

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**DİYABETİK MAKULA ÖDEMİNDE İNTRAVİTREAL
BEVACİZUMAB TEDAVİSİNİN SANTRAL MAKULA KALINLIĞI
VE SANTRAL RETİNA DUYARLILIĞI ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Hatice DALDAL

**GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yavuz Kamil BARDAK**

ISPARTA-2011

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, yetişmemde emeği olan, tez danışmanı hocam Prof. Dr. Yavuz Kamil BARDAK'a teşekkür ederim.

Asistanlığımın ilk yıllarında birlikte çalışma fırsatı bulduğum, teorik olarak yetişmemde emeği olan, hiçbir zaman desteğini esirgemeyen Yard. Doç. Dr. Ufuk Şahin TİĞ'a teşekkür ederim.

Katkılarından dolayı Yard. Doç. Dr. Özlem TÖK ve Yard. Doç. Dr. Levent TÖK'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığımız değerli asistan arkadaşlarıma, klinik hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Hayatımın her anında yanımda olan ve her konuda bana destek olan aileme, ayrıca tezime yardımlarından dolayı ağabeyim Süleyman DALDAL'a en içten teşekkürlerimi sunarım...

Hatice DALDAL

ISPARTA - 2011

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGE ve KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
GRAFİKLER DİZİNİ	ix
RESİMLER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Retina Embriyolojisi	3
2.2. Retina Anatomisi	4
2.2.1. Retinanın Topografik Anatomisi	4
2.2.2. Retinanın Tabakaları	6
2.2.3. Kan Dolaşımı	8
2.3. Fizyoloji	8
2.4. Diyabetik Retinopati	9
2.4.1. Diyabetik Retinopatide Patogenez	9
2.4.1.1. Biyokimyasal Mekanizmalar	9
2.2.4.2. Patofizyolojik Mekanizmalar	11
2.4.2. Diyabetik Retinopatide Sınıflandırma	12
2.5. Diyabetik Makulopati	13
2.5.1. İskemik Diyabetik Makulopati	13
2.5.2. Fokal Diyabetik Makula Ödemi	14
2.5.3. Diffüz Diyabetik Makula Ödemi	14
2.5.4. Mikst Tip Diyabetik Makula Ödemi	15
2.6. Makula Değerlendirilmesinde Kullanılan Tanı Yöntemleri	15
2.6.1. Floresein Anjiyografi (FA)	15
2.6.2. Optik Koherens Tomografi (OKT)	17
2.6.3. Makula Eşik Testi	19
2.7. Tedavi	19
2.7.1. Sistemik Hastalığın Kontrolü	19
2.7.1.1. Kan Şekeri Regülasyonu	19

2.7.1.2. Kan Basıncı Regülasyonu	20
2.7.1.3. Kan Lipidleri Regülasyonu	20
2.7.2. Lazer Fotokoagülasyon	20
2.7.3. Kortikosteroidler	22
2.7.4. Anti-VEGF Ajanlar	22
2.7.4.1. Bevacizumab	25
2.7.4.2. Pegaptanib	26
2.7.4.3. Ranibizumab.....	27
2.7.5. Protein Kinaz C İnhibitörleri	27
2.7.6. TNF Blokörleri	27
2.7.7. Steroid Olmayan Antienflamatuarlar	28
2.7.8. Ototolog Plazmin	28
2.7.9. Cerrahi Tedavi	28
3. MATERYAL ve METOD.....	29
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	51
ÖZET	57
SUMMARY.....	58
KAYNAKLAR.....	59

SİMGE ve KISALTMALAR

DM	: Diyabetes mellitus
DMÖ	: Diyabetik makula ödemi
NPDR	: Nonproliferatif diyabetik retinopati
PDR	: Proliferatif diyabetik retinopati
DCCT	: Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması
UKPDS	: Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması
ETDRS	: Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması
DRS	: Diyabetik Retinopati Çalışması
LFK	: Lazer fotokoagülasyon
Anti-VEGF	: Anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü
İVB	: İntravitreale bevacizumab
RPE	: Retina pigment epiteli
AGE	: İleri glikozilasyon ürünleri
PKC	: Protein kinaz C
MA	: Mikroanevrizma
İRMA	: İntretinal mikrovasküler anomali
NV	: Neovaskülarizasyon
NVD	: Optik disk neovaskülarizasyonu
FA	: Floresein anjiyografi
FAZ	: Foveal avasküler zon
KAMÖ	: Klinik olarak anlamlı makula ödemi
OKT	: Optik koherens tomografi
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
PIGF	: Plasental büyüme faktörü

ICAM-1	: Hücreler arası adezyon molekülü-1
TIMPs	: Doku metalloproteinaz inhibitörleri
SMK	: Santral makula kalınlığı
EİDGK	: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği
SPSS	: Statistical Package for Social Science
İVTA	: İntravitreal triamsinolon asetonid
DRCR net	: Diabetik Retinopati Klinik Araştırma Ağı

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Diyabetik retinopati evreleri	31
Tablo 2. Laser fotokoagülasyon uygulanma dağılımları.....	31
Tablo 3. Cinsiyete göre yaş ve hastalık süresi karşılaştırması	32
Tablo 4. Tedavi öncesi ve sonrasındaki görme keskinlikleri	32
Tablo 5. Preoperatif görme keskinliği değerlerinin 1.hafta, 1.ay ve 3.ay görme keskinliği değerleri ile ikili karşılaştırılması.....	33
Tablo 6. Tedavinin 1. haftasındaki görme keskinliğinin, preoperatif görme keskinliğine göre değişimi (Snellen'e göre LogMar'a çevrilmiş).....	34
Tablo 7. Tedavinin 1.ayındaki görme keskinliğinin, preoperatif görme keskinliğine göre değişimi (Snellen'e göre LogMar'a çevrilmiş).....	34
Tablo 8. Tedavinin 3.ayındaki görme keskinliğinin, preoperatif görme keskinliğine göre değişimi (Snellen'e göre LogMar'a çevrilmiş).....	35
Tablo 9. Olguların GİB değişimlerinin karşılaştırılması.....	36
Tablo 10. Tedavi öncesi ve sonrası santral makula kalınlığı değişimlerinin karşılaştırılması.....	37
Tablo 11. Hastaların preoperatif santral makula kalınlığı değerlerinin 1.hafta, 1.ay ve 3.ay santral makula kalınlığı değerleri ile ikili karşılaştırılması	38
Tablo 12. Enjeksiyon sonrası 1. haftada santral makula kalınlığı değerlerinin, preoperatif santral makula kalınlığı değerlerine göre değişimi.....	39
Tablo 13. Enjeksiyon sonrası 1. ayda santral makula kalınlığı değerlerinin, preoperatif santral makula kalınlığı değerlerine göre değişimi.....	39
Tablo 14. Hastalarda tedavinin 3.ayındaki santral makula kalınlığı değerlerinin, preoperatif santral makula kalınlığı değerlerine göre değişimi.....	40
Tablo 15. Hastaların santral retina duyarlılığı değişimlerinin karşılaştırılması	42
Tablo 16. Hastaların preoperatif santral retina duyarlılığı değerlerinin 1.hafta, 1.ay ve 3.ay santral retina duyarlılığı değerleri ile ikili karşılaştırılması	43
Tablo 17. 1.haftada santral retina duyarlılığı değerlerinin, preoperatif santral retina duyarlılığı değerlerine göre değişimi	44
Tablo 18. 1.ayda santral retina duyarlılığı değerlerinin, preoperatif santral retina duyarlılığı değerlerine göre değişimi	45
Tablo 19. Hastalarda tedavinin 3.ayındaki santral retina duyarlılığı değerlerinin, preoperatif santral retina duyarlılığı değerlerine göre değişimi	45
Tablo 20. Tedavinin 3.ayındaki sızıntı miktarının, tedavi öncesine göre değişimi ...	48

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Tedavi öncesi makula eşik testi.....	47
Şekil 2. Tedavi sonrası 1. haftada makula eşik testi.....	47
Şekil 3. Tedavi sonrası 1. ayda makula eşik testi.....	47
Şekil 4. Tedavi sonrası 3. ayda makula eşik testi.....	47

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Tedavi öncesi ve sonrasındaki görme keskinliği değişimlerinin dağılımı	33
Grafik 2. 1.haftada görme keskinliği değişiminin dağılımı	34
Grafik 3. 1.ayda görme keskinliği değişiminin dağılımı	35
Grafik 4. 3. ayda görme keskinliği değişiminin dağılımı	36
Grafik 5. Tedavi öncesi ve sonrası GİB (mmHg) değişimlerinin dağılımı.....	37
Grafik 6. Tedavi öncesi ve sonrası santral makula kalınlığı değişimlerinin dağılımı	38
Grafik 7. 1. haftada santral makula kalınlığı değişimlerinin dağılımı.....	39
Grafik 8. 1. ayda santral makula kalınlığı değişimlerinin dağılımı	40
Grafik 9. 3. ayda santral makula kalınlığı değişimlerinin dağılımı	41
Grafik 10. Tedavi öncesi ve sonrası santral retina duyarlılığı (dB) değişimlerinin dağılımı	43
Grafik 11. 1.hafta santral retina duyarlılığı değişimlerinin dağılımı	44
Grafik 12. 1.ay santral retina duyarlılığı değişimlerinin dağılımı	45
Grafik 13. 3.ay santral retina duyarlılığı değişimlerinin dağılımı	46
Grafik 14. Hastalarda tedavi öncesi ve 3.ay sızıntı miktarı değişimlerinin dağılımı	48

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Enjeksiyon öncesi SMK 605 μ , görme keskinliği 0,2	41
Resim 2. Enjeksiyon sonrası 1. haftada SMK 580 μ , görme keskinliği 0,2	41
Resim 3. Enjeksiyon sonrası 1. ayda SMK 340 μ , görme keskinliği 0,4	42
Resim 4. Enjeksiyon sonrası 3. ayda SMK 190 μ , görme keskinliği 0,4	42
Resim 5. Tedavi öncesi floresein anjiografi görüntüsü	49
Resim 6. Tedavi sonrası 3. ayda floresein anjiografi görüntüsü	49
Resim 7. Tedavi öncesi floresein anjiyografi görüntüsü	50
Resim 8. Tedavi sonrası 3. ayda floresein anjiyografi görüntüsü	50

1. GİRİŞ

Diabetes Mellitus (DM) dünyada en sık rastlanan endokrin hastalıktır. Kronik hiperglisemi, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluk, kapiller membran değişiklikleri ve hızlanmış aterosklerozis ile seyreden bir sendromdur (1).

