da ciddi görme kayıpları gelişmektedir ve sebep olarak diyabetik makülopati gösterilmiştir(25). Maküla ödemi ve maküla iskemisi olarak kendini gösteren diyabetik makülopati non proliferatif evredeki görme kayıplarının %80' ninden sorumludur(26) .

D-Hiperlipidemi

Diabetik maküler ödem progresyonunda hiperlipidemisinin etkisi konusunda çelişkili yayınlar bulunmasına rağmen WESDR ve ETDRS çalışmalarında kan lipid

seviyeleri ve sert eksüda gelişimi arasında açık bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Total ve LDL kolesterol seviyelerindeki artışın çok sayıda ve geniş sert eksüda alanları ve bununla birlikte bulunan maküler ödemle ilişkili olduğu gösterilmiştir (27, 28).

E-Hipertansiyon

Sistemik hipertansiyon DR' de vasküler komplikasyon gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Sistolik hipertansiyon tip1 ve 2 diyabetlilerde maküla ödem riskini 3-5 kat artırırken, diastolik hipertansiyon varlığında yalnızca tip 1 diyabetlilerde 3 kat risk artışı olduğu bildirilmiştir (20).

F-Renal Yetmezlik

Renal hastalık da tip1 ve 2 diabetlilerde maküla ödemi görülme riskini 3 ila 5 kat artırmaktadır (20). Buna karşılık; renal hastalığın örneğin böbrek nakli ile tedavisi de retinopatide düzelmeye ve fotokoagülasyona daha iyi cevap alınmasına zemin hazırlayabilmektedir.

G-Gebelik

Diyabetik hamilelerde özellikle hipertansiyon ve proteinüri varlığı diyabetik retinopati progresyonunu ve aynı zamanda maküler ödem görülme sıklığını ve şiddetini arttırmaktadır. Maküler ödem genellikle hamileliğin üçüncü trimestrinde gerilemesine rağmen bazı vakalarda uzun dönemli görme keskinliği azalmasına sebep olmaktadır (29, 30).

H-Anemi

Ciddi anemi ve düşük hematokrit seviyeleri DR' de risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Aneminin tedavisi ile maküladaki sert eksudaların azaldığı gözlenmiştir (26).

I-Oküler Patolojiler

Tek taraflı karotis arter tıkanıklığı, miyopi, optik atrofi, glokom, geniş koryoretinal skarlı gözlerde diğer göze göre daha az retinopati geliştiği ve varolan retinopatinin daha az ilerleme gösterdiği saptanmıştır (31).

Katarakt cerrahisinin DR ve DMÖ üzerinde olumsuz etkileri olduğu tespit edilmiştir (32). Panretinal fotokoagülasyon (PAN) yapılan hastaların %43'ünde maküler ödemde geçici artış görülürken, bunların %25'inde tedaviye rağmen artış devam etmiştir (33).

YAG lazer kapsülotomi maküla ödemi progresyonunu hızlandırmaktadır. Santral veya retinal ven dal tıkanıklıkları DR ve DMÖ' de prognozu kötüleştirmektedir (34).

2.3.3. Diyabetik Retinopatide Patogenez

2.3.3.1. Biyokimyasal Mekanizmalar

DR'ye ilişkin patolojik değişimlerin ortaya çıkmasında rol oynayan başlıca patolojik biyokimyasal mekanizmalar; non-enzimatik glikozilasyon, oksidatif stres ve sorbitol yolu olmak üzere üç başlıkta incelenebilir;

Non-Enzimatik Glikozilasyon

Uzun süreli hiperglisemide glukoz, proteinlere kimyasal bakımdan nonenzimatik olarak bağlanır 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 fonksiyonu az veya fonksiyonu olmayan AGE (Advanced Glycosylation Endproducts) ürünlerinin ortaya çıkmasına neden olur (35). Parçalanmaya dirençli AGE ürünleri bazal membranda albümin ve IgG birikimine neden olurlar. Serbest radikal (kollajen DNA) oluşumunu artırır. İleri glikozilasyon son ürünlerinin birikimiyle vasküler hasar oluşur. Aminoguanidin AGE ürünlerinin yapımını inhibe eder ve deneysel çalışmalarda perisit kaybı ve mikroanevrizma oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (36).

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.

Sorbitol Yolu

Vücutta glukoz aldoz redüktaz enzimi ile sorbitole dönüşür. Sorbitol ise sorbitol dehidrogenaz yardımıyla fruktoza dönüşür. Glukoz sorbitole dönüşürken nikotinamid adenin difosfat hidrojen (NADPH) kullanılır. Fazla glukoz varlığında NADPH fazla tüketilir ve myoinositol ortaya çıkar. Myoinositol ise vasküler disfonksiyona neden olur. 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. Bu kısır döngünün sonucu aşırı sorbitol ve myoinositol birikimi ve NADPH tüketimi aracılığıyla yaygın vasküler disfonksiyondur. Polyol yolu aracılığıyla artmış glukoz metabolizması, ilk olarak diyabetik katarakt gelişimindeki neden olarak ileri sürülmüş, aynı zamanda periferik nöropati ve DR'ye sebep olduğu ileri sürülmüştür (37). 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. 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(38).

Miyoinozitol Metabolizmasının Değişmesi

Diyabetiklerde glikoz, miyoinozitolün hem tübüluslardan reabsorbsiyonu hem de hücre içine alınmasını sağlayan Na-K ATP⁺ az enzim transport sistemini yarışmalı olarak inhibe eder. Hiperglisemi hücre seviyesinde Na-K pompasının çalışmasını ve Na-K ATP⁺ az enziminin etkisini uzatır. Buna bağlı olarak hücre içi miyoinozitol azalması sorbitol dehidrogenaz enzimini yavaşlatır ve poliöl yoluna giren glikozdan fruktoz oluşumu yerine sorbitol miktarı artar. Sorbitol özellikle sinir iletimi ve diğer hücre fonksiyonlarında bozulmaya neden olmaktadır. Normalde sinir hücrelerindeki miyoinozitol konsantrasyonu plazmadakinin 90-100 katıdır ve diyabetik hastalarda bu oranın azaldığı tespit edilmiştir (39).

Protein Kinaz C sistemi

Serin-treonin protein kinaz ailesinin bir üyesidir. Hücrede uygun stimulan sonra sitozolden plazma membranına geçerek aktive olur. PKC' in ciddi hücre fonksiyonları vardır. Büyüme faktörleri, hormonlar ve nörotransmitterlerin sinyal iletiminde önemli rol oynayan bir izoenzimdir. Yüksek glikoz düzeyleri endotel hücrelerinde PKC aktivitesini artırarak hücrelerin albumine geçirgenliğinin artmasına, matriks proteinlerinin sentezinin ve vazodilatör prostaglandinlerin artmasına neden olmaktadır. PKC aktivasyonu, vasküler permeabilite, kontraktilite, hücre proliferasyonu, bazal membran sentezi, hormon ve sitokinlere cevabı düzenler. Renal mezankimal hücre kültürlerinde, retinal endotel ve aortik endotelde hiperglisemiye cevap olarak 1-2 diaçilgliserol seviyesi yükselir. Yükselmiş intrasellüler diaçilgliserol düzeyi PKC aktivasyonu ile paralellik göstermektedir. Artmış PKC seviyeleri ise vasküler hücre disfonksiyonlarına neden olmaktadır (39-42).

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 (43).

2.3.3.2. Diyabetik Mikroanjiopatide Patogenez

Mikroanjiopati gelişimindeki patofizyolojik mekanizmalar:

- Perisit kaybı
- Mikroanevrizma oluşumu
- Bazal membran (BM) kalınlaşması
- Kapiller yatakta fokal kapanmalar
- Vasküler geçirgenlikte artış ve kan-retina bariyerinde bozulma.

Bazal membran metabolizması:

BM kalınlaşmasında etkili mekanizmalar şunlardır:

- Sorbitol ve galaktitol gibi şeker alkollerini ile BM metabolizmasındaki enzimlerde değişiklik
- Aldoz redüktaz ve sorbitol dehidrogenaz ile BM yapısının direkt etkilenmesi
- Kollojenin glikozillenmesi
- Kollojen depolanması
- Hiperglisemiye bağlı fibronektin ve heparan sülfat gibi BM' nin diğer yapı taşarında değişiklik (44).

Mikroanevrizmalar:

Diyabetik retinopatinin klinik olarak saptanan en erken bulgusudur. Endotel hücrelerindeki fokal proliferasyonlar, artmış kan akımı, hidrostatik basınçla beraber perisitlerin kaybolması bu bölgelerden kapiller duvarın dışarı doğru balonlaşmasına neden olur (45).

Vasküler Hücrelerdeki Değişiklikler

Perisit kaybı erken histolojik bulgulardan biridir ve hiperglisemiye bağlı sorbitol yolu aktivasyonu bundan sorumlu tutulmaktadır. Retinal kan akımındaki değişikliklerle beraber kapiller çapta artma, bazal membranda kalınlaşma, endotel hücre proliferasyonu, damar yapısında bozulma, mikroanevrizma oluşumu ve permeabilite artışı görülmektedir (39, 40, 44, 45).

Pıhtılaşma sistemindeki değişiklikler

Diyabetik hastalarda doku plazminojen aktivatör (TPA) aktivitesi azalır, Von Willebrand (VWF), fibrinojen ve tromboksen A₂(TXA₂) seviyeleri artar. Trombosit adezyonu ve eritrosit agregasyonundan TXA₂ ve VWF değerlerindeki artış sorumlu tutulmuştur. Sorbitol yolu ile artan NADPH tüketimi damar fonksiyon bozukluğuna ve endotel hasarına yol açmaktadır. Bunun sonucunda vazokonstriktör TXA' de artma,

vazodilatör Prostaglandin I2' de azalma görülür. Gelişen vazospazm ve kan viskozitesindeki artış iskemiye zemin hazırlamaktadır (42, 46, 47).

Kan Retina Bariyerinde Bozulma ve Vasküler Geçirgenlik

Kan retina bariyerinde bozulmaya neden olan hücresel değişiklikler:

- Kapiller hücreler arasındaki sıkı bağlantılarda açılma (48).
- Diyabetik mikroanjyopatide kapiller endotel hücre proliferasyonu ile birlikte sitoplazmik fenestrasyonlar gelişir (49).

Neovaskülarizasyon

Diyabetik retinopatide kapiller oklüzyon sonucu gelişen hipoperfüzyona cevap olarak vazoproliferatif faktörler salınır ve neovaskülarizasyon başlar. Normalde retinanın vasküler yapılarında anjiogenezisi uyaran faktörler denge halindedir. Diyabetik retinopati mevcudiyetinde retinada gelişen hipoksi sonucunda salgılanan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) başta olmak üzere birçok vazoproliferatif ajan saptanmıştır (50).

2.3.4. Diyabetik Retinopatide Sınıflandırma

1.Retinopati Yok

Retina normal görünümde.

2.Hafif NPDR

Seyrek mikroanevrizma (MA) ve/veya mikrohemoraji (MH)

3.Orta Evre NPDR

Yaygın retinal hemorajiler ve/veya MA, iki kadrandan az venöz boncuklanma (VB), yumuşak eksuda, hafif İRMA

4.İleri Evre NPDR

A. Şiddetli NPDR:

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

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

B. Çok şiddetli NPDR:

Bu özelliklerin birden fazlasının olması.

5.PDR

A. Erken PDR:

Retinal neovaskülarizasyon (NV) veya 1/4-1/3 disk çapından küçük veya eşit ODNV

B. Yüksek riskli PDR:

Aşağıdaki özelliklerden herhangi birisinin olması

- 1/4-1/3 disk çapından daha büyük ODNV
- 1/4-1/3 disk çapından küçük veya eşit ODNV ile birlikte preretinal hemoraji veya İVH
- Retinal NV ile birlikte preretinal hemoraji veya İVH (51).

2.4. Diyabetik Makülopati

Diyabetik retinopatinin her evresinde görülebilir. Başlangıç retinopatilerde görmeyi azaltan en önemli nedendir. Diyabetik makülopati tipik olarak fovea çevresine yerleşmiş sert eksudalar, ufak retina içi hemorajiler ve ödeme kendini gösterir. Makülopati nonproliferatif evrede görme kayıplarının %80'indensorumludur (52).

