



**T.C.**

**HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ**

**TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**DIYABETİK MAKÜLER ÖDEM TEDAVİSİNDE KULLANILAN  
RANİBİZUMAB İLE AFLİBERCEPT'İN ANATOMİK VE  
FONKSİYONEL ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Zikria KHALEQİ**

**GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI: Dr. Öğr. Üyesi. Ahmet ELBEYLİ**

**HATAY-2018**

**T.C.  
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**DIYABETİK MAKÜLER ÖDEM TEDAVİSİNDE KULLANILAN  
RANİBİZUMAB İLE AFLİBERCEPT'İN ANATOMİK VE  
FONKSİYONEL ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Zikria KHALEQİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Dr. Öğr. Üyesi. Ahmet ELBEYLİ**

**HATAY-2018**

## TEZ ONAY SAYFASI

T.C.  
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

### DİYABETİK MAKÜLER ÖDEM TEDAVİSİNDE KULLANILAN RANİBİZUMAB İLE AFLİBERCEPT'İN ANATOMİK VE FONKSİYONEL ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Zikria KHALEQİ

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....  
Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN  
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....  
Dr. Öğr. Üyesi. Ahmet ELBEYLİ  
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....  
Dr. Öğr. Üyesi. Ahmet ELBEYLİ  
Tez Danışmanı

#### ASIL TEZ JÜRİSİ:

1. Dr. Öğr. Üyesi. Ahmet ELBEYLİ
2. Prof. Dr. Kıvanç GÜNGÖR
3. Dr. Öğr. Üyesi. Ayşe İDİL ÇAKMAK

# I. İÇİNDEKİLER

|  |      |
|--|------|
| İÇİNDEKİLER.....                         | i    |
| TEŞEKKÜR.....                            | ii   |
| ÖZET.....                                | iii  |
| ABSTRACT.....                            | iv   |
| KISALTMALAR.....                         | v    |
| ŞEKİLLER LİSTESİ.....                    | vi   |
| TABLolar LİSTESİ.....                    | vii  |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ.....                     | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                   | 2-40 |
| 2.1. Retina Anatomisi ve Fizyolojisi     |      |
| 2.2. Retinanın Vasküler yapısı           |      |
| 2.2.1. Santral Retinal Arter             |      |
| 2.2.2. Retinal Arteriyollar              |      |
| 2.2.3. Retinal Kapiller Yatak            |      |
| 2.2.4. Retinal Venöz Drenajı             |      |
| 2.3. Retinal Vasküler Yapısının Gelişimi |      |
| 2.4. Kan-Retina Bariyeri                 |      |
| 2.4.1. İç Kan-Retina Bariyeri            |      |
| 2.4.2. Dış Kan-Retina Bariyeri           |      |
| 2.5. Diyabetik Retinopati.               |      |
| 2.5.1. Epidemiyoloji                     |      |

- 2.5.2. Patogenezis
- 2.5.3. DRP seyrini etkileyen faktörler
- 2.5.4. DRP sınıflandırılması

- 2.6. Diyabetik Maküler Ödem
  - 2.6.1. DMÖ'nün Klinik Bulguları
  - 2.6.2. DMÖ'nün Tanı ve Tedavisi

|                         |       |
|-------------------------|-------|
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM..... | 41-43 |
| 4. BULGULAR .....       | 43-55 |
| 5. TARTIŞMA.....        | 56-58 |
| 6. SONUÇ .....          | 59-60 |
| 7. KAYNAKLAR.....       | 60-75 |
| 8. ÖZGEÇMİŞ.....        | 76    |

## TEŞEKKÜR

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında almış olduğum uzmanlık eğitimim süresince emeğini bizden esirgemeyen, bilgi, düşünce ve deneyimleriyle yetişmemde büyük emekleri bulunan değerli hocalarım; Dr. Öğr. Üyesi. Ahmet ELBEYLİ'ye, Dr. Öğr. Üyesi Ayşe İDİL ÇAKMAK'a, Dr. Öğr. Üyesi Veysel CANKURTARAN'a, Dr. Öğr. Üyesi Sait Coşkun ÖZCAN'a ve Dr. Öğr. Üyesi Deniz Özarslan ÖZCAN'a; tezimin oluşumu ve yönlendirilmesinde bana destek ve katkı sağlayan Dr. Öğr. Üyesi. Ahmet ELBEYLİ'ye sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince emeğini, bilgisini ve tecrübesini benden esirgemeyen ve deneyimleri ile yetişmemde büyük emeği olan saygı değer hocam ve ağabeyim Dr. Yusuf KİBAR'a sonsuz şükranlarımı sunuyorum.

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, tüm araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma, asistanlık dönemim boyunca birlikte, klinik, poliklinik ve ameliyathane hemşire, sekreter ve personeline; içtenlikle teşekkür ederim.

Tüm eğitim hayatım boyunca türlü fedakârlıklarla bugüne gelmemi sağlayan ANNEM, BABAMA ve tüm aileme şükranlarımı sunarım.

## ÖZET

### **Diyabetik Maküler Ödem Tedavisinde kullanılan Ranibizumab ile Aflibercept'in Anatomik ve Fonksiyonel Etkinliğinin Karşılaştırılması**

**Amaç:** Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Göz Hastalıkları Retina polikliniğine başvuran hastalarda, diyabetik maküler ödem tedavisinde kullanılan, Ranibizumab ve Aflibercept'in fonksiyonel ve anatomik etkinliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Kliniğimizde diyabetik maküler ödem(DMÖ) tanısı almış 100 hastanın 100 gözü çalışmaya dahil edildi. Hastalar iki gruba bölündü, 50 hasta Ranibizumab grubuna ve 50 hasta Aflibercept grubuna. Tüm hastaların tedavi öncesi ve sonrasında en iyi düzeltilmiş görme keskinliği(EİDGK), santral maküla kalınlığı(SMK) ve göz içi basıncı(GİB) değerlerine bakıldı. Diyabetik maküler ödem tanısı genişletilmiş püsiladan ayrıntılı funduskopik muayene ve optik koherans tomografi(OKT) ile konuldu. DMÖ tanısı konulduktan sonra iskemiye belirlemek için fundus flöresean anjiyografi(FFA) çekilip veriler kaydedildi. Hastalara ilk üç ay yükleme tedavisi olarak aylık 0.5mg Ranibizumab veya 2mg Aflibercept ve idame tedavisi olarak ve *Pro re nata*(PRN) rejimi uygulandı. Birinci, üçüncü ve altıncı ay kontrollerinde EİDGK, SMK ve GİB değerleri ölçüldü. Veriler retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan hastalar, özellikle tedavi sonucunu etkileyen diyabet süresi ve HbA1c düzeyleri benzer olan hastalar seçildi. Başlangıç görme keskinliği, santral maküla kalınlığı ve göz içi basıncının iki grup arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi( $p>0.05$ ). Görme keskinliği her grupta tedavi öncesine göre tedavi sonrası altıncı ay kontrollerinde anlamlı olarak artış gösterdi( $p<0.05$ ). İki grup karşılaştırıldığında görme keskinliğindeki artış farkı, istatistiksel olarak anlamlı değildi( $P>0.05$ ). Santral maküla kalınlığı'ndeki incelmeye, tedavi öncesine göre tedavi sonrası özellikle birinci ay kontrollerinde her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı bulundu( $p<0.05$ ). İki grup arasındaki SMK incelmeye farkı ise istatistiksel olarak anlamlı değildi( $P>0.05$ ). GİB değişimi her iki grup için tedavi gerektirecek düzeyde artış göstermedi.

**Sonuç:** Diyabetik maküler ödem tedavisinde kullanılan bu iki ajanın fonksiyonel ve anatomik sonuçları benzerlik göstermekle beraber, Ranibizumab grubunda 1.ve 3. ay kontrollerinde görme keskinliğinde artış, 6.ay kontrolünde ise azalma görüldü. Aflibercept grubunda görme keskinliğindeki bu artış 6.aya kadar devam etti. İki grup arasında SMK' deki incelme farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi( $P>0.05$ ).

**Anahtar Kelimeler:** Diyabetik Maküler Ödem, İntravitreal Anti-VEGF, Ranibizumab, Aflibercept.





## ABSTRACT

### Comparisons of Anatomic and Functional Efficacy of Ranibizumab and Aflibercept in Eyes with Diabetic Macular Edema

**Purpose:** The aim of this study is to evaluate the anatomic and functional efficacy of two new anti-VEGF (Ranibizumab and Aflibercept) in eyes with diabetic macular edema.

**Methods:** 100 eyes of 100 patients were enrolled in this retrospective study. Visual Acuity (BCVA), Central Macular Thickness (CMT) and Intraocular pressure (IOP), were determined as main outcome measurements. 50 patients were enrolled in the Ranibizumab group (group1), and the other 50 patients were enrolled in the Aflibercept group (group2). Complete ophthalmologic examination including best corrected visual acuity, intraocular pressure, biomicroscopic examination and detailed funduscopy was performed. CMT was measured with OCT. After diagnosing DME according to ETDRS criteria, in group1 0.5mg Ranibizumab and in group2 2mg Aflibercept was injected intravitreally under sterile conditions. BCVA, CMT and IOP were measured before injection, 1, 3, and 6 months. To identify leakage FFA was done for all patients.

**Results:** In all patients there was no statistically significant difference between DM durations, HbA1c values. The difference between the average of initial BCVA, CMT and IOP in the two groups was not significant ( $p > 0.05$ ). BCVA was significantly increased in each group compared with the baseline VA. ( $p = 0.014$  for Ranibizumab,  $p = 0.010$  for Aflibercept). But in the average of gain in BCVA there was no significant difference between the two groups in 1, 3, and 6 months ( $p > 0.05$ ). CMT was significantly decreased at 1, 3, and 6 months in both groups ( $p < 0.05$ ). The average of thinning in CMT was not significantly different between the two groups ( $p > 0.05$ ). IOP was not raised to be treated medically or surgically in both groups.

**Conclusion:** As a result, although the functional and anatomic results of these two agents compared were similar, BCVA was increased in 1 and 3 months and then

reduced in Ranibizumab group, but in Aflibercept group it continued increasing until 6.month. CMT was significantly decreased in both groups, but the difference between two groups was not significant.

**Key Words:** Diabetic Macular Edema, anti-VEGF, Ranibizumab, Aflibercept



## KISALTMALAR LİSTESİ

AGE: İleri Glikolizasyon Ürünleri

ALTIAYGK: Altıncı Ay Görme Keskinliği

ALTIAYSMK: Altıncı Ay Santral Maküla Kalınlığı

BİRAYGK: Birinci Ay Görme Keskinliği

BİRAYSMK: Birinci Ay Santral Maküla Kalınlığı

DM: Diyabetes Mellitus

DMÖ: Diyabetik Maküler Ödem

DR: Diyabetik Retinopati

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EH: Endotel Hücreleri

EİDGK: En İyi Düzeltişmiş Görme Keskinliği

EÖGİB: Enjeksiyon Öncesi Göz İçi Basıncı

EÖGK: Enjeksiyon Öncesi Görme Keskinliği

EÖSMK: Enjeksiyon Öncesi Santral Maküla Kalınlığı

ERG: Elektro-Retinogram

ETDRS: Diyabetik Retinopatisinin Erken Tedavi Çalışması

FAZ: Foveal Avasküler Zon

FFA: Fundus Floresein Anjiyografi

GDNF: Glial hücre Kökenli Nötrofik Faktör

GİB: Göz İçi Basıncı

IDDM: İnsülin Bağımlı Diyabetes Mellitus

IDF: Uluslararası Diyabet Cemiyeti

ILM: İnternel Limitan Membran

IRMA: İntraretinal Mikrovasküler Anormallikler

IV: İntravitreal

İCAM: İnterselüler Adezyon Molekülü-1

İVA: İntravitreal Aflibercept

İVR: İntravitreal Ranibizumab

KRB: Kan Retina Bariyeri

N-CAM: Nöral Cücre Adezyon Molekülü

NIDDM: İnsülin Bağımlı Olmayan Diyabetes Mellitus

NPDR: Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati

NV: Neovaskülarizasyon

NVD: Optik Disk Neovaskülarizasyonu

NVE: Optik disk dışında oluşan Neovaskülarizasyon

OCT: Optik Koherans Tomografi

OD: Optik Disk

PDGF: Plasental Kaynaklı Büyüme Faktörü

PDR: Proliferatif Diyabetik Retinopati

PEDF: Pigment Epitelyum Kökenli Faktör

PKC: Protein Kinaz C

RPE: Retina Pigment Epiteli

SMK: Santral Maküla Kalınlığı

SRA: Santral Retinal Arter

SRV: Santral Retinal Ven

ÜÇAYGK: Üçüncü Ay Görme Keskinliği

ÜÇAYSMK: Üçüncü Ay Santral Maküla Kalınlığı

VEGF: Vasküler Endotelyel Büyüme Faktörü

VPC: Vascular Patent Cells

ZO: Zonula Okludens

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Retinanın histolojik olarak şematize edilmesi

Şekil 2: Kan-Retina bariyeri

Şekil3: Ranibizumab için zamanla görme keskinliğindeki değişim

Şekil 4: Aflibercept için zamanla görme keskinliğindeki değişim

Şekil 5: Görme keskinliğinin zamanla değişimi

Şekil 6:Ranibizumab için maküla kalınlığındaki zamanla değişimi

Şekil 7: Aflibercept için maküla kalınlığındaki zamanla değişimi

Şekil 8: Santarl Maküla kalınlığının zamanla değişimi

## TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: Diyabetin kronik komplikasyonları

Tablo 2: DRP'nın sınıflandırılması

Tablo 3: Demografik özellikler

Tablo 4: Cinsiyet dağılımı

Tablo 5: DRP şiddetine göre grupların dağılımı

Tablo 6: Ödem tipine göre grupların dağılımı

Tablo 7: Başlangıç görme keskinliği, santral maküla kalınlığı ve göz içi basıncı

Tablo 8: Yapılan enjeksiyon sayısı

Tablo 9: Gruplar içinde enjeksiyon sayısının dağılımı

Tablo 10: Gruplardaki GK'nin zamanla değişimi

Tablo 11: GK değişiminin iki grup arasında karşılaştırılması

Tablo 12: Gruplardaki SMK'nın zamanla değişimi

Tablo 13: SMK değişiminin iki grup arasında karşılaştırılması

Tablo 14: GİB'nin zamanla değişimi

## 1.Giriş ve Amaç:

Günümüzde önemli bir hastalık ve ekonomik yük oluşturan diabetes mellitus, end-organ hasarı ile sonuçlanabilen multisistemik metabolik bir antidedir. Uzun dönem mikrovasküler komplikasyonlarından biri olan Diyabetik Retinopati (DRP), diyabetik hastaların yaklaşık %35'ini etkilemektedir. DRP sürecinde görme azlığı yapan başlıca iki neden ortaya konulmuştur. Bunlardan ilki ve görme azlığı yaşayan hastaların büyük kısmında görülen Diyabetik Maküler Ödemdir (DMÖ). İkincisi Proliferatif DRP, retinal vasküler tıkanıklık ve kronik retina dekolmanı ile seyreden maküler iskemidir.<sup>1</sup>

2012 yılında 22.896 hasta üzerine yapılan bir meta-analiz çalışmaya göre DMÖ prevalansı %6.81 elde edilmiştir.<sup>2</sup> "Wisconsin Diabetik Retinopati Epidemiyolojik (WESDR)" çalışmasına göre, tip 1 DM olan hastaların 25 yılda %29'unda, insülin kullanan tip 2 olanlarda %25,4'ünde ve insülin kullanmayan tip 2 olan hastaların % 13,9'unda DMÖ geliştiği bildirilmiştir.<sup>3</sup> DMO'nun günümüzdeki tedavi yöntemleri arasında başta metabolik regülasyon olmak üzere, güncel oküler tedavisinde intravitreal Anti-VEGF'ler, intravitreal steroidler, lazer fotokoagülasyon tedavisi ve cerrahi olarak vitrektomi yer almaktadır. Yapılan çalışmalara göre seçilecek tedavi yöntemlerinin birbirine üstünlüğü kanıtlanmamış olsa da, son dönemlerde yapılan çalışmaların neticesinde intravitreal Anti-VEGF tedavisi lazer fotokoagülasyon tedavisine göre daha çok tercih edilmektedir. Pratikte hasta temelli tedavi protokolü seçebilmek ve bu protokolü hasta temelli kişiselleştirebilmek için bu tedavi yöntemlerinin birbirine göre anatomik ve fonksiyonel olarak avantajları ve dezavantajlarına hâkim olmak büyük önem arz etmektedir.<sup>4</sup>

Çalışmamızda, retina kliniğimizde DMÖ nedeni ile ilk 3 ay aylık yükleme dozundan sonra, "pro re nate (PNR)" rejimi ile intravitreal Ranibizumab veya intravitreal Aflibercept tedavilerinden biri uygulanmış olan hastaların anatomik ve fonksiyonel(görsel) sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmaktadır.



## 2. Genel Bilgiler:

### 2.1. Retina Anatomisi ve fizyolojisi:

Gözün gelişimi embriyonel gelişimin 3. haftasında prozensefalon bölgesinden lateral çıkıntılar şeklinde başlar.<sup>5</sup> Göz, özellikle retina merkezi sinir sistemin bir uzantısı olarak bilinir bu bağlantı embriyolojik ortaklıktan kaynaklanmaktadır. Retina nöral ektoderm kaynaklı optik vezikülün iç ve dış tabakalarından farklılaşan bir dokudur.<sup>6</sup> İçte vitrenin hyaloid membranı, dışta koroid ile temas halindedir. Önde ora serrataya kadar arkada optik sinir olarak devam etmektedir. Retina arka polda kalın iken öne doğru kalınlığı giderek azalmaktadır en kalın kısmı optik disk ile birleştiği kısımdır. Arka polda optik diskin yaklaşık 4mm temporalında ve 0.5mm inferiorunda yer alan ve keskin görmeyi sağlayan sarı pigmentli alan maküla lutea ve tam merkezinde bulunan alan fovea santralis olarak adlandırılmaktadır. Fovea santralis ganglion hücre tabakasından yoksundur ve retinanın en ince yeridir. Retina dışta koroid ile temas halinde olan; tek katlı hegzogonal hücrelerden oluşan retina pigment epitelyum tabakası (RPE) ve içte optik diskten orra serrataya kadar uzanan çok katlı nörosensöryel retina olarak iki tabakadan oluşmaktadır. Bu iki tabaka arasında, beynin ventriküler sisteminin uzantısı olarak bilinen ve klinikte çok önemli yere sahip olan fizyolojik boşluğa, subretinal alan denilir. Sensöryel tabaka ve RPE tabakası arasında, ora serrata ve peripapiller bölge başta olmak üzere retinal vasküler ark boyunca ve perimaküler bölgede sıkı anatomik bağlantılar mevcuttur.<sup>7</sup>

Histolojik olarak retina 10 tabakaya ayrılmaktadır (şekil 1)<sup>8</sup>

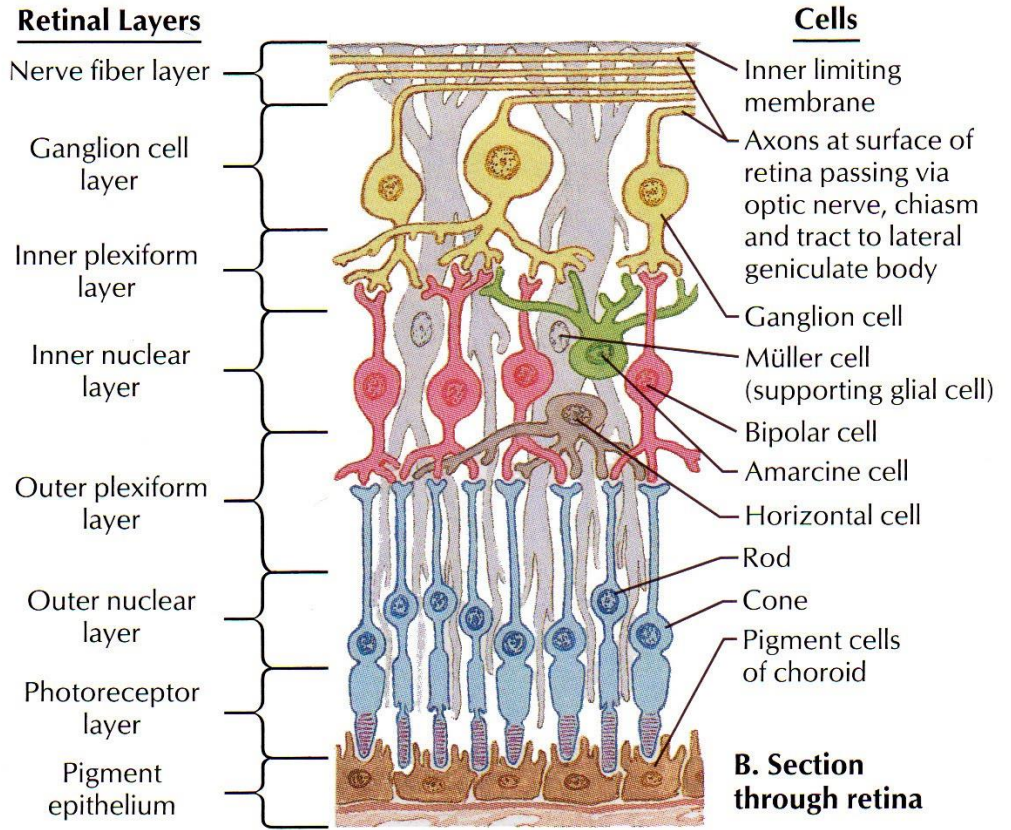
1. Retina Pigment Epiteli (RPE)
2. Fotoreseptör tabakası: koni ve basiller
3. Dış limitan membran: gerçek bir membran değil, komşu fotoreseptör hücrelerin bağlantılarından ve destek Müller hücrelerinin sitoplazmik uzantılarından oluşmaktadır.

4. Dış nükleer tabaka: fotoreseptör hücrelerinin çekirdekleri bulunur (1.Nöron).
5. Dış pleksiform tabaka: retinada birinci sinaptik tabakadır. Fotoreseptör ve horizontal ile bipolar hücreler arasındaki sinapsları içerir. Makülada bu tabakanın daha kalın ve fibröz olmasının nedeni bu bölgede basil ve konilerin aksonları daha uzun ve daha oblik seyretmesidir ve bu bölgeye Henle tabakası denilir. Hipertansif retinopati gibi durumlarda oluşan ‘maküler-star’ görüntüsü Henle tabakasının bu özelliğine bağlıdır.
6. İç nükleer tabaka: horizontal, bipolar, amakrin ve Müller hücrelerinin nükleusları bulunur (2.Nöron).
7. İç pleksiform tabaka: bipolar ve amakrin hücrelerinin uzantıları ve gangliyon hücrelerinin dendritlerini içerir.
8. Gangliyon hücre tabakası: gangliyon hücrelerinin nukleusları bulunur (3.Nöron).
9. Sinir lifi tabakası: gangliyon hücrelerinin aksonlarından oluşur.
10. İç limitan membran: Müller hücrelerinin uzantılarından oluşu ve gerçek bir membran değildir.