Gelişmiş toplumlarda bir yandan diyabetin görülme sıklığının giderek artması, diğer yandan da modern tedavi yöntemleriyle diyabetlilerin yaşam süresinin uzaması, diyabetik retinopati ve buna bağlı olarak diyabetik maküla ödemi (DMÖ) görülme sıklığının artmasına neden olmuştur (2).

Hastalık süresinin hem tip 1 hem de tip 2 diyabet hastalarında direkt olarak diyabetik retinopati prevalansında artışla ilişkili olduğu saptanmıştır. Yirmi yıllık diyabet sonrası tip 1 diyabetiklerin % 99'unda ve tip 2 diyabetiklerin % 60'ında belli derecelerde diyabetik retinopati bulunmuştur. Tip 1 DM olan hastaların % 3,6'sında, tip 2 DM olan hastaların % 1,6'sında yasal körlük görüldüğü bildirilmiştir (3,4).

Diyabetik retinopati gelişmiş ülkelerde 40-65 yaş grubunda ortaya çıkan körlüklerin önde gelen sebebidir (5). Diyabetik hastalardaki görme kaybının başlıca nedeni maküla ödemidir (6). Retinopatinin ciddiyetine bağlı olarak maküla ödemi sıklığı da artmaktadır. Hafif nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR)'de % 3, orta-ciddi NPDR'de % 38, proliferatif diyabetik retinopati (PDR)'de % 71 oranında maküla ödemi bildirilmiştir (7).

DMÖ'de klasik tedavi seçenekleri arasında Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması (DCCT) ve Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması (UKPDS) grupları tarafından bildirilen sıkı kan şekeri regülasyonu ve Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması (ETDRS) ve Diyabetik Retinopati Çalışması (DRS) grupları tarafından bildirilen lazer fotokoagülasyon (LFK) tedavisi bulunmaktadır (8,9,10,11). DMÖ olan hastaların bazılarında LFK'nın yetersiz kalması araştırmacıları intravitreal steroid, anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF) enjeksiyonu, protein kinaz C inhibitörleri, kortikosteroid salan intravitreal cihaz implantasyonu, pars plana vitrektomi gibi tedavi metodlarını araştırmaya yöneltmiştir (12).

DMÖ'de anti-VEGF ajan olan bevacizumab kullanımını son zamanlarda güncellik kazanan alternatif bir tedavi yöntemidir. Bevacizumab DMÖ haricinde pek çok hastalıkta kullanılmaktadır. Senil makula dejenerasyonunda, PDR'de, psödo fakik kistoid makula ödeminde de başarılı sonuçlar elde edilmiştir (13,14,15,16).

Bu çalışmada DMÖ'de intravitreal bevacizumab (İVB) uygulamasının erken dönemde görme keskinliği, santral makula kalınlığı ve santral retina duyarlılığı üzerine olan etkileri değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Retina Embriyolojisi

Retina optik vezikülün distal kısmında nöral ektodermden gelişir. Bu tabaka metamorfik değişime uğrayarak tek tabakalı kolumnar hücrelerden çok tabakalı (9 tabaka) matür retinaya dönüşür. Pigment epiteli optik vezikülün iç kısmında nöral ektodermden oluşan kolumnar hücreler şeklinde kalır. Optik vezikül kendi üzerine katlandığı için retina hücreleriyle pigment epiteli tepe noktaları yüz yüze gelirler ve aralarında sıkı bir bağlantı oluşmaz. Oluşan bu potansiyel boşluk hayat boyu kalır ve bazı patolojik tablolarda kolaylıkla retina altı bu potansiyel boşlukta sıvı birikebilir.

Optik vezikül gelişiminin 3 mm'lik safhasında içi boş küre şeklinde nöral tüpten ventrolateral çıkıntı oluşturur. Zamanla ön beyinden bir sapla ayrılacak şekilde gelişimini sürdürür. Üçüncü ventriküle ait boşluk bu sapın içinde (optik stalk) oluşur. Daha sonra optik vezikül optik çukuru oluşturacak şekilde invajine olur. Optik vezikülün invajinasyonunun başlangıç safhasında primitif oftalmik arterin distal ucu alttan embriyonik fissürün içine doğru uzanır. Fissür kapanınca arter marjinal zonu lens vezikülünden ayrılan boşluk tarafından çevrelenmiş olur. Bu geçici hyaloid arterin intraoküler dalları muhtemelen 4. aya kadar gelişen retinanın besinsel ihtiyaçlarını karşılar.

Altıncı haftadan 3. aya kadar nöroepitel tabakası daha sonra matür retinayı oluşturacak olan nöroblastik tabakaya dönüşümünü tamamlar. Fotoreseptör tabakayı oluşturacak olan dış retina gelişimini en son tamamlarken, ganglion hücrelerine dönüşecek olan iç retina ise ilk olarak gelişimini tamamlayan dokudur. Retinanın primer destek elemanları olan Müller hücreleri ilk gelişen retina hücreleridir. Üçüncü ayda sensoryel retinada bipolar ve ganglion hücreleri ortaya çıkar.

Dış nöroblastik tabaka iç nöroblastik tabakanın Amakrin ve Müller hücreleriyle birleşmek üzere içe doğru yönelir ve sonuçta iç nükleer tabaka oluşur. Arka bölüm retina periferinden daha erken gelişim gösterse de makula en son gelişen bölgedir. İç nükleer tabaka oluşumunu 12. haftada tamamlar. Dördüncü ayda papilladan itibaren retina damarları oluşmaya başlar. Beşinci ayda fotoreseptör hücrelerinin iç segmentleri belirir. Morfolojik olarak retina matür görünümüne

gestasyonun 6. ayına kadar ulaşamaz. Yedinci ayda fotoreseptörlerin dış segmentleri oluşur. Sekizinci ay civarında iç retinanın vasküler sisteminin oluşması doğum sonrası 6. aya kadar sürecektir olan fovea gelişimi dışında retinanın matürasyonunu tamamladığını gösterir. (17,18)

2.2. Retina Anatomisi

2.2.1. Retinanın Topografik Anatomisi

Retina, ora serratada 0,1 mm, ekvatorunda 0,2 mm, optik sinir yakınında 0,56 mm kalınlığı olan ince saydam bir dokudur. İç yüzeyi vitreus yüzeyi ile temasta olup dış yüzeyi retina pigment epitelinden potansiyel bir boşluk ile ayrılmıştır. Arkada sinir lifi tabakası hariç bütün retina tabakaları optik sinir başında sonlanır. Periferde sensoryel retina ora serrataya uzanır ve pars plana nonpigmente siliyer epitel ile devam eder. Retina pigment epiteline sadece optik disk ve ora serratada sıkı yapışıklık gösterir. (17) Pigment epitel ile sensoryel retina arasında anatomik bağ yoktur. Birbirlerine sadece yaslanmışlardır. Retina dekolmanı, santral seröz koryoretinopati gibi hastalıklarda sensoryel retina pigment epitelinden ayrılır. (19)

Retina oftalmoskopik olarak 3 bölgeye ayrılır:

- a. Makula (santral retina, arka kutup)
- b. Ekvator
- c. Ora serrata (20)

a. Makula

Makula lutea veya sarı nokta olarak adlandırılan bölge retinanın arka kısmında ksantofil pigmentinin toplandığı bölümdür. Özellikle lutein ve zeaksantinden oluşan karotenoidlerin burada toplanması santral makulaya ve sarı rengini vermektedir (21).

Temporal vasküler arkadlar sınır olarak kabul edildiğinde makulanın çapı yaklaşık 5,5 mm'dir. (17) Topografik olarak 4 kısımdan oluşur.

Fovea: Optik sinir başı merkezinden 4 mm temporal ve 0,8 mm aşağıda yaklaşık 1,5 mm çaplı alandır. Foveada 2. ve 3. nöronların yana itilmesine bağlı

olarak 22 derecelik bir konkavite (clivus) oluşur. Foveada ortalama retina kalınlığı 0,25 mm'dir ki bu kabaca komşu arka kutup retina kalınlığının yarısıdır. Foveada sinir lifi, ganglion hücre ve iç pleksiform tabakalar yoktur. İç nükleer tabaka fovea kenarında iki sıra hücre şeklinde azalır. Foveanın santral 0,57 mm çaplı bölgesi sadece konilerden ibarettir. Konkavitenin kenarına doğru bazal membran kalınlığı artmaya başlar ve fovea kenarında maksimuma erişir.

Foveola: 350 mikron çaplı ve 150 mikron kalınlığında yalnız konilerin yer aldığı fovea çukurluğudur. Avasküler foveola kapillerlerin oluşturduğu bir halka ile çevrelenir. Bu damarlar iç nükleer tabaka düzeyindedir ve 250-600 µ genişliğindeki avasküler zonu oluştururlar. Foveola merkezine umbo ismi verilmektedir ve en keskin görmeyi bu bölge sağlar. Umbonun çapı 150-200 µ'dur. Bu bölgede koni dansitesi yüksektir, mm karede 385 000 koni mevcuttur.

Foveolada 1. ve 2. nöronlar kenara itildiğinden dış pleksiform tabakadaki lifler iç nükleer tabakayı oluşturan hücrelerin uzantıları ile sinaps yapmadan önce iç limitan membrana paralel seyrederek. Yani bu bölgede dış pleksiform tabakaya ait hücresel uzantıların horizontal seyri ile Henle tabakası oluşur.