Diyabetik makulopati 4 grupta incelenir:

- a. İskemik diyabetik makulopati
- b. Fokal diyabetik makula ödemi
- c. Diffüz diyabetik makula ödemi
- d. Miks tip diyabetik makula ödemi

2.4.1. İskemik Diyabetik Makulopati

Diyabetik retinopatide retinal kapillerlerin tıkanıklığı erken görülen değişikliklerdendir (53, 54). Kapiller non-perfüzyon alanları klinik muayenede perifoveal tıkalı beyazlaşmış kapillerler, derin retina hemorajileri ve yumusak eksudalar ile anlaşılabilir. Oftalmoskopik olarak görme azlığını açıklayacak makula ödemi

olmayan olgularda tanı floresein anjiyografi (FA) 'de paramaküler vasküler ağın kırıldığı ve perifoveolar kapiller tıkanıklığına bağlı ortaya çıkan foveal avasküler zon (FAZ) genişlemesi ile tanı konulmaktadır (55). İskeminin genişliği ile görme keskinliği arasında bir bağlantı olmadığı bildirilmiştir (56). Kapiller dilatasyon diyabetik retinopatide sık rastlanan bir diğer değişikliktir ve sıklıkla yama şeklinde kapiller bir tıkanıklık eslik eder. Lokal iskemi ve hipoksiye kompensatuar bir cevaptır (55).

2.4.2. Fokal Diyabetik Maküla Ödemi

Maküla merkezinden itibaren bir disk çapı (1500 μ) uzaklıktaki bir alanda yer alan herhangi bir retina kalınlaşması ya da sert eksüda oluşumları fokal diyabetik maküla ödemi olarak adlandırılır (57). Genellikle MA ve dilate kapillerler gibi lezyonlardan oluşan sızıntılardan kaynaklanır. Zamanla bu sızıntı içindeki lipit ve lipoprotein türevleri retinanın iç ve dış pleksiform tabakalarına çökerek, sert eksüda plaklarını meydana getirirler. Bazen sensoriyel retinanın altına da yerleşebilen bu sert eksüdalar, genellikle kaynaklandıkları MA'nın çevresinde bir halka oluşturma eğilimindedirler. Bu durum "sirsine retinopati" olarak adlandırılır (10).

Fokal diyabetik maküla ödeminin klinik olarak anlamlı maküla ödemi (KAMÖ) olarak kabul edilebilmesi için aşağıdakilerden birisi bulunmalıdır:

1. Maküla merkezinden 500 μ mesafede bir retina kalınlaşması.
2. Makula merkezinden 500 μ mesafede, bitişiğindeki retinanın kalınlaşmasıyla birlikte olan sert eksüdalar (retina kalınlaşması kaybolduktan sonra sebat eden sert eksüdalar bunun dışındadır)
3. Herhangi bir kısmı maküla merkezinden bir disk çapı alan içerisinde bulunan, bir disk çapı veya daha büyük retina kalınlaşması (58).

2.4.3. Diffüz Diyabetik Maküla Ödemi

Maküla merkezini, yani FAZ'ı içine alan, iki veya daha fazla disk çapı büyüklükteki retina kalınlaşmaları diffüz DMÖ olarak tanımlanır (10).

Diffüz DMÖ gelişiminde iç kan-retina bariyerindeki yaygın bir bozukluğun yanı sıra, RPE bariyer ve pompa fonksiyonlarındaki bir bozukluğun, yani dış kan-retina bariyerindeki bir bozukluğun da katkısı olduğu sanılmaktadır. Bu tür ödemlerin kaynağı MA'lara ek olarak, retina içinde yaygın olarak sızıntıya neden olan genişlemiş retina

kapillerleri ve arteriyoller ile İRMA'lardır (59). Kalınlaşmış arka hyaloidin sıvı akımı üzerindeki olumsuz etkisi ile hyaloid membranın makülaya uyguladığı tanjansiyel veya vertikal traksiyonun da diffüz maküla ödemi gelişiminde etkisi vardır (60). Böbrek yetmezliği ve preeklampsi gibi sistemik nedenler, kardiyovasküler ve sistemik ödematöz hastalıklar, diffüz maküla ödeminin oluşumunda, kaybolmasında ve nüksetmesinde etkilidir (61).

Sert eksüda birikintileri nadiren ortaya çıkar ve makulada çoğu kez kistoid değişiklikler bulunur. Spontan rezolüsyon hemen hemen hiç görülmez (10).

FA'da belirgin sızıntı olmaksızın oftalmoskopik olarak ciddi diffüz ödem görülebilmektedir, bu durum sıklıkla maküla kapillerlerinde belirgin iskemi bulunan gözlerde, iskemiye ikincil olarak gelişir ve "sitotoksik ödem" olarak adlandırılır (10).

2.4.4. Mikst Tip Diyabetik Makula Ödemi

Hem fokal hem de diffüz ödem özelliklerini taşıyan diyabetik maküla ödemi dir ve klinikte oldukça sık karşılaşılan bir durumdur (56).

2.5. 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:

- Oftalmoskopi
- Fundus Floresein Anjiyografisi (FFA)
- Optik Koherens Tomografi (OCT)
- Retina Kalınlık Analizörü (RTA)
- Fundus Fotoğraflama

2.5.1. Oftalmoskopi

Maküla ödemi tanısında önemli olan makülanın stereoskopik olarak değerlendirilmesidir. Direkt oftalmoskopi yüksek büyütmeli bir görüntü sağlamasına rağmen stereoskopik görüntü elde edilemediğinden en ideal yöntem biomikroskopik indirekt oftalmoskopidir. Biomikroskopik indirekt oftalmoskopi fundus kontakt lensleri ile (Goldman, Hruby Lensi) veya 60 D, 78 D, 90 D asferik lenslerle yapılabilir. Bu muayenede maküla ödemeine ilişkin elde edilecek temel bulgu retina kalınlaşmasıdır. Retina ödem geliştikçe gri beyaz bir görünüm alır (62). 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 (63).

2.5.2. Fundus Floresein Anjiyografisi

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 (64).

FFA' da 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 ödemi diğer maküla ödemlerinden ayırmaya yardımcı olur (65).

2.5.3. Optik Koherens Tomografi

OCT retinal kalınlaşmayı objektif ve duyarlı bir şekilde ortaya koyan yeni geliştirilmiş bir tekniktir. Retinanın iki boyutlu görüntülerini oluşturarak 10 µm'lik 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 (66). Otani ve ark. DMÖ' de sünger benzeri retina şişkinliği, kistoid maküla ödemi, seröz retina dekolmanı gibi OCT paternleri tanımlamışlardır (67).

2.5.4. 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 (68).

2.6. Diyabetik Maküla Ödeminde Tedavi

2.6.1. Sistemik Tedavi

a. Kan Şekeri Regülasyonu

Metabolik yolun sıkı kontrolü, diyabetin tüm organ hasarı ve komplikasyonlarının (diyabetik retinopati ve diyabetik maküler ödem) önlenmesinde mutlak gereklidir. WESDR çalışma grubu, HbA1C seviyesi ile maküler ödem arasında güçlü bağlantı olduğunu göstermişlerdir (69). DCCT Tip1 diyabetli hastalarda, yoğun insülin tedavisi uygulanan grupta 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. Amerikan Diyabet Cemiyeti hedef HbA1C düzeyini %7 olarak önermektedir. Diyabetik maküler ödem gelişimi için risk faktörü olan yüksek HbA1C seviyesi, fokal lazer tedavisine yetersiz cevapla da ilişkili bulunmuştur (70, 71).

b. Kan Basıncı Regülasyonu

Diyabetik retinopatinin progresyonunda ve DMÖ insidansında yükselmenin, yüksek diyastolik kan basıncı ile ilgili olduğu bilinmektedir (72). Önerilen kan basıncı, 130/85 mmHg'nın altıdır. 354 hastada çok merkezli olarak yapılan bir çalışmada, insüline bağlı diyabetik olgularda lisinopril kullanımı ile retinopati ilerlemesi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Retinopati progresyonunda %73 oranında risk azalması, proliferatif evreye geçişte %82 oranında risk azalması saptanmıştır (73).

c. Kan Lipidleri Regülasyonu

Yapılan çalışmalarda DMÖ olgularında atorvastatinin sert eksüdalarda, maküla ödeminde, anjiyografide sızıntıda azalma sağladığı bildirilmiştir (74, 75).

2.6.2. Lokal Tedavi

a. Lazer Fotokoagülasyon

Diyabetik retinopatinin dönemine bakılmaksızın maküla bölgesinde retina kalınlaşması ve/veya sert eksüda gelişimi görülüyor ise maküla bölgesine fokal veya grid lazer tedavisi uygulanmalıdır. Görme keskinliğinin tedaviye karar vermede belirleyici etkisi yoktur. Fokal tedavi fokal sızıntı kaynaklarının doğrudan kapatılmasını amaçlar. Grid lazer uygulaması diffüz ödemin varlığında yapılır. FAZ'ın korunmasına özellikle dikkat edilmelidir. Panretinal fotokoagülasyonda amaç neovaskülarizasyonların ve fibröz doku gelişiminin engellenmesi, mevcut olanların durdurulması veya gerilemesinin sağlanmasıdır (52).

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 (gliosis ve retina pigment epitel hiperplazisi) yol açmaktadır. Normal olarak koryokapillaristen retina dış tabakalarına diffüze olan oksijen lazer skarı nedeni ile iç retina diffüze olur. Böylece iç retina tabakalarındaki hipoksi hafiflemiş olur (76).

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 (77). Başka bir teoriye göre, lazer fotokoagülasyonun iyileştirici etkisi; RPE ve endotel hücrelerinde proliferasyon sonucu kan retina bariyerini tamir etmesine bağlıdır (78). 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 „ETDRS okuma merkezinde 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.

ETDRS'ye göre lazer tedavisi kriterleri şunlardır:

- Klinik olarak anlamlı olmayan maküla ödemleri tedavisiz takip edilir.

FAZ merkezine 500 µ'dan uzak lezyonlarda takip esnasında ödemde artış veya santrale doğru ilerleme olursa LFK yapılır.

- Klinik olarak anlamlı maküla ödemlerinde;
- santral tutulum varsa zaman kaybetmeden LFK uygulanır. Eğer LFK uygulanmazsa 3 yıl içinde 2 sıra görme kaybı oranı %35-45'tir.
- santral tutulum yoksa aşağıdaki durumlara dikkat edilerek LFK kararı verilir.

* Lezyon FAZ merkezine 500 µ'dan uzaksa (FAZ merkezinden 1 disk çapı mesafeye kadar alanda en az bir disk çapında retina kalınlaşması) LFK kararı verilir. Ancak acil değildir. Kalınlaşma FAZ merkezinden 300-500 µ mesafede olunca LFK perifoveal kapiller halkayı tahrip etme riski tasır. Bu nedenle görme keskinliği 0,5'in altındaysa LFK uygulanır. Tedavi kalan görmeyi tahrip etmeyecekse LFK uygulanır. Aksi halde takip edilir. Takip esnasında eğer görme daha azalırsa veya ödemde artış olursa LFK kararı verilir.

- İRMA ve MA'lardan diffüz sızıntılı alanlar gelirse LFK kararı verilir
- Makulada FAZ dışında kapiller kaybı gösteren alanlar gelirse, LFK kararı verilir. LFK kararı verilen olgulara fokal (direkt), grid veya kombine (fokal+grid) tedavi protokollerinden biri uygulanır (79, 80).

Modifiye ETDRS protokolüne göre yeşil-sarı arası dalga boylarındaki lazerin 50 mikron spot büyüklüğü ile mikroanevrizmaları soldurmaya çalışmadan, altındaki RPE'de hafif solukluk oluşturacak şekilde uygulanması önerilmektedir (81). Lazer tedavisi orta derecede görme kaybını %50'den fazla azaltmaktadır (58).

Lazer tedavisinin parasantral skotom, geçici ödem artışı veya görme azalması, koroid neovaskülarizasyonu, subretinal fibrozis, fotokoagülasyon skarının genişlemesi, istemsiz fovea yanıkları gibi yan etki ve komplikasyonları olabilir (59).

b. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler prostaglandin sentezini inhibe ederler. Bu etkilerini membran lipidlerinin arasidonik asite dönüşümünden sorumlu katalizör fosfolipaz A2 enzimini inhibe ederek gerçekleştirirler. Bu şekilde steroidler arasidonik asitlerden prostaglandin, prostaglandin endoperoksitleri, lökotrien ve tromboksan gibi inflamasyonun güçlü mediatörlerinin sentezlenmesini engellemiş olmaktadır (82). Lokal olarak vazokonstriktif özellikleri intraselüler ve ekstraselüler ödemin gerilemesini, makrofaj aktivitesinin baskılanmasını ve lenfokin üretiminin azalmasını sağlarlar. Steroidlerin lizozimlerden litik enzim salınmasını da baskıladığı bilinmektedir (83).