Görsel uyarılarının retina içerisinde işlenmesi bu tabakalarda bulunun hücreler sayesinde gerçekleşmektedir. Fotoreseptör hücreleri aldıkları mesajları, horizontal ve bipolar hücrelere iletirler. Horizontal hücreler lateral bağlantıları sağlayan inhibitör tarzda etki gösterirler. Bipolar hücreler ise aldıkları sinyalleri vertikal olarak iç pleksiform tabakaya iletirler. Rodlar ve konilerin bağlantı kurdukları bipolar hücreler farklıdır ve rodlardan alınan sinyaller kesin olarak iç pleksiform tabakada amakrin hücrelere iletilirken, konilerden alınan sinyaller bazen direk olarak gangliyon hücrelere iletilebilir. Amakrin hücrelerin insanda yaklaşık olarak 30 çeşidi bulunmaktadır, birçoğunun fonksiyonu anlaşılmamaktadır. Birçok dendriti bulunur ve çok sayıda hücre ile bağlantı kurduğu gösterilmiştir. Amakrin hücreleri aldıkları mesajları gangliyon hücrelerine aktarırlar. İnsanda en az 3 çeşit gangliyon hücresi bulunur.

- **W hücresi:** Gangliyon hücrelerinin %40'ını oluşturur. Yavaş ileti yaparlar (8m/sn.). Belli yönlerdeki hareketi fark etme ve karanlıkta görme için gerekli sinyalleri taşırlar.
- **X hücreleri:** P hücreleri olarak da bilinir. Gangliyon hücrelerinin %50'sini oluştururlar, orta hızda ileti yaparsalar ( 14m/sn.). Renkli ve keskin görme sinyallerini taşırlar.
- **Y hücreleri:** M hücreleri de denilir. Gangliyon hücrelerinin %5'sini oluştururlar. Hızlı ileti yaparsalar ( 50m/sn.) , hızlı hareket ve ışık şiddetindeki hızlı değişmelere ait sinyalleri taşırlar.

Alınan sinyaller, gangliyon hücre aksonlarından oluşan optik sinir vasıtası ile önce lateral genikülat çekirdeğine oradan primer görme korteksine ve beynin diğer bölümlerine iletilir.<sup>9</sup>



**Şekil 1:** Retinanın histolojik olarak şematize edilmesi.

Topografik olarak retina, santral retina ve periferik retina olarak iki bölümden oluşur.<sup>10</sup>

### **Santral retina:**

Maküla bölgesi olarak da bilinen bu bölge keskin ve renkli görmeden sorumlu alandır. Umbo, Foveola, Fovea, Parafovea ve perifovea bölgelerinden oluşmaktadır. Bu bölgenin periferik retinadan farkı, bu bölgede gangliyon hücre tabakasının birkaç katlı olmasıdır. Temporal vasküler arkadlar sınır olarak kabul edildiğinde makülanın çapı 5,5-6mm'dir.<sup>10</sup>

- **Foveola:** Yalnız konilerin yer aldığı bu bölge yaklaşık 350 mikron çaplı ve 150 mikron kalınlığında fovea çukurluğudur. Foveola avaskülerdir ve kapillerlerden oluşan bir halka ile çevrelenmiştir. Bu damarlar iç nükleer tabaka düzeyindedir ve 250-600 mikron genişliğindeki "foveal avasküler zonu" oluştururlar. Foveolanın 150-200 mikron çaptaki santral kısmına "Umbo" adı verilmektedir ve en keskin görmeyi bu bölge sağlamaktadır. Bu bölgede koni dansitesi çok yoğundur, mm karede 385000 koni bulunmaktadır.
- **Fovea:** Optik diskin merkezinden 4.0mm temporal ve 1.0mm inferiorda yaklaşık 1500 mikron çapında bir alanı kapsar. Foveada 2. Ve 3. Nöronlar yana itilmesine bağlı olarak 22 derecelik bir konkavite oluşur. Foveada ortalama retina kalınlığı 250 mikron'dur. Foveada sinir lifi, gangliyon hücre ve iç pleksiform tabakaları bulunmamaktadır. Foveanın santral 570 mikron çaplı bölgesi sadece konilerden oluşmaktadır.
- **Parafovea:** Foveayı çevreleyen 500 mikron genişliğinde bir alandır. İç retinada özellikle iç nükleer tabakada belirgin kalınlaşma olması ile karakterizedir. Bu alanda kon-rod oranı 1:1 şeklindedir.
- **Perifovea:** Maküla bölgesinin periferik zonudur. Parafoveayı çevreleyen 1500 mikron çapında bir alanı kapsar. Çok sayıda gangliyon hücre ve 6 tabaka bipolar hücre tabakası içerir.

### **Periferik retina:**

Periferik retina, ora serrataya yaklaşıkça incelik ve pars planının non-pigmente epiteli ile devam eder. Ora serrata temporalda 2.1mm nazalda 0.7mm genişliğinde dişli görünümlü bir alandır. Ora serrata nazalda 6mm, temporalda ise 7mm limbusun arkasındadır. Ekvator, ora serratanın 6-8mm gerisinde ve maküla ekvatorun 18-20mm gerisinde yer alır. Ora serratadan optik sinir mesafesi ortalama nazalda 27mm, temporalda 32.5mm süperior ve inferiorda 31mm'dir.<sup>10</sup>

## **2.2. Retinanın vasküler yapısı:**

Çok sayıda farklı hücre tipine sahip retina dokusunun; fototransdüksiyon ve nörotransmisyon gibi karışık fonksiyonları kısıtlı bir mikroçevrede gerçekleştirebilmesi için özel bir kan dolaşımına ihtiyaç vardır. Retinal dolaşım iki ayrı kaynaktan gelmektedir: retinal dolaşım ve koroidal dolaşım, retinal dolaşım retinayı i nükleer tabakanın i katmanlarına kadar beslerken, koroidal dolaşım yaklaşık 130m kalınlıkta retinanın dış katmanlarını besler. Santral Retinal Arter (SRA) retinanın beslenmesini sağlayan ana arterdir. Bazı gözlerde, posterior siliyer arterin bir dalı olan ve en iyi floresein anjiyografinin koroidal fazında görülebilen ve makülanın çevresini besleyen siliyoretinal arter bulunur.<sup>11</sup>

### **2.2.1. Santral Retinal Arter:**

Genellikle oftalmik arterin ilk dalı olan santral retinal arter, bazen posterior siliyer arterlerden biri ile ortak dal oluşturabilir. İnternal karotid arter'in bir dalı olan oftalmik arter; koroidin kan dolaşımını sağlamak için farklı dallara ayrılmaktadır.<sup>12</sup> Retinanın beslenmesinden asil sorumlu olan santral retinal arter oftalmik arterden ayrıldıktan sonra optik sinir'in altında seyrederek globa yaklaşık 10-12mm geride dura ve araknoidi delerek globun içine kadar optik sinirin merkezinde ve Santral Retinal Ven (SRV) ile beraber ilerler. Optik sinir başında santral retinal arter genellikle alt ve st dallara ayrılır daha sonra retina tüm kadranları besleyen dallara ayrılır. Optik diskte santral retinal arter'in lümeni yaklaşık 200m civarındadır.<sup>13</sup>

### **2.2.2. Retinal Arteriyoller:**

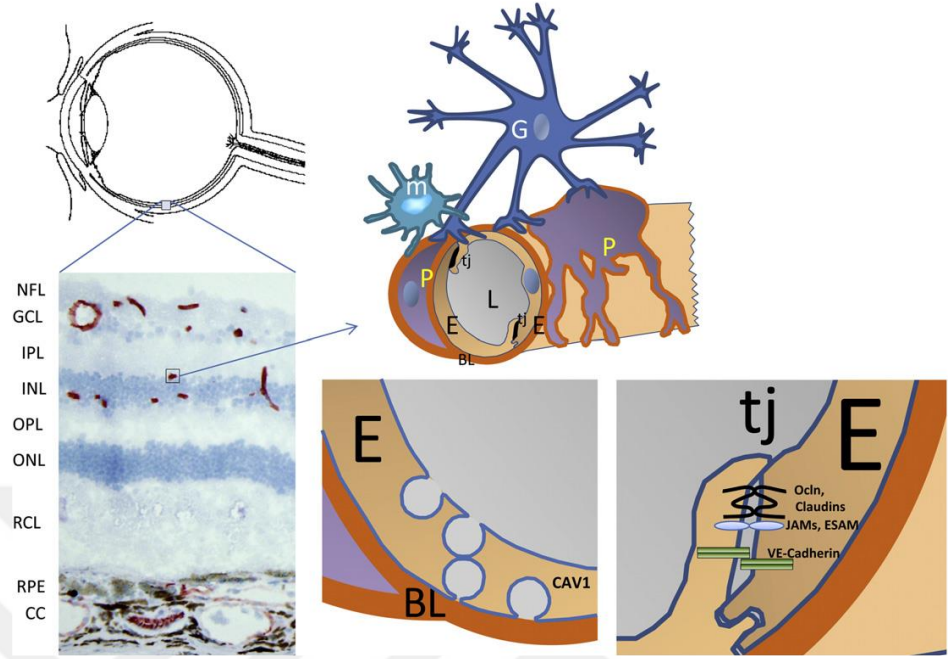
Retinal arterlerde vücudun diğer arterlerinden farklı olarak internal elastik lamina ve düz kas tabakası bulunmaz. Bundan dolayı retinal arterler anatomik olarak arteriol olarak kabul edilir. SRA retinanın her 4 kadranına dal verdikten sonra periferik retinada bifürkasyonlara ayrılmakta ve en son terminal arter şeklinde sonlanır. Retinada arteriyovenöz anastomozlar bulunmaz bu özellik retinal arteriyel sistemine bir end-arter sistemi özelliği kazandırır.<sup>14</sup>

### **2.2.3. Retinal Kapiller Yatak:**

Her terminal arteriyol sistemi çapları yaklaşık 15-20µm civarında olan yaklaşık 10-15 kapiller pleksustan oluşmaktadır. Genellikle göz dibi muayenesi ile görülmeyen bu kapiller pleksus yatak, besleyici arteriyollar ve toplayıcı venüller arasındaki bağlantıyı sağlar ve retinanın kapiller pleksusları ana olarak iki tabakada yer almaktadır.<sup>14</sup>

- 1. Retinal Sinir lifi tabakası ve Gangliyon hücre tabakası**
- 2. İç nükleer tabakası**

Sayıları retinanın farklı bölgelerinde değişkenlik gösteren kapiller pleksuslar OD etrafında üç-dört, maküla etrafında üç, daha periferde tek katman halinde bulunmaktadır. Radyal olarak organize olmuş, uzun ve düz kapillerlerden meydana gelen peripapiller kapiller yatak daha yüzeysel yerleşimlidir ve aralarında anastomoz çok nadir bulunur. Sinir lifi tabasında gelişen perfüzyon yetersizliğine bağlı gelişen yumuşak eksüdalar sıklıkla radyal peripapiller kapiller pleksus bölgesinde geliştiğinden, patogeneizde bu pleksusun rolü olduğu düşünülmektedir. Retinal kapiller hücrelerinin en iç kısmında ardışık olarak sıkı bağlantılar ile birbirine bağlanarak iç kan-retina bariyerini oluşturan endotel hücreleri bulunur. Endotel hücreleri, vazoaaktif moleküllerin salgılanması ile retinal kan akımının otoregülasyonunda aktif görev almaktadırlar. (Şekil 2)<sup>15,16</sup>



**Şekil 2:** KRB'nin şematize edilmesi:

CAV: Kaveolin-1, BL: bazal lamina, CC: koriyokapillaris, E: endotel hücresi, G: macroglial hücre (astrozit veya Müller hücre), GCL: gangliyon hücre tabakası, INL: iç nükleer tabakası, IPL: iç pleksiform tabaka, L: lümen, m: microglia, ONL: dış nükleer tabaka, OPL: dış pleksiform tabaka, P: perisit hücresi, RCL: rod ve kon tabakası, RPE: retinal pigment epitel tabakası.

#### 2.2.4. Retinal venöz drenajı:

Retinal arteriyollar tarafından drene olan kan, kapiller pleksusları geçtikten sonra post-kapiller venüller tarafından drene edilmektedir. Bu venüller, retinal ven dallarına en son da Santral Retinal Ven'e (SRV) boşalır. Üst ve alt dallar çoğunlukla optik diskte birleşirler sonra SRV olarak devam ederler. Santral retinal venin çapı yaklaşık 300µm civarındadır. Optik sinir içinde SRV, SRA'nın temporalında yer almakta ve ortak bir fibröz kılıf içinde seyrederek optik sinirin yaklaşık 10mm gerisinden ve alt kısmından pia ve araknoid matarı penetre ederek oftalmik vene veya direk olarak kavernöz sinüse boşalır. Retinada çapı 250-600 µm arasında değişkenlik gösteren Foveal Avasküler Zone (FAZ) gibi damarsız olan bölgelerde

bulunur, FAZ ile beraber ora serratanın etrafındaki 1.5mm alan ve retinal arteriyollar çevresindeki alanlar, FAZ ve ekstrem perifer retinanın beslemesi koroidal dolaşım tarafından sağlanırken, retinal arteriyolların etrafındaki avasküler alanlar ise arteriyollardan sızan oksijen ile beslenmektedirler.<sup>14</sup>

### 2.3. Retinal vasküler yapının gelişimi

Retina, intrauterin 4.aya kadar avaskülerdir. Retinal damarların gelişimi, retinanın kendi gelişimini tamamlamasından sonra, intrauterin olarak 4.ayda göz içinde var olan hiyaloid arterden başlamaktadır. Bu damar sistemi papilladan başlar ve vitre içinde tek bir damar halinde lensin arkasına doğru uzanır. Hyaloid arter çıkış yerinde ve arterin etrafında birikmiş bulunan hücreler, papilla etrafında ve retina içine doğru gelişen küçük damar tomurcukları, papilladan periferde doğru her yönde retina içinde gelişerek retina damarlarını meydana getirirler. Bu retinal vaskülarizasyon iki mekanizma ile gerçekleşir.<sup>16</sup>

**Vaskülogenezis(VG):** Progenitör hücrelerin primer vasküler yatağa dönüşmesini kapsar.

**Angiogenezis(AG):** Var olan damarlardan yeni damar oluşmasını ve olgunlaşmasını kapsar.

İnsan retinasında VG, gebeliğin 14.haftasında damarlanmayı başlatan hücreler (VPC) olarak adlandırılan ve önceden belirlenmiş hücrelerin bir araya gelmesi ile başlar. VPClar retinanın yüzeyel pleksusunun 2/3 kısmını ihtiva eder ve ADPaz/CD9 ile CXCR molekülerini salgırlar. VG, gebeliğin 18.haftasından sonra AG olarak devam eder, ilk tomurcuklanma optik disk'te (OD) gerçekleşir ve radyal olarak tüm retinaya yayılır, buna müteakiben astrositlerden VEGF salgılanması gerçekleşiyor. Primer pleksustan majör retinal arter ve ven gelişir, daha sonra derin retinaya gelişim devam eder. İlk kapiller yatak gebeliğin 21.haftasında dış retina tabakalarında izlenir, tomurcuklanma iç tabakalara doğru doğuma kadar devam ediyor. Bu dönemde hiyaloid arterin tamamen regresyonu gerçekleşiyor.<sup>17</sup>

Retinal AG esas olarak glial hücreler ve nöronlar tarafından salgılanan ve VEGFR2 üzerinden EH'lerin migrasyonu ve proliferasyonunu regüle eden VEGFA tarafından kontrol edilir. AG sürecinde, EH iki kısımdan oluşur: uç kısımdaki hücreler (Tip cells) ve gövde hücreleri (stalk cells). Delta like 4 (Dll4) reseptörü,



PDGFB ve apelin ligandları aracılığı ile tomurcuklanmayı sağlayan uç kısımdaki hücrelerdir. Netrin reseptörü (Unc5b) ve VEGFR aracılığı ile damarların uzaması ve fonksiyon kazanmasını sağlayan gövde hücreleri(stalk cells)dir.<sup>18</sup> Normal gözlerin %25'inde optik diskin etrafındaki küçük bir alan siliyoretinal arter tarafından beslenmektedir.<sup>19</sup>

Retina, insan vücudunda birim ağırlık başına oksijen tüketiminin en fazla olduğu dokudur. Bu metabolik dolaşımı sağlamak için iki ayrı dolaşım sistemi mevcuttur. Dış pleksiform tabakaya kadar retinanın 1/3 dış tabakalarını koroidal dolaşım beslerken, iç nükleer tabakadan retinanın 2/3 iç kısmını santral arter beslemektedir. Bu iki dolaşım sistemi anatomik ve fizyolojik özellikleri tamamen farklıdır. Koroidal dolaşım, metabolitlerin koroid ve çevre dokulara serbest transferine olanak sağlamak için fenestrasyonlara sahiptir, daha yüksek akımlı ve değişkendir. Aynı zamanda hem besleyici hem de soğutucu olarak fonksiyon göstermektedir. Hâlbuki retinal dolaşım daha düşük akımlı, fenestrasyon içermeyen daha sabittir ve daha yüksek oksijen taşımaktadır. Retina kan damarlarının otonom sinir sistemi innervasyonu yoktur. Özellikle CO<sub>2</sub> gibi metabolitlerin birikimi, pH değişiklikleri ve O<sub>2</sub> ihtiyacı retina dolaşımını etkilemektedir.<sup>20</sup>

Retina arterleri anatomik olarak terminal-arter olup arteriovenöz anastomoz göstermez, ayrıca retinada, optik diskin etrafındaki büyük dallar dışında gerçek arter ve ven bulunmamaktadır. Santral retinal arter ve dalları, venler ile birlikte retinanın dört kadranına dağılırlar ve internal limitan membran'ın (İLM) altında seyrederek. Vasküler yapılar ile İLM komşuluğu olan alanlarda, İLM incelik ve retinovasküler sıkı bağlantılar oluşur.<sup>21</sup> Hipertansif retinopati gibi arteriyel patolojiler daha çok yüzeysel ağı etkilerken, venöz dolaşımı etkileyen diyabet gibi hastalıklar daha çok iç tabakalardaki damarsal yapıları etkilemeye meyillidir. Retina kapillerlerinde, endotel hücreleri düzenli bir dizilim gösterip kan-retina bariyerini oluştururlar. Bu hücrelerden bazal membranlar ile ayrılan ve perisit denilen intramural hücrelerin de, bu bariyerlerin korunmasında hayati rolleri vardır.<sup>20</sup>

## **2.4. Kan-Retina Bariyeri:**

Beyin ve retina dokuları nöral aktivitenin yoğun olarak gerçekleştiği iki dokudur bundan dolayı vücutta en fazla enerji tüketen dokulardır. Vücudun sadece %2lik kısmını oluşturan beyin dokusu enerji tüketimi açısından %20lik kısmını ve bunun da yaklaşık %8lik kısmını retina dokusu tüketmektedir.<sup>21</sup> KRB'ni oluşturan EH'leri bir taraftan yoğun nöronal aktivite için gerekli olan enerji ve glikozu sağlarken diğer yandan bu fonksiyonel çevreyi korumak için diğer hücrelerin ve metabolitlerin transportunu da regüle ederler. KRB'ini oluşturan hücrelerde zonula okludens ve zonula adherens adı verilen bağlantı proteinleri bulunur. İki kompartman arasında bir kimyasal gradiyent oluşması için zonula okludenslerin lipid ve protein moleküllerin sızmasını engelleyecek çok seçici geçirgenlik özelliğine sahip olması gerekmektedir. Klaudin, okludin ve zonula okludens ailesinden zonula okludens-1, zonula okludens-2 ve zonula okludens -3 gibi proteinler bu seçici geçirgenlik özelliğinden sorumludur. KRB'ini oluşturan endotel hücrelerinde zonula adherens bağlantı proteinleri olarak ise Kaderin proteinleri bulunmaktadır. İki çeşit Kaderin proteini mevcuttur; 1-VE-kaderinler, 2- n-kaderinler. Kan-Retina bariyeri esas olarak ikiye ayrılır.<sup>22</sup>

- 1. İç Kan Retina Bariyeri (İç-KRB)**
- 2. Dış Kan Retina Bariyeri (Dış-KRB)**

### **2.4.1. İç Kan Retina Bariyeri**

Bu seçici bariyer, tek sıra şeklinde ve birbiri ile sıkı bağlantılarla tutunmuş endotel hücreleri, glial hücreleri olarak bilinen ve endotel hücrelere bitişik olan astrositler ve müller hücreleri, perisitler ve diferansiye olmuş nöronlardan oluşmaktadır.<sup>23</sup>

Bu bariyerin gelişiminde, vasküler EH'lerinin, perisitler, glial hücreler ve nöronlar olan yakın teması büyük önem arz etmektedir. Bu nörovasküler kompleks Nöro-Vasküler Ünite olarak adlandırılır (NVÜ). Retinal vasküler bariyerinin fonksiyonun devamı ve kan akımının regüle edilmesi için bu ünitenin bir düzen içinde çalışma ile mümkün kılınmaktadır. Ayrıca bu ünite, sıkı-bağlantılardan

moleküllerin geçişini regüle eden faktörlerin salgılanmasını kontrol eden nöronların fonksiyonları için de uygun ortam sağlamaktadır.<sup>23</sup>

### **Glial hücreler:**

Bariyer görevine katkıda bulunan bu hücreler, endotel hücrelerini ayaksız uzantılarıyla sarar. Yapılan çalışmalar, kronik hiperglisemik hastalarında oluşan ileri glikolizasyon maddelerinin müller ve astrosit gibi glial hücrelerde fenotipik değişikliğe neden olarak VEGF salınımını arttırıp glial hücre kökenli nötrofik faktörün salınımını azalttığını göstermektedir.<sup>24,25</sup> Yapılan çalışmalar VEGF'in endotel hücrelerine zarar vererek diyabetik mikroanjiopatide önemli rol oynadığını kanıtlamıştır, diğer yandan VEGF tamamen inhibe edilse bile diyabetik mikroanjiopatinin yeterli düzeyde engellenemediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bunun nedeninin retinada bulunan GDNF olduğunu savunan çalışmalar mevcuttur. Bundan dolayı diyabetik retinopatinin patofizyolojisinde glial hücrelerin ve salgıladıkları ajanların önemini göz ardı etmemekte fayda vardır.<sup>26</sup>

### **Perisitler:**

Retinal damarlar vücutta en fazla perisit hücre sayısına sahip damalardır ve diyabet hastaları diyabetik retinopati geliştirmeye eğilimli olup retinadaki perisit kaybı bunun erken bir göstergesidir.<sup>27</sup> Perisitler üzerinde ileri glikozillenmiş son ürün (AGE) reseptörleri bulunduğundan dolayı kronik hiperglisemik ortamdaki etkilenip nekroza uğradığına inanılmaktadır. Bu da vasküler duvarların zayıflaması ve mikroanevrizmaların oluşması gibi ciddi sonuçlara neden olmaktadır. Nitekim retinal mikroanevrizmaların ultrastrüktürel analizleri, perisitlerin ciddi yokluğunu ortaya çıkarmaktadır; perisitlerin yokluğundan dolayı damar bütünlüğünün kaybolması, damarları anevrizmaya karşı savunmasız hale getireceğini düşündürmektedir. DRP'da oluşan vasküler disfonksiyonuna, retina, ya damar geçirgenliğini artırarak veya yeni ve olgunlaşmamış damar oluşturarak cevap verir. Diğer yandan diyabetik hastalarda retinada VEGF'ler özellikle VEGF-A ve reseptörlerin artmış olduğu gösterilmiştir. VEGF-A da muhtemelen indüklenen

vasküler sızıntıdan sorumludur ve VEGF antagonistleri hayvan modellerinde retinopatiyi azalttığı gösterilmiştir. Perisit dejenerasyon mekanizmasını aydınlatmak için Kondo ve Kahn tarafından 2004 yılında iki büyük kemirgen modeli (Streptozotosin-indüklenmiş ve oksijen-indüklenmiş) kullanılmıştır. Her iki deney sonucunda tıpkı DRP'da olduğu gibi retinal NV oluşma aşamaları gerçekleşmiştir. Her iki deney sonucunda tıpkı DRP'da olduğu gibi retinal NV oluşma aşamaları gerçekleşmiştir.<sup>28</sup>