Parafovea: Foveayı çevreleyen 0,5 mm genişliğinde bölgedir. İç retina tabakasında, özellikle iç nükleer ve ganglion hücre tabakasında belirgin artış ile karakterizedir. Bu mesafede 4-6 tabaka ganglion hücreleri ve 7-11 tabaka bipolar hücreler ile retinanın normal yapısı gözlenmektedir. Sinir lifi tabakası relatif olarak özellikle nazal kenar papillomakuler demette kalındır. Koni-basil oranı 1:1'dir.

Perifovea: Makula bölgesi periferik zonudur, parafoveayı çevreleyen 1,5 mm genişliğinde bir kuşaktır. Çok sayıda ganglion hücre tabakası ve 6 tabaka bipolar hücre tabakası içerir. Fovea merkezinden 2,75 mm mesafeye uzanır ki burada ganglion hücre tabakası diğer periferik retinada olduğu gibi tek nükleuslu tabaka halindedir. Bu bölgede koni-basil oranı 1:2'dir (17).

b. Ekvator

Makula ile ora serrata arasında kalan bölgedir. Burada basiller çoğunluktadır (18). Ekvator ora serratanın 6-8 mm arkasındadır. Makula ekvatorun 18-20 mm arkasında yer alır (17).

c. Ora Serrata

Ora serrata, retina ile silyer cisim arasındaki sınıra verilen addır (22). Temporalde 2,1 mm, nazalde 0,7-0,8 mm genişliğindedir. Ora serrata ismi bu zonun dişli görünümü nedeniyle verilmiştir. Bu dişli proçesler en fazla üst nazalde yoğundur ve alt nazal, üst temporal ve alt temporal kadranlara doğru gittikçe azalır.

Ora serrata nazalde temporal kadran ile karşılaştırıldığında daha öndedir. Nazal ora, limbusun 6 mm arkasında, temporal ora 7 mm arkasındadır. Rektus kasları insersiyon yerleri ora yakınındadır, sadece üst rektus insersiyonu istisna teşkil eder ki limbusun 7,7 mm gerisinde olup sıklıkla ora arkasında kalır. Ora serratadan optik sinire mesafe ortalama temporalde 32,5 mm, nazalde 27 mm, üst ve altta 31 mm'dir (17).

Ora serratada fotoreseptörler yok olmuşlardır (18).

2.2.2. Retinanın Tabakaları

Retinada dıştaki koroidden içteki vitreye kadar 10 tabakası vardır:

- a. Retina pigment epiteli
- b. Fotoreseptör tabakası
- c. Dış limitans zarı
- d. Dış nükleer tabaka
- e. Dış pleksiform tabaka
- f. İç nükleer tabaka
- g. İç pleksiform tabaka
- h. Ganglion hücreleri
- i. Sinir lifleri tabakası
- j. İç limitans zarı

a. Retina Pigment Epiteli (RPE)

Tek sıralı, 4-6 milyon hücreden oluşmuştur. Bu hücreler koroidin Bruch zarına yapışık, küboid yapıda melanin pigmenti içeren hücrelerdir. Bu hücreler

arasında zonula okludens denen sıkı bağlantılar vardır. Bu özelliğiyle ışığın koroide geçmesini engellerler. Bu bağlantılar suyun ve iyonların serbest geçişini engellediğinden sıvının subretinal alana pompalanması için metabolik enerji kullanır. Hücreler arasındaki bağlantıların çok sıkı olması, retina damarlarıyla birlikte, pigment epitelinin ikinci kan retina bariyerini oluşturmasına yol açar (23).

Pigment epiteli fotoreseptörlerin fonksiyonunu idame ettirmesindeki yaşamsal dokudur. RPE hücreleri arasında, retinanın farklı bölgelerinde şekil ve boyut farklılıkları görülmektedir. Makula bölgesindeki hücreler daha küçük çapta iken (10-14 μ), periferdeki hücreler düz ve daha geniş çaptadır (60 μ) (24).

b. Fotoreseptör Tabakası

Birinci nöron olan 130 milyon basil ve 7 milyon koni hücresinin dış segmentleri tarafından oluşturulmuştur. Dış segment, fotoreseptörlerin RPE ile dış limitans zarı arasındaki kısımdır. Koni ve basil hücrelerinin dış segmentleri mukopolisakkarid bir örtüyle kaplıdır ve pigment epiteli ile temas halindedir (18).

c. Dış Limitans Zarı

Koni ve basillerin dış ve iç segmentlerinin arasından geçer. Gerçek bir zar değildir. Fotoreseptörlerin iç segmentleriyle Müller hücrelerinin dış uzantılarının aralarındaki bağdan oluşmuştur (18).

d. Dış Nükleer Tabaka

Fotoreseptörlerin çekirdek ve sitoplazmalarının bulunduğu bölgedir.

e. Dış Pleksiform Tabaka

Birinci nöron fotoreseptörler ile bipolar hücrelerin arasındaki sinapsların bulunduğu bölgedir. Normal retinada kalınlığı 2 μ olmasına karşılık, fovea çukurluğunun kenarında clivus'ta 50 μ 'u bulur. Foveada konilerin önünü serbest bırakmak için kenarlara çekilerek Henle katını oluştururlar.

f. İç Nükleer Tabaka

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

g. İç Pleksiform Tabaka

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

h. Ganglion Hücreleri

Üçüncü nöron olan ganglion hücreleri katıdır. Foveolada bulunmaz. Merkezdekiler küçüktürler ve dendritleri konilerle sinaps yapan bir bipolar hücreyle sinaps yaparlar. Periferdekiler daha büyüktürler ve birkaç bipolar hücreyle sinaps yaparlar.

i. Sinir Lifleri Tabakası

Korpus genikulatum lateralede sonlanan 1,2 milyon dolayındaki ganglion hücresi aksonları, sinir lifleri katını oluşturur. Ayrıca retina arter ve venleri, astrositler, mikroglial hücreler ile oligodendrositler de vardır.

j. İç Limitans Zarı

Retinanın en iç katıdır, retinayı vitreden ayırır (18)

2.2.3. Kan Dolaşımı

İnternal karotisten ayrılan oftalmik arterden kaynaklanan dört retinal arter dalı retinanın dört kadranını beslemektedir. Makula etrafındaki temporal dallar foveal avasküler zona kadar ulaşır. Retinada, ganglion hücreleri ve sinir lifleri tabakasındaki yüzeyel kapillerler ile iç nükleer tabakada yerleşen daha yoğun derin kapiller pleksus mevcuttur. Fovea ve perifoveal bölgede bu kapiller ağ ince tek katlı bir tabakaya dönüşmüştür. Posterior silier arterlerden gelen silioretinal arterler ise optik sinir kenarından çıkarak makulaya doğru uzanır (21).

2.3. Fizyoloji

Makula keskin görme ve renkli görmeden sorumludur. Buradaki fotoreseptörler esas olarak koni hücreleridir. Santral foveada koni fotoreseptörü ve ganglion hücresi ile sinir lifi arasında bire bir ilişki söz konusudur, böylece keskin görme elde edilir. Retinada 120 milyon basil ve 1 milyon koni fotoreseptörü mevcuttur. Foveal koniler çok küçüktür ve hegzagonal olarak çok sıkışık

yerleşmişlerdir. Foveadan uzaklaştıkça bunlar büyür, daha seyrekleşir ve aralarındaki boşluklar basiller tarafından doldurulur. Foveal konilerin yüksek yoğunluğuna rağmen foveanın küçüklüğü nedeniyle bütün konilerin ancak %1'i foveada yer almaktadır.

Koni ve basil fotoreseptörleri sensoryel retinanın damarsız dış tabakasında yer alır. Görme olayını başlatan kimyasal reaksiyonlar burada gerçekleşir. Her bir basil fotoreseptör hücresi opsin protein moleküllerinin 11-cis retinal ile birleşmesinden oluşmuş ışığa duyarlı görme pigmenti rodopsini içerir. Rodopsinin ışık absorpsiyon piki yaklaşık 500 nm'dedir ve burası ışık spektrumunun mavi yeşil bölgesidir. Koni pigmentleri ise farklı opsin proteinlerine bağlanmış 11-cis retinalden oluşur (A vitamini). Kırmızı ışığa duyarlı koniler en fazla 570 nm dalga boyundaki ışıkla uyarılan eritrolab fotopigmentini içerirler. Yeşil ışığa duyarlı koniler klorolab (540 nm), mavi ışığa duyarlı koniler ise siyanolab (440 nm) pigmente sahiptir.

Bir rengin algılanmasında renk, doygunluk, parlaklık şeklinde üç özellik söz konusudur. Renk, gelen ışıkta ön planda mevcut dalga boyuna dayanır. Bir renge beyaz katıldığında, yani doygunluk azaldığında renk değişir. Parlaklığa bağlı olarak da renk değişir. Parlaklık azaldığında kırmızı daha kırmızı olurken, parlaklık arttığında sarılaşır.

Karanlıkta görme tamamen basil fotoreseptörlerle gerçekleşir. Görmenin bu karanlığa adapte durumunda farklı griler ayırtdedir, ancak renkler ayırtdedilemez (21).

2.4. Diyabetik Retinopati

Günümüzde körlük nedenlerinin başında gelen diyabetik retinopati retinanın prekapiller arteriollerini, kapillerlerini ve venüllerini tutan bir mikroanjiopati tablosudur. Dünya nüfusunun yaklaşık % 1,5-2,5'i diyabetiktir. Bu popülasyonun % 25'inde herhangi bir sevide diyabetik retinopati mevcuttur (17).