LFK'ya rağmen inat eden maküla ödemlerinde intravitreal triamsinolon asetonid uygulamaları yapılabilir. Ağır maküla ödemlerinde lazer tedavisi öncesi İVTA enjeksiyonu maküla ödeminin azalmasını veya rezorbsiyonunu sağlayarak, takiben yapılacak lazer tedavisinin daha kolay ve daha etkin uygulanmasını sağlayacaktır. Göz içi basıncı artışı, katarakt, psödohipopyon, steril vitrit, endoftalmi gibi komplikasyonları vardır. intravitreal biyodegradabl deksametazon 700 µg olarak uygulanmaktadır (52).

c. Protein Kinaz C inhibitörleri

Protein kinaz C'nin hiperglisemide özellikle vasküler dokularda aktive edildiği gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda VEGF ekspresyonunu stimüle ettiği de gösterilmiştir. Ayrıca VEGF'in mitojenik ve permeabilite artırıcı etkilerindeki hücre içindeki sinyal sürecinde protein kinaz C beta aktivasyonu gösterilmiştir. Ruboksistaurin mesylate protein kinaz beta izoformunun yüksek seçicilik gösteren bir inhibitörüdür. Bu nedenle yan etkisi azdır (78). Yapılan faz 1 çalışmalarda diyabetik retinopatinin progresyonunu yavaşlatmada ve retinal vasküler sızıntıyı azaltmada etkili olabileceği bildirilmiştir (84, 85).

d. Aldoz Redüktaz İnhibitörleri

Hiperglisemi ile aldoz redüktaz enzim aktivitesi ve hücre içi sorbitol konsantrasyonu artar ve sorbitolün osmotik etkisi ile hücre hasarı oluşur. Sorbinil, aldoz redüktaz enzim inhibitörüdür. ‘Sorbinil Retinopathy Trial’ çalışma grubu ile insülin bağımlı diabeti olan 497 hastada yapılan çalışmada oral sorbinil ve plasebo kullanan kontrol grubu hastalar karşılaştırılmıştır. Sonuçta sorbinil kullanan olgularda mikroanevrizma gelişiminin anlamlı olarak daha yavaş ilerlediği tespit edilmiştir. Ancak ilk 3 ayda olguların %7’sinde sorbinile bağlı hipersensitivite reaksiyonu gelişmiştir (38).

e. Anti VEGF Ajanlar

VEGF ilk olarak 1983’te vasküler geçirgenliği artıran tümör kaynaklı bir faktör olarak izole edilmiştir. Patolojik anjiyogenez ve embriyonik vaskülogenezde rol oynamaktadır. VEGF’nin VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, viral VEGF homologu VEGF-E olmak üzere beş ayrı VEGF proteini vücutta bulunmaktadır. Ayrıca plasental büyüme faktörü (PIGF) de VEGF ailesine dahil olup her birinin VEGF reseptörlerine bağlanma eğilimi değişkendir. VEGF düzeyleri hipoksida yükselmekte ve düşük oksijen basıncında VEGF’ye bağlı anjiogenik yanıt oluşmaktadır.

VEGF-A neoplastik, enflamatuar ve vasküler göz ve diğer organ hastalıklarında patolojik anjiyogenezin oluşumunda önemli rol oynar. Anjiogenezi indüklemesinin yanı sıra VEGF-A vasküler endotel hücrelerinde porların oluşumunu sağlayarak vasküler geçirgenliği de artırmaktadır. Bu etkiyi endotel hücreleri arasındaki bağlantıları bozarak da göstermektedir. Neovasküler oküler hastalıklarda yeni oluşmuş ve geçirgen kan damarlarından kaynaklanan ödem retina anatomisini bozmakta ve ciddi görme kaybına yol açmaktadır. Buna ilaveten VEGF-A düzeyleri proenflamatuar sitokinler tarafından artırılmakta ve lokal anjiogenez ve enflamasyonun şiddetinde artış ile sonuçlanmaktadır.

VEGF’nin anjiogenezi uyarması potent bir hücre mitojeni olması ve bu şekilde apoptozisi önleyerek endotel hücre sağ kalımını arttırması yoluyla olmaktadır. Buna ilaveten VEGF endotel hücre öncülleri için bir kemoatraktan olup, kemik iliginden mobilizasyonlarını ve farklılaşmalarını uyarmaktadır. Kemik iliği kaynaklı endotel hücre öncüllerinin adenoviral vektör enjeksiyonu ile eksprese olan VEGF-165’e yanıt

olarak toplanmasının tümör anjiogenezi ve neovaskülarizasyon oluşumu için yeterli ve gerekli olduğu gösterilmiştir.

VEGF indirekt mekanizmalar yoluyla da anjiogeneze yol açmaktadır. Endotel hücrelerince salgılanan hücre dışı matriksi yıkararak yeni damarlar tarafından doku invazyonuna yol açan metalloproteinazların düzeyi VEGF tarafından arttırılmaktadır. Buna uygun olarak endotel hücreleri tarafından üretilen doku metalloproteinaz inhibitörlerinin (TIMPs) VEGF'e yanıt olarak azaldığı görülmekte, bu şekilde anjiyogenik süreç devam ettirilmektedir. Son olarak VEGF nitrik oksit ekspresyonunun bir düzenleyicisi olan endotelyal nitrik oksit sentetaz enziminin salgılanmasını arttırmaktadır. Nitrik oksit VEGF tarafından indüklenen endotel hücre proliferasyonunun önemli bir mediatörüdür.

VEGF-A'nın aşırı salınımı subretinal neovaskülarizasyon, diyabetik retinopati, retinal ven tıkanıklığı, iris neovaskülarizasyonu, retina dekolmanı, prematüre retinopatisi, yasa bağlı makula dejenerasyonu olan gözlerde izlenmiştir. VEGF-1 ve VEGF-2 reseptörlerinin enflame kornea stromasındaki yeni oluşan damarların endotel hücrelerinde artmış oranda eksprese edildiği gösterilmiştir.

Retinada VEGF birçok hücre tipi tarafından salgılanır. Bunlar arasında retina pigment epiteli, perisitler, endotel hücreleri, glial hücreler, Müller hücreleri, ganglion hücreleri bulunmaktadır. Müller hücreleri ve retina pigment epitelinin retinadaki VEGF düzeyinden sorumlu ana kaynaklar olduğu düşünülmektedir. Endotel hücreleri ise VEGF'nin primer hedef hücresidir. Normal yetişkin retinasında VEGF ganglion hücre tabakası, iç nükleer tabaka ve retina pigment epiteli tarafından oldukça düşük düzeylerde salgılanır.

Diyabetik retinopatideki görme kaybından sorumlu iki major patolojik olay retinal vasküler yüksek geçirgenlik sonucu oluşan diyabetik maküla ödemi ve retina neovaskülarizasyonlarıdır. Potent bir anjiogenik uyarıcı ve vasküler geçirgenlik faktörü olan VEGF bu durumların her ikisine yol açabilmektedir. Diyabetik maküla ödeminin derecesi arttıkça aköz hümördeki VEGF düzeylerinde doğru orantılı bir artış olmaktadır. Günümüzde retina neovaskülarizasyonu ile seyreden hastalıkların basında gelen diyabetik retinopati ve retina ven tıkanıklıklarında anti-VEGF tedavisi endikasyon dışı olarak uygulanmakta ve klinik kullanımda olan üç ilaç ile değişken yanıtlar elde edilmekle birlikte başarılı sonuçlar bildirilmektedir. Bu ilaçlar bevacizumab, ranibizumab, pegaptanib'dir. Aynı zamanda prematüre retinopatisi, Coats hastalığı,

ailesel eksüdatif vitreoretinopati, inkontinentia pigmenti gibi pediatrik vitreoretinal hastalıklarda da çalışmalar mevcuttur (86).

Ranibizumab

Tüm aktif VEGF-A izoformlarına bağlanarak onları inhibe eden hümanize edilmiş ve oküler kullanıma özel olarak geliştirilmiş monoklonal antikor parçasıdır. Retina içine penetrasyonu arttırmak amacıyla bütün antikor olarak değil, antikor parçası olarak üretilmiştir. Mordenti ve arkadaşlarının çalışmasında tam boy antikorların retinanın bütün katmanlarına geçemeyeceği gösterilmiştir. Ayrıca molekülün, antikor parçası olması sistemik eliminasyonunu da hızlandırır. Ranibizumabın tam boy antikordan 100 kat daha hızlı elimine edildiği bilinmektedir. Ranibizumabın tam boy antikorun Fc kısmının çıkarılması ile elde edilmiş de moleküle önemli avantajlar sağlamaktadır. Bunların başında kompleman aracılıklı veya hücreye bağlı sitotoksositeye neden olma potansiyelinin ortadan kaldırılmış olması gelir. Ayrıca molekülün yarılanma ömrü düşürülmüş olur ve bu sistemik yan etki açısından önemlidir.

Ranibizumab VEGF-A'nın tüm biyolojik aktif izoformlarını inhibe eder. Bu sayede VEGF-A'nın VEGF reseptörlerine bağlanması engellenir ve anjiyojenik kaskad ile damar geçirgenliği inhibe edilerek neovaskularizasyon ve maküler ödem engellenmiş olur.(87)

RESTORE çalışması, DMÖ'ye bağlı görme bozukluğu olan hastalarda ranibizumab monoterapisinin, 12 aylık dönemde BCVA' da hızlı ve kalıcı düzelmeye sağlayarak, standart tedavi olan lazer uygulanmasından anlamlı derecede üstün yarar gösterdiğini ortaya koymuştur.(13)

Bevacizumab

VEGF'e spesifik olarak bağlanan ve VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize eden rekombinant insan monoklonal antikorudur. Klinik olarak kullanıma giren ilk antiangiogeniktir.

Bevacizumab, VEGF'in endotel hücreleri üzerindeki reseptörlerine bağlanmasına engel olarak endotel hücrelerinin proliferasyonuna sebep olan reseptör dimerizasyonunu ve buna bağlı olarak transfosforilasyon yoluyla aktivasyonunu ve

hücre içi aktivasyonu engellemektedir. Üzerinde iki adet antijen bağlanma bölgesi bulunur. Molekül ağırlığı 140 kDa'dur. Bevacizumabın büyük molekül ağırlığı, vitreus içine verilen bu monoklonal antikörlerin retinaya veya retina altı boşluğa geçişini zorlaştırır. Ancak yapılan deneysel çalışmalarda intravitreal enjeksiyon sonrası bevacizumabın retinayı geçebildiği gösterilmiştir. Ayrıca bevacizumabın klinik kullanımda intravitreal enjeksiyonu sonrası görülen hızlı cevaplar da bu ilacın bir şekilde LM'yi geçtiğini düşündürmektedir. Klinik uygulamalarda bevacizumabın 1,25 mg dozunun yeterli olabileceği birçok klinik çalışmalarla desteklenmiştir. Tekrar enjeksiyonun süresinin ise ilacın biyolojik aktivitesi göz önüne alınarak 4-5 hafta olduğu bildirilmiştir.(88)

Diyabetik retinopatide makula ödemi, iris neovaskülarizasyonları, retina ve disk neovaskülarizasyonları mevcudiyetinde ve vitrektomi sonrası repliferasyon, tekrar kanamadan koruma amacıyla kullanılmaktadır. İVB enjeksiyonunun laser fotokoagülasyon, triamsinolon enjeksiyonu, vitrektomi gibi tedavilere cevap vermeyen diffüz diyabetik makula ödemi olanlarda faydalı olduğu bildirilmiştir(89)

Pegaptanib

Selektif bir VEGF inhibitörüdür. Neovaskülarizasyonda en önemli patojenik izoform olduğu düşünülen VEGF 165'i ve muhtemelen daha büyük izoformları hedef alır. Yasa bağlı makula dejenerasyonundaki bütün anjiyografik lezyon alt gruplarında ve diyabetik makula ödeminde önerilen bir aptamerdir.(90)

f. İntraviteral İmplantlar

Günümüzde vitreusta daha uzun süre kortikosteroid konsantrasyonu sağlayacak implantlar üzerinde çalışılmaktadır. Kronik non infeksiyöz arka segment üveitlerinde intravitreal flusinolon asetat implantları 3 yıla kadar etkili ve FDA onaylı olarak uygulanmaktadır.(91)

Diyabetik makula ödemi tedavisinde intravitreal flusinolon implant çalışmaları faz 3 düzeyinde olup intravitreal deksametazon için faz 2, triamsinolon asetonid için faz 1 düzeyinde çalışmalar devam etmektedir. İntravitreal implantların avantajları lipofilik, eliminasyonlarının kolay ve yan etkilerinin az olmasıdır. Dezavantajları ise; uygulama

teknğine bağlı materyal kaçağı, endoftalmi, retina dekolmanı ve sütur açılması gibi komplikasyonların görülmesidir.

g. Cerrahi Tedavi

Pars Plana Vitrektomi

Kronik diffüz tip maküla ödemi olan ve grid lazer tedavisine cevap vermeyen gözlerde vitreomaküler bileşkede parlak, gergin ve kalınlamı bir arka hiyaloid membran saptanırsa vitrektomi ve arka hiyaloid membranın soyulma işlemi yapılmalıdır.