Bir diğer çalışmada, endotelial PDGF-B'nin azaldığı farelerde, perisit kaybının çok daha fazla olduğu gösterilmiş. Farmakolojik olarak PDGF'nin inhibisyonu, perisit kaybını daha da arttırdığını ve VEGF gibi büyüme faktörlerinin salgılanmasını indükleyerek anjiogenezi tetiklediği raporlanmıştır. Bu çalışmalar neticesinde iki sonuca varılmıştır.<sup>29</sup>

1. Perisitlerin büyümeleri ve canlılığını devam ettirmeleri için PDGF'ye ihtiyaç duyulmaktadır.
2. Anjiogenez için vazgeçilmez olan VEGF'lerin, perisit kaybına bir cevap olarak salgılandığı bilinen bir gerçektir. Ayrıca, perisit kaybı ile retinopatideki NV'lerin gelişmesi arasındaki kolerasyon ve büyümekte olan bu damarlara perisitlerin bağlanması ile damar büyümesinin durdurulması, perisitlerin yeni damar oluşması üzerinde baskılayıcı bir etkisi (inhibe edici) ve normal endotel hücrelerinin varlığı ve fonksiyonu için hayati önem taşıdığı, düşüncesini desteklemektedir.<sup>30</sup>

### **Endotel Hücreleri:**

Vasküler endotelial hücreler sıkı bağlantılar ile bir arada tutulur, diyabetik retinopati gibi retinal vasküler hastalıklarda tam olarak açıklanamayan bir mekanizma ile endotel hücreleri apoptoza uğrar.<sup>31</sup> Endotel hücresi apoptoza uğradıkça aselüler kapillerler oluşur ve buna bağlı olarak retinal iskemi gelişir. Gelişen iskemiye cevap olarak VEGF ve diğer vazoaktif ajanların salınımı artar ve bunun sonucunda KRB daha fazla bozulmaktadır.<sup>32</sup>

## 2.4.2. Dış kan-retina bariyeri

### 2.4.2.1. Retina Pigment Epiteli:

Nörosensöriyel retina ile koryokapillaris arasında yer alan RPE tabakası tek sıra olarak dizilmiş hegzagonal görünümde olan hücrelerden oluşmaktadır. Tek sıra halinde ve sayı olarak beş milyon civarında olan bu hücreler bazal laminaya çok sıkı bağlanmış durumdadır. Bruch membranının içine uzanan mikrofibriller burada bulunan bazal laminadan kaynaklanmaktadır. Elektron mikroskopikte yapılan çalışmalar sonucunda bu pigment hücrelerinin yukarıdan bakıldığında kaldırım taşı manzarasına benzeyen 4-8 köşeli poligonol hücreler şeklinde görünmektedir. Görme sisteminin bütünlüğünün korunmasında çok sayıda kritik göreve sahip olan bu pigment tabaka koryokapillaris ile fotoreseptör tabakası arasında yerleşik bulunmaktadır. İnfantların gözünde yaklaşık 5 milyon civarında RPE hücresi bulunmaktadır. Erişkin bir gözde normalde RPE içinde mitoz gerçekleşmediği için yaş ilerlemesi ile gözün yüzey alanının genişlemesine rağmen RPE hücre sayısında kayda değer bir artış olmamaktadır. RPE hücreleri morfolojik olarak retinanın farklı bölgelerinde farklılık gösterirler hacim olarak ise boyları 10µm ile 60µm arasında değişmektedir. Santral retinada daha ince ve uzun olan bu hücreler periferde doğru boyları kısalır ve genişlerler ayrıca makülada bu hücreler tek çekirdekli iken periferde iki çekirdekli olurlar.<sup>33</sup> Yaşın ilerlemesi ile maküla bölgesindeki RPE hücrelerinin boyları uzar genişlikleri azalır. RPE hücreleri arka polda optik diskin kenarından başlayıp öne doğru siliyer cismin pigment epitelyum hücreleri ile devamlılık gösterir. Fovea merkezinde periferik retinaya göre bu hücrelerin yoğunluğu daha fazladır. İç tarafta rod ve konilerin dış segmentleri ile bağlantı halinde olan bu hücreler dış tarafta bruch membranı ile sıkı yapışıklık gösterir.<sup>34</sup>

Santral retinada melanin daha fazla indirgenir buna bağı olarak periferik retinaya göre maküla bölgesinde melanin miktarı daha azdır bu durum santral retinada bulunan RPE hücrelerindeki lizozomal enzimlerin aktifitesinin daha yüksek olmasına bağı olduğunu açıklayan çalışmalar mevcuttur. RPE hücreleri farklı yüzey alanlarına sahiptir ve her bir yüzeyin farklı yapısal ve fonksiyonel özellikleri vardır. Örnek olarak apikal yüzeyleri 3-7 µm uzunluğunda ve fotoreseptörlerin dış segmentlerini bir kılıf şeklinde saran ve fagositozunda görev alan çok sayıda mikrovillüs bulunmaktadır. Dış segmentlerin fagositozu ile yenilenmesinden bu mikrovillüsler sorumludur. Aynı zamanda apikal yüzeyde bulunan bu mikrovillüsler nörosensöryel retina ile RPE tabakası arasındaki yapışıklıkların sürdürülmesinde hayati önem taşımaktadır.<sup>34</sup> Nörosensöryel retina ile RPE tabakası arasındaki bu temasın devamını sağlayan diğer etkenler ise; hücre dışı moleküller ve retina pigment epitelyum hücrelerinden salgılanan nöral hücre kaynaklı bağlantı molekülleridir. Retinada bulunan hücre dışı moleküller içinde fibronektin ve laminin gibi bağlantı maddeleri bulunmadığından anormal durumlarda sensöriyel retina pigment epitelyum tabakasından rahatlıkla ayrılabilir ve bunun sonucunda retina dekolmanı oluşmaktadır.<sup>35</sup>

Elektron mikroskop çalışmaları her bir pigment hücresinin 30 ile 40 arası sayıda rod/kon hücresi ile bağlantı kurduğunu göstermiştir. RPE hücreleri dökülmüş olan fotoreseptör dış segmentlerini hızlıca yutar ve sindirirler, 70 yıl boyunca tek bir pigment hücresi 3 milyar civarında dökülmüş fotoreseptör dış segmenti sindirir.<sup>36</sup>

RPE hücrelerinin komşu hücreleri arasında özel anatomik kavşak bağlantıları bulunmaktadır. Bu bağlantı kompleksleri komşu olan hücreler arasında devamlı sürmekte olan temas ve iletişinden sorumludur. Komşu hücrelerin yan yüzleri zonula okludensler ve zonula adherensler gibi sıkı bağlantılar sayesinde birbiri ile sıkı bağlanmaktadır. Bu bağlantıların devamlılığı için hücre dışı alanlar ile sürekli etkileşim halinde olan okludin molikülün varlığına bağıdır.<sup>37</sup>

Kan retina bariyeri ve bu olağanüstü transepitelyel direnç bu sıkı bağlantı yerleri sayesinde oluşmaktadır. Zonula adherensler mikrofilaman demetleri ile ilişkilidir ve bağlantılarında bulunan kaderin molekülleri, bağlanma ve sinyal taşıma

için kalsiyum iyonuna ihtiyaç duyar. Bu adherens bağlantı kompleksinin sitoplazmik yüzleri  $\alpha$ -aktinin ve vinkülin ile kompleks oluşturan katenin molekülleri ile etkileşim halindedir. Adherens bağlantıları pigment hücrelerinin poligonal görünümünü devam ettirilmesinde önemli rol oynamaktadır. Bazolateral hücre yüzeylerinde bulunan kavşak bağlantıları hücrelerarası iyot ve diğer moliküllerin taşınmasında görev yaparlar.<sup>38,39</sup>

Retina ile RPE arasındaki etkileşimi aktif ve pasif güçler tarafından sağlanıp devam ettirilir. Vitreusun endotemponat görevi yapması, fotoreseptörler arası madde transportu ve koroidal dolaşımın osmotik basıncı pasif güçleri oluşturur.<sup>40</sup> Aktif güçler ise RPE hücrelerinin apekslerinde bulunan  $\text{Na}^+\text{-K}^+$   $\text{ATP}_{az}$  ve dolaylı yoldan etki gösteren  $\text{HCO}_3$  transport sistemi sayılabilir.<sup>38</sup>

RPE'inin ağırlığının yaklaşık %80'inden fazlasını fosfotidilkolin ve fosfotidiletanolamin gibi lipid ve fosfolipidler oluşturmaktadır bunun yanında yaklaşık %8lik kısmını proteinler oluşturur, bu proteinler hücre iskelet proteinleri, plazma membran reseptörleri ve hidrolik enzimlerini içerir.<sup>41</sup> RPE tabakasında yaklaşık 850 çeşit protein olduğu tanımlanmıştır. Ayrıca hücre iskeletini oluşturan önemli proteinlerden biri olan aktin gibi 200 çeşit asidik proteinin bulunduğu kanıtlanmıştır.<sup>42</sup>

#### **2.4.2.2. Dış Kan Retina Bariyeri ve Transepitelyel Transport:**

Dış kan retina bariyeri esas olarak RPE hücreleri tarafından oluşturulmaktadır. RPE hücreleri bir yandan bu bariyeri oluştururken diğer yandan fenestere karyokapillaris ve dış retina tabakaları arasındaki transportunu kontrol eder. RPE'nin bariyer fonksiyonu; pigment hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar ve bu hücrelerin membranında bulunan proteinlerin polarizasyon göstermesi sayesinde sağlanmaktadır. Bu sıkı bağlantıları zonula adherens, kavşak-bağlantıları ve zonula okludenslar tarafından oluşturulur.<sup>41</sup> Bu sıkı bağlantılar hücreler arası sıvı transportunu kısıtladığı için moleküllerin transportu RPE hücrelerinin içinden gerçekleşmektedir. RPE hücrelerinden salınan büyüme faktörleri ve nörosensöryel retina kaynaklı faktörler da pigment epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılarının

morfolojik ve fonksiyonel yapısını oluşturmada rol oynamaktadır. Moleküllerin hücreler içinden transportunun gerçekleşmesi hücrel proteinlerin asimetrik dağılımına bağlıdır.<sup>42</sup>

RPE hücrelerinin apekslerindeki mikrovillüsler ve tabanındaki plazma membranları hücre yüzeyin alanını genişleterek anabolik ve katabolitlerin transport görevinde önemli rol oynamaktadır. RPE hücreleri, bazal ve lateral yüzeylerinde retinol ve retinol bağlayıcı proteinler için reseptörler barındırır bu reseptörler sayesinde retinol moleküllerinin koryokapillaristen retinanın dış tabakalarına taşınmasını sağlar. Ayrıca laktatın retinadan koroide atılmasında görev yapan MCT-1 ve MCT-2 gibi iki önemli transport proteini de RPE hücrelerinde bulunmaktadır. RPE hücrelerinde P-glikoproteinler olarak bilinen ve subretinal boşluktan atık metabolitleri temizleyerek nöresensöryel retinanın korunmasını sağlayan bir başka transport proteini de RPE hücrelerinde bulunmaktadır.<sup>43</sup> Retinanın beslenmesi ve canlılığını devam ettirebilmesi, göz içi basıncının korunması ve nörosensöryel retinanın RPE tabakasından dekolle olmaması için, retinadan koryokapillere su ve katabolitlerin transportu büyük öneme sahiptir. Nörosensöryel retinanın RPE tabakasına yatışık kalmasında RPE hücrelerinin subretinal boşluktan sıvıyı çekmelerine bağlı olarak gelişen emme mekanizması büyük rol oynamaktadır.<sup>42</sup>

RPE hücrelerinin apikal yüzeyleri bu fonksiyonlar için tasarlanmış moleküller mekanizmalara sahiptir.  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Na^+$ ,  $Cl^-$  ve  $HCO_3^-$  gibi birçok iyonun aktif transportu bu mekanizmalar sayesinde gerçekleştiği bilinen bir gerçektir ve burada çoğunlukla vektöryel bir transport gerçekleşmekte. Örnek olarak  $Na^+$  koryokapillaristen subretinal boşluğa doğru geçerken,  $K^+$  ters yönde transportu gerçekleşir. Bu transportu yapan pigment epitelin apikal yüzeyinde bulunan  $Na^+-K^+$  ATPaz pompa sistemidir. Sodyum ve potasyum gibi iyonlarının transportunu kontrol bu pompa sistemi aynı zamanda fotoreseptörler arası madde ve iyonların dengesini koruyarak membran potansiyellerin oluşmasını sağlar. Transport sistemleri daha önce söylendiği gibi RPE'nin apikal yüzeylerinde bulunmaktadır. Hem bazal hem de apikal yüzeyde aktivite gösteren tek enzim ise karbonik anhidraz enzimidir. RPE içinden her saat başına net sıvı transport miktarı yaklaşık olarak  $4-6\mu L/cm^2$  olduğu



bildirilmiştir<sup>(45)</sup>. Klinik olarak RPE dekolmanının gelişmesi, her hangi bir patolojiye bağla pigment epitel hücrelerinde gerçekleşen sıvı transport sisteminin bozulmasından ileri geldiği düşünülmektedir. Sonuç olarak bilindiği üzere kan-retina bariyerinin bozulması ciddi sonuçlar doğurabilen çeşitli reetinopatilere neden olmaktadır.<sup>42</sup>

RPE hücrelerinin sahip olduğu transport sistemleri, oldukça yüksek enerjiye ihtiyaç duyan sistemlerdir. Bu enerjiyi elde etmek için retina pigment epitel hücreleri; krebs döngüsü, glikoliz ve pentoz fosfat yolağı gibi biyokimyasal yollarda görev yapan tüm enzimlere sahiptir. Diyabetik maküler ödemin derecesine göre vitredeki miktarında azalma görülen pigment epitel kökenli faktör, RPE hücrelerinden salgılanmaktadır ve bu faktör en potent anjiogenez inhibitör faktörü olarak bilinmektedir. DRP sürecinde RPE hücre sayısı azalmaktadır ve buna bağlı olarak pigment epitel kökenli faktör miktarında da azalma olmaktadır. Bu faktörün azalmasına bağlı olarak VEGF ve diğer anjiogenez uyarıcı faktörlerin miktarı artarak KRB’indeki permibilite artışına neden olmaktadır.<sup>46</sup>

Kan-retina bariyer bozukluğuna sekonder oluşan vasküler sızıntı ve buna müteakiben oluşan maküler ödem, DRP, AMD gibi majör retina hastalıklarında oluşan görme azlığı ve/veya körlüğün ana nedenidir. Son gelişmelere rağmen, KRB’nin fizyolojik şartlarda normal fonksiyonunun ve yahut patolojik durumlardaki disfonksiyonun altındaki hücrel mekanizmalar tam olarak aydınlanmış değildir. Buna rağmen, bu KRB’nin bozukluğu daha önce de belirtildiği gibi, vasküler endotel hücrelerinin bilinmeyen bir şekilde kaybı sonucunda oluştuğu düşünülmektedir. Bunun sonucunda, retina hastalıklarında oluşan maküler ödemin asıl nedeni; endotel hücrelerinin ve KRB’ni oluşturan diğer hücre tiplerinin ( perisitler, astrositler vs.) kaybı sonucunda oluştuğu söylenebilir. Retinanın iç tabakasındaki dokuların, özellikle retina sinir lifi dokusunun zararlı metabolitler ve iyonlardan korunması, esas olarak iç KRB’nin, bu metabolitlerin hücre içi ve hücre dışı giriş-çıkışlarını regüle ederek sağlanmaktadır. KRB’ni oluşturan endotel hücreleri arasındaki boşluklar sıkı bağlantılarla kapatılmış ve bu endotel hücrelerinde, birkaç adet pinositik vezikül dışında fenestrasyon bulunmamaktadır.<sup>47</sup>

Hayvan modelleri üzerinde ve in-vitro olarak yapılan çalışmalardaki gelişmelere rağmen, KRB'nin disfonksiyonu hakkında fazla bilgi elde edilememiştir. Anti-VEGF ve steroidler ile yapılan tedavilerden elde edilen sonuçlara göre VEGF'lerin rol aldığı ve inflamasyonun söz konusu olduğu anlaşılmıştır ama bunun hücrel mekanizması hala anlaşılmış değildir. Maküler ödemle sonuçlanan oküler patolojilerde vasküler permibilite artışı suçlanmaktadır.<sup>22</sup> Diğer damarlarda olduğu gibi, Retinal damarlarda da sıvı homeostazı ve ödem oluşması "Starling yasasına" göre açıklanabilir. Endotel hücresinden net sıvı transportu, intralüminal hidrostatik basınç ile osmotik basıncın ekstralüminal komponentinin matematiksel toplamı sonucunda oluşmaktadır. Artmış kapiller hidrostatik veya ekstralüminal osmotik basınç ödeme neden olmaktadır.<sup>48</sup>

## 2.5. DİYABETİK RETİNOPATİ:

Dünyada bir endokrin klinik tablo olarak en sık rastlanan diabetes mellitus, hipergliseminin kronikleştiği, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarının bozulduğu, kapiller membran değişikliği ve aterosklerozis ile birliktelik gösteren metabolik hastalıktır. Başlıca iki ana diyabet tipi tanımlanmıştır: tip 1 ve tip 2. Hastaların yalnızca %5 ila %10'unda tip 1 diyabet görülürken %90 ila %95'inde tip 2 diyabet görülmektedir. Tip 1 DM, pankreasın  $\beta$  hücrelerinde oluşan selektif destrüksiyon sonucunda ve genetik ve çevresel faktörlerin de rol aldığı insülin yetmezliği sonucunda oluşan otoimmün bir hastalıktır. Tip 2 DM, insüline karşı oluşan dirence bağlı olarak vücuttaki insülinin efektif kullanılamaması söz konusudur. Uluslararası diyabet cemiyetinin verilerine göre 2010 yılı itibarıyla dünyada 285 milyon diyabetlinin bulunduğu ve bu sayının 2030 yılında 438 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Bu %54'lük artış anlamına gelmektedir. Diyabetli hasta sayısına her yıl ortalama 7 milyon kişi eklenmesi tahmin edilmektedir. Maalesef her yıl 4 milyon diyabet hastası da yetersiz metabolik kontrol nedeniyle ortaya çıkan komplikasyonlar nedeniyle yaşamını kaybetmektedir.<sup>49</sup>

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre diyabet prevalansı 1980den 2014'e kadar %4,7'den %8,5'e iki kat artmış. Bu artışın düşük ve orta gelirli

ülkelerde daha fazla olduğu açıklanmıştır. DSÖ' ün bir diğer verisine göre, 2012 yılında diyabetin direk olarak neden olduğu ölüm sayısı 1.5milyon, ayrıca diyabete bağlı oluşan makro ve mikrovasküler komplikasyonlar yaklaşık 2.2milyon kişinin ölümüne neden olmuştur.<sup>50</sup> Diyabet kontrol altına alınmadığı sürece yaşamı tehdit edebilecek ciddi komplikasyonlara neden olmaktadır. Ketoasidoz ve hiperosmolar koma gibi akut komplikasyon ile beraber diyabet kronikleşince makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlara neden olur.(Tablo1)<sup>51</sup>

Tablo1: Diyabetin kronik komplikasyonları:

|   |
|---|
| 1. Mikrovasküler komplikasyonlar <ul style="list-style-type: none"><li>• Diyabetik Retinopati</li><li>• Diyabetik Nefropati</li></ul>   |
| 2. Makrovasküler komplikasyonlar <ul style="list-style-type: none"><li>• Ateroskleroz</li><li>• Hipertansiyon</li><li>• İskemik kalp hastalığı ve Miyokard İnfarktüs</li><li>• Serebrovasküler Atak(inme, iskemik felç)</li></ul> |
| 3. Diyabetik Nöropati   |
| 4. Diyabetik Ayak   |

Diabetes mellitus, kronik hiperglisemi ile seyrederek ve başta göz, böbrek ve periferik sinir sistemi olmak üzere tüm mikro ve makrovasküler sistemleri etkiler. Mekanizmaları tam olarak bilinmemekle beraber, mikrovasküler komplikasyonlar diyabetteki morbidite ve mortalitenin esas nedenini oluşturmaktadır. Uzun süre devam eden hipergliseminin, vasküler endotel hasara neden olan bir dizi biyokimyasal ve fizyolojik değişikliklere yol açtığı düşünülmektedir.<sup>52</sup> İnsülin ve diğer antidiyabetik ilaçların keşfi ile DM hastalarının yaşam sürelerinde belirgin artış olurken, Diyabetik Retinopati ve diğer komplikasyonların görülme sıklığı da artmıştır. Günümüzde 40-65 yaş arasındaki insanlarda oluşan görme azlığının en

önemli nedenler arasında DR yer almaktadır. DRP'nin ortaya çıkmasında en önemli faktör hastalığın süresidir. Hastalık ortaya çıktıktan 20 yıl sonra tip 1 DM olan hastalarda hemen hemen hepsinde DR görülürken, tip2 DM olan hastaların %60'ından daha fazlasında DR görülmektedir. Günümüzde DRP'nin tam olarak tedavisi olmamak ile beraber, mevcut olan tedavi yöntemleri ile hastalarda oluşacak görme kaybının mümkün olduğunca engellenmesi ve/veya en aza indirilmesi amaçlanmaktadır.<sup>53</sup>

### **2.5.1. Epidemiyoloji:**

Diyabetik retinopati, diyabetes mellitusun kronik komplikasyonları arasında yer alıp, çalışan yaş grubunda görme azlığının en önemli sebebi olan, nöroretinal değişiklikleri ve mikrovasküler komplikasyonları içermektedir. Amerika birleşik devletleri, Avrupa, Asya ve Avustralya'da yapılmış 35 çalışma sonucunda diyabetik popülasyonun yaklaşık %35'inde her hangi bir evrede DRP saptanırken %7,5 diyabetik maküler ödem ve bunun yaklaşık %7,2'sini Proliferatif DRP (PDR) bulunmaktadır.<sup>54</sup> Diyabetin süresi ile ilişkili, Amerika Birleşik Devletleri'nde Framingham grubunun yaptığı çalışmada; beş yıldan daha kısa süreli diyabeti olan hastalarda %5, 5-9 yıl arasında diyabet tanısı olanlarda %30, 10-14 yıl arasında diyabet tanısı ile takipte olan hastalarda %45, 15 yıldan daha uzun diyabeti olan hastalarda % 62 oranı ile her hangi bir evrede diyabetik retinopati görülebilmektedir.<sup>55</sup>

Türkiye için ise 1996-1998 yılları arasında GATA retina birimi koordinatörlüğünde ve 14 ayrı merkezde yapılmış çok merkezli ve 2362 hasta üzerinde yapılan çok merkezli bir çalışmaya göre DRP prevalansı %30,5 olarak elde edilmiştir. Bu çalışmada 30 yaşından önce diyabet tanısı almış olanlar ve 30 yaşından sonra diyabet tanısı almış olanlar şeklinde hastalar iki gruba ayrılmış. 30 yaşından önce insülin bağımlı diyabet tanısı almış 215 hastada DRP prevalansı %31,2, insülin bağımlı olmayan diyabet tanısı almış 47 hastada DRP prevalansı %27,7 olarak saptandı. 30 yaşından sonra insülin bağımlı diyabeti olan 560 hastada

DRP prevalansı %50.5, insülin bağımlı olmayan 1480 hastada ise bu prevalansı %27.7 olarak elde edildi.<sup>56</sup>