2.4.1. Diyabetik Retinopatide Patogenez

2.4.1.1. Biyokimyasal Mekanizmalar

a. Polyol Akümülayonu

- b. Nonenzimatik Glikozilasyon
- c. Oksidatif Stres
- d. Protein Kinaz C Aktivasyonu

a. Polyol Akümülayonu

Fazla miktarda glikoz alındığında NADPH fazla miktarda tüketilir, aşırı miktarda sorbitol ortaya çıkar. NADPH'ın aşırı tüketimi ve sorbitol birikimi, sorbitol dehidrogenazı etkisizleştirerek, işlemin ikinci kısmını bloke eder ve fruktoza dönüşüm engellenir. Bunun sonucunda sorbitol birikimi daha da artar ve kısır döngü aşırı sorbitol ve miyoinozitol birikimi ve NADPH tüketimi aracılığıyla, yaygın vasküler disfonksiyonla sonuçlanır (25, 26).

b. Nonenzimatik Glikozilasyon

Uzun süreli hiperglisemide glikoz, proteinlere kimyasal bakımdan nonenzimatik olarak yapısır ve en iyi örneği HbA1c olan, bozulmaya dayanıklı bir takım maddelerin ortaya çıkmasına yol açar. Ketamin ve amodori ürünleri adı verilen proteinler, bir dizi reaksiyona uğrayarak ileri glikozilasyon ürünleri denilen AGE (Advanced Glycosylation Endproducts) ürünlerinin ortaya çıkmasına neden olur. Parçalanmaya dirençli AGE ürünleri bazal membranda albumin ve IgG birikimine neden olurlar. Non-enzimatik glikozilasyon hipergliseminin yüksekliğine ve devam süresine bağlı olarak gelişen yavaş bir reaksiyondur. Ara ürün olarak AGE ürünleri, sonuçta ise yarı ömrü uzun makromoleküller ortaya çıkar. Serbest radikal (kollajen DNA) oluşumunu arttırlar (27).

c. Oksidatif Stres

Oksidatif stres sonucu ortaya çıkan serbest radikaller, proteinlerin çapraz bağlantılarını etkiler ve farklı aminoasit kalıntılarının ortaya çıkmasına neden olur.

Proteinlerin non-enzimatik glikozilasyonları, artmış serbest radikal hassasiyeti ile birleşince protein davranışlarında farklılıklar oluşur. Bunun sonucunda kanın şekilli elemanlarının aglütinasyon ve agregasyonlarında artış meydana gelir. Bu artış da mikrotromboz gelişimine yol açar (27, 28).

d. Protein Kinaz C (PKC) Aktivasyonu

Serin-treonin protein kinaz ailesinin bir üyesidir. Hücrede uygun stimulan sonra sitozolden plazma membranına geçerek aktive olur. PKC' ın ciddi hücre fonksiyonları vardır. Büyüme faktörleri, hormonlar ve nörotransmitterlerin sinyal iletiminde önemli rol oynayan bir izoenzimdir. Yüksek glikoz düzeyleri endotel hücrelerinde PKC aktivitesini artırarak hücrelerin albumine geçirgenliğinin artmasına, matris proteinlerinin sentezinin ve vazodilatör prostaglandinlerin artmasına neden olmaktadır. PKC aktivasyonu, vasküler permeabilite, kontraktilite, hücre proliferasyonu, bazal membran sentezi, hormon ve sitokinlere cevap düzenler. Renal mezankimal hücre kültürlerinde, retinal endotel ve aortik endotelde hiperglisemiye cevap olarak 1-2 diaçilgliserol seviyesi yükselir. Yükselmiş intrasellüler diaçilgliserol düzeyi PKC aktivasyonu ile paralellik göstermektedir. Artmış PKC seviyeleri ise vasküler hücre disfonksiyonlarına neden olmaktadır (29, 30, 31, 32).

2.2.4.2. Patofizyolojik Mekanizmalar

Mikropanjiopati gelişimindeki patofizyolojik olaylar sırasıyla;

- * Perisit kaybı
- * Mikroanevrizma oluşumu
- * Bazal membran kalınlaşması
- * Kapiller yatakta kapanma
- * Kan-retina bariyer yıkımı
- * Vasküler permeabilite artışıdır (33, 34).

Biyokimyasal değişimler ve buna bağlı hücre değişimleri sonucunda vasküler yatakta iki farklı cevap gelişir.

- Kapiller endotel hücrelerinin ve ona destek veren perisitlerin sayılarında azalma; kapillerlerin geçirgenliğinde artışa neden olur. Bu durum klinikte kendini retina içi hemoraji, sert eksüda, retina ödemi şeklinde gösterir.

- Kapillerlerin bazal membranının kalınlaşması, endotel hücre hasarının gelişmesi, trombosit agregasyonunda artma; kapillerlerin arteriol bölümlerinde tıkanmaya dolayısıyla retina hipoksisine neden olur. Bu durum arteriovenöz şantların, neovaskülarizasyonların, yumuşak eksudaların (sinir lifi infarktı) gelişmesiyle kendini gösterir (17).

2.4.2. Diyabetik Retinopatide Sınıflandırma

1. Hafif NPDR: Seyrek mikroanevrizma (MA) ve/veya mikrohemoraji

2. Orta NPDR: Yaygın retinal hemorajiler ve/veya MA, 2 kadrandan az venöz boncuklanma, yumuşak eksuda, hafif intraretinal mikrovasküler anomali (İRMA)

3. İleri NPDR:

a) Şiddetli NPDR

4-2-1 kuralı: Aşağıdaki özelliklerden herhangi birinin olması:

*4 kadranda yoğun retinal hemoraji ve MA

*2 veya daha fazla kadranda venöz boncuklanma

*1 veya daha fazla kadranda İRMA

b) Çok şiddetli NPDR

Bu özelliklerin birden fazlasının olmasıdır.

4. PDR

a) Erken PDR

Aşağıdaki özelliklerden herhangi birinin olması:

*Retinal neovaskülarizasyon (NV)

*1/4 -1/3 disk çapından küçük veya eşit optik disk neovaskülarizasyonu (NVD)

b) Yüksek riskli PDR

Aşağıdaki özelliklerden herhangi birinin olması:

*1/4-1/3 disk çapından daha büyük NVD

*1/4-1/3 disk çapına efit veya kuk NVD ile birlikte preretinal hemoraji veya vitreus hemorajisi

*Retinal NV ile birlikte preretinal veya vitreus hemorajisi (35)

2.5. Diyabetik Makulopati

Diyabetik retinopatinin her evresinde görülebilir. Başlangıç retinopatilerde görmeyi azaltan en önemli nedendir. Diyabetik makulopati tipik olarak fovea çevresine yerleşmiş sert eksudalar, ufak retina içi hemorajiler ve demle kendini gösterir. Makulopati nonproliferatif evrede görme kayıplarının %80'inden sorumludur (36).

Diyabetik makulopati 4 grupta incelenir:

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

2.5.1. İskemik Diyabetik Makulopati

Diyabetik retinopatide retinal kapillerlerin tıkanıklığı erken görülen değişikliklerdendir (37,38). Kapiller non-perfüzyon alanları klinik muayenede perifoveal tıkalı beyazlaşmış kapillerler, derin retina hemorajileri ve yumuşak eksudalar ile anlaşılabilir. Oftalmoskopik olarak görme azlığını açıklayacak makula ödemi olmayan olgularda tanı floresein anjiyografi (FA) 'de paramakler vasküler ağın kırıldığı ve perifoveolar kapiller tıkanıklığına bağlı ortaya çıkan foveal avasküler zon (FAZ) genişlemesi ile tanı konulmaktadır (39). İskeminin genişliği ile görme keskinliği arasında bir bağlantı olmadığı bildirilmiştir (40). Kapiller dilatasyon diyabetik retinopatide sık rastlanan bir diğer değişikliktir ve sıklıkla yama şeklinde kapiller bir tıkanıklık eşlik eder. Lokal iskemi ve hipoksiye kompensatuar bir cevaptır (39).

2.5.2. Fokal Diyabetik Makula Ödemi

Makula merkezinden itibaren bir disk çapı (1500 μ) uzaklıktaki bir alanda yer alan herhangi bir retina kalınlaşması ya da sert eksüda oluşumları fokal diyabetik makula ödemi olarak adlandırılır (41). Genellikle MA ve dilate kapillerler gibi lezyonlardan oluşan sızıntılardan kaynaklanır. Zamanla bu sızıntı içindeki lipit ve lipoprotein türevleri retinanın iç ve dış pleksiform tabakalarına çökerek, sert eksüda plaklarını meydana getirirler. Bazen sensoriyel retinanın altına da yerleşebilen bu sert eksüdalar, genellikle kaynaklandıkları MA'nın çevresinde bir halka oluşturma eğilimindedirler. Bu durum "sirsine retinopati" olarak adlandırılır (42).

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

1. Makula merkezinden 500 μ mesafede bir retina kalınlaşması.
2. Makula merkezinden 500 μ mesafede, bitişiğindeki retinanın kalınlaşmasıyla birlikte olan sert eksüdalar (retina kalınlaşması kaybolduktan sonra sebat eden sert eksüdalar bunun dışındadır)
3. Herhangi bir kısmı makula merkezinden bir disk çapı alan içerisinde bulunan, bir disk çapı veya daha büyük retina kalınlaşması (43).

2.5.3. Diffüz Diyabetik Makula Ödemi

Makula merkezini, yani FAZ'ı içine alan, iki veya daha fazla disk çapı büyüklükteki retina kalınlaşmaları diffüz DMÖ olarak tanımlanır (42).

Diffüz DMÖ gelişiminde iç kan-retina bariyerindeki yaygın bir bozukluğun yanı sıra, RPE bariyer ve pompa fonksiyonlarındaki bir bozukluğun, yani dış kan-retina bariyerindeki bir bozukluğun da katkısı olduğu sanılmaktadır. Bu tür ödemlerin kaynağı MA'lara ek olarak, retina içinde yaygın olarak sızıntıya neden olan genişlemiş retina kapillerleri ve arteriyoller ile İRMA'lardır (5). Kalınlaşmış arka hyaloidin sıvı akımı üzerindeki olumsuz etkisi ile hyaloid membranın makulaya uyguladığı tanjansiyel veya vertikal traksiyonun da diffüz makula ödemi gelişiminde etkisi vardır (44). Böbrek yetmezliği ve preeklampsi gibi sistemik nedenler,

kardiyovasküler ve sistemik ödematöz hastalıklar, diffüz makula ödeminin oluşumunda, kaybolmasında ve nüksetmesinde etkilidir (45).

Sert eksüda birikintileri nadiren ortaya çıkar ve makulada çoğu kez kistoid değişiklikler bulunur. Spontan rezolüsyon hemen hemen hiç görülmez (42).