Dirençli olgularda başka bir cerrahi yöntem de hiyaloid membran ile birlikte internal limitan membranın soyulmasıdır. Oniki gözde yapılan bir araştırmada, 16 aylık takiple maküla ödeminde artış ve epiretinal membran izlenmemiştir. Traksiyon glerinin serbestleştirilmesi ve fibröz astrositlerin proliferasyonunun engellenmesinin bu başarıyı sağladığı dnlmtr.(92)

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada Haziran 2012- Haziran 2013 tarihleri arasında diyabetik maküla ödemi tanısı ile Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde takip edilen 19 hastanın 34 gözü retrospektif olarak incelendi.

Çalışma öncesi KSÜ Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projeleri Danışma Kurulu (BAPDAK)'ndan etik onay alındı. Helsinki deklarasyonuna uygun şekilde hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı.

DMÖ nedeniyle LFK tedavisi uygulanmış ve maküla ödemi devam eden veya LFK uygulanmamış olsa da maküla ödemi bulunan, ETDRS sınıflamasına göre KAMÖ tanımına uyan hastalar çalışmaya dahil edildi. Katarakt, korneal opasite, glokom gibi DMÖ dışında görme keskinliğini etkileyebilecek patolojisi olan hastalar, üveit, retina ven tıkanıklığı, yasa bağlı maküla dejenerasyonu, epiretinal membran gibi maküla ödemine neden olabilecek patolojisi olan hastalar, son 6 ay içinde katarakt cerrahisi geçiren, Nd:YAG lazer kapsülotomi ve panretinal lazer fotokoagülasyon yapılan hastalar, kontrolsüz diyabet ve hipertansiyonu olan hastalar çalışma kapsamı dışında bırakıldı.

Tüm gözlere birer ay arayla 3 doz intravitreal 0,5mg/0,1ml ranibizumab (Lucentis, Novartis Pharma Stein AG, Stein, Switzerland) enjeksiyonu yapıldı. Peş peşe son iki kontrol vizitinde uygulanan intravitreal enjeksiyon tedavisiyle EİDGK'de daha fazla düzelme sağlanmaması ya da peş peşe son 2 kontrol vizitinde EİDGK harf skorunun 84 (yaklaşık Snellen eşdeğeri 20/20) olması durumunda enjeksiyon sonlandırıldı. Ara verildikten sonra, klinik değerlendirme ve OCT ya da diğer anatomik ve klinik değerlendirmelerle doğrulanan DMÖ'ye bağlı EİDGK azalması saptandığı takdirde, yani gerektiğinde, enjeksiyonlara yeniden başlandı. Hastalara, stabil VA sağlanana dek aylık aralıklarla tedavi uygulandı. Böylece, intravitreal enjeksiyonlara yeniden başlanması art arda 2 aylık tedaviyi kapsadı.

Enjeksiyon öncesinde hastaların detaylı oftalmolojik muayeneleri yapıldı. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) Snellen eşeli ile değerlendirildi. Görme keskinlikleri istatistiksel analiz yapılabilmesi için logMAR'a çevrildi. Göz içi basıncı Goldmann aplanasyon tonometrisi ile ölçüldü. Biyomikroskopik ön segment muayeneleri yapıldı. Fundus muayeneleri 90D lens kullanılarak yapıldı. FA çekildi. Spektral OKT ile santral maküla kalınlığı (SMK) ölçüldü. Tüm hastaların HbA1c

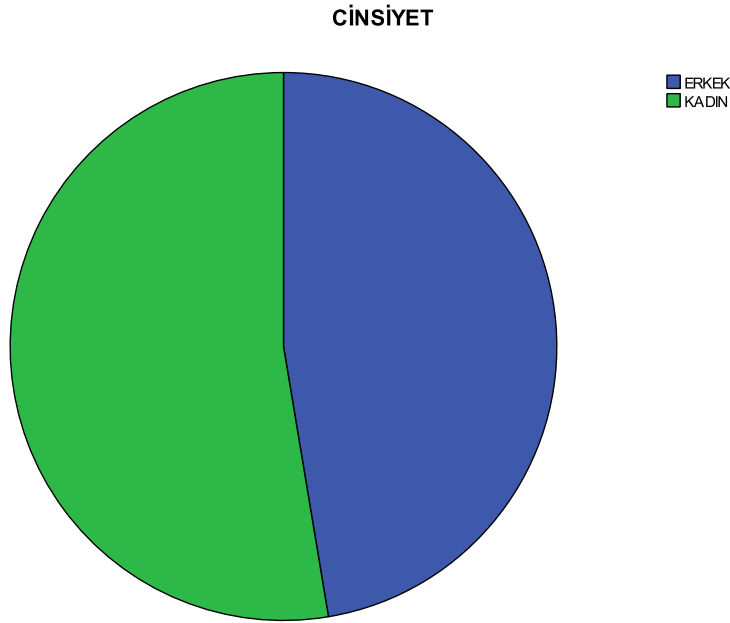
değerlerine bakıldı. Enjeksiyon sonrası 1. ay, 3. aylarda EİDGK ve SMK 'na bakıldı. Enjeksiyon sonrası 2. gün, 1. hafta, 1. ay, 3. aylarda göz içi basınçları ölçüldü.

Veri sunumu sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, en küçük ve en büyük değerler kullanılarak yapıldı. Verilerin kolay yorumlanması amacıyla, parametrik varsayımları sağlamayan grupların sayı değerlerinin sunumunda, sıra değeri ortancası yerine ortalamalar verildi. Ancak istatistiksel analizlerinde parametrik olmayan testler kullanıldı. Veriler, Statistical Package for Social Science (SPSS) 17.0 programında tanımlayıcı istatistik, T testi Friedman ve Wilcoxon testleri ile analiz edildi. İstatistiksel analizlerde anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya DMÖ olan 10'u (%52,4) kadın, 9'u (%47,6) erkek olmak üzere toplam 19 hastanın 34 gözü dahil edildi. 47-75 yaş aralığında olan hastaların yaş ortalaması erkeklerde $62,33 \pm 7,1$ yıl, kadınlarda $59,9 \pm 6,8$ yıl ve genel yaş ortalaması $61,05 \pm 6,9$ yıl olarak tespit edildi.

Ortalama enjeksiyon sayısı 3.3 ve ortalama takip süresi 7 ay belirlendi.



Grafik 1. Hastaların Cinsiyet Dağılımı

Tablo 1: Cinsiyete Göre Yaş Ve Hastalık Süresinin Karşılaştırılması

Değişkenler	Cinsiyet		P*
	Erkek (Ort. \pm SS)	Kadın (Ort. \pm SS)	
Yaş	$62,33 \pm 7,1$	$59,9 \pm 6,8$	0,459
Hastalık süresi	$19,44 \pm 5,63$	$20,30 \pm 3,46$	0,692

*T- testi

Olguların cinsiyete göre yas ortalamaları karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel fark saptanmadı (p= 0,459).

Cinsiyete göre DMÖ olan hastaların hastalık süreleri karşılaştırıldığında, istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi (p= 0,692).

Hastaların tamamı tip 2 diyabet grubundaydı ve hastalık süresi en az 10, en fazla 28 yıl olmak üzere ortalama $19,8 \pm 4,5$ yıl idi.

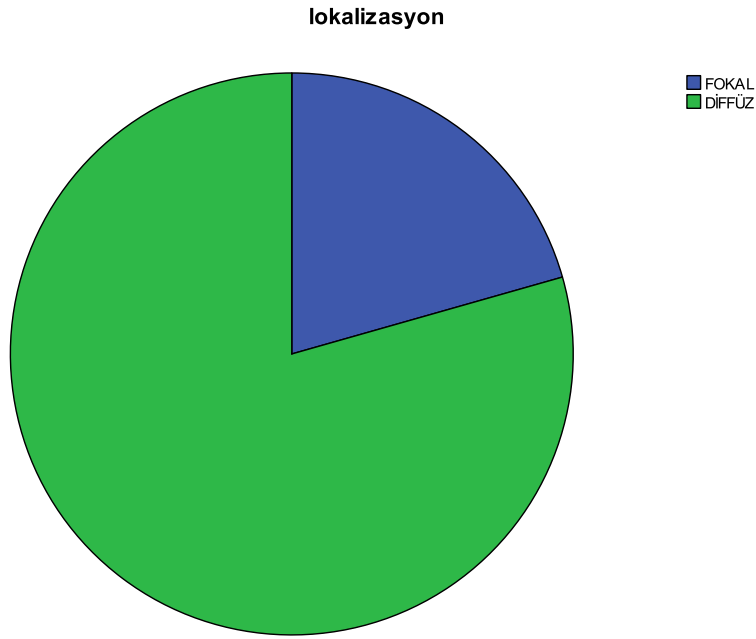
Çalışmaya dahil edilen hastaların gözlerinin 28'inde (%82,4) NPDR, 6'sında (%17,6) ise PDR mevcuttu (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaları Diyabetik Retinopati Evreleri

Retinopatinin tipi	N	%
NPDR	28	82,4
PDR	6	17,6
TOPLAM	34	100

Hastaların 4'ünde unilateral (%21), 15'sinde (%79) ise bilateral DMÖ mevcuttu.

Maküla ödeminin yayılımı açısından değerlendirildiğinde gözlerin 27'sinde diffüz (%79.6), 7'sinde (%20.4) fokal maküla ödemi mevcuttu. Görme keskinliği ve maküla kalınlıkları ile de değerlendirildiğinde tedaviye yanıt açısından fokal ve diffüz maküla ödemi arasında anlamlı fark bulunmadı (T testi, P= 0.604).



Grafik 2: Hastaların Maküla Ödemi Lokalizasyonu Dağılımı

LFK uygulanıp uygulanmamış olması hasta dahil etmede göz önünde bulundurulmadı. Tedaviden önce 6 göze (%17,6) grid lazer, 27 göze(%79,4) panretinal LFK uygulanmıştı, 1 göze(%3) ise LFK uygulanmamıştı (Tablo 3).