DRP olan hastalarda görme azlığının en önemli nedeni diyabetik maküler ödemdir(DMÖ). DRP'nin her aşamasında gelişebilen DMÖ, 2012 yılında DM olanların %7sinde olduğu açıklanmıştır.<sup>6</sup> DMÖ prevalansında hastalığın süresi ve şiddetinin etkili olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. En az 20 yıl süren hastalığı olanlarda DMÖ prevalansı sırasıyla İnsülin bağımlı olmayan veya erken başlangıçlı hastalarda %32, insülin bağımlı olan hastalarda %18 ve geç başlangıçlı DM hastalarında %38 olarak saptanmıştır. Hastalık süresi 5 yıl veya daha kısa olanlarda sırasıyla %0.3, %5 ve %8 olarak bulunmuştur. Geç başlangıçlı DM olgularında hafif şiddetli NPDR alt grubunda, DMÖ prevalansı %6.3, orta ve şiddetli NPDR grubunda %63.2, PDR grubunda ise %74.5 olarak saptanmıştır.<sup>57</sup>

### **2.5.2. Patogenez:**

DRP, hiperglisemi ve ya insülin yetersizliği sonucunda oluşan retinal kapillerlerin, venüllerin ve arteriyolların tutulduğuna eşlik eden bir mikroanjyopati/nöroanjyopati olarak tanımlanmaktadır. Retinopati'da hem mikrovasküler oklüzyona hem de sızıntıya bağlı oluşan bulgulara rastlanmaktadır.<sup>58</sup> DRP ile ilişkili patolojik durumların oluşmasında görev yapan en önemli biyokimyasal mekanizmalar şunlardır:

1. Enzimatik olmayan glikolizasyon
2. Sorbitol yolu
3. Oksidatif stress

#### **1. Non-enzimatik glikolizasyon:**

Uzun süreli hiperglisemi durumunda glikoz, nükleik asitlere ve proteinlerin aminoasit gruplarına biyokimyasal açıdan non-enzimatik olarak yapışır ve bunun sonunda HbA1c gibi bozulmaya dayanıklı ve anormal fonksiyona sahip bir takım moleküllerin oluşumuna neden olur. Amodori ve ketamin gibi protein molekülleri bir dizi biyokimyasal reaksiyonlara tabi kalarak ileri glikozillenmiş son ürünleri

denilen (AGE) ürünlerin oluşmasına neden olmaktadır. Bozulmaya dirençli bu ürünler; endotel hücrelerin bazal membranlarında İgG ve albümin gibi maddelerin birikimine neden olarak bazal membranda kalınlaşmaya, perisit sayısında azalmaya, kan-retina bariyerinin yapısında bozulmaya ve sonuçta vasküler geçirgenlikte artışa sebebiyet vermektedir. DRP'deki mikrovasküler sızıntının, mikroanevrizmaların ve retinal ödemin bu mekanizma sonucunda oluştuğu bildirilmiştir.<sup>59</sup>

## **2. Sorbitol yolu:**

Vücuttaki glikoz aldoz redüktaz enzimi tarafından ve NADPH (nikotinamid adenin difosfat hidrojen) kullanılarak sorbitola dönüştürülür. Sorbitol da sorbitol dehidrogenaz yardımı ile fruktoza dönüşür. Lens, kan damarları ve sinir dokularında glikoz taşınması için insülin ihtiyaç duyulmuyor diğer yandan bu dokularda yüksek konsantrasyonda aldoz redüktaz bulunur ve hiperglisemi durumunda glikozun sorbitola dönüşümü artar ve hücre içinde sorbitol birikimi gerçekleşir. Sorbitolun artışı ve NADPH'ın fazla tüketimi sorbitol dehidrogenazı etkisizleştirir ve sonuç olarak sorbitol birikimi daha da artar ve bir kısır döngü meydana gelir. Biriken sorbitol hücre membranını kolay geçemez ve buna bağlı olarak oluşan osmolarite artışı nedeni ile hücre içine su birikimi ve ayrıca iyon pompaların bozulması ortaya çıkar. Sonuç olarak bu durum başta lenste şişmeye ve endotel hücrelerinde perisit hasarına bağlı mikroanevrizmalara neden olmaktadır.<sup>60</sup>

## **3. Oksidatif Stress ve Vazoproliferatif Faktörler:**

Oksidatif stress sonucunda salınan serbest radikallar, farklı aminoasitlerin ortaya çıkmasına neden olan proteinlerin çapraz bağlantılarını etkiler. Ayrıca bu serbest radikalları proteinlerin non-enzimatik glikolizasyon ürünleri ile birleşince protein davranışlarında farklılıklara neden olur. Bunun sonucunda trombositlerin fonksiyonlarında anomaliler, kan viskozitesinde artış ve sonuçta trombozlara bağlı

fokal kapiller oklüzyon ve iskemi gelişir. Kapiller tıkanıklığa bağlı arterio-venöz şantlar (IRMA) gelişir.<sup>59,61</sup> Ayrıca vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) de DRP'nin patogeneğinde rol aldığı yapılan çalışmalar ile ispat edilmiştir. PDR olgularının vitreus örneklerinde VEGF konsantrasyonu, NPDR olanlara göre kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Hayvan modellerinde VEGF salınımı ile neovaskularizasyon gelişimi arasında ilişki bulunmuştur. Sonuçta VEGF artışına bağlı optik sinirde (NVD) ve retinada neovaskularizasyonlar (NVE), iriste de rubeosis iridis meydana gelmektedir.<sup>62</sup>

### 2.5.3. Diyabetik Retinopati Seyrini Etkileyen Faktörler:

1. **Diyabetin Süresi:** DRP seyrini değiştiren en önemli faktördür. 30 yaş altında DM tanısı alan bireylerde, 10 yıl içinde DRP gelişme insidansı %50 iken, 30 yıl içinde bu insidans %90'a çıkar. Puberte öncesi ve ilk 5 yıl içinde DRP nadir gelişir. Hastalığın süresi diyabetik makülopatiden daha ziyade PDR gelişmesi için risk oluşturur.<sup>59</sup>
2. **Diyabetin kötü regülasyonu:** "Diyabetin Kontrolü ve Komplikasyon Önlenmesi (DCCT)" çalışma grubunun yaptığı randomize, geniş klinik çalışmaya göre kan glikozunun sıkı kontrolü yapıldığı bireylerde, DRP'nin başlangıcını ve/veya progresyonunu yavaşladığı görülmüştür.<sup>63</sup>
3. **Nefropati:** proteinüri, yüksek BUN ve kreatin seviyesi ile seyreden ciddi nefropati DRP seyrini olumsuz etkiler. Ve nefropatinin tedavisi ya da renal transplantasyon yapılan bireylerde DRP'nin yavaşladığı ve lazer fotokoagulasyondan daha iyi sonuç alındığı belirtilmiştir.<sup>59</sup>
4. **Sistemik Hipertansiyon:** Tip 2 DM olan hastalarda çok yaygın görülen sistemik HT, özellikle diyabetik maküler ödemin prognozu üzerinde etkisi kanıtlanmıştır. Sistemik tansiyonu <140/80 olan hastalarda DRP daha ılımlı prognoz göstermektedir.<sup>59</sup>

5. **Gebelik:** Diyabetik bireylerde gebelikle beraber DRP gelişme riski artmakta, ayrıca gebelik öncesi DRP tanısı almış hastalarda, DRP progresyonun riski gebelik öncesi ve ilk trimesterdeki DRP'nin ciddiyetine bağlıdır. Diyabetik maküler ödem gebelik sonrası spontane kaybolabilir.<sup>59,64</sup>
6. **Hiperlipidemi:** DRP prognozunda olumsuz etkileri olup, özellikle bu patolojik sürecin bir parçası olan sert eksüdaların oluşmasını hızlandırır.<sup>65</sup>
7. **Diğer Risk Faktörleri:** Sigara, obezite, anemi, oküler cerrahi DRP prognozunu olumsuz etkilerken, miyopik ve glokomlu gözlerde DRP gelişme insidansı daha az olduğu gösterilmiştir.<sup>66</sup>

#### **2.5.4. Diyabetik Retinopati Sınıflandırılması:**

Günümüzde en çok kabul görülen “(ETDRS)”, “Diyabetik Retinopati Çalışması(DRS)” ve “Diyabetik Retinopati Vitrektomi Çalışması (DRVS)” çalışmalarının sayesinde diyabetik retinopatinin sınıflandırılması ve takip ve tedavinin yönetimi büyük oranda açıklığa kavuşmuştur. Bu çalışmalar sonucunda DRP, Non-Proliferatif DR (NPDR) ve Proliferatif DR (PDR) olarak iki ana gruba ayrılmaktadır. Diyabetik Maküler Ödem (DMÖ) ise NPDR ve ya PDR ile beraber bulunabilir.(Tablo2)<sup>67</sup>



Tablo 2: ETDRS kriterlerine göre DRP sınıflandırılması

|                               |  |   |
|-------------------------------|--|---|
| <b>NPDR</b>                   | <b>Çok hafif</b>   | Sadece mikroanevrizma mevcudiyeti   |
|                               | <b>Hafif</b>   | Biri ve/veya hepsi: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mikroanevrizma,</li> <li>• Mikrohemoraji,</li> <li>• Sert eksüdalar, yumuşak eksüdalar,</li> <li>• İRMA veya damarlarda boncuklanma YOK</li> <li>• 1 yılda PDR gelişme riski %5, 5 yılda ise %15'tir.</li> </ul>                   |
|                               | <b>Orta</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciddi retinal hemorajiler</li> <li>• 1 kadrandan fazla olmayan venöz boncuklanma</li> <li>• Yumuşak eksüdalar</li> <li>• 1 yılda PDR gelişme riski %12-25, 5 yılda ise %35'tir.</li> </ul>   |
|                               | <b>Ciddi</b>   | 4-2-1 kuralı: biri veya birden fazlası <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 kadranda ciddi retinal hemoraji olması</li> <li>• En az 2 kadranda venöz boncuklanma olması</li> <li>• En az 1 kadranda İRMA olması</li> <li>• 1 yılda PDR gelişme riski %52, 5 yılda ise %60'dır.</li> </ul> |
|                               | <b>Çok ciddi</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciddi evre kriterlerinden 2 ve ya daha fazlasının mevcudiyeti.</li> <li>• 1 yılda PDR gelişme riski %75'tir.</li> </ul>  |
| <b>PDR</b>                    | <b>Hafif-orta</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• NVD+</li> <li>• NVE+</li> <li>• Yüksek riskli PDR bulguları henüz gelişmemiştir.</li> <li>• 5 yılda Yüksek riskli PDR gelişme riski %75'tir.</li> </ul>  |
|                               | <b>Yüksek riskli</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• NVD <math>\geq</math> 1/3-1/2 disk alanı</li> <li>• NVD+VİH/Preretinal hemoraji</li> <li>• NVE <math>\geq</math> ½ disk alanı+VİH/Preretinal hemoraji</li> </ul>   |
| <b>İleri DM göz hastalığı</b> | Traksiyonel retina dekolmanları, ciddi kalıcı vitreus hemorajileri ve neovasküler glokom ile karakterizedir*.<br>*J.J. Kanski Retinal Vascular Disease Clinical Ophthalmology 8th 2016 Elsevier Limited. 13. p 536/537 |   |

## 2.6. Diyabetik Maküler Ödem:

Diyabetik hastalarda görme kaybının en sık nedenlerinden biri diyabetik makülada ödem (DMÖ)dir.<sup>68</sup> DMÖ'nün insidansı DR ciddiyetine göre %3-%70 arasında değişmektedir. "Wisconsin Diyabetik Retinopati Epidemiyolojik Çalışma"na göre DMÖ'in insidansı on yılda tip 1 diyabette %20 iken, bu oran insülin kullanan tip 2 diyabetiklerde %25 olarak belirlendi. Makülada ödem oluşması birçok patolojik olayda tesadüf değildir. Retinal arterler retinanın en iç tabakalarına yakın yer alırken venüller ise daha dış tabakalarda yer alır. Ancak, maküla bölgesinde gangliyon hücre tabakası mevcut değildir bundan dolayı ve maküla bölgesi daha incedir. Foveal avasküler zon olarak bilinen bu bölgenin komşuluğunda sadece arterler bulunur, venüller ise daha uzakta sonlanır. Dolayısıyla bu bölgede arterlerden pasif difüzyon ile doku içine sızan sıvının tümü retina pigment epitel tabakası ile uzaklaştırılmaya çalışılır.<sup>69</sup>

Klinik olarak anlamlı maküler ödem terimi ödemin şiddetini, tedavi ve prognozunu belirlemek için kullanılmaya devam etse de, son zamanlarda tedavi kararını etkileyen ve klinik olarak daha önemli olan mikroanevrizmalar ve lokalize kapiller yapılardan(İç kan-Retina Bariyeri) ekstravaze olan eksüdatif sızıntılar nedeni ile oluşan fokal maküler ödem (fokal DMÖ) ve dış kan-retina bariyeri işlevinin de tabloya eşlik ettiği diffüz maküler ödem (diffüz DMÖ) terimleri daha çok kullanılmaya başlamıştır.<sup>70</sup> DMÖ'in patogenezi yıllardır araştırılmaktadır ve şimdiye kadar bu süreçten sorumlu olan anatomik yapılar ve patofizyolojik olayları şunlardır:

1. Perisit kaybı
2. Kan-retina bariyerinde bozulma
3. Kapiller membran kalınlaşması
4. Vazoaktif faktörler
5. Mikroglial aktivasyonlar
6. Retinal nörodejenerasyon

## 1. Perisit kaybı:

İlk kez Cogan ve arkadaşları tarafından Tripsine maruz kalmış insan retinasında gösterilmiş olan perisit kaybı, DRP'nin en erken ve özgül bulgularından biridir.<sup>71</sup> Perisitlerin yüzeyinde ileri glikozillenmiş son ürün reseptörleri bulunduğundan hiperglisemik ortamdan çok çabuk etkilenmektedir. Perisit kaybı ile kan-retina bariyerinin işlevi de bozulmaktadır. Bu patolojik süreç klinik olarak özellikle venöz dilatasyonlar ve boncuklanmalar ile sonuçlanmaktadır. Perisit kaybının mekanizması kesin olarak bilinmemekle beraber, aldoz redüktaz yolağı ve PDGF- $\beta$  ile PDGF- $\beta$  reseptörünün ilişkisinin bozulması suçlanmaktadır.<sup>71</sup>

## 2. Kan-Retina Bariyeri bozulması:

Retina ile sistemik dolaşım arasında, kan-beyin bariyerine benzer intrasellüler transportu kısıtlayıcı bir bariyer mevcut olduğu ilk kez 1913'te tavşan retinasında tripan mavisi kullanarak Schnaudigel tarafından gösterilmiştir.<sup>72</sup> Kan-retina bariyeri, retinal kapillerler arasında olan ve lipid ve proteinlerin sızmasını engelleyen ve seçici geçirgen olan sıkı bağlantılar (zonula okludens) ve bunları çevreleyen mikrogliyel hücrelerden ( astrosit ve müller hücreler) oluşan İç Kan-Retina Bariyer ( İç-KRB), ve RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantılardan oluşan Dış Kan-Retina Bariyeri (Dış KRB) olarak ikiye ayrılmaktadır. DRP sürecinde her iki bariyerin de hasar gördüğünü açıklayan birçok çalışma mevcuttur.<sup>73</sup> İç KRB'indeki endotel hücrelerinde diğer dokulardaki endotel hücrelerine göre daha az veziküler transport gerçekleştiği bildirilmiştir. Deneysel DRP modellerinde hem transselüler yolak, hem de zonula okludenslerin işlevini yitirmesi ile paraselüler yolak ile madde transportunun arttığı gösterilmiştir.<sup>74</sup> Kan-Retina bariyerinden sıvı geçişleri iki şekilde gerçekleşmektedir; birincisi retinadan RPE pompası yardımı koroidal dolaşıma aktif olarak, ikincisi ise iki yönlü olarak pasif şekilde sıvı geçişleri gerçekleşmektedir. İntraretinal sıvı birikimi bu bariyerin işlevi bozulması sonucunda oluşmaktadır. Zonula okludens ailesinden zonula okludens-1, zonula okludens-2 ve zonula okludens-3, iç kan-retian bariyerinde görev yapmaktadır. Bu proteinler esas

olarak oklüdin ve klaudinden oluşmaktadır.<sup>75</sup> Ayrıca mikroglial hücreler de bu proteinlerin sentezlenmesine katkıda bulunur, bundan dolayı DRP’de oluşan retinal nörodejenerasyonun sonucunda bu proteinlerin sentezindeki aksamaların DMÖ oluşmasında rol oynadığı düşünülmektedir. Kan retina bariyerini yakından etkileyen diğer iki faktör ise kronik hiperglisemide oluşan ileri glikozillenmiş son ürünün (AGE) artması ile artan VEGF ve azalan glial hücre kökenli nörotrofik faktördür (GDNF). Artan VEGF ile oklüdin ve ZO-1 fosforilasyonu .<sup>76</sup>

### **3. Kapiller Bazal Membran Kalınlaşması:**

Kapiller lümen daralmasına neden olan Kapiller Bazal Membran Kalınlaşması DRP’de oluşan bir başka patolojik olay olup sonucunda daralmış lümende eritrosit agregasyonu gerçekleşip trombozlere yol açmaktadır. . Nedeni tam olarak bilinmese de aldoz redüktaz yolağının, bazal membran bileşkelerinin, enzimatik ve ya non-enzimatik glikolizasyosyonundan sorumlu olduğu düşünülmektedir.<sup>71,77</sup>

### **4. Vazoaktif faktörler:**

DRP sürecinde perisit kaybı ve bazal membran kalınlaşması sonucunda endotel hücre bütünlüğü ve nitekim retinal dolaşım bozulmaktadır. Dolaşımı bozulmuş retinada iskemi gelişir ve bu iskemik alanlardan VEGF salgılanır, VEGF salgılanması ile neovaskülarizasyon (NV) başlar. Hipoksi sonucunda salgılanan ve anjiogenezis için en potent uyarıcıları içeren VEGFler ve Plazenta Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF) en bilinenleridir. Bunlar vasküler permeabiliteyi arttıran ve anjiogenezis uyarıcılarıdır. Ayrıca endotel hücrelerinde lökosit adezyonunu ve inflamasyonu artırır.<sup>78,79</sup> DMÖ patofizyolojisinde VEGFR-1 ve VEGFR-2 üzerinden sinyal kaskadlarını aktive eden VEGF-A’nın VEGF-165 izoformu sorumlu olduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla DMÖ’ün fizyopatolojisinde ve tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır.<sup>80</sup> VEGF’lerin ödem oluşmasında kullandıkları mekanizmalardan bazıları: Zonula okludens proteinleri olan oklüdin ve ZO-1 fosforilasyonu ve miktarının azalması, buna bağlı olarak hücre için protein kinaz C (PKC) yolağının aktivasyonu ve nitrik oksit yolağı sayılabilir. Bunlara ek

olarak DMÖ patogenezisinde rol oynayan diğer vazoaktif proteinler arasında: Karbonik anhidraz enzimi, Anjiyotensin II, Hepatosit büyüme faktörü, IL-6 Bazik fibroblast büyüme faktörü, Matriks metalloproteinaz 2 ve 9 enzimleri sayılabilir.<sup>57</sup>

## 5. Mikroglial Aktivasyon:

Diyabetik hastaların retinası üzerinde yapılan immünohistokimyasal incelemeler Müller hücrelerinde gliozis olduğunu göstermiştir, ayrıca ERG testlerinde de “b” dalgasında uzama olması DRP olan hastalarda mikroglial aktivasyon olduğunu kanıtlamaktadır.<sup>81</sup>

## 6. Retinal nörodejenerasyon:

DRP’de nöral hücre apoptozu ve kronik nörodejenerasyon süreci yaşandığı, hem hayvan modellerinde, hem insan retinasında birçok çalışmada gösterilmiştir. Oksidatif stres, glutamat eksitotoksisitesi ve nöronal inflamasyon, nörodejenerasyon sürecinin belirtisi olarak kabul edilmektedir.<sup>82</sup>

### 2.6.1. Klinik bulgular:

DRP’nin klinik bulguları detaylı bir fundus muayenesi ile belirlenebilir. Bu klinik bulguların ciddiyetini belirlemek tedavi yönetimi için önemlidir. DRP klinik bulguları şu şekilde özetlenebilir:

#### a. *Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati Klinik bulguları:*

1. Mikroanevrizma
2. Retinal hemorajiler
  - ✓ Yüzeysel hemorajiler
  - ✓ İntraretinal hemorajiler
  - ✓ Derin hemorajiler
3. Eksüdalar
  - ✓ Sert eksüdalar
  - ✓ Yumuşak eksüdalar ( cotton wool spots)
4. İntraretinal Mikrovasküler Anormallikler (IRMA)
5. Venöz Boncuklanmalar

**b. Proliferatif Diyabetik Retinopati Klinik bulguları:**

1. NVD (Optik Disk Neovaskülarizasyonu)
2. NVE (Optik Disk Dışındaki Retinal Neovaskülarizasyon)
3. Preretinal / Vitreus içi hemorajiler
4. Fibrovasküler bandlar
5. Traksiyonel retina dekolmanları
6. Neovasküler Glokom

**1. Mikroanevrizma:**

Mikroanevrizmalar, yaklaşık 100µ altında kümeler halinde ve ya tek tek olan perisitlerin bulunmadığı kapiller duvarda lokalize genişlemeler veya kapiller halkanın iki kolunun füzyonundan oluşan yapılar olarak izlenir. DRP'nin en erken funduskopik bulgusu olan mikroanevrizmalar, sıklıkla kapiller nonperfüze alanları ile ilişkili olup genellikle iç nükleer tabakada yer alırlar. Mikroanevrizmaların oluşmasında endotel hücre ve perisit kaybı, endotel hücreler üzerinde proliferatif ve non-proliferatif faktörlerin dengesinin bozulması, kapiller duvardaki mekanik zayıflık ve lümen içindeki basınç artışı suçlanmaktadır. En iyi FFA ile değerlendirilen mikroanevrizmalar, FFA'nın özellikle arterovenöz fazından başlayıp geç faza kadar devam eden hiperflöresans görüntü verirler.<sup>67</sup>

**2. Retinal Hemorajiler:**

DRP'de retinal kanamalar yerleşim yerine göre farklı izlenebilir, retinanın sinir lifi tabakasında olan kanamalar sinir lifi tabakasının anatomik özelliğine bağlı daha çok geniş çaplı ve alev şeklide sınırları belirsiz görünürken, daha derinde olan kanamalar daha çok koyu, küçük ve sınırları belirgin olarak izlenirler. Derin yerleşimli olan kanamaların sayısı arttıkça retinada iskemi olma ihtimali artar. FFA'da koroid flöresansı engellemesi nedeni ile hipoflöresans görünmektedir.<sup>67,83</sup>

**3. Eksüdalar:**

Sert eksüdalar, dış pleksiform tabakadaki lipoprotein ve lipid içeren makrofajlardan oluşan kronik lokalize retinal ödemi işaret eder. Hiperlipidemi varlığı eksüdaların artmasına sebebiyet verir. Cotton wool spots veya yumuşak eksüdalar daha çok sinir lifi tabasındaki nöronal debris birikintileridir. FFA'da koroidal flöresansı bloke ettiği için eksüdalar hipoflöresans görünür.<sup>15,67</sup>

#### **4. İntraretinal Mikrovasküler Anormallikler:**

İntraretinal mikrovasküler anormallikler(IRMA), genellikle kapiller yatağın bypass edildiği kapiller hipoperfüzyon alanlarının yanında oluşan arterioller ile venüller arasındaki arteriovenöz şantlardır. FFA'da sızıntı olmaksızın hiperflöresans görünen rijid damarlar şeklinde görünürler.<sup>83</sup>