FA'da belirgin sızıntı olmaksızın oftalmoskopik olarak ciddi diffüz ödem görülebilmektedir, bu durum sıklıkla makula kapillerlerinde belirgin iskemi bulunan gözlerde, iskemiye ikincil olarak gelişir ve "sitotoksik ödem" olarak adlandırılır (42).

2.5.4. Mikst Tip Diyabetik Makula Ödemi

Hem fokal hem de diffüz ödem özelliklerini taşıyan diyabetik makula ödemi ve klinikte oldukça sık karşılaşılan bir durumdur (40).

2.6. Makula Değerlendirilmesinde Kullanılan Tanı Yöntemleri

2.6.1. Floresein Anjiografi (FA)

Floresein anjiografi fundus damar akımının incelenmesi için geliştirilmiştir. Floresein mavi ışık altında floresans veren turuncu bir boyadır. Spektrumun mavi kısmında 490 nm dalga boyundaki ışık enerjisi ile uyarılan floresein molekülleri daha yüksek bir enerji düzeyine çıkarak uzun dalga boyunda bir ışık salarlar, bu spektrumun yeşil kısmında, yaklaşık 530 nm civarındadır.

Dolaşıma girdiğinde floresein moleküllerinin % 60-80'i serum proteinlerine bağlanır. Geri kalanı bağlanmaz ve serbest floresein olarak tanımlanır. İç kan-retina bariyerinden bağlı ve serbest floresein molekülleri geçemez. Damar içindeki veya doku hidrostatik basıncındaki değişiklikler ya da kapiller duvarın herhangi bir değişikliği sonucu damar geçirgenliği arttığında hem bağlı hem de serbest floresein molekülleri damar dışına çıkabilir. Dış kan retina bariyerinden serbest floresein molekülleri geçemez. Koroid büyük damarları serbest ve proteine bağlı floresein moleküllerine geçirgen değildir (21).

Floreseinin antekübital vene enjekte edilmesi ile boyanın santral retinal arterde ilk kez görüldüğü ana kadar geçen süreye kol-retina süresi adı verilir. Bu süre yaklaşık 7-15 sn civarındadır. Boya ilk olarak koroidde, kısa bir zaman sonra da

santral retinal arterde görünür. Floreseinin retinal arteriollerin içinde yayılma süreci erken safha (arteriel safha) olarak adlandırılır. Boyanın retinal damarlarda ilk görüldüğü ana kadar geçen (ve çoğunlukla erken, ara/intermediate ve geç arteriovenöz safhalar olarak alt bölümlere ayrılan) sürece ise ara safha (arteriovenöz safha) adı verilir. Bunu, floreseinin parlaklığını tedricen kaybettiği geç safha izler. Geç safhanın görüntüleri genellikle enjeksiyondan 5-10 dakika sonra alınır, ancak bazı vakalarda 10. dakikadan sonra alınan görüntüler de faydalı olabilir.

Floresein anjiyogramda santral maküler alan, kendisini çevreleyen retinadan daha koyu görünür. Çünkü sarı maküler pigment (lutein ve zeaksantin) floresans üretmek için gereken mavi ışığın bir miktarını soğurur. Ayrıca, maküler RPE, ekstramaküler RPE'ye kıyasla daha fazla miktarda melanin içeriğine sahiptir. Böylece, uyarıcı radyant enerji ve yayılan koroidal floresans kısmen bloke olur.

FA yardımıyla ön segmentteki lezyonlar değerlendirilebilir.

Patolojik floresans olgular, hiper ve hipofloresans olarak ikiye ayrılabilir.

Hiperfloresans normal bir anjiyogramda bulunması gerekenden daha yüksek düzeyde floresans mevcudiyeti olarak tanımlanabilir. İki temel nedeni vardır:

-Pencere defekti: RPE floreseinin boyadaki floresansın geçişini zorlaştıran bir özelliğe sahiptir. Ancak, RPE'deki bir tür defekt normal koroidal floresansın geçişini artırır. RPE defektinin bulunduğu bölgede, çok net bir şekilde tanımlanabilen bir hiperfloresans bölgesi ortaya çıkar. İşte bu bölgenin büyüklüğü ya da şekli anjiyogram esnasında değişmeden kalır (pencere defekti).

-Floreseinin boyanın aşırı birikmesi: Patolojik olarak artmış permeabilite nedeniyle damarlardan sızan floreseini tanımlamak için 'sızıntı' terimi kullanılır. Floreseinin anatomik boşlukta birikmesi ise, 'göllenme' terimi ile ifade edilir. Koriokapillaristen gelen floreseinin pigment epitelinin altındaki boşlukta birikmesi, yani RPE'de seröz elevasyon göllenme için verilebilecek iyi bir örnektir. 'Boyanma' terimi ise, floreseinin bir doku içinde birikmesi durumunu ifade eder. Gerek patolojik olarak değişikliğe uğramış dokularda, gerekse normal dokularda görülebilir.

Hipofloresans Normal bir anjiyogramda bulunması gerekenden daha düşük düzeyde floresans mevcudiyeti olarak tanımlanabilir. İki temel nedeni vardır:

-Floresansın bloke olması: Ortam berraklığının kaybolması, vitreus hemorajileri, subhyaloid hemorajiler ve intraretinal kanama floresan ışığı zayıflatabilir ya da tamamen bloke edebilir. Subretinal patolojik süreçler floreseinin en azından bazı bölgelerde yayılmasını engelleyen bir başka faktördür. Bu süreçler retinal floresansı etkilemedikleri halde, koroidal floresansı bloke ederler.

-Vasküler yayılmayı engelleyen defektler: Hipofloresansın bir başka nedeni ise, düşük ya da yüksek düzeyde doku perfüzyonudur. Bu durum genellikle retinal vasküler tıkanıklıklarda ve papiller ve peripapiller fundusta kan akımındaki bozuklukları takiben görülür (46).

Diyabetik Makula Ödeminde Floresein Anjiyografi; fokal, diffüz ve diffüz kistoid floresein sızıntısı, kapiller kayıp, kapiller dilatasyon, iskemi gibi patolojileri gösterir (47).

FA makula ödemi tiplerinin tanısında en önemli tanı yöntemidir. Özellikle makula iskemisi ve buna bağlı gelişen iskemik ödemi diğer makula ödemlerinden ayırmakta yardımcıdır (48).

2.6.2. Optik Koherens Tomografi (OKT)

Optik koherens tomografi, biyolojik dokulardan mikron çözünürlüğünde tomografik kesitlerin elde edildiği bir görüntü tekniğidir. Çalışma prensibi ultrasonografiye benzer ancak, ultrasonografide ses dalgaları (1500 m/sn) kullanılarak dokunun akustik geri yansıma özellikleri değerlendirilirken, OKT'de ışık dalgaları (300 000 km/sn) kullanılarak dokuların optik geri yansıma özellikleri değerlendirilmektedir. Işığın dalga boyu ultrasondaki ses dalgalarından daha kısa olduğundan uzaysal çözünürlüğü daha fazladır. Ultrason ile görüntülemekten farklı olarak, ışık hava-doku ara yüzeyini geçebildiği için probun dokuya teması veya immersiyon sıvısı gerekmemektedir.

Klinik kullanımdaki OKT cihazlarında kızıl ötesine yakın yüksek aydınlatmalı (süperlüminesan) 840nm diod laser kullanılmaktadır. Işık hızının çok yüksek olması nedeniyle dokulardan yansıyan gecikmeyi doğrudan ölçmek mümkün değildir. Bu nedenle ışığın yansırken olan gecikme süresi, bilinen bir örnek ile karşılaştırılarak ölçülür. Cihazda görüntü elde etmek için ışık kullanarak yüksek

çözünürlükte zaman ve uzaklık ölçümü yapabilen düşük koherensli Michelson interferometre mevcuttur. İnterferometrede, örnek, referans, ışık kaynağı ve alıcı kolu vardır. Laser ışını, ışın ayırıcı ile ikiye ayrılır. İlk demet oküler ortama girer ve farklı katmanlardan geri yansır. İkinci demet ise referans ışınıdır ve bilinen değişken bir mesafedeki referans aynadan geri yansır. Aynı yol boyunca geri yansıyan ışınlar birbiriyle karşılaştırıldığında interferans sinyali ortaya çıkar ve bu alıcı tarafından tespit edilir. Referans ışın yolu üzerindeki referans aynanın yer değiştirmesi ile farklı derinliklerdeki yapıların analizi mümkün hale gelir. Referans ayna hareket ederken algılayıcıdaki sinyallerin boyutu ölçülerek, uzunlamasına 500 ayrı noktanın optik yansıtıcılıklarının dokudaki uzaklıklarına karşılık gelecek şekilde işaretlenmesi ile A-tarama görüntü, 2,5 sn'de ardışık 100 A-tarama görüntüsü birleştirilerek B-tarama görüntü elde edilir.

OKT'de görüntü, retina tabakalarının farklı optik yansıtıcılık özelliklerine bağlı olarak elde edilmektedir. Dokulardan geri yansıyan ışığın yoğunluğuna göre beyazdan siyaha doğru değişen gri skala ile görüntü oluşturulmaktadır. Bu şekilde ince detaylar ve yansıma değişiklikleri daha iyi değerlendirilmektedir. Vitreus ve aköz gibi düşük yansıtıcılığı olan yapılar siyah, retina sinir lifi ve retina pigment epiteli gibi yüksek yansıtıcılığı olan yapılar beyaz renkle gösterilir. Fotoresptörler de düşük yansıtıcılıkları nedeniyle koyu gri renktedir. Bu şekilde değerlendirilen dokular bir bilgisayar programı yardımıyla renkli görüntülere dönüştürülür, beyaz alanlar sarı ve kırmızı, gri alanlar mavi, siyah alanlar ise lacivert-siyah renge dönüşür (49).

Göze temas etmemesi, noninvaziv olması, yüksek tekrarlanabilirliğinin olması, retina morfolojisi ile ilgili doğrudan bilgi verebilmesi avantajlarıdır. Morfolojiden başka retina, retina sinir lifi tabakası kalınlık ölçümü gibi niceliksel analizler de yapılabilir (50, 51).