Tablo 3. LFK Dağılımı

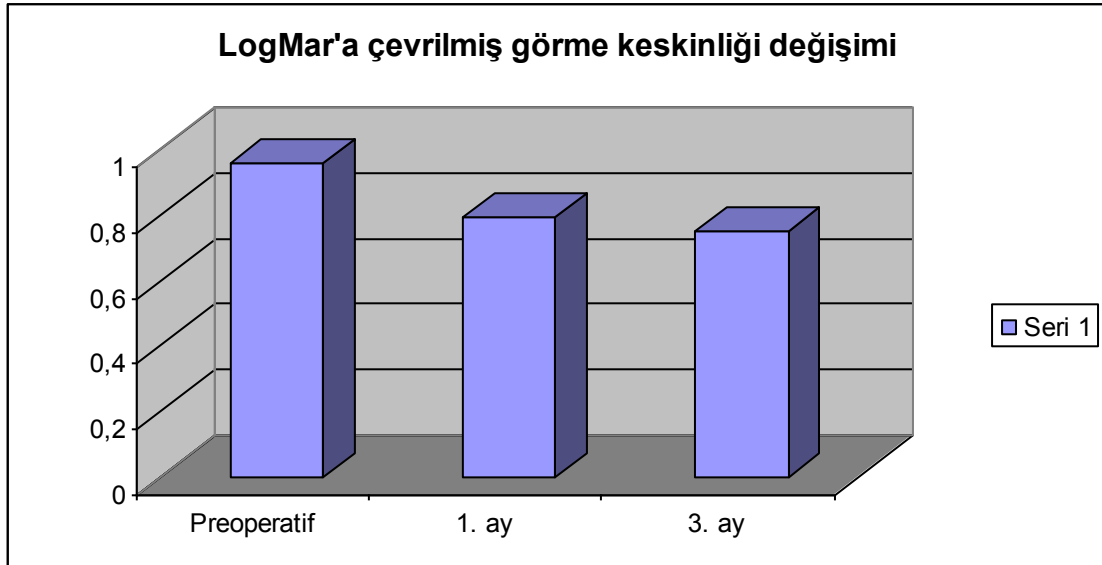
LAZER	N	%
Grid	6	17,6
Panretinal	27	79,4
Lazer yok	1	3
Toplam	34	100

Tablo 4. Tedavi Öncesi Ve Sonrasındaki Görme Keskinlikleri

	Görme Keskinliği (LogMar) (Ort. ± SS)	P*
Preoperatif	0,96±0,42	<0,001
1. Ay	0,79±0,41	
3.Ay	0,75±0,59	

*Friedman testi

Hastaların enjeksiyon öncesi görme keskinliği ortalaması $0,96\pm0,42$ iken, enjeksiyon sonrası 1.ay $0,79\pm0,41$ ve 3.ay $0,75\pm0,59$ olarak bulundu. Tüm görme keskinliği ortalamaları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel fark anlamlı tespit edildi (Fridman testi $p < 0,001$) (Tablo 4, Grafik 1).



Grafik 3. Tedavi Öncesi Ve Sonrasındaki Görme Keskinliği Değişimleri

LogMar görme keskinliği ölçümlerinin, tedavi öncesi ve sonrası değerlerinin ikili karşılaştırılması Wilcoxon testi ile yapıldı (Tablo 5).

Tablo 5. Preoperatif Görme Keskinliği Değerlerinin 1.Ay ve 3.Ay Görme Keskinliği Değerleri İle İkili Karşılaştırılması

Tedavi zamanı	Görme Keskinliği (LogMar) (Ort. ± SS)	P*
Preoperatif	0,96±0,42	< 0,001
1.Ay	0,79±0,41	
Preoperatif ±	0,96±0,42	<0,001
3.Ay ±	0,75±0,59	
1.Ay	0,79±0,41	0,038
3.Ay ±	0,75±0,59	

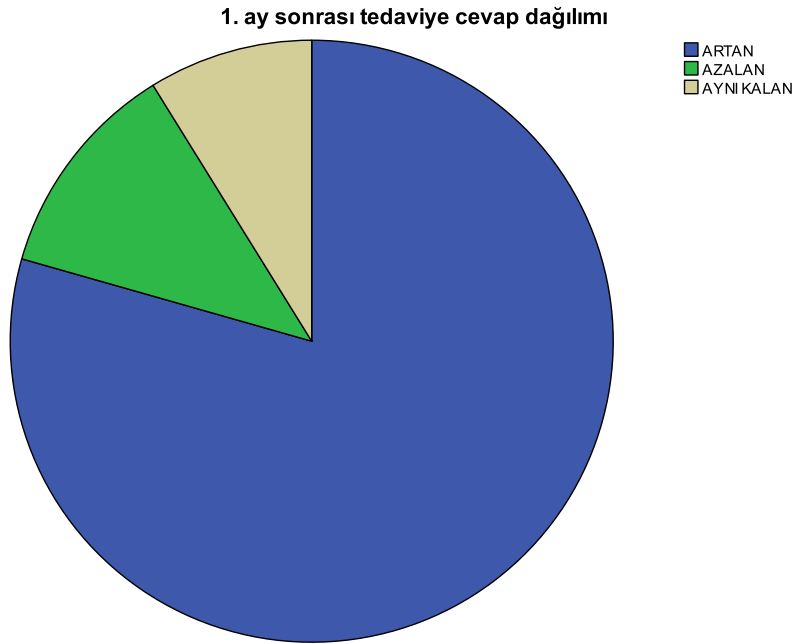
*Wilcoxon testi

Tablo 5'e göre preoperatif LogMar görme keskinliğine göre, tedavi sonrası 1.ay ve 3.ay görme keskinliklerinde artış saptanmıştır. Görme keskinliğinde görülen artışlar tüm ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir (Wilcoxon testi $p<0,05$).

Tablo 6. Tedavinin 1.Ayındaki Görme Keskinliğinin, Preoperatif Görme Keskinliğine Göre Değişimi (Snellen'e Göre LogMar'a Çevrilmiş)

Değişim	Görme keskinliği	
	N	%
Artan	27	79.4
Azalan	4	11.8
Aynı kalan	3	8.8

Tablo 6'ya göre tedavinin 1.ayındaki görme keskinliğinin, preoperatif görme keskinliğine göre değişimi karşılaştırıldığında gözlerin 27'sinde (%79.4) görme keskinliğinde artma, 4'ünde (%11.8) azalma olmuş, 3'ünde (%8.8) ise değişme olmamıştır.

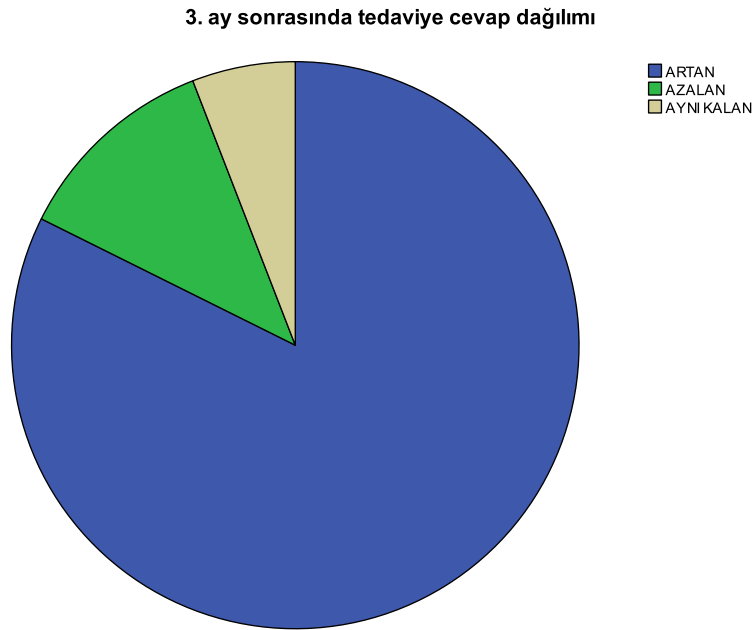


Grafik 4. 1. Ayda Görme Keskinliği Değişiminin Dağılımı

Tablo 7. Tedavinin 3.Ayındaki Görme Keskinliğinin, Preoperatif Görme Keskinliğine Göre Değişimi (Snellen'e Göre LogMar'a Çevrilmiş)

Değişim	Görme keskinliği	
	N	%
Artan	28	82.4
Azalan	4	11.8
Aynı kalan	2	5.9

Tablo 7'ye göre tedavinin 3.ayındaki görme keskinliğinin, preoperatif görme keskinliğine göre değişimi karşılaştırıldığında gözlerin 28'sinde (%82.4) görme keskinliğinde artma, 4'ünde (%11.8) azalma olmuş, 3'ünde (%5.9) ise değime olmamıştır.



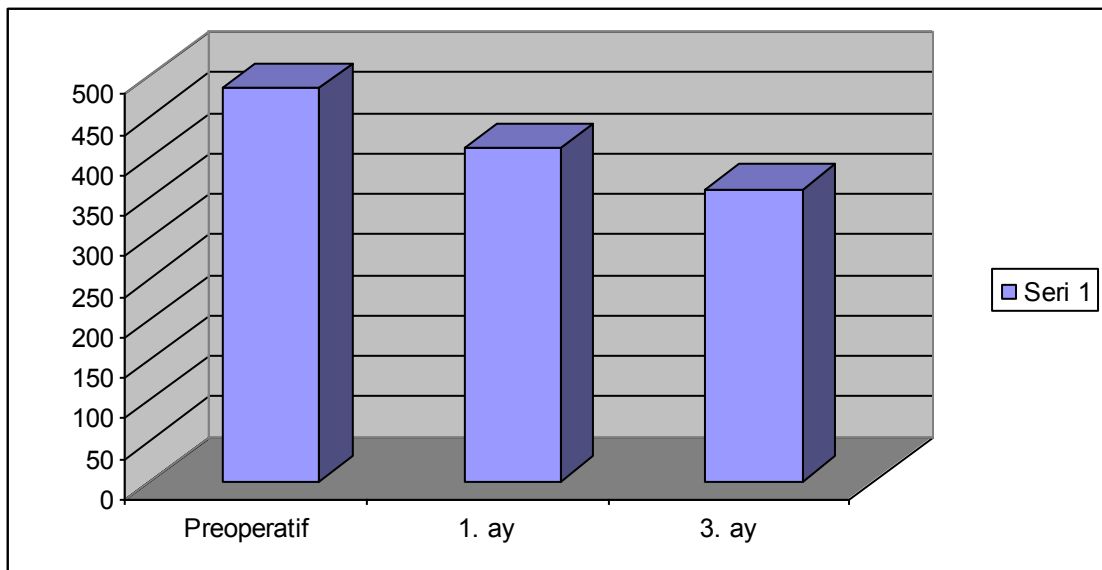
Grafik 5. 3. Ayda Görme Keskinliği Değişiminin Dağılımı

Tablo 8. Tedavi Öncesi ve Sonrası Santral Makula Kalınlığı Değişimlerinin Karşılaştırılması

	Santral Makula Kalınlığı (μ) (Ort. \pm SS)	P*
Preoperatif	484,05 \pm 130,43	<0,001
1. Ay	410,26 \pm 124,64	
3. Ay	360,32 \pm 122,37	

*Friedman testi

Tablo 8’de görüldüğü gibi hastaların enjeksiyon öncesi santral makula kalınlığı ortalaması 484,05 \pm 130,43 μ iken, enjeksiyon sonrası 1.ay 410,26 \pm 124,64 μ ve 3.ay 360,32 \pm 122,37 μ olarak bulundu. Preoperatif döneme kıyasla santral makula kalınlığı ortalamaları azalmış ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir (p<0,001) (Grafik 5).



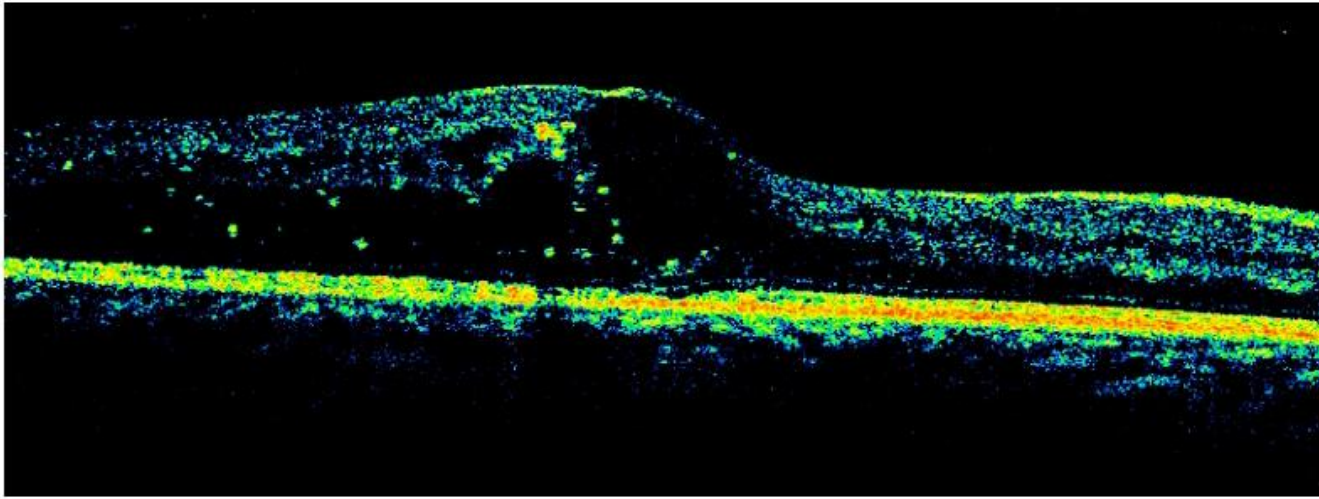
Grafik 6. Tedavi Öncesi Ve Sonrası Santral Makula Kalınlığı Değişimlerinin Dağılımı