PDR gelişimi için retinanın 1/4 kadrından daha fazla non-perfüze alan olması gerekmektedir. İskemik makülopati, DRP'de görme azlığının bir başka nedeni olup iskeminin devam etmesi halinde özellikle VEGF-A'nın artması ile ekstraretinal neovaskülarizasyon ve PDR gelişimi kaçınılmaz olmaktadır.<sup>57</sup>

DRP için risk faktörü sayılan durumlar DMÖ için de geçerlidir bunların içinde:

1. Kan Glikoz Seviyesi: yapılan çalışmalar sonucunda kan glikoz seviyesinin yüksek seyretmesi (HbA1c), DMÖ oranını anlamlı olarak arttırdığı gösterilmiştir. "Wisconsin Diyabetik Retinopati Epidemiyoloji Çalışmasına" göre tip 2 diyabet hastalığı süresi 15 yıldan uzun ve düşük HbA1c düzeyi(6,8-9,7) olanlarda DMÖ oranı %18.1 iken yüksek HbA1c seviyesi (13.2-19.2) olanlarda bu oran %36.5'a kadar artmaktadır.<sup>38</sup>
2. Diyabet Süresi: WESDR çalışmasına göre 5 yıldan daha kısa diyabeti olanlarda DMÖ %3 görülürken, 20 yıldan daha uzun diyabet süresi olanlar bu oran %30'lara kadar artmaktadır.<sup>67</sup>
3. Diğer risk faktörleri arasında Hiperlipidemi, Hamilelik, Renal hastalık, oküler faktörler (katarakt cerrahisi, panretinal fotokoagülasyon) Hastanın makülasında sert eksüdalar bulunması ve lazer fotokoagülasyon tedavisinin yapılmamış olması, katarakt cerrahisi sonrası gelişen maküler ödem için predispozan faktörler olarak düşünülmektedir. Dowler ve Jaffe yaptığı

çalışmada "fakoemülsifikasyon+intraoküler lens implantasyonu" sonrası diyabetik hastalarda %32-40 arasında maküler ödemi geliştiğini bildirmişleridir ve bunların yaklaşık %65'i 6 ay içerisinde spontan düzelme göstermişlerdir.<sup>84</sup>

### **2.6.2. Diyabetik Maküler Ödemin Tanı ve Tedavisi:**

DRP ve/veya DMÖ tanısı esas olarak yüksek magnifikasyona sahip streoptik lensler ile yapılan fundus muayene ile konulur. Tanı ve tedavi yönetimi için çok değerli detaylar verebilen OCT, FFA ve son dönemlerde OCT anjiografi bu konuda yardımcı tanı yöntemleridir.<sup>85</sup>

### **Diyabetik Maküler Ödemin Tedavisi:**

DMÖ için kullanılan tedavi yöntemleri genel olarak 3 grup şeklinde özetlenebilir bunlar:

#### **1. Lazer Tedavisi**

- Fokal Lazer: Fokal ödemde Argon veya Diod 532 lazer kullanılabilir.
- Grid Lazer : Diffüz ödemde:
  - ✓ Argon veya Diod 532 lazer
  - ✓ PASCAL lazer
  - ✓ Mikropulse Lazer

#### **2. Medikal Tedavi**

- Steroidler
- Anti-VEGF'ler

#### **3. Cerrahi Tedavi**

İleri diyabet göz hastalıkları döneminde lazer ve medikal tedaviye rağmen sebat eden vitreus içi hemorajileri ve traksiyonel retina dekolmanına neden olabilecek ciddi fibrovasküler bandlar oluşabilir. Bu durumda özellikle neovasküler glokomun gelişimini engellemek ve DRP'yı kontrol altına



alabilmek için pars plana vitrektomi gibi cerrahi yöntemlere gerek duyulmaktadır.<sup>85</sup>

## **1. Grid/Fokal Lazer Fotokoagülasyon tedavisi:**

DMÖ tedavisi için, Anti-VEGF'lerin tedaviye girmesi ile Fokal ve/veya Grid lazer fotokolagülasyon tedavisinin popülerliğini kaybetmiş olsa da bazı durumlarda hala etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Bu tedavideki asıl amaç Grid lazer ile retinal fotoreseptör hücrelerini tahrip ederek oksijen ihtiyaçlarını azaltmak ve koryokapilleristen difüzyon yolu ile iç retina tabakalarına ulaşan oksijen miktarını arttırmaktır. Fokal lazer ile ise mikroanevrizmaların kapatılması hedeflenmektedir.<sup>85,86</sup>

DMÖ'de argon lazer tedavisinin sonuçlarını değerlendiren en önemli çalışma retrospektif, randomize ve çok merkezli olan ETDRS çalışmasıdır. Bu çalışmada DMÖ ile beraber olan hafif ve orta şiddetli NPDR olgunların 2 yıllık takiplerinde tedavi grubunda görme keskinliğinde %16 artış, %77 sabit kalma ve %7 azalma görülürken, tedavi edilmeyen grupta bu oranla sırasıyla %11, %73 ve %16 olarak bildirilmiştir. Klinik olarak anlamlı maküler ödem saptanan 350 gözde 1 yıl takip sonrası hemen lazer uygulanan gözlerde ödem mevcudiyeti bu hastaların %35'inde devam ederken lazer tedavisi ertelenerek yapılan grupta ödem mevcudiyeti %65 hastada gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlara dayanarak lazer fotokoagülasyon tedavisinin makülayı tutan ödem olgularında anlamlı olarak etkili olduğu bulunmuş ve uygulanması önerilmiştir.<sup>87</sup> Lazer tedavisinin görme alanı değişikliği, RPE tabakasında atrofi, subretinal fibrozis ve buna bağlı koroidal neovasküler membran gelişmesi gibi potansiyel komplikasyonların olması nedeni ile yeni tedaviler arayışına girilmiştir.<sup>88</sup>

## **2. Medikal Tedavi:**

### **2.1.Kortikosteroidler:**

Kortikosteroidlerin hem antiinflamatuvar hem de antianjiyojenik etkileri olduğu eskiden beri bilinmektedir. Kortikosteroidlerin bu etkilerinden oküler hastalıkların tedavisi için 1950 yıllarından beri faydalanılmaktadır. DMÖ tedavisi

için topikal kullanımının retinaya kadar geçişi çok yetersiz olduğu için intravitreal enjeksiyonlar ve uzun salımlı implantlar kullanılmaktadır.<sup>89</sup> Kortikosteroidlerin etki mekanizmalarına baktığımızda fosfolipaz A2 enzimini inhibe ederek membran lipidlerinden araşidonik asid salınımı inhibe ederler dolayısıyla prostoglandinlerin ve lökotrienlerin üretimini inhibe etmiş olurlar. Bu etkilere ek olarak VEGF salınımı da baskıladıklarını açıklayan çalışmalar mevcuttur.<sup>90</sup>

DMÖ'de kullanılan intravitreal steroidlerin etkinliği ve güvenirliliğini konu alan önemli çalışmalar "Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net)" grubuna aittir. 693 hastanın 840 gözünün dâhil edildiği ilk randomize, kontrollü çalışmada, fokal/grid lazer fotokoagulasyon, 1 mg İVTA ve 4 mg İVTA şeklinde hastalar tedavi edilmiş ve tedavi sonuçları 2.yılın sonunda değerlendirilmiştir. Görme keskinliği lazer fotokoagulasyon grubunda İVTA ile tedavi edilmiş diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Steroide bağlı katarakt gelişimi olduğu için, İVTA grubu ile karşılaştırıldığında, lazer grubunda görme keskinliği göreceli olarak yüksek bulunmuştur. Bu hastalar katarakt operasyonundan sonra tekrar İVTA ile tedavi edilmiştir<sup>(91)</sup>. 2.yılın sonunda görme keskinliğindeki harf kazanımı lazer grubunda +2 harf, 1mg İVTA grubunda +1 harf ve 4mg İVTA grubunda -1 harf olarak bulunduktan sonra lazer fotokoagulasyonun İVTA'ya göre görme keskinliği üzerindeki üstünlüğü kabul görülmüştür.<sup>91</sup>

Bu olumlu görme keskinliği değişimi santral maküla kalınlığı ile kolerasyon göstermiştir, lazer fotokoagulasyon tedavisi İVTA grubuna göre maküla kalınlığında anlamlı olarak daha fazla azalma sağlamıştı (sırasıyla 139µm, 68µm ve 77µm). Yan etki olarak takip süresince her 3 gruptaki hastalarda sırasıyla %13,%23 ve %51 katarakt gelişmiş ve bu hastalara cerrahisi uygulanmış. Başlangıca göre, göz içi basıncında 10mmHg veya daha fazla artış gösteren hasta oranına baktığımızda, sırasıyla lazer grubunda %4, 1mg İVTA grubunda %16 ve 4mg İVTA grubunda %33 olarak saptanmıştır.<sup>92</sup>

DRCR.net tarafından yapılan ve 691 hastanın 854 gözünün dâhil edildiği başka bir çalışmada, hastalar 4 gruba ayrılmıştır. 1)Fokal/grid lazer tedavisi grubu, 2)0,5mg intravitreal ranibizumab ve ertelenmiş lazer tedavisi grubu, 3)0,5mg

intravitreal ranibizumab(İVR) ve hemen lazer tedavisi grubu, 4)4mg İVTA grubu. Bu çalışmanın sonuçlarına göre görme keskinliği her iki İVR grubunda +9 harf, tek başına lazer uygulanan grupta +3 harf olmak üzere anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.<sup>93</sup>

Sonuç olarak bu iki çalışmadan elden edilen bilgilere göre İVTA monoterapisinin lazer fotokoagulasyon tedavisinden üstün olmadığı ancak İVTA ve lazer tedavisi kombinasyonu tek başına lazer fotokoagulasyon tedavisinden daha iyi sonuçlar verebileceği kanaatine varılmıştır.<sup>92,93</sup>

Uzun salınlı intraoküler steroid olarak fluosinolon asetonid (Retisert, Bausch & Lomb, Rochester NY ve İlluvien, Alimera, Science, Alpharetta, GA) ve deksametazon (Ozurdex, Allergan, Irvine, CA, USA) DMÖ’de kullanılan ajanlardır. Etki süresi yaklaşık 30 ay olan Retisert ilk kez klinik kullanımda 0,59mg dozunda intravitreal olarak kullanılmıştır. Bir başka fluosinolon asetonid implantı olan İlluvien yaklaşık bir yıl etki süresine sahip 0,2µg/gün ve 0,5µg/gün dozlarda mevcuttur. Klinik kullanımı glokom ve katarakt gelişimi nedeni ile sınırlı kaldığı fluosinolon asetonid implantları ile yapılan çalışmaların sonuçlarına baktığımızda uzun dönemde tedavi grubunda kontrol grubuna göre görme keskinliği anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.<sup>94</sup>

DMÖ tedavisi için deksametazon etkinliğini araştıran çalışmalara baktığımız zaman önemli çalışmalardan biri, 2014 yılında 1048 gözün çalışmaya alındığı *Boyer ve ark.* tarafından yapılan randomize ve kontrollü çalışmaydı. Bu çalışmada 0,7mg ve 0,35mg dozlarda implantlar ile *sham* grubu kıyaslanmıştır. 3. yıl sonuçları ise görme keskinliğinde 15 harf ve üzerinde kazanç sağlanan hasta oranı ile santral maküla kalınlığındaki azalma olan hasta oranları, *sham* grubu ile karşılaştırıldığında tedavi grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada %59 oranında hastalara katarakt cerrahisi uygulanmıştır.<sup>95</sup>

Yapılan çalışmalar sonucunda DMÖ tedavisinde monoterapi olarak uygulanan intravitreal steroidlerin Anti-VEGF ajanlara üstünlüğü gösterilmemiştir, âmâ fokal/grid lazer fotokoagulasyon tedavisine üstünlüğü hala tartışma konusudur. Ancak psödofovistik gözler olmak üzere dirençli ve kistoid dejenerasyon ile birliktelik gösteren DMÖ olgularında kombinasyon tedavisi olarak düşünülebilir. Aylık

uygulanan anti-VEGF ajanlara göre daha az sıklıkla uygulama ihtiyacı oluşmasına rağmen katarakt ve glokom gelişimi gibi yan etkileri sebebiyle sıkı takip gereksinimi duyulmaktadır.<sup>86</sup>

## 2.2. İntravitreal Anti-VEGF ajanlar

DMÖ patogenezinde VEGFlerin rolü birçok çalışma sonucunda kanıtlanmıştır, dolayısıyla DMÖ tedavisinde, Anti-VEGF ajanlar vazgeçilmez seçeneklerden biri haline gelmiştir. DMÖ tedavisinde 4 farklı anti-VEGF klinik kullanıma girmiştir. Bunlardan, bir RNA aptameri olan Pegaptanib sodyum (Mancugen, Eyetech Pharmaceuticals New York, NY) VEGF-165 izoformuna seçici olarak etki gösterir. 2013 yılında Ford JA ve ark'nın, 172 ve 360 gözün dâhil edildiği iki çalışmanın sonuçlarını incelediği bir meta-analiz çalışma sonucunda, görme keskinliğinde 15 harf ve daha fazla kazanım nedeni ile, intravitreal Pegaptanib sodyum tedavisinin daha etkili olduğu bulunmuştur.<sup>96</sup>

Piyasada Avastain (Avastin, South San Francisco, CA), olarak bilinen bevacizumab tüm VEGF izoformlarını inhibe eder. Bevacizumabın etkinliği ve güvenilirliğini lazer fotokoagülasyon tedavisi ile karşılaştıran en önemli çalışmalardan biri 2010 yılında yapılan "*Bevacizumab or Laser Therapy (BOLT)*" çalışmasıdır. 2 yıllık takip sonuçlarına göre BOLT çalışmasında Lazer tedavisinin anatomik düzelmeye etkinliği daha yüksek olmasına rağmen bevacizumab fonksiyonel olarak daha etkili bulunmuştur.<sup>97</sup> 2012 yılında yapılmış başka bir çalışmada 150 göz değerlendirilmiş bu çalışmada 50 göze 1,25mg İVB, 50 göze 1,25mgİVB ve 2mg İVTA ve son 50 göze lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulanmış. 2 yıl sonraki sonuçlarına bakıldığında görme keskinliği bevacizumab grubunda diğer iki gruba göre ve İVB+İVTA alan grupta sadece lazer tedavisi alan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.<sup>98</sup>

DMÖ tedavisinde FDA onaylı ve etkinliği ile güvenilirliği en yüksek olarak kanıtlanmış iki anti-VEGF ajan bulunmaktadır. Bunlardan biri Ranibizumabdır (Lucentis<sup>R</sup>, Genentech, South San Francisco, California, USA).

## Ranibizumab

Ranibizumab anti-vasküler endotelial büyüme faktörünün (Anti-VEGF) antikorlarının antijen bağlayıcı (Fab) bölümünden oluşmaktadır ve VEGF-A'nın biyolojik olarak aktif izoformlarını inhibe ederek etki gösterir. DMÖ tedavisinde Ranibizumab etkinliği ilk kez 2006 yılında Chun tarafından incelenmiştir. Çalışmaya 10 hastanın 10 gözü dâhil edilmiş ve 0,3mg ve 0,5mg intravitreal Ranibizumab uygulanmış. Bu hastaların 3.ay sonuçlarında görme keskinliği %40 hastada 15 harf, %50 hastada 10 harf %80 hastada ise 1 harften daha fazla artış görüldü ve santarıl maküla kalınlığı anlamlı olarak azalma görüldü. Bu çalışmanın zayıf yanlarından hasta sayısının az olması idi.<sup>99</sup> Bu alanda yapılmış birçok çalışma mevcuttur bunlardan "Diyabetik Maküler Ödem için Ranibizumab (READ-1/READ-2)" randomize kontrollü bir çalışma idi. READ-1 çalışmasında hastalara 0,5mg ranibizumab tedavisi verilmiş ve 7.ay sonuçlarına bakılmış görme keskinliğinde artış ve maküla kalınlığında azalış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. READ-2 çalışmasında hastalar 3 gruba ayrılmış; ranibizumab tedavisi alan grup, lazer fotokoagülasyon tedavisi alan grup ve lazer ile ranibizumab kombinasyon tedavisi alan grup. 6.ay sonuçlarına göre tek başına ranibizumab alan grupta görme keskinliğindeki artış ve maküla kalınlığındaki azalma diğer iki gruba göre anlamlı olarak fazla bulundu. Bu çalışmanın sonucunda lazer tedavisinin görme keskinliği üzerinde bir fayda olmamasına rağmen maküler ödemi azaltmaya yardımcı olabileceği düşüncesine varıldı.<sup>100</sup> Bu konuda yapılan diğer çalışmalar faz-2 olarak iki önemli çalışma mevcuttur. Bunlardan 151 gözün çalışmaya alındığı RESOLVE çalışmasında 0,3mg ranibizumab verilmiş hastalarda ++11,8 harf kazanımı elde edilmişken, 0,5mg ranibizumab verilmiş hastalarda +8,8 harf *sham* grubunda ise -1,4 harf kazanımı elde edildi.<sup>101</sup> Bir diğer faz-2 çalışması olan RESTORE çalışmasında DMÖ tanısı alan 345 hastanın bir grubuna 0,5mg ranibizumab, aynı dozda ranibizumab ve fokal/grid lazer ve tek başına lazer tedavisi sonuçları karşılaştırıldı. Ranibizumab tedavisi ilk 3 ayda ayda bir enjeksiyon daha sonra gerekli görüldüğünde tedavisi uygulanmıştı. 12. ve 24. ay sonuçlarına

bakıldığında tek başına ranibizumab uygulanmış ve lazer ile kombine edilmiş grupta görme keskinliğindeki artış anlamlı olarak daha yüksek bulundu.<sup>102</sup>

Faz-3 olarak randomize, çift kör ve çok merkezli iki klinik çalışma mevcuttur, 377 hastanın dâhil edildiği RİSE çalışmasında 0.3mg, 0.5mg Ranibizumab ile kontrol grubunun karşılaştırılması amaçlanmıştır. 24 aylık sonuçlarına baktığımızda 0.3mg grubunda 12,5 harf kazanımı elde edilirken 0.5mg grubunda 11,9 harf, kontrol grubunda olan hastalarda 2,6 harf kazanımı elde edilmiştir. Santral maküler kalınlıkta azalma ise yine sıra ile 250,6, 253,1 ve 133,6 mikron incelme görüldü. RİDE çalışmasının dizaynı da RİSE çalışmasına benzer idi bu çalışmadaki hasta sayısı ise 388 hasta idi. RİDE çalışmasının 24 aylık sonuçları RİSE çalışması benzerlik gösterdi, ancak RİSE çalışmasında 0.3mg doz daha etkili bulunmuşken RİDE çalışmasında 0.5mg daha etkili bulundu.<sup>103</sup>

Diyabetik maküler ödem tedavisi üzerinde ranibizumabın etkinliği ve güvenilirliğini değerlendiren bu çalışmaların sonuçlarına bakılacak olursa tek başına 0.3mg ve ya 0.5mg ranibizumab, intravitreal steroidler ve tek başına fokal/grid lazer tedavisine göre anlamlı olarak görme keskinliğinde artış ve OKT' da maküla ödeminde anlamlı olarak azaltma sağlamaktadır. Bu çalışmaların ortaya çıkması bir bakıma diyabetik maküler ödem tedavisinde klasik bilgi olarak kabul görülen ve ETDRS sonucunda ortaya konulmuş fokal ve/veya grid lazer tedavisinin altın standart tedavisi olarak kabul görülmekten çıktığı anlamına gelmektedir.<sup>100, 101, 102,</sup>  
103

Bu tedavi rejimlerinin handikaplarından, aylık enjeksiyon ihtiyacı olması ve buna bağlı olarak ortaya çıkan mali ve tıbbi risklerdir ki bu da ayrı bir tartışma konusudur. Ranibizumab ile FDA onaylı ikinci anti-VEGF Aflibercepttir (Eylea®, Regeneron, Tarrytown, NY, United States).

## Aflibercept

115K daltonluk insan IgG1'inin Fc kısmı ile birleştirilmiş insan vasküler endotelial büyüme faktörü reseptör 1 ve 2'nin ekstraselüler domainlerinin parçalarından oluşan bir rekombinant füzyon proteindir. Aflibercept, sahip olduğu 3 boyutlu yapısı nedeni ile VEGF-A'nın tüm izoformlarına kendi doğal reseptörlerinden çok yüksek bir afinite ile bağlanıp VEGF'leri etkisiz hale getirir, ayrıca ranibizumab ve bevacizumaba göre VEGF'a afinitesi 100 kat daha fazladır.<sup>104</sup> Tüm VEGF ailesinin yansira vasküler permibilete üzerinde çok önemli rol oynayan plasental büyüme factor (PGF) 1 ve 2nin de reseptörlerine bağlanıp bu faktörü de etkisizleştirir.<sup>105</sup> Afliberceptin etkinliği ve güvenilirliğini değerlendiren şimdiye kadar yapılmış en önemli çalışmalara bakacak olursak faz-2 çalışması olarak DA-VİNCİ çalışması kayda değer bir çalışmadır. Bu çalışmada 5 grup şeklinde 221 gözün tedavi sonuçları kıyaslandı, bu gruplar şu şekildedir;

- Ayda bir 0.5 mgr eylea uygulanması,
- Ayda bir 2 mgr eylea uygulanması,
- 3 ay boyunca aylık ve 2 ay ara ile idame tedavisi 2 mgr eylea uygulanması,
- 3 ay boyunca aylık daha sonra(gerektikçe) PRNolarak 2 mgr lık eylea uygulanması,
- Fotokoagülasyon tedavisi (16. Haftada).

24.haftanın sonuçlarında aflibercept almış her 4 grubun ortalama harf kazanımı +10 harf iken(en fazla 2mg grubunda +11,4) lazer grubunda harf kazanımı +2,5 harf idi. 52.hafta sonuçlarında yine aflibercept almış grupların ortalama harf kazanımı +11.45 iken lazer grubunda bu harf kazanımı -1,3 harf olarak elde edildi. OKT' da santral maküla kalınlığındaki incelme aflibercept grubunda 127-194mikron arasında değişirken, lazer grubunda bu incelme 67.9mikron olarak elde edildi.<sup>106</sup>

Faz-3 randomize, çift-kor klinik çalışması olarak iki önemli çalışma mevcuttur. Bunlar VİSTA (466 göz) ve VİVİD (406 göz) çalışmalarıdır. Bu iki çalışma dizaynı benzerdi. VİSTA çalışması Amerika birleşik devletlerinde yapılırken, VİVİD çalışması, Avustralya, Avrupa ve Japonya'da yapıldı. Aylık 2mg dozunda aflibercept 5 yükleme dozundan sonra her 2 ayda bir 2mg ve kontrol/*sham* enjeksiyonu sonuçları kıyaslandı. 1.yılsonunda görme keskinliğindeki ortalama artış başlangıca göre sırasıyla +12,5, +11,2 ve 0,2 harf kazanımı olarak elde edildi.<sup>107</sup>

Bir başka çalışma DRCR.net tarafından her üç anti-VEGF'in sonuçlarının karşılaştırıldığı Protokol-T çalışmasıdır. Bu çalışmanın sonucunda başlangıç görme keskinliği 20/40 ve ya daha iyi olan DMÖ olan hastalarda bu üç ajanın fonksiyonel etkinliği arasında anlamlı bir farkı olmadığı, ancak başlangıç görme keskinliği 20/50 ve ya daha kötü olan hastalarda, aflibercept tedavisi alan grupta görme keskinliğinde elde edilmiş ortalama harf kazanımı daha yüksek olarak bulundu.<sup>108</sup>

Bu iki ajanın etkinliğini karşılaştıran tek çalışma 2014-2015 yılında Shimizu N. ve ark. tarafından yapılmış, bu çalışmada EİDGK ve OKT'da santral maküler kalınlığı değerlendirilmiştir. İVR grubunda 49 göz, İVA grubunda ise 46 göz çalışmaya alınmıştır. Başlangıçta, 1.ay, 3.ay ve 6.ayda hastalar değerlendirilmiştir. EİDGK, İVR grubunda 1.ay ve 3.ayda iyi olduğu saptanmıştır. İVA grubunda ise EİDGK'nin daha iyi olması 6.aya kadar devam ettiği gözlenmiştir. Santral maküla kalınlığında incelmanın farkı, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmanın 2.yıl sonuçlarına bakıldığında ise, başlangıçta daha kötü görme keskinliği olan hastaların İVA tedavisinden daha çok fayda gördükleri ve daha fazla harf kazanımı elde edildiği saptanmıştır.<sup>109</sup>



### 3. MATERYAL VE METOD

Bu retrospektif çalışma Eylül 2017 ile Haziran 2018 tarihleri arasında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi (MKÜTF), Göz Hastalıkları Anabilim Dal'ında yapıldı. Diyabetik Maküler Ödem (DMÖ) tanısı ETDRS kriterlerine göre konuldu. DMÖ için 3 doz yükleme dozundan sonra "*pro re nate (PNR)*" rejimi ile İntravitreal Ranibizumab (İVR), veya İntravitreal Aflibercept (İVA) tedavisi uygulanmış 100 hastanın 100 gözüne ait veriler retrospektif olarak incelemeye alındı.