OKT'nin makula ödemi tanısında, takibinde ve tedavinin etkinliğinin değerlendirmesinde önemli yeri vardır (52). Çalışmalar diyabetik makula ödeminde OKT'nin fundus değerlendirmesi ile karşılaştırıldığında daha duyarlı olduğunu ve santral makula kalınlığının FA'daki kaçağa oranla görme keskinliği ile daha iyi bir korelasyon gösterdiğini göstermektedir (53, 54).

Genelde dış retina tabakalarında sınırlı olan sünger şeklinde retina kalınlaşması, kistoid makula ödemi, subfoveal seröz retina dekolmanı, foveada traksiyonel retina dekolmanı, sıkı arka hyaloid membran şeklinde beş farklı patern mevcuttur (55).

Dış retina tabakalarında düşük retina içi yansıtıcılığı olan retina içi sıvı birikimi ile uyumlu retina kalınlaşması görülür. Kistoid makula ödemi, azalmış retina içi yansıtıcılık sahaları olarak görünen kistik boşluklardan oluşur. Subretinal sıvı toplanmasına bağlı nörosensoryel retina dekolmanı görülebilir (56). Sıkı arka hyaloid membran, foveaya fokal yapışıklık oluşturan yüksek yansıtıcılıkta membran olarak görünür (57).

Diyabetik retinopatide OKT ile yüksek yansıtıcılıktaki retina içi alanları olarak görünen sert eksüdalar ve yüksek geri saçılma ve daha derin doku tabakalarının gölgelendiği alanlar olarak görünen kanamalar da değerlendirilebilir (50).

2.6.3. Makula Eşik Testi

Fovea bölgesindeki santral 16 noktada retinal duyarlılığı dB olarak ölçerek veren bir tanı yöntemidir. Diyabetik olgularda ‘entoptik perimetre’ ile klinik olarak anlamlı makula ödeminin erken tanısının görme keskinliğinin azalmasından ve ‘Amsler grid’ testinden önce mümkün olduğu ve bu olgularda santral retinal duyarlılığın azaldığı gösterilmiştir (58). Bilgisayarlı görme alanı ile makula eşik testinde DMÖ’de makula ışık duyarlılığının azaldığı gösterilmiştir (59).

2.7. Tedavi

2.7.1. Sistemik Hastalığın Kontrolü

2.7.1.1. Kan Şekeri Regülasyonu

DCCT, 10 yıldan kısa süreli diyabetik olan ve çalışma başlangıcında 30 yaşın altında olan 1441 hastada gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, intensif tedavi ile glisemi kontrolü, konvansiyel tedaviye göre daha başarılı olup, retinopati sıklığını ve şiddetini olumlu yönde etkilemektedir. Konvansiyonel tedavide

HbA1c ortalama %9,1 iken, bu oran intensif tedavide %7,2'dir. Her %1'lik HbA1c düşüşü retinopatinin ilerleme riskini %35-40 azaltır (8).

UKPDS ise tip 2 diyabette, sıkı glisemik kontrolün, yeni tanı almış 5102 hastada, retinopati olasılığını belirgin şekilde azalttığını göstermiştir. Her %1'lik HbA1c düşüşü ile mikrovasküler komplikasyonların %35 oranında azaldığı ortaya konulmuştur (9).

2.7.1.2. Kan Basıncı Regülasyonu

Diyabetik retinopatinin progresyonunda ve DMÖ insidansında yükselmenin, yüksek diyastolik kan basıncı ile ilgili olduğu bilinmektedir (60). Önerilen kan basıncı, 130/85 mmHg'nın altıdır. 354 hastada çok merkezli olarak yapılan bir çalışmada, insüline bağlı diyabetik olgularda lisinopril kullanımı ile retinopati ilerlemesi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Retinopati progresyonunda %73 oranında risk azalması, proliferatif evreye geçişte %82 oranında risk azalması saptanmıştır (61).

2.7.1.3. Kan Lipidleri Regülasyonu

Yapılan çalışmalarda DMÖ olgularında atorvastatinin sert eksüdalarda, makula ödeminde, anjiyografide sızıntıda azalma sağladığı bildirilmiştir (62, 63).

2.7.2. Lazer Fotokoagülasyon

Diyabetik retinopatinin dönemine bakılmaksızın makula bölgesinde retina kalınlaşması ve/veya sert eksüda gelişimi görülüyor ise makula bölgesine fokal veya grid lazer tedavisi uygulanmalıdır. Görme keskinliğinin tedaviye karar vermede belirleyici etkisi yoktur. Fokal tedavi fokal sızıntı kaynaklarının doğrudan kapatılmasını amaçlar. Grid lazer uygulaması diffüz ödemin varlığında yapılır. FAZ'ın korunmasına özellikle dikkat edilmelidir. Panretinal fotokoagülasyonda amaç neovaskülarizasyonların ve fibröz doku gelişiminin engellenmesi, mevcut olanların durdurulması veya gerilemesinin sağlanmasıdır (36).

ETDRS'ye göre lazer tedavisi kriterleri şunlardır:

- Klinik olarak anlamlı olmayan maküla ödemleri tedavisiz takip edilir.

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

- Klinik olarak anlamlı maküla ödemlerinde;

- santral tutulum varsa zaman kaybetmeden LFK uygulanır. Eğer LFK uygulanmazsa 3 yıl içinde 2 sıra görme kaybı oranı %35-45'tir.

- santral tutulum yoksa aşağıdaki durumlara dikkat edilerek LFK kararı verilir.

* Lezyon FAZ merkezine 500 μ 'dan uzaksa (FAZ merkezinden 1 disk çapı mesafeye kadar alanda en az bir disk çapında retina kalınlaşması) LFK kararı verilir. Ancak acil değildir.

* Kalınlaşma FAZ merkezinden 300-500 μ mesafede olunca LFK perifoveal kapiller halkayı tahrip etme riski taşır. Bu nedenle görme keskinliği 0,5'in altındaysa LFK uygulanır. Tedavi kalan görmeyi tahrip etmeyecekse LFK uygulanır. Aksi halde takip edilir. Takip esnasında eğer görme daha azalırsa veya ödemde artış olursa LFK kararı verilir.

- İRMA ve MA'lardan diffüz sızıntılı alanlar gelişirse LFK kararı verilir.
- Makulada FAZ dışında kapiller kaybı gösteren alanlar gelişirse, LFK kararı verilir. LFK kararı verilen olgulara fokal (direkt), grid veya kombine (fokal+grid) tedavi protokollerinden biri uygulanır (19, 23, 64, 65).

Modifiye ETDRS protokolüne göre yeşil-sarı arası dalga boylarındaki lazerin 50 mikron spot büyüklüğü ile mikroanevrizmaları soldurmaya çalışmadan, altındaki RPE'de hafif solukluk oluşturacak şekilde uygulanması önerilmektedir (66).

Lazer tedavisi orta derecede görme kaybını %50'den fazla azaltmaktadır (43). Lazer tedavisinin parasantral skotom, geçici ödem artışı veya görme azalması, koroid neovaskülarizasyonu, subretinal fibrozis, fotokoagülasyon skarının genişlemesi, istemsiz fovea yanıkları gibi yan etki ve komplikasyonları olabilir (67).

2.7.3. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler prostaglandin sentezini inhibe ederler. Bu etkilerini membran lipidlerinin araşidonik asite dönüşümünden sorumlu katalizör fosfolipaz A2 enzimini inhibe ederek gerçekleştirirler. Bu şekilde steroidler araşidonik asitlerden prostaglandin, prostaglandin endoperoksitleri, lökotrien ve tromboksan gibi inflamasyonun güçlü mediatörlerinin sentezlenmesini engellemiş olmaktadır (68). Lokal olarak vazokonstriktif özellikleri intraselüler ve ekstraselüler ödemin gerilemesini, makrofaj aktivitesinin baskılanmasını ve lenfokin üretimini azalmasını sağlarlar. Steroidlerin lizozimlerden litik enzim salınmasını da baskıladığı bilinmektedir (69).

LFK'ya rağmen inat eden makula ödemlerinde intravitreal triamsinolon asetonid uygulamaları yapılabilir. Ağır makula ödemlerinde lazer tedavisi öncesi İVTA enjeksiyonu makula ödeminin azalmasını veya rezorbsiyonunu sağlayarak, takiben yapılacak laser tedavisinin daha kolay ve daha etkin uygulanmasını sağlayacaktır. Göz içi basıncı artışı, katarakt, psödohipopyon, steril vitrit, endoftalmi gibi komplikasyonları vardır. İntravitreal biyodegradabl deksametazon 700 µg olarak uygulanmaktadır (36).

2.7.4. Anti-VEGF Ajanlar

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

VEGF-A neoplastik, enflamatuar ve vasküler göz ve diğer organ hastalıklarında patolojik anjiyogenezin oluşumunda önemli rol oynar.

VEGF-A geninin alternatif mRNA bölünmesi ile biyolojik olarak aktif dört majör insan izoformu oluşur. Bu izoformlar 121, 165, 189, 208 aminoasit

içermektedir. VEGF 165 insan gözündeki baskın olan izoform olup heparin bağlayan homodimerik 45 kilodalton ağırlığında bir glikoproteindir. Bu izoform salınmakla birlikte belli bir kısmı hücre yüzeyi ve hücre dışı matrikse bağlıdır. VEGF 189 ve VEGF 208 de güçlü heparin bağlayıcı özellikte olup hücre dışı matrikste yer alır. VEGF 121 ise ortama salınmakta ve heparine bağlanmamaktadır. VEGF-165'in patolojik neovaskülarizasyondan sorumlu olduğu, VEGF-121'in ise normal retinal vasküler fonksiyon için gerekli olduğu öne sürülmektedir. VEGF endotel hücrelerini selektif olarak iki farklı reseptörü yoluyla uyarır. VEGFR-1, VEGFR-2 ve VEGFR-3 reseptörleri ligandın bağlanması ile sinyal iletim kaskadını aktive eder. VEGFR-2'nin anjiogenezi sinyalini ileten ana VEGFR reseptörü olduğuna inanılmaktadır.