Tablo 9. Hastaların Preoperatif Santral Makula Kalınlığı Değerlerinin 1.Ay ve 3.Ay Santral Makula Kalınlığı Değerleri İle İkili Karşılaştırılması

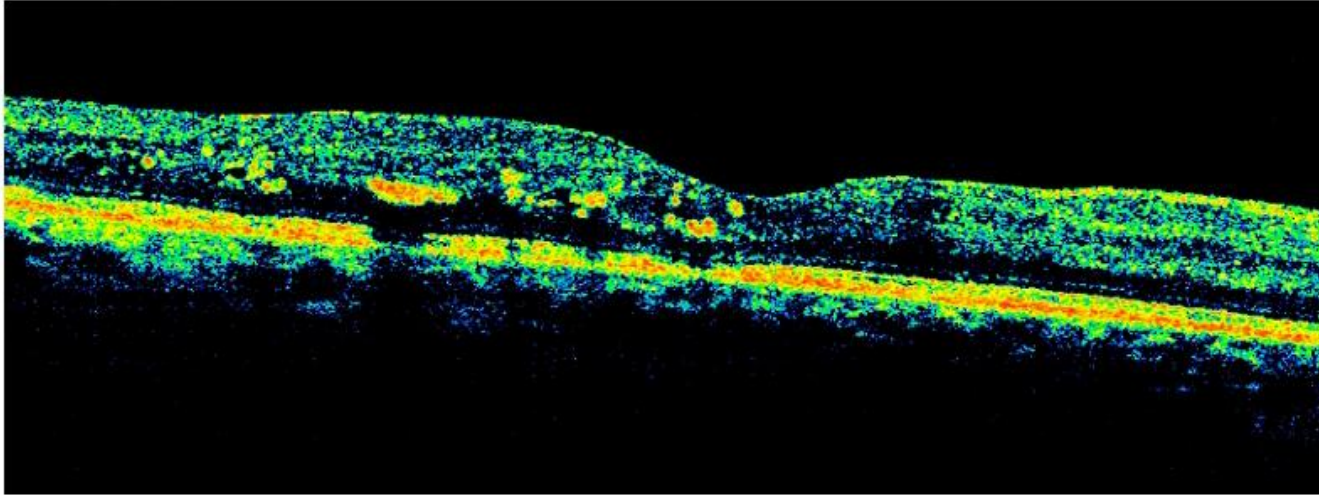
Tedavi zamanı	Santral Makula Kalınlığı (μ) (Ort. \pm SS)	P*
Preoperatif	484,05 \pm 130,43	< 0,001
1.Ay	410,26 \pm 124,64	
Preoperatif \pm	484,05 \pm 130,43	< 0,001
3.Ay \pm	360,32 \pm 122,37	
1.Ay	410,26 \pm 124,64	< 0,001
3.Ay \pm	360,32 \pm 122,37	

*Wilcoxon testi

Tablo 9’da görüldüğü gibi yapılan ikili karşılaştırmalara göre preoperatif santral makula kalınlığına göre, tedavi sonrası 1.ay ve 3.ay santral makula kalınlıklarında azalma saptanmıştır. Ölçülen santral makula kalınlıklarında görülen tüm bu azalmalar istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir (p<0,001).



Resim 1. Tedavi Öncesinde Makula Ödemi SMK’da Artış Görülmekte



Resim 2. Tedavi Sonrasında Maküla Ödeminde Düzelmeye Ve SMK'da Azalma Görülmekte

Hastaların HbA1c düzeyi ile tedaviye cevap ilişkisi incelendiğinde, HbA1c düzeyinin yüksek olması tedaviyi olumsuz etkilediği görülmüştür. Yapılan T testinde çıkan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$) (Tablo 10).

Tablo 10. Hba1c Düzeyi İle Tedaviye Yanıt Arasındaki İlişki

Tedaviye cevap		HbA1c (ort ±SS)	P*
Var	27	7,85±0,73	< 0,001
Yok	7	10,87±1,17	

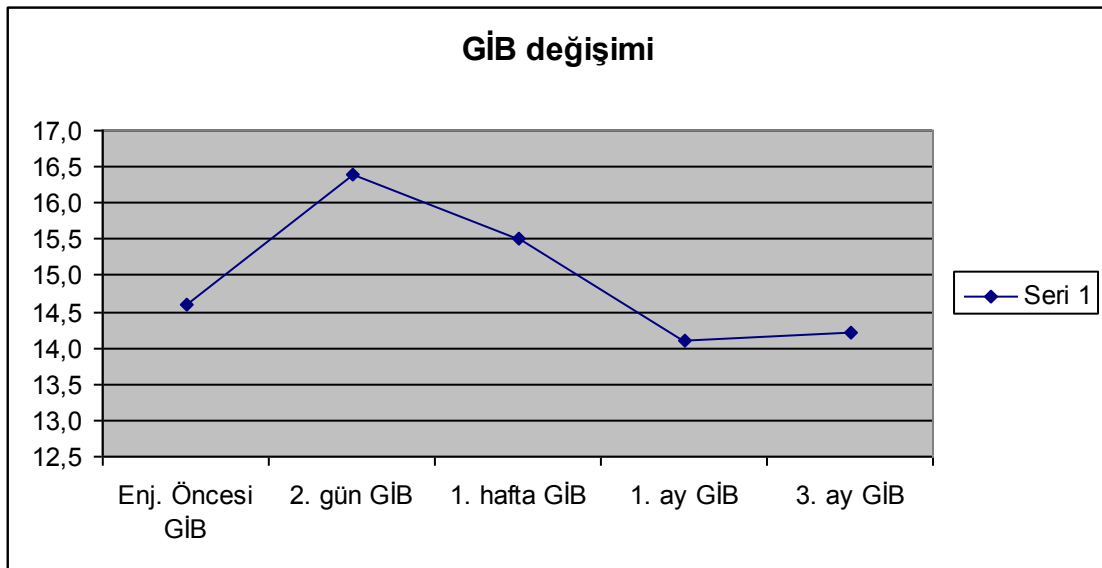
*T Testi.

Tablo 11. GİB Ortalamasının Değişimi

GİB ölçüm zamanı	GİB (mm Hg) (Ort. ± SS)	P*
Preoperatif	14,6 ±2,4	<0,001
2. gün	16,4±1,9	
1.hafta	15,5±2,4	
1.ay	14,1±2,5	
3.ay	14,2±2,2	

*Friedman testi

Tablo 11'e göre preoperatif GİB değeri ortalamasına göre 2.gün ve 1.haftada artış saptanırken 1.ay ve 3.ay GİB değerleri ortalamalarında preoperatif GİB değerlerine yakın değerler saptanılmıştır. Bu ortalamalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttu ($p<0,001$)



Grafik 7. GİB Ortalamasının Değişimi

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Diyabetik retinopati gelişmiş ülkelerde 40-65 yaş grubunda ortaya çıkan körlüklerin önde gelen sebebidir (59). Diyabetik hastalardaki görme kaybının başlıca nedeni maküla ödemidir (3).

DMÖ'de klasik tedavi seçenekleri arasında DCCT, UKPDS grupları tarafından bildirilen sıkı kan şekeri regülasyonu ve ETDRS ve DRS grupları tarafından bildirilen LFK tedavisi bulunmaktadır (5-7). DMÖ olan hastaların bazılarında LFK'nın yetersiz kalması araştırmacıları intravitreal steroid, anti-VEGF enjeksiyonu, protein kinaz C inhibitörleri, kortikosteroid salan intravitreal cihaz implantasyonu, pars plana vitrektomi gibi tedavi metodlarını araştırmaya yöneltmiştir (12).

DMÖ'de intravitreal triamsinolon asetonid'in (İVTA) etkinliğini gösteren pek çok çalışma vardır. İVTA enjeksiyonunun neovaskülarizasyonu azalttığı ve PDR'li hastalarda maküla kalınlığında azalma sağladığı gösterilmiştir. Fakat İVTA uygulaması katarakt oluşumunu hızlandırmakta ve glokoma neden olabilmektedir (52). Bu nedenle İVTA uygulamalarından etkin sonuçlar alınmasına rağmen bu yan etkilerinden dolayı alternatif tedaviler araştırılmıştır. Anti-VEGF ajanlarla bu tür yan etkiler bildirilmemiştir.

Arevalo ve ark. (93) diffüz DMÖ olan 115 hastanın 139 gözünü kapsayan retrospektif, çok merkezli çalışmalarında, hastalara 1,25-2,5mg intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulanmış ve hastaların enjeksiyon öncesi ve sonrası EİDGK, OKT ölçümleri, FA, oftalmoskopik muayeneleri yapılmıştır. Yirmi dört ay takip sonucunda EİDGK ve SMK değişiklikleri incelenmiştir. Göz basına ortalama IVB enjeksiyon sayısı 5,8 olarak bulunmuştur. 1,25 mg IVB uygulanan grupta ortalama E_DGK başlangıçta 20/150 (0,88 logMAR) iken, 1. ayda 20/107 (0,76 logMAR; $p<0,0001$), takip süresi sonunda 20/75 (0,57 logMAR; $p<0,0001$) olarak bulunmuştur. 2,5 mg IVB uygulamasında da benzer değişiklikler gözlenmiştir. Başlangıçta 20/168 (0,92 logMAR) iken, 1. ayda 20/118 (0,78 logMAR; $p = 0.02$), 24 ay sonunda 20/114 (0,76 logMAR; $p<0,0001$) olarak bulunmuştur. 1,25 mg uygulanan grupta ortalama SMK başlangıçta $466,5\pm145,2$ iken, 1. ayda $332,2\pm129,6$, 24 ay sonunda ise $286,6\pm81,5$ 'e düşmüştür. 2,5 mg uygulanan grupta da benzer sonuçlara varılmıştır. Sonuç olarak diffüz DMÖ'de 24 aylık takipte 1,25 veya 2,5 mg dozda uygulanan IVB tedavisinin görme keskinliğinde, OKT'de, FA'de stabilite veya düzelme sağladığı

görülmüştür. Sonuçlar açısından 1,25 mg veya 2,5 mg dozda uygulama arasında fark saptanmamıştır (93).

Forte ve ark.(94) iskemik olmayan diffüz DMÖ olan hastaları kapsayan çalışmalarında, 32 hastanın 43 gözüne İVB enjeksiyonu uygulanmış ve 52 hastanın 96 gözüne kombine LFK ve İVTA enjeksiyonu uygulanmıştır. Başlangıçta ortalama EİDGK ve fovea kalınlığı sırasıyla kombine tedavi uygulanan grupta $0,92\pm 0,34$ logMAR, 372 ± 22 μ iken, İVB uygulanan grupta ise $1,07\pm 0,49$ logMAR, 423 ± 33 μ olarak tespit edilmiştir. Birinci ve 3. aylarda EİDGK ve foveal kalınlık her iki grupta da önemli oranda düzelme göstermiştir. Tedaviden 6 ve 12 ay sonra İVB uygulanan grupta görme keskinliğinde ve foveal kalınlıkta istatistiksel olarak anlamlı düzelme görülmüştür ($0,83\pm 0,21$ LogMAR, $P<0.001$ 6 ayda; $0,86\pm 0,24$ LogMAR, $P<0.001$ 12 ayda; 248 ± 18 μ , $P<0.001$ 6 ayda; 262 ± 28 μ , $P=0.001$ 12 ayda). Kombine tedavi alan grupta %10,4 gözde topikal tedaviye dirençli göz içi basıncında artış tespit edilmiştir, 2 hastaya trabekülektomi yapılması gerekmiştir. İVB grubunda ise yan etki bildirilmemiştir. Sonuç olarak İVB uygulamasından 6 ve 12 ay sonra görme keskinliğinde ve foveal kalınlıkta önemli düzelme sağlandığı bildirilmiştir (94).