Çalışmaya, daha önce DMÖ için her hangi bir tedavi almamış, oküler cerrahi geçirmemiş, oküler hastalık veya travma öyküsü olmayan ve en az 9 ay takip edilmiş hastalar dâhil edilmiştir. Maküler ödeme neden olabilecek; vitromaküler traksiyon, epiretinal membran, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, retinal ven tıkanıklıkları, posterior üveitler gibi retinal patolojiler, glokom, travma, takip süresi boyunca oküler cerrahi geçiren hastalar ve maküler ödeme sebebiyet veren sistemik hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların demografik bilgileri içinde; yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, diğer göz patolojileri ve cerrahisi, lazer fotokoagülasyon tedavisinin öyküsü, diyabetin süresi ve tipi ve HbA1c düzeyleri detaylı olarak sorgulanmıştır. Hastaların tüm vizitlerinde En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinlikleri (EİDGK) Snellen Eşeli ile bakılmış, Göz İçi Basınçları (GİB) full otomatik Tonometre (Canon- TX-20P) cihazı ile ölçüldü ardından indirek biomikroskop yardımı ile detaylı ön segment muayenesi yapıldı. %1lik Siklopentolat Hidroklorür ( Sikloplejin, Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş) veya Tropikamid % 0.5 (Tropamid, Bilim İlaç San. ve Tic. A.Ş.) damlatılıp 30 dakika sonra fundoskopik muayene +90 D nonkontakt lens ile yapıldı. DMÖ tanısı ETDRS kriterlerine göre fundoskopik muayene ve Cirrius HD OKT (Carl Zeiss Meditec, Inc. CA) cihazı yardımı ile

konulduktan sonra retinal iskeminin olup olmadığını tespit etmek için Fundus Flöresien Anjiyografi (FFA) çekilip veriler kaydedildi. Santral Maküla Kalınlığını (SMK) ölçmek için tüm vizitlerde aynı OKT [Cirrus HD,(Carl Zeiss Meditec, Inc.,CA)] cihazı kullanıldı. Tedavi öncesi DRP şiddeti Tablo2’de belirtilen ETDRS kriterlerine göre; hafif NPDR, orta şiddetli NPDR, şiddetli NPDR ve PDR olarak sınıflandırıldı. İntravitreal enjeksiyon için hastalardan, bilgilendirilmiş onam formu alındı, ameliyathanede ve steril şartlar altında, saha temizliği %5lik povidon-iodin ile yapıldıktan sonra %0,5lik Proparacain HC1 ( Alcaine, Alcon Laboratuvarları Tic. A.Ş.) ile lokal anestezi sağlandı, 30gauge iğne ucu ile üst veya alt temporal bölgesinden limbusun 4mm gerisinden Ranibizumab (0,5mgr) veya Aflibercept (2mgr) tedavilerinden biri uygulandı. Tüm hastaların kontrolleri enjeksiyon sonrası 1.günde indirek oftalmoskop ile ön segment ve nonkontakt lens ile fundus muayenesi ile yapıldı ve göz içi basınçlarına bakıldı. Birinci, üçüncü ve altıncı ay kontrollerinde EİDGK, göz içi basıncı, funduskopik muayenesi yapıldıktan sonra OKT cihazı ile SMK değerleri ölçüldü ve veriler kaydedildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmamızda veriler % 95 güvenle, SPSS 21 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) paket programı kullanılarak analiz edildi. Sürekli değişkenler için merkezi yayılım ölçülerinden ortalama - standart sapma kullanıldı. Sürekli değişkenler için normallik testlerinden Shapiro Wilk testi kullanılarak parametrik testlerin yapılmasına karar verildi. Veri setindeki değerler Box-plot grafiği ile incelendikten sonra aşırı değerler analizden çıkarılmıştır. Parametrik testlerden Student-t testleri kullanıldı. Non-parametrik testlerden Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testleri kullanıldı. Çalışmada belirtilen demografik özellikler için tanımlayıcı istatistikler kullanıldı.

Çalışmamıza dâhil ettiğimiz hastaların demografik özelliklerine baktığımızda, toplam yaş ortalaması (yıl)  $58,94 \pm 7,63$  olarak elde edildi. Ranibizumab grubu için yaş ortalaması  $58,78 \pm 7,46$ , Aflibercept grubu için yaş ortalaması ise  $59,10 \pm 7,87$  idi. Diyabetes mellitus süresi yıl olarak ortalama  $13,47 \pm 4,67$  yıl idi. İki grubu kıyasladığımızda ise Ranibizumab grubu için  $13,46 \pm 4,10$ , Aflibercept grubu için ise  $13,48 \pm 5,23$  yıl idi. Bütün hastaların enjeksiyon öncesi HbA1c düzeylerine bakıldı. Ortalama HbA1c düzeyi  $8,99 \pm 1,81$  olarak elde edilirken, Ranibizumab grubundaki HbA1c düzeyi ortalaması  $8,97 \pm 1,83$ , Aflibercept grubundaki HbA1c düzeyi ortalaması  $9,01 \pm 1,81$  olarak elde edildi (Tablo1). Cinsiyet dağılımına baktığımızda ise toplam 100 hastanın 54'ü (%54) kadın, 46'sı (%46) erkekti. Gruplar arasında cinsiyeti kıyasladığımızda ise Ranibizumab grubundaki 54 hastanın 23'ü (%23) kadın, 27'si (%27) erkekti. Aflibercept grubundaki 46 hastanın 31'i (%31) kadın, 19'u (%19) erkekti (Tablo2).

Demografik özelliklerden yaş ortalaması ve özellikle tedavi sürecini etkileyen diyabetes mellitus süresi ve HbA1c düzeyi açısından iki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi (Tablo1+2) ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 1:** Demografik özellikler

| Parametreler | Ranibizumab |          | Aflibercept |           | Total / p                |
|--------------|-------------|----------|-------------|-----------|--------------------------|
|              | Mean±SD     | Min- max | Mean±SD     | Min-max   |                          |
| Yaş          | 58,78±7,46  | 39–79    | 59,10±7,87  | 39,00–71  | 58.94±7.66/<br>p(0.835)  |
| Süre         | 13,46±4,10  | 5–21     | 13,48±5,23  | 5,00–30   | 13.47±4.67 /<br>P(0.983) |
| HbAA1c       | 8,97±1,83   | 5,8–12,7 | 9,01±1,81   | 5,60–12,9 | 8.99±1.81 /<br>P(0.926)  |

**Tablo 2:** Cinsiyet dağılımı

|          |       |       | İlac grup   |             | Total | p     |
|----------|-------|-------|-------------|-------------|-------|-------|
|          |       |       | Ranibizumab | Aflibercept |       |       |
| Cinsiyet | Kadın | Sayı  | 23          | 31          | 54    | 0,108 |
|          |       | Yüzde | %46         | %62         | %54   |       |
|          | Erkek | Sayı  | 27          | 19          | 46    |       |
|          |       | Yüzde | %54         | %38         | %46   |       |
| Total    |       | Sayı  | 50          | 50          | 100   |       |
|          |       | Yüzde | %100        | %100        | %100  |       |

DRP şiddetine göre baktığımızda, çalışmaya dâhil edilen 100 hastanın 16'sı (%16) hafif NPDR, 26'sı (%26) orta NPDR, 33'ü (%33) ciddi NPDR, 25'i (%25) ise PDR olduğu tespit edildi. Grupların içindeki dağılıma baktığımızda ise hafif NPDR olan 16 hastadan 7 hastaya Ranibizumab, 9 hastaya ise Aflibercept uygulandı. Orta NPDR grubundaki 26 hastadan 12 hastaya Ranibizumab, 14 hastaya ise Aflibercept uygulandı. Ciddi NPDR grubundaki 33 hastadan 18 hastaya Ranibizumab, 15 hastaya ise Aflibercept ve PDR grubundaki 25 hastanın 13'üne Ranibizumab, 12'sine ise Aflibercept uygulandı (Tablo3).

**Tablo 3:** DRP şiddetine göre grupların dağılımı

| DRP şiddeti |      | Gruplar     |             |       |      |
|-------------|------|-------------|-------------|-------|------|
|             |      | Ranibizumab | Aflibercept | Total |      |
| HAFİF NPDR  | Sayı | 7           | 9           | 16    |      |
|             | %    | %14         | %18         | %16   |      |
| ORTA NPDR   | Sayı | 12          | 14          | 26    |      |
|             | %    | %24         | %28         | %26   |      |
| CİDDİ NPDR  | Sayı | 18          | 15          | 33    |      |
|             | %    | %36         | %30         | %33   |      |
| PDR         | Sayı | 13          | 12          | 25    |      |
|             | %    | %26         | %24         | %25   |      |
| Total       |      | Sayı        | 50          | 50    | 100  |
|             |      | %           | %100        | %100  | %100 |

Çalışmaya dâhil edilen hastaları maküler ödem tipine göre sınıflandırdığımızda ise 100 hastadan 26 (%26) hastada kistoid maküler ödem, 41 (%41) hastada fokal maküler ödem ve 33(%33) hastada ise diffüz maküler ödem saptandı. Kistoid maküler ödemi olan 26 hastanın 11'ine Ranibizumab, 15'ine Aflibercept uygulandı. Fokal ödemi olan 41 hastanın 20'sine Ranibizumab, 21'ine ise Aflibercept uygulandı. Diffüz ödemi olan 33 hastadan 19 hastaya Ranibizumab, 14 hastaya ise Aflibercept uygulandı (Tablo4).

**Tablo 4:** Ödem tipine göre grupların dağılımı

|          |         |      | Grup        |             | Total |
|----------|---------|------|-------------|-------------|-------|
|          |         |      | Ranibizumab | Aflibercept |       |
| ÖDEMTİPİ | KİSTOİD | Sayı | 11          | 15          | 26    |
|          |         | %    | %22         | %30         | %26   |
|          | FOKAL   | Sayı | 20          | 21          | 41    |
|          |         | %    | %40         | %42         | %41   |
|          | DİFFÜZ  | Sayı | 19          | 14          | 33    |
|          |         | %    | %38         | %28         | %33   |
| Total    |         | Sayı | 50          | 50          | 100   |
|          |         | %    | %100        | %100        | %100  |

Gruplarda başlangıç görme keskinliği Ranibizumab için  $0.34\pm 0.22$  (LogMAR eş değeri=0,4616) olarak elde edildi. Aflibercept için ise  $0.32\pm 0.23$  (LogMAR eş değeri=0,4962) idi ( $p>0.05$ ). Başlangıç santral maküla kalınlığına baktığımızda ise, Ranibizumab için  $437,68\pm 123,45$  (309-905), Aflibercept için ise  $437,56 \pm 133,21$  (275-878) olarak elde edildi ( $p>0.05$ ). Göz içi basıncı açısından Ranibizumab grubundaki başlangıç göz içi basıncı ortalama  $16,2\pm 2.71$  (10-24) iken, Aflibercept grubu için ise  $15,5\pm 1.95$  (12 -22) olarak elde edildi.

Gruplar arasında başlangıç görme keskinliği, santral maküla kalınlığı ve göz basıncı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 5). ( $p>0.05$ )

**Tablo 5:** Başlangıç görme keskinliği, santral maküla kalınlığı ve göz içi basıncı parametreleri.

|               | <b>Ranibizumab</b> |           | <b>Aflibercept</b> |          | <b>P</b> |
|---------------|--------------------|-----------|--------------------|----------|----------|
|               | Mean-SD/LogMAR     | Min-Max   | Mean-SD / LogMAR   | Min-Max  |          |
| <b>EÖ GK</b>  | 0.34±0.22 / 0.4616 | 0.02- 0.8 | 0.32±0.23 / 0.4932 | 0.01-0.9 | 0.603    |
| <b>EÖ SMK</b> | 437.68 ± 123.45    | 309-905   | 437.56 ±133.21     | 275-878  | 0.996    |
| <b>EÖ GİB</b> | 16.2 ± 2.71        | 10-24     | 15.5±1.95          | 12-22    | 0.194    |

EÖ: Enjeksiyon Öncesi

Ortalama enjeksiyon sayısı Ranibizumab için 3.3±0.64 (3-5), Aflibercept için ise 3.2±0.45 (3 -5) (Tablo 6)

**Tablo 6:** Yapılan enjeksiyon sayısı

| Enjeksiyon         | Mean | SD   | Min | Max |
|--------------------|------|------|-----|-----|
| <b>Ranibizumab</b> | 3,30 | 0,64 | 3   | 5   |
| <b>Aflibercept</b> | 3,20 | 0,45 | 3   | 5   |
| <b>Total</b>       | 3,25 | 0,55 | 3   | 5   |

Gruplar içinde takip süreci boyunca (9ay), kabul edilebilir anatomik ve fonksiyonel başarı elde etmek için yapılan enjeksiyon sayısına baktığımızda ise Ranibizumab grubunda 40 (%80) hastaya 3 enjeksiyon, 5 (%10) hastaya 4

enjeksiyon ve 5 (%10) hastaya 5 enjeksiyon yapıldı. Aflibercept grubunda ise 41 (%82) hastaya 3 enjeksiyon, 8 (%16) hastaya 4 enjeksiyon ve 1 (%2) hastaya 5 enjeksiyon yapıldı (Tablo7).

**Tablo 7:** Gruplar içinde enjeksiyon sayısı dağılımı.

| İlaç grubu                   | Enjeksiyon sayısı |           |          | Total       | p     |
|------------------------------|-------------------|-----------|----------|-------------|-------|
|                              | 3                 | 4         | 5        |             |       |
| <b>Ranibizumab<br/>Yüzde</b> | 40<br>%80         | 5<br>%10  | 5<br>%10 | 50<br>%100  | 0,163 |
| <b>Aflibercept<br/>Yüzde</b> | 41<br>%82         | 8<br>%16  | 1<br>%2  | 50<br>%100  |       |
| <b>Total<br/>Yüzde</b>       | 81<br>%81         | 13<br>%13 | 6<br>%6  | 100<br>%100 |       |

Rabizumab grubu için başlangıç görme keskinliği ortalama 0,3454 (LogMAR=0,4616) idi, tedavi sonrası altıncı ay kontrolde ise ortalama görme keskinliği 0,4448 (LogMAR=0,3518) olarak elde edildi (şekil 3). Aflibercept grubunda ise başlangıç görme keskinliği 0,3212 (LogMAR=0,4932) idi ve tedavi sonrası altıncı ay kontrolünde ise görme keskinliği 0,4650 (LogMAR = 0,3324) olarak elde edildi (Tablo8ve şekil 4).

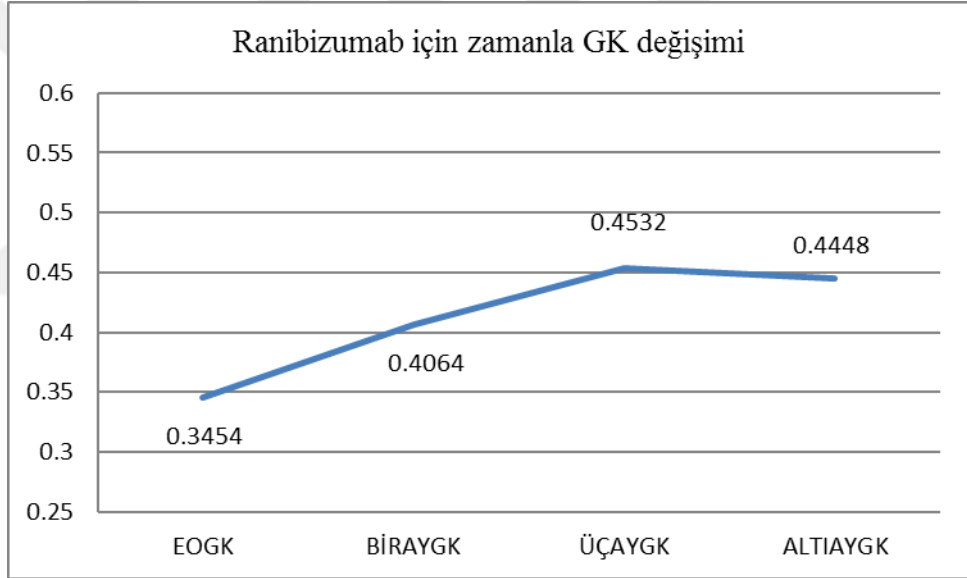
Her iki grup için başlangıç görme keskinliğine göre, enjeksiyon sonrası altıncı ay kontrolündeki görme keskinliğindeki artış istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo8 ve şekil 3+4). (p<0.05)



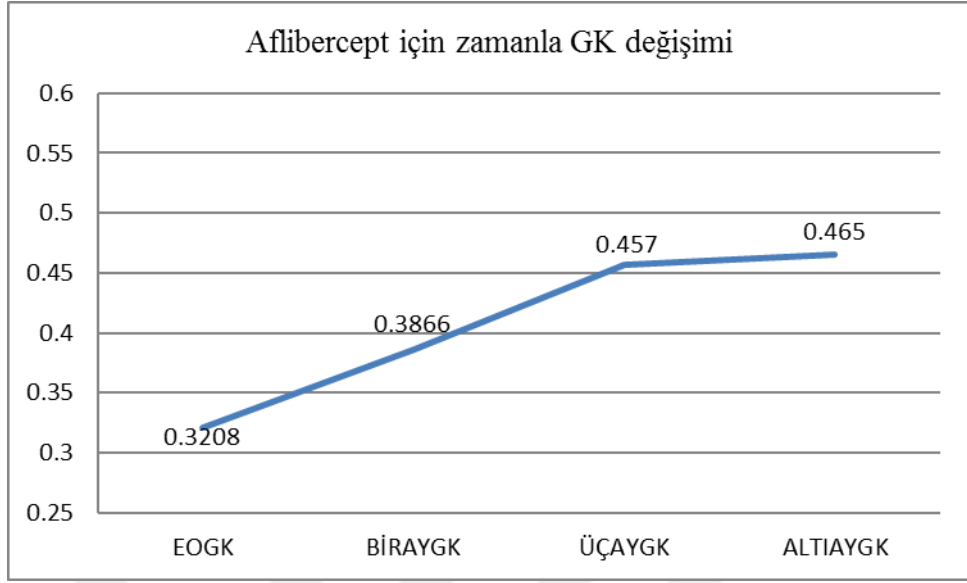
**Tablo 8:** Gruplardaki görme keskinliğinin zamanla değişimi.

| GÖRME KESKİNLİĞİ   |        |        |        |        |                |       |
|--------------------|--------|--------|--------|--------|----------------|-------|
| İLAÇLAR            | EÖ     | 1.AY   | 3.AY   | 6.AY   | GK'deki kazanç | P     |
| <b>Ranibizumab</b> | 0.3454 | 0.4064 | 0.4532 | 0.4448 | 0.09994        | 0.014 |
| <b>Aflibercept</b> | 0.3212 | 0.3866 | 0.4570 | 0.4650 | 0.1442         | 0.010 |
| <b>Total</b>       | 0.3333 | 0.3965 | 0.4551 | 0.4549 | 0.1216         | 0.012 |

EÖ: Enjeksiyon Öncesi



**Şekil 3:** Ranibizumab için zamanla görme keskinliğindeki değişim, p=0.014



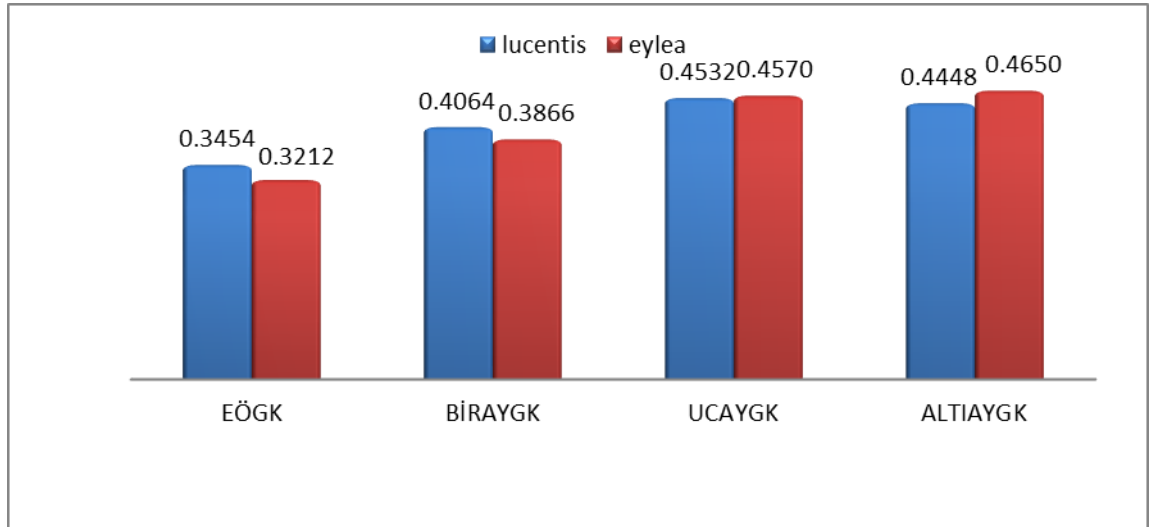
**Şekil 4:** Aflibercept için zamanla görme keskinliğindeki değişim,  $p=0.01$

Görme keskinliği değişimi açısından iki ilacı karşılaştırdığımızda anlamlı bir fark elde edilmedi (Tablo9 ve şekil/grafi 5). ( $p>0.05$ )