Anjiogenezi indüklemesinin yanı sıra VEGF-A vasküler endotel hücrelerinde porların oluşumunu sağlayarak vasküler geçirgenliği de artırmaktadır. Bu etkiyi endotel hücreleri arasındaki bağlantıları bozarak da göstermektedir. Neovasküler oküler hastalıklarda yeni oluşmuş ve geçirgen kan damarlarından kaynaklanan ödem retina anatomisini bozmakta ve ciddi görme kaybına yol açmaktadır. Buna ilaveten VEGF-A düzeyleri proenflamatuar sitokinler tarafından artırılmakta ve lokal anjiogenezi ve enflamasyonun şiddetinde artış ile sonuçlanmaktadır.

VEGF'nin anjiogenezi uyarması potent bir hücre mitojeni olması ve bu şekilde apoptozisi önleyerek endotel hücre sağ kalımını arttırması yoluyla olmaktadır. Buna ilaveten VEGF endotel hücre öncülleri için bir kemoatraktan olup, kemik iliğinden mobilizasyonlarını ve farklılaşmalarını uyarmaktadır. Kemik iliği kaynaklı endotel hücre öncüllerinin adenoviral vektör enjeksiyonu ile eksprese olan VEGF-165'e yanıt olarak toplanmasının tümör anjiogenezi ve neovaskülarizasyon oluşumu için yeterli ve gerekli olduğu gösterilmiştir.

Retinal vasküler geçirgenlik artışının araştırıldığı bir hayvan çalışmasında intravitreal VEGF enjeksiyonunun lökositlerin VEGF'e yanıt olarak artan hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1) yoluyla vasküler geçirgenliği artırdığı ve kapiller nonperfüzyona yol açtığı bildirilmiştir. Lökositler kendileri de VEGF salgılayarak bu faktörün etkisini arttırabilirler. Buna ilaveten VEGF'nin özellikle 164 izoformunun proenflamatuar aktivitesi patolojik oküler neovaskülarizasyona katkıda bulunmaktadır.

VEGF'nin nöron ve çoğalan Schwann hücreleri sağ kalımını uzatma yeteneği sayesinde nöropotektif özellikleri mevcuttur.

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

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

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

Diyabetik retinopatideki görme kaybından sorumlu iki major patolojik olay retinal vasküler yüksek geçirgenlik sonucu oluşan diyabetik makula ödemi ve retina neovaskülarizasyonlarıdır. Potent bir anjiogenik uyarıcı ve vasküler geçirgenlik faktörü olan VEGF bu durumların her ikisine yol açabilmektedir. Diyabetik makula ödeminin derecesi arttıkça aköz hümördeki VEGF düzeylerinde doğru orantılı bir artış olmaktadır. Günümüzde retina neovaskülarizasyonu ile seyreden hastalıkların başında gelen diyabetik retinopati ve retina ven tıkanıklıklarında anti-VEGF tedavisi endikasyon dışı olarak uygulanmakta ve klinik kullanımda olan üç ilaç ile değişken

yanıtlar elde edilmekle birlikte başarılı sonuçlar bildirilmektedir. Bu ilaçlar bevacizumab, ranibizumab, pegaptanib'dir. Aynı zamanda prematüre retinopatisi, Coats hastalığı, ailesel eksüdatif vitreoretinopati, inkontinentia pigmenti gibi pediatrik vitreoretinal hastalıklarda da çalışmalar mevcuttur (70).

2.7.4.1. Bevacizumab

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

Bevacizumab, VEGF'in endotel hücreleri üzerindeki reseptörlerine bağlanmasına engel olarak endotel hücrelerinin proliferasyonuna sebep olan reseptör dimerizasyonunu ve buna bağlı olarak transfosforilasyon yoluyla aktivasyonunu ve hücre içi aktivasyonu engellemektedir. Üzerinde iki adet antijen bağlanma bölgesi bulunur. Molekül ağırlığı 140 kDa'dur. Bevacizumabın büyük molekül ağırlığı, vitreus içine verilen bu monoklonal antikorların retinaya veya retina altı boşluğa geçişini zorlaştırır. Ancak yapılan deneysel çalışmalarda intravitreal enjeksiyon sonrası bevacizumabın retinayı geçebildiği gösterilmiştir. Ayrıca bevacizumabın klinik kullanımda intravitreal enjeksiyonu sonrası görülen hızlı cevaplar da bu ilacın bir şekilde İLM'yi geçtiğini düşündürmektedir. Klinik uygulamalarda bevacizumabın 1,25 mg dozunun yeterli olabileceği birçok klinik çalışmalarla desteklenmiştir. Tekrar enjeksiyonun süresinin ise ilacın biyolojik aktivitesi göz önüne alınarak 4-5 hafta olduğu bildirilmiştir.

Klinik uygulamaları; koroid neovaskülarizasyonları (eksüdatif tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu, retinal anjiomatöz proliferasyon, patolojik myopi, anjioid streaks, Best hastalığı, adult vitelliform distrofi, santral seröz korioretinopati, multifokal koroidit, oküler histoplazmozis, peripapiller koroid neovaskülarizasyonu), retina neovaskülarizasyonları (proliferatif diyabetik retinopati, orak hücreli retinopati, prematüre retinopatisi, Eales hastalığı, idiopatik retinit vaskülit anevrizma nöroretinit -IRVAN- sendromu), makula ödemi (diyabetik retinopati, retina ven tıkanıklıkları, psödofakik kistoid makula ödemi, üveitlere ikincil gelişen makula

ödemi, retinitis pigmentosa), neovasküler glokom, radyasyonla ilişkili retinopatiler, vasoproliferatif tümörler, kornea neovaskülarizasyonlarıdır (71).

Diyabetik retinopatide makula ödemi, iris neovaskülarizasyonları, retina ve disk neovaskülarizasyonları mevcudiyetinde ve vitrektomi sonrası repliferasyon, tekrar kanamadan koruma amacıyla kullanılmaktadır. İVB enjeksiyonunun laser fotokoagülasyon, triamsinolon enjeksiyonu, vitrektomi gibi tedavilere cevap vermeyen diffüz diyabetik makula ödemi olanlarda faydalı olduğu bildirilmiştir (13).

Yan etkiler: 2006 yılında yapılan uluslar arası internet tabanlı 5228 hastadan oluşan çalışmada 7113 enjeksiyon yapılmış ve ortalama 3,5 ay takip yapılmıştır. Sonuçta % 0,21 ani kan basıncı yüksekliği, % 0,07 geçici iskemik atak, %0,01 derin ven trombozu % 0,03 ölüm, % 0,01 endoftalmi, % 0,01 santral retinal arter tıkanıklığı, % 0,15 korneal abrazyon, % 0,01 lens hasarı, % 0,04 retina dekolmanı bildirilmiştir (72).

2008 yılında yapılan bir çalışmada ise 1173 hastanın 1310 gözü intravitreal enjeksiyon sonrası 12 ay boyunca takip edilmiştir. 18 hastada (% 1,5) sistemik yan etkiler bildirilmiştir. Bu hastaların 7'sinde (% 0,59) kan basında ani artış, 6'sında (% 0,5) serebrovasküler olaylar, 5'inde (% 0,4) miyokard infarktüsü, 2'sinde (% 0,17) iliak arter anevrizması, 2'sinde (% 0,17) parmak amputasyonu, 5'inde (% 0,4) ölüm görülmüştür.

Oküler komplikasyonları ise 7 hastada (% 0,16) bakteriyel endoftalmi, 7 hastada (% 0,16) traksiyonel retina dekolmanı, 4 hastada (% 0,09) üveit, 1 hastada (% 0,02) yırtıklı retina dekolmanı ve vitre içi hemoraji olarak bildirilmiştir (73).

2.7.4.2. Pegaptanib

Selektif bir VEGF inhibitörüdür. Neovaskülarizasyonda en önemli patojenik izoform olduğu düşünülen VEGF 165'i ve muhtemelen daha büyük izoformları hedef alır. Yaşa bağlı makula dejenerasyonundaki bütün anjiyografik lezyon alt gruplarında ve diyabetik makula ödeminde önerilen bir aptamerdir (74).

Pegaptanibin en düşük etkili dozunun 0,3 mg olduğu ve bu ilacın görme keskinliğinde artış, santral retina kalınlığında azalma, LFK ihtiyacında azalma,

retinal NV'da belirgin azalma sağladığı faz II çalışma ile saptanmıştır (75). Faz III klinik çalışmalar devam etmektedir.

2.7.4.3. Ranibizumab

Tüm aktif VEGF-A izoformlarına bağlanarak onları inhibe eden, humanize edilmiş bir monoklonal antikor parçasıdır. Ayrıca ranibizumabın biyolojik olarak aktif plasmin parçalanma ürününe de bağlandığı bilinmektedir. Bevacizumabın büyük molekül ağırlığı nedeniyle antikorun antijen bağlayan kısmının pepsin ayırma yöntemiyle ayrılması sonucu elde edilen monoklonal antikor parçasının intravitreal uygulanmasının daha etkili olacağı düşünülmüştür. Bu düşünceden yola çıkılarak insan VEGF'ine karşı elde edilen monoklonal antikorun antijen bağlayan parçasının çeşitli işlemlerden geçirilmesi ile ranibizumab elde edilmiştir. Retina içine penetrasyonu arttırmak amacıyla bütün antikor olarak değil, antikor parçası olarak üretilmiştir (71, 76).

Bir çalışmada klinik olarak anlamlı DMÖ olan hastalarda ranibizumab tedavisi ile görme keskinliğinde düzelleme, santral retinal kalınlıkta azalma tespit edilmiştir (77).

2.7.5. Protein Kinaz C İnhibitörleri

Protein kinaz C'nin hiperglisemide özellikle vasküler dokularda aktive edildiği gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda VEGF ekspresyonunu stimüle ettiği de gösterilmiştir. Ayrıca VEGF'in mitojenik ve permeabilite arttırıcı etkilerindeki hücre içindeki sinyal proçesinde protein kinaz C beta aktivasyonu gösterilmiştir. Ruboksistaurin mesylate protein kinaz beta izoformunun yüksek seçicilik gösteren bir inhibitörüdür. Bu nedenle yan etkisi azdır (78). Yapılan faz 1 çalışmalarda diyabetik retinopatinin progresyonunu yavaşlatmada ve retinal vasküler sızıntıyı azaltmada etkili olabileceği bildirilmiştir (79, 80).