Paccola ve arkadaşlarının dirençli DMÖ olan 26 hastayı kapsayan çalışmalarında hastalara randomize 4 mg/0,1 ml triamsinolon veya 1,5mg/0,06 ml bevacizumab tedavisinden birisi uygulanmıştır. Enjeksiyon sonrası 4, 8, 12, 24 haftalarda İVTA grubunda İVB grubu ile karşılaştırıldığında SMK'da anlamlı oranda azalma saptanmıştır ($p<0.05$). EİDGK, İVTA grubunda İVB grubu ile karşılaştırıldığında 8 ve 12 haftalarda anlamlı yüksek bulunmuştur (İVTA: 8 haftada 0,69, 20/100; 12 haftada 0,74, 20/100, İVB: 8 haftada 0,83; 20/125 ve 12 haftada 0,86; 20/160, $p<0.05$). Sadece İVTA grubunda ortalama göz içi basıncında 4. haftada anlamlı artış tespit edilmiştir ($p<0,0001$). Çalışma boyunca hiçbir hastada katarakt progresyonu gözlenmemiştir (95).

On iki ay süren, faz III, randomize, çift kör, çok merkezli, lazer kontrollü RESTORE çalışmasında tek başına ya da lazer ile birlikte kullanılan ranibizumab'ın, DMÖ'ye bağlı görme bozukluğu olan hastalarda, tek başına lazerden üstün olup olmadığını değerlendirmek üzere tasarlanmıştır.

Bu çalışmada toplam 345 hasta ranibizumab 0.5 mg ($n = 116$), ranibizumab 0.5 mg +lazer ($n = 118$) ya da lazer tedavisi ($n = 111$) uygulanmak üzere randomize edilmiş. Enjeksiyon sonrasında EİDGK, SMK ve FFA ile etkinlik analizi yapılmış sonuçlar birbiri ile karşılaştırılmıştır.

EİDGK harf skorunda başlangıçtan 12. aya kadarki ortalama değişim \pm SS, ranibizumab kolunda 6.8 ± 8.3 ($P=0.0001$), ranibizumab +lazer kolunda 6.4 ± 11.8 ($P=0.0004$) ve lazer kolunda 0.9 ± 11.4 olarak tespit edilmiştir. Ranibizumab ve ranibizumab +lazer kollarında, tedavi sonrası ilk değerlendirmeden itibaren (1. ayda) ortalama EİDGK'de hızlı ve klinik açıdan önemli bir düzelme izlenmiş ve 3. aya kadar süren bu düzelme, 12. aydaki son değerlendirme zaman noktasına dek 3. aydaki düzeyini korumuştur. Lazer kolunda, ortalama EİDGK başlangıçtaki düzeye yakın bir değerinde stabilize olmuş ve 12. ayda 0.9 harf kazanca ulaşılmıştır.

Sadece lazer (%33.6) ile karşılaştırıldığında ranibizumab alan hastaların anlamlı ölçüde yüksek oranında ≥ 5 EİDGK harf kazancı olmuştur (%65.2 (ranibizumab) ve %63.6 (ranibizumab + lazer); $P < 0.0001$). Benzer şekilde, lazer koluyla karşılaştırıldığında, ranibizumab ya da ranibizumab + lazer kolundaki hastaların anlamlı derecede yüksek oranında ≥ 10 EİDGK harf skoru (%15.5'e karşılık %37.4 ve %43.2; ikisi içinde $P < 0.001$) ve ≥ 15 EİDGK harf skoru (%8.2'ye karşılık %22.6 ($P = 0.0005$) ve %22.9 ($P = 0.0037$); Tablo 2) saptanmıştır. Oysa, lazer kolu ile karşılaştırıldığında her iki ranibizumab kolundaki hastaların daha düşük bir oranında ≥ 10 ve ≥ 15 harf kaybı olmuştur.

Başlangıçtan 12. aya kadarki ortalama SRK değişimi, lazer grubu ($61.3 \mu\text{m}$) ile karşılaştırıldığında, ranibizumab ($118.7 \mu\text{m}$; $P = 0.0002$) ve ranibizumab + lazer ($128.3 \mu\text{m}$; $P < 0.0001$) gruplarında anlamlı ölçüde azaldığı görülmüştür. On ikinci ayda, ranibizumab monoterapisi (%49.1; $P = 0.0408$) ve ranibizumab + lazer (%55.1; $P = 0.0075$) uygulanan kollarda, SRK $< 275 \mu\text{m}$ olan hastaların oranı, lazer uygulanan koldakine (%39.1) kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. On ikinci ayda, lazer kolu (%2.2) ile karşılaştırıldığında, ranibizumab (%19.4; $P = 0.0002$) ve ranibizumab + lazer (%13.7; $P = 0.0114$) kollarında anlamlı ölçüde daha yüksek oranda hastada sızıntının gerilediği saptanmıştır.(13)

Ünlü ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabetik maküla ödemi nedeniyle intravitreal (IV) ranibizumab uygulanan 28 hastanın 34 gözü retrospektif olarak incelenmiş ve tedavi öncesinde görme keskinlikleri (GK), biyomikroskopi, göz içi basıncı, optik koherens tomografi (OKT) ve fundus flöresein anjiyografi (FA) bulguları değerlendirilmiştir.

Çalışmaya 16'sı kadın, 12'si erkek toplam 28 hasta alınmıştır. Hastaların ortalama yaş 56.6 ± 7.6 ortalama takip süresi 9.4 ± 5.6 ay olarak belirlenmiştir. Grup 1 (18 göz) maküla ödemi için ilk tedavi olarak intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapılanlar, Grup 2 (16

göz) en az 3 ay önce maküla ödemi için grid ve/veya fokal lazer fotokoagülasyon uygulanıp yanıt alınamayan gözlerden oluşmaktadır. Grup 1'de ortalama 2.1 ± 0.9 , Grup 2'de 2.1 ± 0.8 ranibizumab enjeksiyonu uygulanmıştır. Görme keskinlikleri enjeksiyon öncesinde Grup 1 de ortalama 0.67 ± 0.52 logMAR, Grup 2 de 0.64 ± 0.28 log MAR iken son kontrolde Grup 1'de 0.30 ± 0.32 logMAR Grup 2 de 0.62 ± 0.44 logMAR olarak belirlenmiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.03$ Mann Whitney U testi). Her iki grupta da takiplerde santral maküla kalınlıklarında anlamlı azalma izlenmiştir(96).

Reznicek ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmada 33 hastanın 41 gözüne 6 ay boyunca ortalama 5.2 intravitreal lucentis enjeksiyonu yapılmış ve ETDRS protokolüne göre EİDGK ve OCT ile SMK takibi yapılmıştır. EİDGK, üçüncü enjeksiyondan dört hafta sonra 26 ± 14 harf sayısından 33 ± 13 harf sayısına, başlangıç tedavisinden 6 ay sonra ise 34 ± 14 harf sayısına çıkararak önemli ölçüde artmıştır. SMK ise 3. enjeksiyondan 4 hafta sonra 509 ± 147 μ m dan 385 ± 121 'a gerileyerek önemli ölçüde azalmıştır. 3. enjeksiyondan 6 ay sonra ise 383 ± 110 seviyelerinde kalarak mevcut seviyesini korumuştur(97).

DMÖ için intravitreal ranibizumabın etkinlik ve güvenliliğini değerlendirme amacıyla kaydedildiği, uzun süreli, çok merkezli, randomize, faz III klinik RIDE ve RISE çalışmalarında ranibizumab gruplarında 24. ayda görülen EİDGK sonlanımları, 36. aya kadar istikrarlı durumda kalmıştır; başlangıçtan 36. aya kadar ≈ 15 harf elde edilen hasta oranları, sham/0.5 mg, 0.3 mg ve 0.5 mg ranibizumab gruplarında, RIDE çalışmasında sırasıyla %19.2, %36.8 ve %40.2, RISE çalışmasında ise sırasıyla %22.0, %51.2 ve %41.6'dır. Ranibizumab gruplarında SMK'da 24. ayda görülen azalmalar, ortalama olarak 36. ayda da devam etmiştir. Ranibizumab ile bir yıllık tedaviye çapraz geçişten sonra, sham/0.5 mg grubunda ortalama EİDGK kazançları, ranibizumab grubundaki hastalarda 1 yıl tedaviden sonra görülene göre daha düşüktür (2.8 'e karşılık 10.6 ve 11.1 harf) (98).

Çalışmamızda DMÖ nedeniyle LFK tedavisi uygulanmış ve maküla ödemi devam eden veya LFK uygulanmamış olsa da maküla ödemi bulunan, ETDRS sınıflamasına göre KAMÖ tanımına uyan 19 hastanın 34 gözüne intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapılmıştır. Enjeksiyon öncesi ve sonrası 1. ay, 3. aylarda EİDGK, SMK, bakılmıştır.

Bizim çalışmamızın sonucunda da önceki çalışmalara paralel olarak preoperatif LogMar görme keskinliğine göre, tedavi sonrası 1.ay ve 3.ay görme keskinliklerinde artış saptanmıştır. Görme keskinliğinde görülen artışlar tüm ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir. ($P < 0,001$)

Hastaların HbA1c düzeyi ile tedaviye cevap ilişkisi incelendiğinde, HbA1c düzeyinin yüksek olması tedaviyi olumsuz etkilediği görülmüştür. Yapılan T testinde çıkan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Bu sonuç, kan şekeri regülasyonunun diyabetik maküla ödemi tedavisindeki önemini göstermektedir ve literatürde bildirilenlerle benzerdir.(70,71).

Preoperatif GİB değeri ortalamasına göre 2.gün ve 1.haftada artış saptanırken 1.ay ve 3.ay GİB değerleri ortalamalarında preoperatif GİB değerlerine yakın değerler saptanılmıştır. Bu ortalamalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttu ($p<0,05$). Bu sonuç literatürde bildirilenlerle benzerdir (96).

Gözlerin 27'sinde diffüz (%79.6), 7'sinde (%20.4) fokal maküla ödemi mevcuttu. Tedaviye yanıt açısından fokal ve diffüz maküla ödemi arasında anlamlı fark bulunmadı ($P= 0.604$). Bu sonuç literatürde bildirilenlerle benzerdi (13).

Çalışmamız sonucunda diyabetik maküla ödeminde intravitreal ranibizumab enjeksiyon tedavisinin EİDGK'ni artırdığı, SMK'yı azalttığı görüldü. Ranibizumab diyabetik maküla ödemi olan gözlerde erken dönemde görsel, anatomik, fonksiyonel olarak fayda sağlamaktadır. HbA1c düzeyi ile takip edilebilen uzun süreli metabolik kontrolün tedaviyi olumlu yönde etkilediği izlendi. Diabetik maküla ödemi yönetiminde daha mükemmel sonuçlara ulaşmak için daha geniş kapsamlı ve uzun vadeli, karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

1. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study Of Diabetic Retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmology* 1984; 102:520-6.
2. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study Of Diabetic Retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmology* 1984; 102:527-32.
3. Worlmal R, Smeeth L, Henshaw K. Medical interventions for diabetic retinopathy. In: Worlmal R, Smeeth L, Henshaw K, eds. *Evidence-Based Ophthalmology*. London: BMJ Books; 2004:331.
4. Bresnick GH: Diabetic macular edema: a review. *Ophthalmology* 1986; 93:989-97.
5. 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-independent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
6. 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.
7. *The Eye: Fundamentals and Principles of Ophthalmology*. American Academy of Ophthalmology. LEO 2000: section II : 68-88.
8. 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.
9. Moss SE, Klein R, Klein BEK. The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 1998; 105: 998-1003.
10. Bresnick GH. Diabetic maculopathy: a critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology* 1983; 90: 1301-17.

- 11.Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema: long-term visual results. *Ophthalmology* 1991; 98: 1594-1602.
- 12.Pendergast SD, Hassan TS, Williams GA, et al. Vitrectomy for diffuse diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaloid. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 178 -86.
- 13.Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, Sutter F, Simader C, Burian G, Gerstner O, Weichselberger A; RESTORE study group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011 Apr;118(4):615-25.
- 14.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. .
- 15.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. .
- 16.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.
- 17.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;12:1217-28. .
- 18.Klein R, Klein B. Epidemiology of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 1992;15:1875-91. .
- 19.Akduman L, Öz Ö. Diyabetik maküla ödeminde medikal tedavi. *Ret - Vit* 2002; 10 : 203-8.