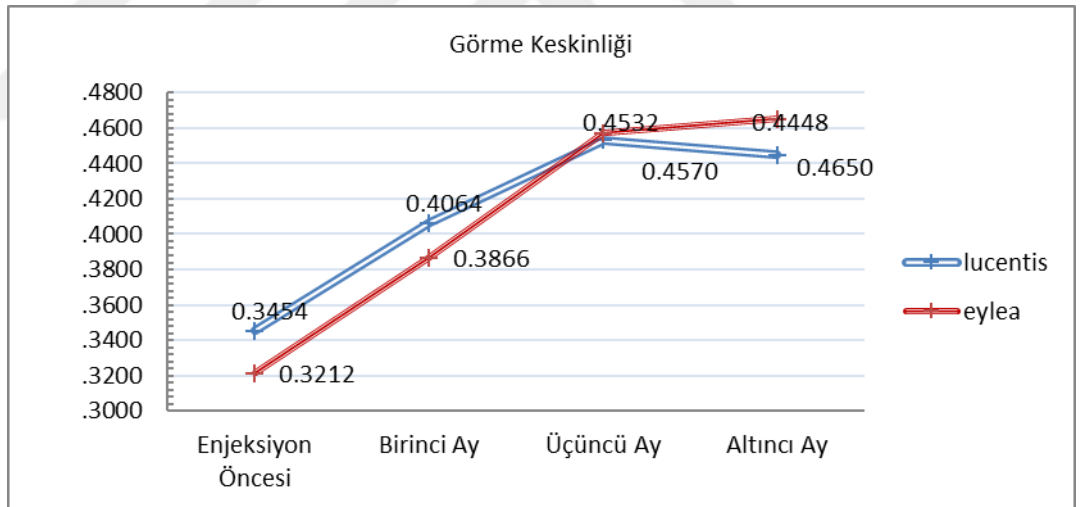
**Tablo9:** Görme keskinliğinin zamanla değişiminin iki grup arasında karşılaştırılması

| GK                    | Ranibizumab |            | Aflibercept |            | Total      |             |       |
|-----------------------|-------------|------------|-------------|------------|------------|-------------|-------|
|                       | Mean -SD    | Min-Max    | Mean -SD    | Min-Max    | Mean -SD   | Mini-Max    |       |
| <b>EÖ</b>             | 0,34±0,22   | 0,02 - 0,8 | 0,32±0,23   | 0,01 - 0,9 | 0,33±0,23  | 0,01 - 0,90 | 0,603 |
| <b>1.AY</b>           | 0,40±0,25   | 0,05 - 1,0 | 0,38±0,26   | 0,01 - 0,9 | 0,39±0,25  | 0,01 - 1,0  | 0,704 |
| <b>3.AY</b>           | 0,45 ±0,26  | 0,03 - 1,0 | 0,45 ±0,27  | 0,02 - 1,0 | 0,45 ±0,27 | 0,02 - 1,0  | 0,945 |
| <b>6.AY</b>           | 0,44±0,27   | 0,03 - 1,0 | 0,46±0,27   | 0,02 - 1,0 | 0,45±0,27  | 0,02 - 1,0  | 0,714 |
| <b>GK'deki kazanç</b> | 0.1±0.05    | 0.01-0.2   | 0.14±0.04   | 0.01-0.1   | 0.12±0.04  | 0.01-0.1    | 0.111 |

EÖ: Enjeksiyon Öncesi



**Grafik 5:** Görme keskinliğinin zamanla değişimi,  $p=0,714$



**Şekil 5:** Görme keskinliğinin zamanla değişimi,  $p=0,714$

Santral maküla kalınlığına baktığımızda ise Ranibizumab için başlangıç santral maküla kalınlığı ortalama  $437,68\mu\text{m}$  idi, enjeksiyon sonrası altıncı ay kontrolünde ortalama  $331,04\mu\text{m}$  olarak saptandı ve ortalama  $106.6400\mu\text{m}$  incelmeye elde edildi (Tablo10 ve şekil 6). Aflibercept için ise başlangıç santral maküla kalınlığı  $437,56\mu\text{m}$  idi ve enjeksiyon sonrası altıncı ay kontrolünde ortalama

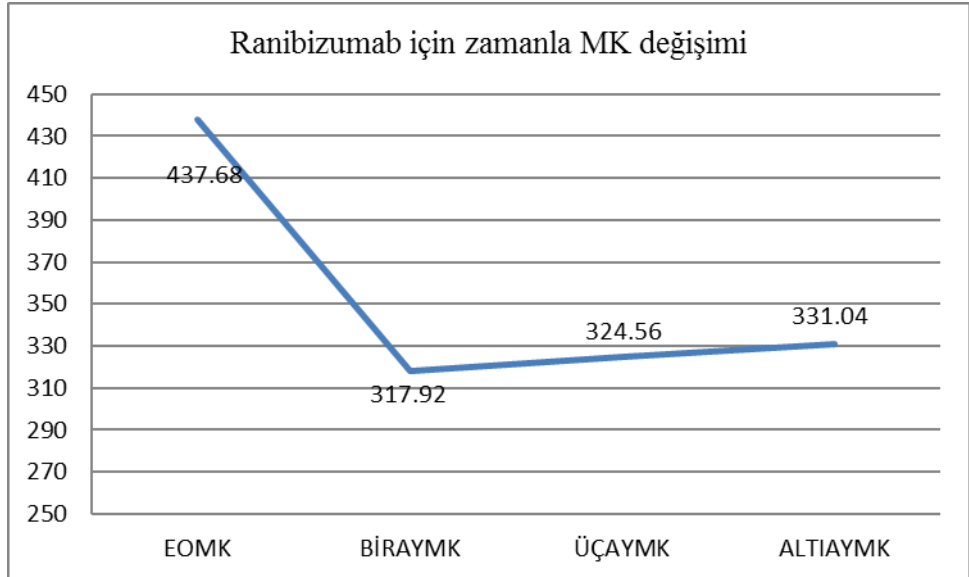
321,79 $\mu$ m olarak saptandı ve ortalama 115,77 $\mu$ m incelmeye elde edildi (Tablo10 ve grafi6).

Her iki grupta santral maküla kalınlığındaki incelmeye anlamlı olarak kabul edildi (Tablo10). (p<0.05)

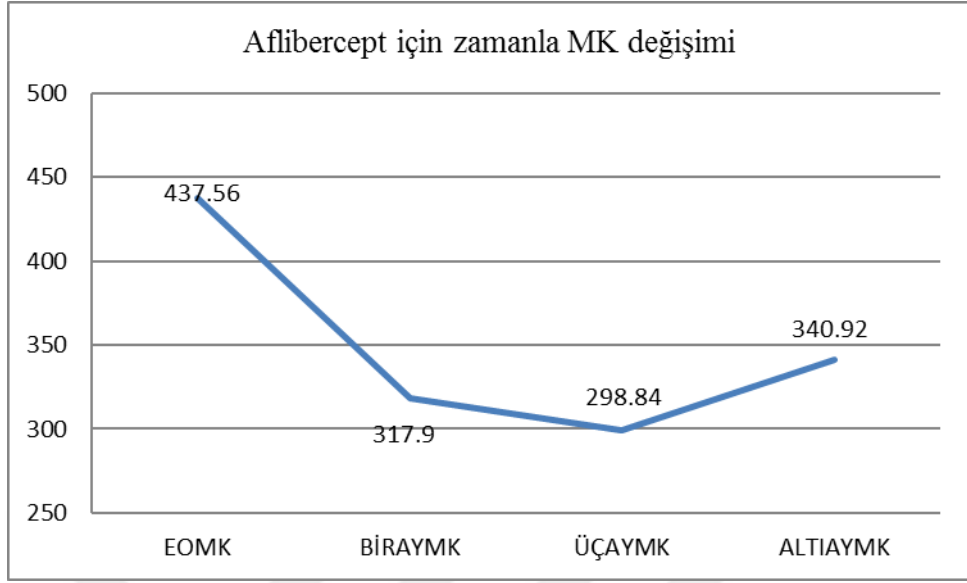
**Tablo10:** İki ajan için Santral maküla kalınlığındaki zamanla değişimi.

| Santral Maküla Kalınlığı( $\mu$ m) |        |        |        |        |                  |       |
|------------------------------------|--------|--------|--------|--------|------------------|-------|
| İLAÇLAR                            | EÖ     | 1.AY   | 3.AY   | 6.AY   | SMK'daki İNCELME | p     |
| Ranibizumab                        | 437,68 | 317,92 | 324,56 | 331,04 | -106.64          | 0.001 |
| Aflibercept                        | 437,56 | 317,90 | 290,76 | 321,79 | - 115.77         | 0.001 |
| Total                              | 437,62 | 317,91 | 307,82 | 326,51 | -111.109         | 0.001 |

EÖ: Enjeksiyon Öncesi



**Şekil 6:** Ranibizumab için maküla kalınlığındaki zamanla değişimi, p=0.00



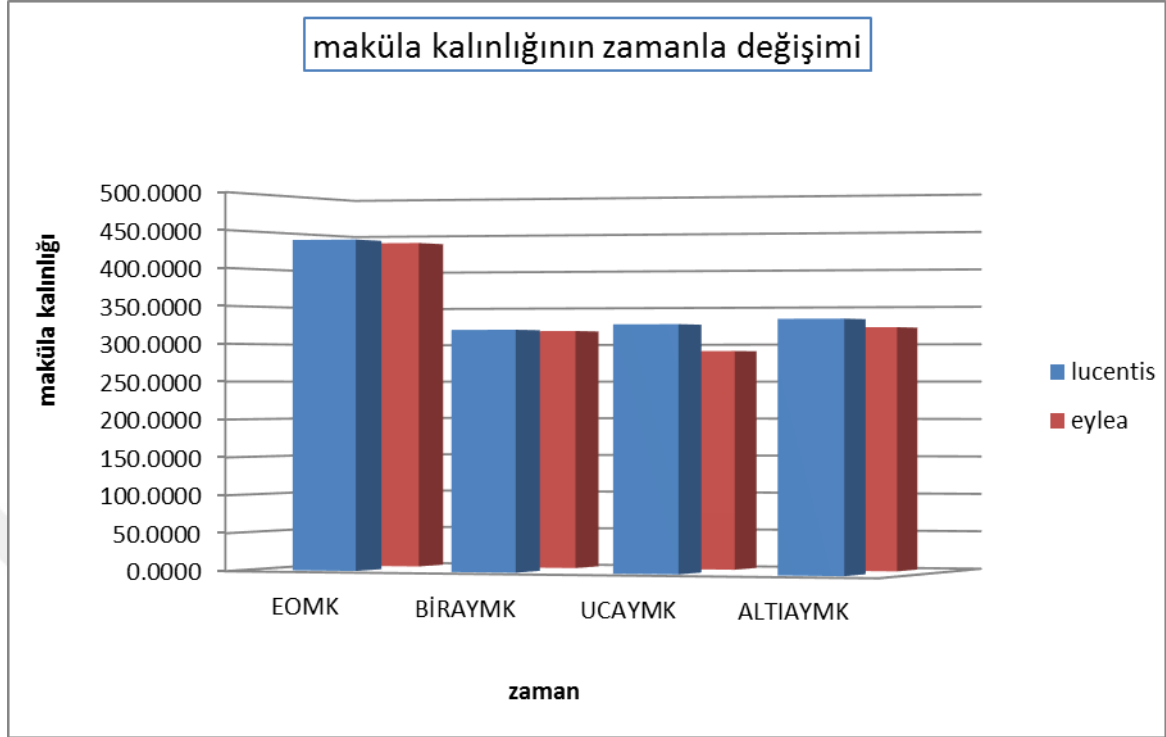
**Şekil 7:** Aflibercept için maküla kalınlığındaki zamanla değişimi, p=0.00

İki ilaç karşılaştırıldığında santral maküla kalınlığındaki incelmeye farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 11 ve şekil/Grafi 7+8). (p>0.05)

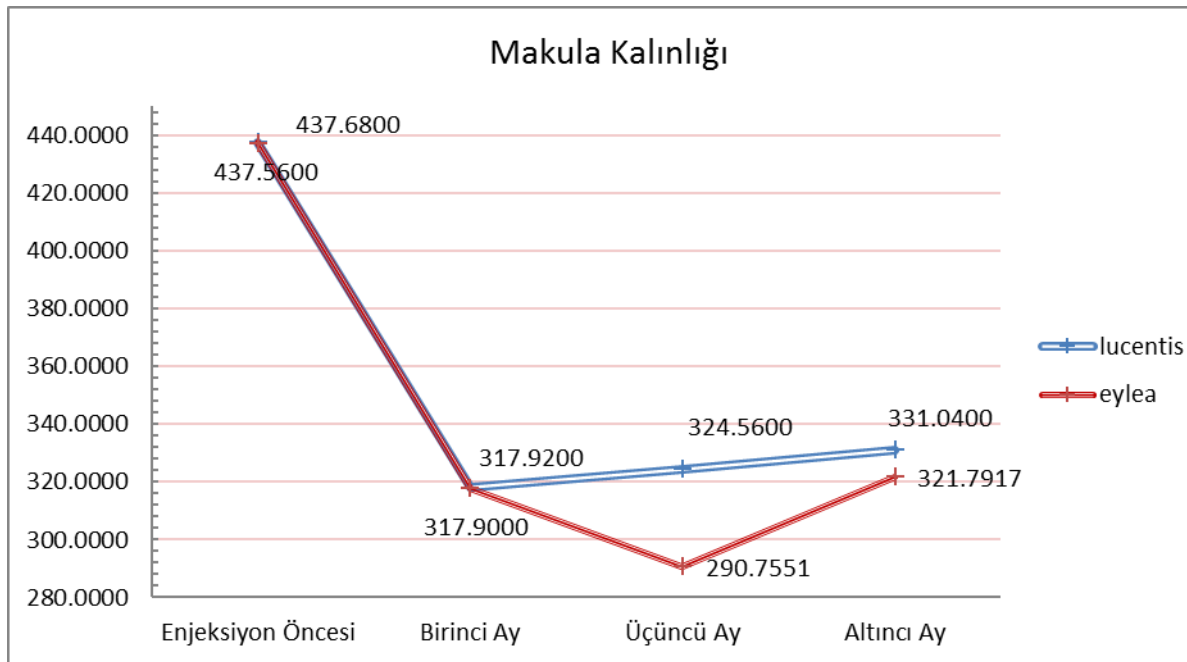
**Tablo 11:** Santral Maküla kalınlığının zamanla değişiminin iki grup karşılaştırılması, p=0.639

| SMK (µm)    | Ranibizumab   |         | Aflibercept   |         | p    |
|-------------|---------------|---------|---------------|---------|------|
|             | Mean – SD     | Min-max | Mean – SD     | Min-max |      |
| <b>EÖ</b>   | 437,68±123,45 | 309-905 | 437,56±133,21 | 275-878 | 0,99 |
| <b>1.AY</b> | 317,92±88,82  | 193-626 | 317,90±86,08  | 213-575 | 0,99 |
| <b>3.AY</b> | 324,56±103,5  | 170-712 | 290,75±79,03  | 164-588 | 0,07 |
| <b>6.AY</b> | 331,04±104,6  | 185-669 | 321,79±88,65  | 187-635 | 0,63 |

EÖ: Enjeksiyon Öncesi



**Grafik 8:** Santral Maküla kalınlığının zamanla değişimi, p=0.639



**Şekil 8:** Santarl Maküla kalınlığının zamanla değişimi, p=0.639

Göz içi basıncı açısından tüm hastalarda 9 ay takip boyunca medikal ve ya cerrahi tedavi gerektirecek düzeyde göz içi basınç artışı görülmedi. İki grubu kıyasladığımızda ise hem enjeksiyon öncesi ile enjeksiyon sonrası altıncı ay kontrolünde, hem gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo12).

**Tablo 12:** Göz içi basıncının zamanla değişimi.

| <b>Göz İçi Basıncı(mmHg)</b> |             |             |             |              |
|------------------------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
| <b>İLAÇLAR</b>               | <b>EÖ</b>   | <b>1.AY</b> | <b>3.AY</b> | <b>6.AY</b>  |
| <b>Ranibizumab</b>           | 16,3500mmHg | 16,2400mmHg | 16,3400mmHg | 16,5400 mmHg |
| <b>Aflibercept</b>           | 16,4080mmHg | 16,3200mmHg | 16,480 mmHg | 16,4783 mmHg |
| <b>Total</b>                 | 15,8900mmHg | 16,3300mmHg | 16.510mmHg  | 16,1458 mmHg |

EÖ: Enjeksiyon Öncesi

## 5. TARTIŞMA

DMÖ diyabetik retinopatisi olan hastalarda görme kaybının en önemli nedenlerinden biridir. DMÖ patafizyolojisinden yola çıkarak bu klinik tablonun tedavi ve yönetimi açısından intravitreal enjeksiyonlar özellikle Anti-VEGF'ler ve kortikosteroidler önemli rol oynamaktadır. Diyabetik maküler ödemi olan hastalarda Anti-VEGF'lerin farklı mekanizmalar ile anatomik ve fonksiyonel fayda sağladığı birçok çalışmada kanıtlanmıştır.<sup>110</sup> Tedavinin düzenlenmesi ve yönetiminde, bu tedavi çeşitlerinin birbirine üstün olduğu durumları bilmek, etkili tedavi rejimini planlamak ve en önemlisi hastanın beklentisini bu tedavi yöntemine uygun şekillendirmek önem taşımaktadır. Bu konuda yol gösterici veriler sunan randomize, kontrollü çalışmalara başvurmak faydalı olmaktadır.

Çalışmamızın verilerine baktığımızda, yaş, DM süresi, HbA1c düzeyi ve cinsiyet açısından anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla:  $p=0.835$ ,  $p=0.983$ ,  $p=0.926$ ,  $p=0.108$ ).

Ödem tipine göre tedavi dağılımına baktığımızda, diffüz maküler ödemi olan grupta Ranibizumab tedavisi verilmesine eğilim artmıştı. Diffüz komponenti olması, anti-VEGF seçimi açısından, bu çalışmada klinik olarak anlamlı bulunmadı. Çünkü Ranibizumab grubunda diffüz komponentinin daha fazla olmasına rağmen SMK'de istatistiksel olarak anlamlı  $-106,64\mu\text{m}$  incelmeye elde edildi ( $p=0.001$ ). Görme keskinliği daha iyi olup diffüz maküler ödemi olanlarda ve görme keskinliği 20/50'den daha kötü olanlarda, Aflibercept'in daha iyi sonuç verdiği DCRC.net grubunda Protokol-t çalışmasında kanıtlanmıştır.<sup>108</sup>

Bizim çalışmamızda hasta sayısının az olmasına rağmen Protokol-t'ya uygun olarak Aflibercept grubunda daha yüksek görme keskinliği elde edildi. Sonuçları bizim çalışmamıza benzerlik gösteren ve Ranibizumab ile Aflibercept'in etkinliğinin karşılaştırıldığı başka bir çalışma Shimizu N. ve arkadaşları tarafından yapılmış. Bu çalışmada seröz maküla dekolmanı olan grupta Aflibercept'in birinci ve altıncı ay



kontrollerinde görme keskinliğindeki artış ve 3.ay ve 6.ay kontrollerinde SMK'deki incelmeye açısından Rabinizumab'a göre üstünlüğü ortaya çıkmıştır.<sup>109</sup>

Çalışmamızdaki hastaların 9 ay takip boyunca ziyaret sayısına baktığımızda ortalama ziyaret sayısı her iki grup için en az 5 ziyaret idi. Yapılan enjeksiyon sayısı Ranizumab grubunda ortalama 3.30, Aflibercept grubunda ise 3.20 olarak elde edildi.

Ranibizumab ile lazer fotokoagülasyon tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği READ çalışmasında ilk 6 ay içinde en az 3 enjeksiyon yapılmış olguların lazer fotokoagülasyon tedavisine göre fonksiyonel ve anatomik sonuçları olarak daha iyi olduğu açıklandı.<sup>100</sup> Aynı şekilde RESOLVE çalışmasında Ranibizumab ile *shame* grubu karşılaştırılmış ve ilk 6 ayda en az 3 enjeksiyon yapılan olgularda 12.ay kontrollerinde en az 10 harf kazanımı elde edilmişti<sup>(101)</sup>. Ranibizumab etkinliğini değerlendiren bir başka çalışma RIDE and RISE çalışmasıdır bu çalışmada Ranibizumab'ın farklı dozları ve *shame* grubu karşılaştırılmış yine ilk 6 ayda en az 3 enjeksiyon yapılmış olgularda en az 15 harf kazanımı elde edildiği saptanmıştır.<sup>103</sup>

Aflibercept'in etkinliğini değerlendiren en büyük çalışmalar, DAVINCI, VIVID and VISTA ve DCRC.net Protokol-T idi. DA VINCI ve VIVID and VISTA çalışmalarında ilk 3 ayda aylık enjeksiyon yapılarak hastalar takibe alınmıştır ve sonuç olarak DA VINCI çalışmasında görme Keskinliğinde en az 15 harf, VIVID and VISTA çalışmasında en az 10 harf kazanımı elde edilmiştir.<sup>106, 107, 108</sup>

Bu çalışmaların ışığında bizim çalışmamızda da ilk 3 ay yükleme dozu olarak ayda bir enjeksiyon, daha sonra gerekli görülen hastalara ek doz uygulanması planlandı ve yukarıda bahsedilen çalışmalar gibi, 6.ay kontrolündeki görme keskinliği başlangıç görme keskinliğine göre anlamlı olarak artış gösterdi.

Sonuç olarak; ilk 6 ayda düzenli olarak en az 3 enjeksiyon yapılan DMÖ olgularında hem anatomik hem fonksiyonel olarak anlamlı fayda sağlanabilir.

Çalışmamızdaki görme keskinliği değişimine bakacak olursak, 9 ay takip sonunda her iki grupta başlangıca göre anlamlı olarak görme artışı sağlandı. Ranibizumab ve Aflibercept için sırasıyla ( $p=0.014$ ,  $p=0.010$ ).

Shimizu N ve ark.larının yaptığı çalışmada DMÖ olgularında Ranibizumab'ın birinci ve üçüncü ayda anlamlı olarak görme keskinliğinde artış sağlarken, Aflibercept'in ise birinci ve altıncı ayda GK artışı sağladığı açıklanmıştı. Bizim çalışmamızda daha önce yapılmış çalışmalara benzer şekilde; Ranibizumab grubunda birinci ve üçüncü ayda GK artışı sağlandı, üçüncü aydan sonra bu artışın ortalama olarak azaldığını gördük. Aflibercept grubunda ise GK'indeki artış birinci aydan başlayıp altıncı aya kadar devam etti. Aflibercept'in daha uzun süre devam eden etkinliği, VEGF-A'ya bağlanma afinitesinin daha yüksek olması, Plasental Büyüme Faktörü'ne bağlanabilme özelliği ve vitreustaki yarı ömrünün daha uzun (7.5gün) olması ile açıklanabilir.<sup>109</sup>

İki ilacın GK üzerinde etkinliği karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilemedi. ( $p>0.05$ )

Santral maküla kalınlığındaki değişime baktığımızda 6.ay kontrolündeki SMK'de azalma her iki grup için güçlü olarak anlamlı idi ( $p<0.05$ ). SMK'deki incelmeye her iki grup için ayrı ayrı bakacak olursak her iki grupta başlangıç SMK değerine göre tedavi sonrası birinci ay SMK değerinde anlamlı olarak incelmeye elde edildi ( $p=0.001$ ), 6.ay kontrolünde elde edilen SMK ile başlangıç SMK arasında yine anlamlı fark devam etti ( $p=0.001$ ). Birinci ay, üçüncü ay ve altıncı ay SMK değerleri arasında ise anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). SMK değerlerindeki incelmeye farkı açısından iki ilaç kıyaslandığında istatistiksel olarak iki ilaç arasında fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Bu çalışma sonucunda ortaya çıkan sonuçlar literatürdeki yapılmış diğer çalışmalara benzerlik göstermektedir.<sup>100, 101, 102, 103, 106, 108</sup>

Yaptığımız çalışmada bakılan bir diğer parametre göz içi basıncı idi. Göz içi basıncındaki yükselmeler 9 ay takip boyunca, Ranibizumab grubunda 7 hastada enjeksiyon sonrası birinci gün kontrolünde  $GİB>21$  saptandı. Aflibercept grubunda

ise bu sayı 11 hasta olarak elde edildi. Tüm bu hastalar tedavisiz olarak bir hafta sonra kontrole çağırıldı ve birinci hafta kontrollerinde göz içi basınçları normal seviyelere düştüğü saptandı. Hiçbir hastada medikal veya cerrahi gerektirecek düzeye kadar GİB yükselmesi görülmedi. Başlangıç göz içi basıncı ile birinci ay, üçüncü ay ve altıncı göz içi basıncı arasında değişiklik istatistiksel olarak anlamsızdı ( $p>0.05$ ).

Çalışmamızın eksik yönleri arasında: takip süresinin kısa olması, hasta sayısının az olması ve tedavi seçimi için tarafsız bir randomizasyon yapılmamış olması sayılabilir.

## 6. Sonuç

1. Diyabetik maküler ödem olgularında intravitreal anti-VEGF tedavi yöntemleri ile görme kaybının önüne geçilebilir ve elde edilen görme artışı ile hayat kalitesinde olumlu yönde değişiklik sağlanabilir.
2. Çalışmamızda, tedavi sonucunda elde edilen görme keskinliğindeki artış her iki ilaç grubunda birinci ve üçüncü ay kontrollerinde benzerlik gösterdi. 6.ay kontrollerinde görme keskinliğindeki artışı Aflibercept grubunda devam ederken, Ranibizumab grubunda görme keskinliğindeki artış 3.aydan sonra azalma gösterdi( $p=0.704$ ,  $p=0.945$ ,  $p=0.714$ ). Görme keskinliğindeki artış farkı iki ilaç grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi( $p>0.05$ ).
3. Bu çalışma sonucunda, her iki ilaç grubunda benzer olarak özellikle başlangıç değerlerine göre birinci ay kontrollerinde santral maküla kalınlığı dramatik şekilde incelmeye gösterdi( $p=0.001$ ). Birinci, üçüncü ve altıncı ay kontrollerinde SMK'deki incelmeye farkı iki ilaç grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi( $p>0.05$ ).
4. Çalışmamızdaki her iki ilaç grubunda anlamlı bir göz içi basınç artışına rastlanmadı.
5. Diyabetik maküler ödem tedavisinde anti-VEGF tedavi yöntemleri vazgeçilmez seçeneklerinden biri haline gelmektedir. Bu ajanların etki mekanizmaları, birbirine üstünlükleri, uzun dönem yan etkileri tam olarak bilinmemektedir. Bu soruların giderilmesi için daha geniş spektrumlu prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 7. KAYNAKLAR

- 1- Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) study group. Global prevalence and risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35:556-64.
- 2- Yau J. W., Rogers S. L., Kawasaki R., et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35(3):556–564. doi: 10.2337/dc11-1909.
- 3- Klein R., BEK M.; The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. X. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 years or more. *Arch Ophthalmol*. 1989;107:244–249.
4. Mathew C, Yunirakasiwi A, Sanjay S. Updates in the management of diabetic macular edema. *J Diabetes Res*. 2015;2015:794036.
5. A Cohan I: The retina in Hart WM: *Adle's Physiology of the Eye*. Ninth ed. Mosby Year Book, Missouri 1992;579-615.
6. Kozart DM. Anatomical correlates of the retina. In: Daune TD, Jaeger EA, eds. *Clinical ophthalmology*, Harper&Row, Philadelphia, 1991:1-13.
7. Karaman B. Retina anatomisi, 2011 , <http://www.ofthalmoskop.net> p=507
8. Festner, Zac, "Understanding Multiple Sclerosis Through Retinal Cell Layer Thickness: An Insight into the Neurodegeneration Process" (2016). University Honors Theses. Paper 245.
9. ILHAN B, ELDEM B, Retina Fizyolojisi, *Ret-vit*; 1998;6:68-73

10. Wangdi L, Retina And Layers, Wolf's Anatomy Of The Eye, 8th Edition, <https://www.slideshare.net/Lhacha/retina-and-layers>
11. Snell RS, Lemp MA. Clinical anatomy of the eye. The orbital blood vessels. 2nd Edition. Oxford, UK: Blackwell Science Ltd, 1998:277-89
12. Alm A, Riva CE, Pournaras CJ. Chapter 10 - Ocular circulation., Nilsson S.F.E, V. Hoeve J, Wu S, Kaufman PL: Adler's physiology of the eye, 11th edition. Elsevier Inc. San Diego, CA, USA 2011.
13. Hayreh S.S, Physiological anatomy of the retinal vasculature. In Besharse JC, Bok D: The retina and its disorders. Elsevier Inc. San Diego, CA, USA 2011:653-60.
14. İnan S, Retina Anatomisi, Kocatepe Tıp Dergisi 2014; 15(3): 355-9
15. Aydın O'Dwyer P, Aydın Akova Y(Eds), Temel Göz Hastalıkları (3rd ed.), Güneş Tıp Kitabevi(2015), bölü 51, sayfa 634.
16. Hasegawa T, Scott DM, Merges C, et al. The Initial Fetal Human Retinal Vasculature Develops by Vasculogenesis Dev Dyn. 2006 235(12): 3336–3347.
17. Gerhardt H, Betsholtz C. How do endothelial cells orientate? EXS 2005;94,3-15
18. Heidary G., Vanderveen D. and Smith E.S.; Retinopathy of Prematurity: Current Concepts in Molecular Pathogenesis, Semin Ophthalmol. 2009; 24(2): 77–81.

19. Del Toro et al., 2010; Gerhardt et al., 2003; Siemerink, Klaassen, Van Noorden, & Schlingemann, 2013, Larrivee et al., 2007; Patel-Hett & D'Amore, 2011)
20. Sigelman J. Surgical anatomy of the retina. Retinal diseases pathogenesis, laser therapy and surgery. Boston, Toronto: Little Brown and Company, 1984:3- 65.
21. Snell RS, Lemp MA. Clinical anatomy of the eye. The orbital blood vessels. 2nd Edition. Oxford, UK: Blackwell Science Ltd, 1998:277-89
22. Klassen I., Cornelis J.F, Noorden V. , Schlingemann R.O.; Molecular basis of the inner blood-retinal barrier and its breakdown in diabetic macular edema and other pathological conditions, Progress in Retinal and Eye Research 2013:34-19-48
23. Gardner M., Thomas W. and Jose R. Davila ; The Neurovascular Unit and the Pathophysiologic Basis of Diabetic Retinopathy, Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2017 January ; 255(1): 1–6.
24. Gordon L.H., Hardie R., Simon B.L.; Phototransduction and Evolution of Photoreceptors, Current Biology, 2010, 12: 6.
25. Nishikiori N., Osanai M., Hideki Chiba H.; Glial Cell–Derived Cytokines Attenuate the Breakdown of Vascular Integrity in Diabetic Retinopathy, Diabetes 2007 May; 56(5): 1333-1340.
26. Igarashi Y., Chiba H., Utsumi H., et al ; Expression of Receptors for Glial Cell Line-derived Neurotrophic Factor (GDNF) and Neurturin in the Inner

Blood-retinal Barrier of Rats, 2000, Cell Structure and Function, 25: 237-241.

27. Nishikiori N., Osanai M., Hideki Chiba H.; Glial Cell–Derived Cytokines Attenuate the Breakdown of Vascular Integrity in Diabetic Retinopathy, Diabetes 2007 May; 56(5): 1333-1340.

28. Cai and Boulton, The pathogenesis of diabetic retinopathy: old concepts and new questions, 2002, Eye 16: 242-260.

29. Ribatti D., Nico B. and Crivellato E; The role of pericytes in angiogenesis, 2011, Int. J. Dev. Biol. 55: 261 – 268.

30. Betsholtz C.; Insight into the physiological functions of PDGF through genetic studies in mice, 2004, Cytokine & Growth Factor Reviews, 15; 215-228.

31. Peng W., Lu L., Wang W. et al ; Effects of atorvastatin on progression of diabetic nephropathy and local RAGE and soluble RAGE expressions in rats, 2011, Journal of Zhejiang University-SCIENCE B, 12(8):652-659.

32. Jalkh AE, Van Coppenolle F, Nasrallah FP, et al.: The role of the vitreous in diabetic macular edema. Ophthalmology. 1988; 95:1335-1339

33. İnan ÜÜ., Öztaşan N. ; Retina Pigment Epitel Fizyolojisi, 2011, ret-vit 19: 6-15.



34. Snodderly DM., Sandstrom MM., Ivan Y. et al; Retinal Pigment Epithelial Cell Distribution in Central Retina of Rhesus Monkeys. 2002, IOVS 43: 9.
35. Tripathi R, Tripathi B, Bron AJ: Wilff's Anatomy of the Eye and Orbit. 8th ed. London: Chapman and Hall. The Retina. In Bron. 1997:460-465
36. İnan ÜÜ, Öztaşan N. ; Retina Pigment Epitel Fizyolojisi, 2011, ret-vit 19: 6-15.
37. Weiter JJ, Delori FC, Wing GL, et al; Retinal Pigment Epithelial Lipofuscin and Melanin and Choroidal Melanin in Human Eyes, IOVS 1986, 27: 145-152.
38. Daniel PJ, Sheldon SM; Apical And Basal Membrane İon Transport Mechanisms İn Bovine Retinal Pigment Epithelium, Journal Of Physiology 1991, 435: 439-463.
39. Quinn RR, Miller SS; İon transport mechanisms in native human retinal pigment epithelium, IOVS 1992, 33: 3515.
40. Cohen AI: The Retina. In Hart WM: Adler's Physiology of the Eye. Ninth ed. Mosby Year Book, Missouri 1992; 581-592
41. Jorge ALA, María LR, Teresa CL, et al; The Apical Localization of Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase in Cultured Human Retinal Pigment Epithelial Cells Depends on Expression of the  $\beta$ 2 Subunit, 2016, frontiers in physiology 7: 450.

42. Retinal Pigment Epithelium. AAO Basic and Clinical Science Course. The Foundation of American Academy of Ophthalmology Fundamental and Principles of Ophthalmology.. San Francisco. 2016-2017; 366-371.
43. Albert JH and Ann GY; The intercellular junctional complexes of retinal pigment epithelia, IOVS 1973, 12: 354-360.
44. Jorge ALA, María LR, Teresa CL, et al; The Apical Localization of Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase in Cultured Human Retinal Pigment Epithelial Cells Depends on Expression of the  $\beta$ 2 Subunit, 2016, *frontiers in physiology* 7: 456.
45. Van AH, De O, Van HL, et al; Invasion Of Retinal Pigment Epithelial Cells: N-Cadherin, Hepatocyte Growth Factor, And Focal Adhesion Kinase. IOVS 2003, 44(2): 463-472.
46. Kanemura H, Masahiro JG an Nishishita N; Pigment Epithelium-Derived Factor Secreted from Retinal Pigment Epithelium Facilitates Apoptotic Cell Death of iPSC, SCIENTIFIC REPORTS 2013, 3:2334
47. Stefansson E.: Physiology of vitreous surgery. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2009; 247:147-163.
48. Jean AMY, Chang YS, Hollis TM, et al; Physiological transport properties of cultured retinal microvascular endothelial cell monolayers, Current Eye Research 2009, 16: 761-768.

49. Whiting DR1, Guariguata L, Weil C; IDF Diabetes Atlas: Global Estimates Of The Prevalence Of Diabetes For 2011 and 2030. Diabetes Res Clin Pract. 2011 94(3):311-21.
50. World Health Organization; Global Report on Diabetes 2012, WHO website (<http://www.who.int>).
51. Özcan Ş; Diyabetin Kronik Komplikasyonları, ([http://www.tdhd.org/dhd\\_kitap/13blm.pdf](http://www.tdhd.org/dhd_kitap/13blm.pdf) ).
52. Flynn HW, Bressler SB, Brown GC, et al; Diabetic Retinopathy. Basic and Clinical Science Course Section 12. San Francisco: The Foundation of the American Academy of Ophthalmology; 2000-2001. p.88-109.
53. Merime TJ. Diabetic retinopathy: A synthesis of perspectives. N Engl J Med 1990;322:978-83.
54. Flynn HW, Bressler SB, Brown GC, et al; Diabetic Retinopathy. Basic and Clinical Science Course Section 12. San Francisco: The Foundation of the American Academy of Ophthalmology; 2000-2001. p.88-109.
55. Joanne WY, Sophie LR, Ryo K, et al; Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. Diabetes Care 2012 Mar. ;35(3):556–564.
56. Bayraktar Z. Diabetik retinopati epidemiyolojisi. 2. Baskı. İstanbul: Dilek Ofset; 2000. p.1-9.
57. Bayraktar MZ, Erdem Ü, Taş A, et al; Diyabetik hastalarda retinopati sıklığı ve risk faktörleri, Gülhane Tıp Dergesi 2005, 47: 164-174.

58. Sorrentino FS, Matteini S, Bonifazzi C.; Diabetic retinopathy and endothelin system: microangiopathy versus endothelial dysfunction. *Eye* 2018, 32(7): 1157-1163.
59. Peter JD, Mario Kratz K, Litchy WJ, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy and nephropathy in a population based colrapt. *Neurology* 1992:817-824.
60. J.J. Kanski *Retinal Vascular Disease Clinical Ophthalmology* 8th 2016 Elseveir Limited. 13. p:521–22.
61. Rosenblatt B.J. Benson W.E. Diabetic retinopathy: Yanoff M, Duker JS, Editor. *Ophthalmology ikinci Basım* 2004 Mosby, 117. Kısım, s: 877–886.
62. Mayes PA. Glukoneogenez ve kan glukozunun kontrolü. Harper'ın biyokimyası. Murray RK, Mayes PA, Granner DK, et al. *Baris/ Appleton, Lange*. 1993:225-236.
63. Avery R, Arrigg P, Aiello L.; Vascular endothelial growth Factor in ocular fluid of patients with Diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N. Engl. J. Med* 1994;331:1480-7.
64. Nathan DM, Lachin J, Genuth S.; The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complica-tions in insulin-dependent diabetes mellitus. *NEJM* 1993;329(14):977-986.
65. Axer-Siegel R, Hod M, Fink-Cohen S, et al. Diabetic retinopathy during pregnancy. *Ophthalmology* 1996;103: 1815-9.
66. Chang YC and Chuan WW; Dyslipidemia and Diabetic Retinopathy, *Rev Diabet Stud*. 2013; 10(2-3): 121–132.

67. J.J. Kanski Retinal Vascular Disease Clinical Ophthalmology 8th 2016 Elsevier Limited. 13. p 536/537.
68. Lloyd AM, Andrzej SK, Lawrence IR, et al; Multiple factors in the prediction of risk of proliferative diabetic retinopathy. NEJM 1985; 313:1433-8.
69. Fared AA. A Review of diabetic macular edema. Digital Journal of Ophthalmology 1997;3(6).
70. Wu L, Loaiza PF, Sauma J, et al; Classification of diabetic retinopathy and diabetic macular edema, World J Diabetes 2013 December 15; 4(6): 290-294
71. David GC, Daniel T, Toichiro K, ; Retinal Vascular PatternsIV. Diabetic Retinopathy, JAMA OPHTHALMOLOGY, 1961;66(3):366-378.
72. Zhang K, Ferreyera HA, Grob S, et al; Diabetic retinopathy: genetics and etiologic mechanisms. In: Ryan SJ, ed. "Retina" 5. Baski. Los Angeles, CA: Elsevier;2013:925-39.
73. Sander B, Thornit DN, ColmornL, et al; Progression of Diabetic Macular Edema: Correlation with Blood-Retinal Barrier Permeability, Retinal Thickness, and Retinal Vessel Diameter, IOVS 2007, Vol.48, 3983-3987.
74. Coránguez D M, Ramos C, Antonett DA; The Inner Blood-Retinal Barrier: Cellular Basis And Development, Vision Research 2017, 139: 123-137
75. Van Noorden CJ, Hughes JM, Klaassen I, et al; Altered Expression Of Genes Related To Blood-Retina Barrier Disruption In Streptozotocin-Induced Diabetes. Eye Res. 2009, 89:4-15.

76. Tout S, Stone J, Hollander H et al; The role of Muller cells in the formation of the blood-retinal barrier. *Neuroscience*. 1993, 55:291-301.
77. David A. A, Barber AJ, Hollinger LA; et al; Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occludin and zonula occluden 1. A potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors. *J Biol Chem*. 1999;274:23463–7.
78. Arup D, Robert N.F, Samadani E, et al; Increases in collagen type IV and laminin in galactose-induced retinal capillary basement membrane thickening-prevention by an aldose reductase inhibitor. *Exp Eye Res*. 1990;50:269-80.
79. Peter K, Scott D. H, Gwen G. K, et al; Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF. *Science*. 1989;246:1309-12.
80. Amin RH, Frank RN, Kennedy A, et al; Vascular ednothelial growth factor is present in glial cells of the retina and optic nerve of human subjects with nonproliferative diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vsi Sci*. 1997;38:36-47.
81. Midená E, Bini S, Berton M, et al; Müller Cells Changes In Diabetic Macular Edema ; In Vivo Correlation Between OCT And Molecular Biomarkers In Human Diabetics. *IOVS* 2014, 55: 4429.
82. Joussen AM, Qin W, Poulaki V, et al; Endogenous VEGF induces retinal ICAM-1 and eNOS expression and initiates early diabetic leukostasis. *Am J Pathol*. 2002;160:501-9
83. Alistair JB, Thomas WG and Steven FA; The significance of vascular and neural apoptosis to the pathology of diabetic retinopathy. *IOVS* 2011;52,1156–63.

84. Akkaya S, and Ozkurt Y; Changes in Central Macular Thickness after Uncomplicated Phacoemulsification Surgery in Diabetic and Non-Diabetic Patients, *Beyoglu Eye J* 2018, 3(1): 13-19.
85. Giacomo Panozzo, Barbara Parolin, Elena Gusson, et al; Role of OCT in the diagnosis and follow up of diabetic macular edema, *Seminars in Ophthalmology* 2003, 17:1-7.
86. Park YG, Kim EY, and Roh YJ; Laser-Based Strategies to Treat Diabetic Macular Edema, *Hindawi Publishing Corporation Journal of Ophthalmology*, 2014, Article ID 769213, 9 pages
87. 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.
88. Brown DM , Ou WC, Wong TP, et al; Targeted Retinal Photocoagulation for Diabetic Macular Edema with Peripheral Retinal Nonperfusion, *Ophthalmology*, 2018;125:683-690.
89. Mathew C, Yunirakasiwi A, Sanjay S. Updates in the management of diabetic macular edema. *J Diabetes Res*. 2015;2015:794036.
90. Wiley HE, Ferris III FL. Nonproliferative diabetic retinopathy and diabetic macular edema. In: Ryan SJ, ed. "Retina" 5. Baskı. Los Angeles, CA: Elsevier;2013:940-68.
91. Jeffrey L.E, David L, Marisol R.C; Corticosteroids inhibit VEGF-induced vascular leakage in a rabbit model of blood-retinal and blood-aqueous barrier breakdown, *Eye Res*. 2005;80.249-58.

92. DRCR Network; A Randomized Trial Comparing Intravitreal Triamcinolone Acetonide and Focal/Grid Photocoagulation for Diabetic Macular Edema, *Ophthalmology*. 2008 Sep; 115(9): 1447–145010.
93. DRCR.net, Beck RW, Edwards AR, Aiello LP, et al; Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2009;127:245-51.
94. Schwartz SG, Flynn HW, and IU; Intravitreal Corticosteroids in the Management of Diabetic Macular Edema, *Curr Ophthalmol* 2013; 1(3): 10.1007
95. FAME Study Group: Vaz JC, Iezzi R, Ashton P, et al; Long-term benefit of sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts in patients with chronic diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121:1892–903.
96. Ozurdex MEAD Study Group: Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, et al; Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121:1904-14.
97. Alexander FJ, Noemi L and Pamela R, et al; Current treatments in diabetic macular oedema: systematic review and metaanalysis. *BMJ journals*. 2013;3,1-59.
98. Michel M, Bell SF, Hamilton R, et al; Macular perfusion determined by fundus fluorescein angiography at the 4-month time point in a prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (Bolt Study): report 1. *Retina*. 2010;30.781–6.



99. Chun DW, Heier JS, Topping TM; A Pilot Study of Multiple Intravitreal Injections of Ranibizumab in Patients with Center-Involving Clinically Significant Diabetic Macular Edema, *Ophthalmology* 2006, 113(10): 1706-1712.
100. READ-2 Study Group: Quan DN, Syed MS, Khwaja AA, et al; Two-Year Outcomes of the Ranibizumab for Edema of the mAcula in Diabetes, *Ophthalmology* 2010;117: 2146 –2151.
101. Massin P, Francesco B, Justus Gg, et al; Safety and Efficacy of Ranibizumab in Diabetic Macular Edema (RESOLVE Study), *Diabetes Care* 2010; 33: 2399–2405.
102. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al; Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy for Diabetic Macular Edema(RESTORE study), *Ophthalmology* 2011;118:615– 625.
103. Dong-Nguyen Q, David MB, Dennis MM, et al; Ranibizumab for diabetic macular edema: Results from 2 phase iii randomized trials: RISE and RIDE, *Ophthalmology* 2012, 119(4): 789-801.
104. Sharma YR, Tripathy K, Venkatesh P, Aflibercept – How does it compare with other Anti-VEGF Drugs?. *Austin J Clin Ophthalmol*. 2014;1(3): 1016.
105. Nguyen QD, Falco De S, Behar F, et al; Placental growth factor and its potential role in diabetic retinopathy and other ocular neovascular diseases, *Acta Ophthalmol* 2018; 96: 1–9.
106. Do VD, Erfurth US, Gonzalez VH, et al; One-Year Outcomes of the DA VINCI Study of VEGF Trap-Eye in Eyes with Diabetic Macular Edema, *Ophthalmology* 2012, 119(8): 1658-1665.

107. David MB, Erfurth US, Do DV, et al; Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema 100-Week Results From the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. 2015, 122(10): 2044-52.
108. DRCR Network; Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema, *N Eng J Med*. 2015; 372(13): 1193–1203.
109. Shimizu N, Oshitari T, Yoko Takatsuna T, et al; Comparisons of Efficacy of Intravitreal Aflibercept and Ranibizumab in Eyes with Diabetic Macular Edema, *BioMed Research International* 2017; Article ID 1747108, 7 pages.
110. John AW, Adam RG, Allison RA, et al; Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema (Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial), *Ophthalmology* 2016; 123(6): 1351–1359.

## 8. ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında Afganistan'ın merkezi kısmında bulunan Ghazni şehrinde dünyaya geldim. Temel eğitimimi mahalle okulunda tamamladıktan sonra lise eğitimi için Afganistan'ın başkenti olan Kabul şehrine gittim. Lise eğitimini tamamladıktan sonra üniversite sınavına girdim Kabul üniversitesi inşaat mühendisliği bölümünü kazandım. Hayalimdaki bölüm tıp olduğundan dolayı Türkiye Cumhuriyeti devleti tarafından sunulan burs sınavlarına girdim. Burs sınavlarını başarı ile geçtikten sonra Aralık 2007 tarihinde Türkiye'ye geldim. 9 aylık Türkçe dil eğitiminden sonra Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi bölümüne burslu olarak girmeyi hak kazandım. 2008-2014 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesini başarı ile tamamladım. Aralık 2014 yılı Tıpta Uzmanlık Sınavı (TUS) sonucunda Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Göz Hastalıkları A.D.'da göz hastalıkları üzerinde uzmanlık eğitimi almaya başladım. Aralık 2018 yılında uzmanlık eğitimini başarı ile tamamlayıp göz hastalıkları üzerinde Op. Dr. oldum