- 20.Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy IV. Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 1984; 91: 1464-74.
- 21.Ferris FL III, Patz A: Macular Edema: A complication of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol.* 1984; 28: 452-61.
- 22.Bayrak Y, Yanyalı A, Özman D, Karaağaç H, Nohutçu A. Risk factors for clinically significant macular edema in patients with diabetic retinopathy. *T Klin Ophthalmology,* 2003; 12: 133-138.
- 23.Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. Association of ocular disease and mortality in a diabetic population. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 1487–95.
- 24.DCCT Research Group. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ophthalmology* 1995;102:647–52.
- 25.Zender E, Herfurth S, Bohl B, Heinke P,Herrmann U, Kohnert KD, Kerner W. Maculopathy in patients with diabetes mellitus type 1 and type 2: associations with risk factors. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 871-6.
- 26.Atmaca LS, Gündüz K. Diyabetik retinopatinin tedavisi. *Oftalmoloji* 1993 ;2: 29-46.
- 27.Klein BE, Moss SE, Klein R, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, XIII: relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology* 1991;98:1261–5.
- 28.Chew EY, Klein ML, Ferris FL, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy: ETDRS Report 22. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1079– 84.
- 29.Sinclair SH, Nesler C, Foxman B, et al. Macular edema and pregnancy in insulin dependent diabetes. *Am J Ophthalmol* 1984; 97: 154–67.

- 30.Sunness JS. The pregnant woman's eye. *Surv Ophthalmol* 1988; 32: 219–38.
- 31.Rand LI, Krolewski AS, Ajalla LM, Warram JH, Baker RS, Maki T. Multiple factors in the prediction of risk of proliferative diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 1985; 313: 143-8.
- 32.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.
- 33.McDonald HR, Schatz H. Macular edema following panretinal photocoagulation. *Retina* 1985; 5: 5– 10.
- 34.Lopes De Faria JM, Jalkh AE, Trempe CI, Mc Meel JW. Diabetic macular edema, Risk factors and concomitants; *Acta Ophthalmol.* 1999; Scand 77(2): 170-5.
- 35.Brownlee M, Vlassara H, Cerami A. Nonenzymatic glycosylation and pathogenesis of diabetic complications. *Ann Intern Med* 1984;101:527-537. .
- 36.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. .
- 37.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. .
- 38.A randomized trial of sorbinil, an aldose reductase inhibitor, in diabetic retinopathy. Sorbinil Retinopathy Trial Research Group. *Arch Ophthalmol.* 1990;108:1234-1244. .
- 39.Yenigün M. Diyabetik mikroangiopati ve diyabetik makroangiopati. Her yönüyle diabetes mellitus kitabından. Editör: Yenigün M: Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 2001: 315-375.

40. King LG, Banskota NK. Mechanisms of diabetic mikrovascular complications. Joslin's Diabetes. Chapter 37: 631-641.
41. 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.
42. Brownlec M, and Cerami A. The biochemistry of the complications of diabetes mellitus, Annu Rev Biochem. 1981; 50: 385-432.
43. 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.
44. Ryan SJ. Retinal vascular disease. In: Retina. Mosby Company, London. 1994; vol 2: 1243-1399.
45. Atmaca LS, Gündüz K. Diyabetik retinopatinin kliniği. Oftalmoloji 1993; 2: 16-28.
46. Stehouwer C, Zellenbrath P, Polak BCP, et al. Von Willebrand factor and early diabetic retinopathy: no evidence for a relationship in patient with type I and normal urinary albumin excretion. Diabetologia 1992; 35: 555-559.
47. Osterman H, Tschöpe D, Greber W, et al. Enhancement of spontaneous fibrinolytic activity in diabetic retinopathy. Thrombosis and Haemostasis 1992; 68(4): 400-403.
48. Wallow IHL, Engerman RL. Permeability and patency of retinal blood vessels in experimental diabetes. Invest Ophthalmolo Vis Sci 1977; 16: 447-60.
49. Vinoses 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.

50.Das A, Mc Guire PG. Retinal and choroidal angiogenesis: pathophysiology and strategies for inhibition. Progress in Retinal and Eye Research 2003; 22: 721-748.

51.American Academy of Ophthalmology: Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale.2002.Available from <http://www.aao.org/aao/education/library/internationaleDR.cfm>.

52.Müftüoğlu G. Retinanın Vasküler Hastalıkları. Ed: O'Dwyer PA, Akova YA. 2. Baskı Ankara, Günes Kitabevi 2010:537-58.

53.Diabetic macular iskemi: Wise GM Retinal neovaskularisation Trans An Ophthalmol. Soc. 1956; 54:729-826.

54.Davis MD, Myers FL, Engorman RL, Et al. clinical observations concerning the pathogenesis of diabetic retinopathy in: Goldberg MF, Fine SL, Eds. Symposium on the Treatment of Diabetic Retinopathy Arlie House, 1968 Public Health Service Publication1890. Washington DC: US Dept Health, Education, and Welfare 1969; 47-53.

55.Bresnick GH, Engerman R, Davis MD, et al. Patterns of ischemia in diabetic retinopathy. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 1976; 81:694-709.

56.Smith RT, Lee CM. Quantification of diabetic macular edema. Arch Ophthalmol 1987; 105:218-22.

57.Connan P, Ai E. The early treatment of diabetic retinopathy. Ophthal Clin North Am 1990; 3:359-72.

58.Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Ophthalmology. 1987; 94:761-74.

59. Kim JW, Ai E: Diabetic retinopathy. In: Regillo CD, Brown GC, Flynn Jr HW (Eds), Vitreoretinal disease, The Essentials, Thime, New York 1999:133-59.
60. Gandorfer, A, Messmer E, Ulbig M. Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. *Retina* 2000; 2:126-33.
61. Aiello LM. Preserving human vision: eliminating blindness from diabetes mellitus. *J Am Ophthalmology* 1998; 69:690-2.
62. Menteş J. Diyabetik makülopati ve tedavisi. Ed: Özkan Ş, Akar S, Diyabetik Retinopati. Türk Oftalmoloji Derneği, İstanbul, 2000.
63. 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.
64. S. W. Kang, C.Y. Park, D. Ham. The correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2004 ;137: 313-322.
65. Conway MD, Olk Joseph R. Diabetic maculopathies. *Diagnosis and Treatment Ophthalmology Clinics of North America.* 1993; 6(2): 213-230.
66. Kloizman TP, Pakter HM, Schuman JS. Ophthalmic diagnosis using optical coherence tomography. In Schuman MD: *Ophthalmic Imaging and Diagnostics.* Ophthalmology Clinics of North America. 1998; 11: 3.
67. Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with OCT. *Am J Ophthalmol.* 1999; 127: 688-693.
68. Aldington SJ, Kohner EM, Meuer S, Klein R, Sjolie AK. Methodology of retinal photograph and assesment of diabetic retinopathy: the EURODIAB IIDM complications study. *Diabetologia* 1995; 38: 437-444.

69. Klein R, Klein BE, Boss SE, Cruickshanks KJ(1995). The Wisconsin – Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy.XV. The long term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 102(1):7-16
- 70.Do DV, Shah SM, Sung JU, Haller JA, Nguyen QD(2005) Persistent diabetic macular edema is associated with elevated hemoglobin A1C. *Am J Ophthalmol* 139(4):620-623. .
- 71.American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21:23-31. .
- 72.UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type II diabetes. UKPDS 38. *Br Med J* 1998; 317: 703-13.
- 73.Chatuverdi N, Sjdie AK, Stephenson JM, et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type I diabetes: EUCLID study group. *Eurodiab. Controlled trial of lisinopril in insulin-dependent diabetes mellitus. Lancet* 1998; 351: 28-31.
- 74.Gupta A, Gupta V, Thapar S, et al.: Lipid lowering drug atorvastatin as an adjunct in the management of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2004;137:675-82.
- 75.Panagiotoglou TD, Ganotakis ES, Kymionis GD, et al.: Atorvastatin for diabetic macular edema in patients with diabetes mellitus and elevated serum cholesterol. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2010;41:316-22.
- 76.Weiter JJ, Zuckerman R (1980) The influence of the photoreceptor-RPE complex on the inner retina. An explanation for the beneficial effects of photocoagulation. *Ophthalmology*87:1133–1139 . .

77. Gottfredsdottir MS, Stefansson E, Jonasson F, Gislason I (1993) Retinal vasoconstriction after laser treatment for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 115:64–67. .
78. Wallow IH (1984) Repair of the pigment epithelial barrier following photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 102(1):126–35. .
79. Bresnick GH.: Background diabetic retinopathy. *Retina*. 1994: 1277-1318. The mosby Co. Toronto.
80. Aiello LM, Covallareno J.D., Aiello L.P., et al.: Diabetic Retinopathy. *Retina. Vitreous. Macula*. 1999:316-44. WB saunders Co. Toronto.
81. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network.: The course of response to focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Retina*. 2009;29:1436-43.
82. Abe T, Hayasaka S, Nagaki Y, et al. Pseudophakic cystoid macular edema treated with high-dose intravenous methylprednisolone. *J Cataract Refract Surg* 1999; 25:1286-8.
83. Tranos PG, Wickremasinghe SS, Stangos NT, Topouzis F, et al. Macular edema. *Surv Ophthalmol* 2004; 49: 470-90.
84. Danis RP, Sheetz MJ.: Ruboxitaurin: PKC-beta inhibition for complications of diabetes. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10:2913-25.
85. Aiello LP.: The potential role of PKC-B in diabetic retinopathy and macular edema. *Surv Ophthalmol*. 2002;47:263-9.
86. Yılmaz G. Küçükerdönmez CF. Anjiogenezis ve VEGF. *Göz Hastalıkları ve anti-VEGF Tedavi*. Ed: Karaçorlu M, Karaçorlu SA, Özdemir H. stanbul 2010:11-21.
87. Özdemir H, Sentürk F. Ranibizumab. *Göz Hastalıkları ve anti-VEGF Tedavi*. Karaçorlu M, Karaçorlu SA, Özdemir H. stanbul 2010:23-37.

- 88.Batiođlu F. Bevacizumab. Göz Hastalıkları ve anti-VEGF Tedavi. Ed: Karaçorlu M, Karaçorlu SA, zdemir H. İstanbul 2010:49-64.
- 89.Haritođlu C, Kook D, Neubauer A, Wolf A, Priglinger S, Strauss R, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. Retina 2006; 26:999-1005.
- 90.Esgin H. Pegabtanib. Gz Hastalıkları ve anti-VEGF Tedavi. Karaçorlu M, Karaçorlu SA, zdemir H. İstanbul 2010:39-48.
- 91.Mruthyunjaya P, Khalatbari D, Yang P, et al. Efficacy of lowrelease- rate fluocinolone acetonide intravitreal implants to treat experimental uveitis. Arch Ophthalmol. 2006; 124: 1012-1018.
- 92.Gandorfer, A, Messmer, E.M., Ulbig, et al.: Resolution of Diabetic Macular Edema After Surgical Removal of the Posterior Hyaloid and the Inner Limiting Membrane. Retina. 2000;20:126-33.
- 93.Arevalo JF, Sanchez JG, Wu L, Maia M, Alezzandrini AA, Brito M, et al. Primary intravitreal bevacizumab for diffuse diabetic macular edema: the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 24 months. Ophthalmology. 2009; 116(8):1488-97
- 94.Forte R, Cennamo GL, Finelli M, Farese E, D'Amico G, Nicoletti G, et al. Intravitreal bevacizumab vs intravitreal triamcinolone combined with macular laser grid for diffuse diabetic macular edema. Eye (Lond). 2010; 24(8):1325-30
95. Paccola L, Costa RA, Folgosa MS, Barbosa JC, Scott IU, Jorge R. Intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for treatment of refractory diabetic macular oedema (IBEME study). Br J Ophthalmol. 2008; 92(1):76-80
96. nl N, Acar M, ney G, Hazırolan D, Altıparmak U, rnek F Diyabetik Maküla demi Tedavisinde İntrovitreale Ranibizumab Uygulamasının Grsel Başarıya Etkisi. Retina-Vitreus dergisi 2013; 21: 17-22

97. Reznicek L, Cserhati S, Liegl R, Seidensticker F, Haritoglou C, Wolf A, Kampik A, Ulbig MW, Neubauer A, Kernt M. (Ranibizumab in diabetic macular edema : Evaluation of functional and morphological aspects).Ophthalmologie. 2013 Jul;110(7):645-53

98. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, Schlottmann PG, Rundle AC, Zhang J, Rubio RG, Adamis AP, Ehrlich JS, Hopkins JJ; RIDE and RISE Research Group. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. Ophthalmology. 2013 Oct;120(10):2013-22.