2.7.6. TNF Blokörleri

TNF alfa makrofajlar tarafından iskemi, yaralanma, enfeksiyon gibi olaylarda salgılanmaktadır. TNF'nin RPE hücrelerinden VEGF salınımını artırdığı da

bilinmektedir. Monoklonal bir IgG1 antikoru olan infliximab üveite sekonder kistoid makula ödemindeki başarılı sonuçları nedeniyle diğer makula ödemi nedenlerinin tedavisinde de gündeme gelmiştir (78).

2.7.7. Steroid Olmayan Antiinflamatuvarlar

Prostaglandin E2 bilindiği gibi retinadaki major prostaglandindir ve VEGF mRNA ekspresyonunu indükler. Bu nedenle steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, özellikle steroidler gibi hem siklooksijenaz hem de lipooksijenaz yolunu inhibe eden diklofenak DMÖ tedavisinde topikal olarak kullanılmaktadır. Başka bir inflamatuvar ilaç olan siklooksijenaz 2 inhibitörü celecoxibin de yararlı olduğu bildirilmiştir (78).

2.7.8. Otolog Plazmin

Lazere dirençli DMÖ olgularında 0,2 ml intravitreal uygulama ile santral makula kalınlığının azaldığı, 1. ayda görmenin düzeldiği ancak 6. ayda bulguların stabil hale geldiği bildirilmiştir (81).

2.7.9. Cerrahi Tedavi

Cerrahi olarak yaygın foveal sert eksüdaların eksizyonu denenmiştir ancak destekleyici yayınlar ortaya çıkmamıştır (82).

Arka hyaloid çekintisi ile birlikte diffüz DMÖ'de pars plana vitrektomi ile birlikte arka hyaloidin soyulmasının tedavide yararlı olabileceği bildirilmiştir (83).

Dirençli olgularda başka bir cerrahi yöntem de hyaloid membran ile birlikte internal limitan membranın soyulmasıdır. Oniki gözde yapılan bir araştırmada, 16 aylık takiple makula ödeminde artış ve epiretinal membran izlenmemiştir. Traksiyon güçlerinin serbestleştirilmesi ve fibröz astrositlerin proliferasyonunun engellenmesinin bu başarıyı sağladığı düşünülmüştür (84).

3. MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada Ocak 2011- Haziran 2011 tarihleri arasında diyabetik makula ödemi tanısı ile Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde takip edilen 12 hastanın 16 gözü prospektif olarak incelendi.

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

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

Tüm gözlere bir kez intravitreal 1,25mg/0,05ml bevacizumab (Altuzan, Genentech, San Francisco-USA) enjeksiyonu yapıldı.

Enjeksiyon öncesinde hastaların detaylı oftalmolojik muayeneleri yapıldı. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) Snellen eşeli ile değerlendirildi. Görme keskinlikleri istatistiksel analiz yapılabilmesi için logMAR'a çevrildi. Göz içi basıncı ölçümü Goldmann aplanasyon tonometrisi ile ölçüldü. Biyomikroskopik ön segment muayeneleri yapıldı. Fundus muayeneleri 90D lens kullanılarak yapıldı. FA çekildi. Spektral OKT ile santral makula kalınlığı (SMK) ölçüldü. Santral retina duyarlılığı Bilgisayarlı Görme Alanı (HFA 740) Makula Eşik Testi ile belirlendi. Enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay, 3. aylarda EİDGK, SMK, santral retina duyarlılığına bakıldı. Enjeksiyon sonrası 2. gün, 1. hafta, 1. ay, 3. aylarda göz içi basınçları ölçüldü, 3. ayda FA'daki sızıntı miktarına bakıldı.

Veri sunumu sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, en küçük ve en büyük değerler kullanılarak yapıldı. Verilerin kolay yorumlanması amacıyla, parametrik

varsayımları sağlamayan grupların sayı değerlerinin sunumunda, sıra değerleri ortancası yerine ortalamalar verildi. Ancak istatistiksel analizlerinde parametrik olmayan testler kullanıldı. Veriler, Statistical Package for Social Science (SPSS) 15.0 programında tanımlayıcı istatistik, Mann-Whitney U, Friedman, Wilcoxon ve Pearson korelasyon testleri ile analiz edildi. İstatistiksel analizlerde anlamlılık değerleri $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya DMÖ olan 6'sı (%50,0) kadın, 6'sı (%50,0) erkek olmak üzere toplam 12 hastanın 16 gözü dahil edildi. 52-71 yaş aralığında olan hastaların yaş ortalaması erkeklerde $60,2 \pm 2,6$ yıl, kadınlarda $61,3 \pm 7,9$ yıl ve genel yaş ortalaması $60,8 \pm 5,7$ yıl olarak tespit edildi.

Hastaların tamamı tip 2 diyabet grubundaydı ve hastalık süresi en az 5, en fazla 12 yıl olmak üzere ortalama $8,3 \pm 2,6$ yıl idi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların gözlerinin 13'ünde (%81,3) NPDR, 3'ünde (%18,7) ise PDR mevcuttu (Tablo 1).

Tablo 1. Diyabetik retinopati evreleri

Retinopatinin tipi	N	%
NPDR	13	81,3
PDR	3	18,7
Toplam	16	100

Hastaların 8'inde unilateral (%66,6), 4'ünde (%33,3) ise bilateral DMÖ mevcuttu.

12 (%75,0) göze daha önceden LFK uygulanmış, 4 göze (%25,0) ise uygulanmamıştı (Tablo 2).

Tablo 2. Laser fotokoagülasyon uygulanma dağılımları

LFK	N	%
LFK uygulanan	12	75,0
LFK uygulanmayan	4	25,0
Toplam	16	100

Tablo 3. Cinsiyete göre yaş ve hastalık süresi karşılaştırması

Değişkenler	Cinsiyet		p*
	Erkek (Ort. ± SS)	Kadın (Ort. ± SS)	
Yaş	60,2 ± 2,6	61,3 ± 7,9	0,936
Hastalık Süresi	8,3 ± 3,0	8,3 ± 2,4	0,935

* Mann-Whitney U testi.

Olguların cinsiyete göre yaş ortalamaları karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel fark saptanmadı (p= 0,936).

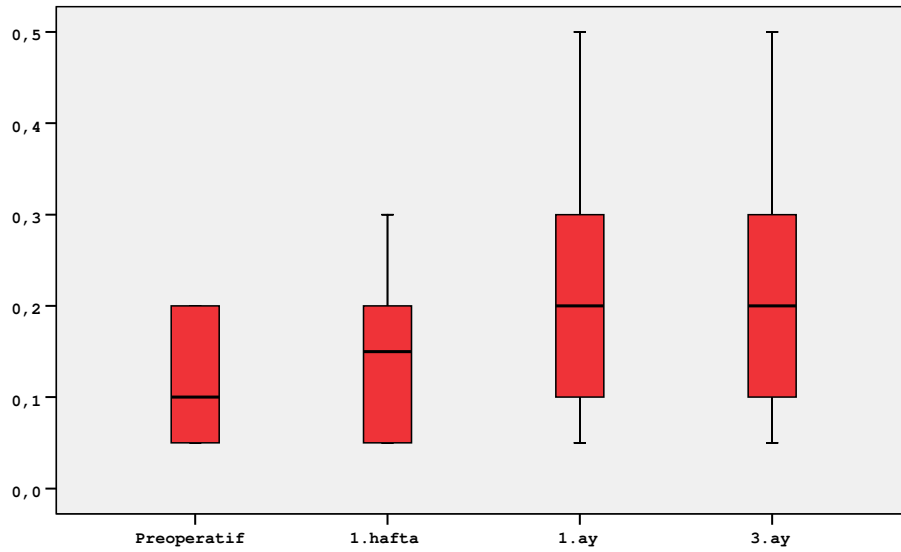
Cinsiyete göre DMÖ olan hastaların hastalık süreleri karşılaştırıldığında, istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi (p= 0,935).

Tablo 4. Tedavi öncesi ve sonrasındaki görme keskinlikleri

	LogMar'a Çevrilmiş Görme Keskinliği (Ort. ± SS)	p*
Preoperatif	0,12 ± 0,07	0,000
1.Hafta	0,15 ± 0,09	
1.Ay	0,22 ± 0,14	
3.Ay	0,21 ± 0,13	

* Friedman testi.

Hastaların enjeksiyon öncesi görme keskinliği ortalaması 0,12 ± 0,07 iken, enjeksiyon sonrası 1.hafta 0,15 ± 0,09, 1.ay 0,22 ± 0,14 ve 3.ay 0,21 ± 0,13 olarak bulundu. Tüm görme keskinliği ortalamaları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel fark anlamlı tespit edildi (p= 0,000) (Grafik 1).



Grafik 1. Tedavi öncesi ve sonrasındaki görme keskinliği değişimlerinin dağılımı

Tablo 4’de tüm görme keskinliği ortalamaları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel fark tespit edilmişti ($p= 0,000$). Tedavi sürelerinin LogMar görme keskinliği değerlerine göre ikili karşılaştırmaları ise Tablo 5’te gösterilmiştir.

Tablo 5. Preoperatif görme keskinliği değerlerinin 1.hafta, 1.ay ve 3.ay görme keskinliği değerleri ile ikili karşılaştırılması

Tedavi zamanı	LogMar’a Çevrilmiş Görme Keskinliği (Ort. \pm SS)	p*
Preoperatif	0,12 \pm 0,07	0,046
1.Hafta	0,15 \pm 0,09	
Preoperatif	0,12 \pm 0,07	0,002
1.Ay	0,22 \pm 0,14	
Preoperatif	0,12 \pm 0,07	0,005
3.Ay	0,21 \pm 0,13	

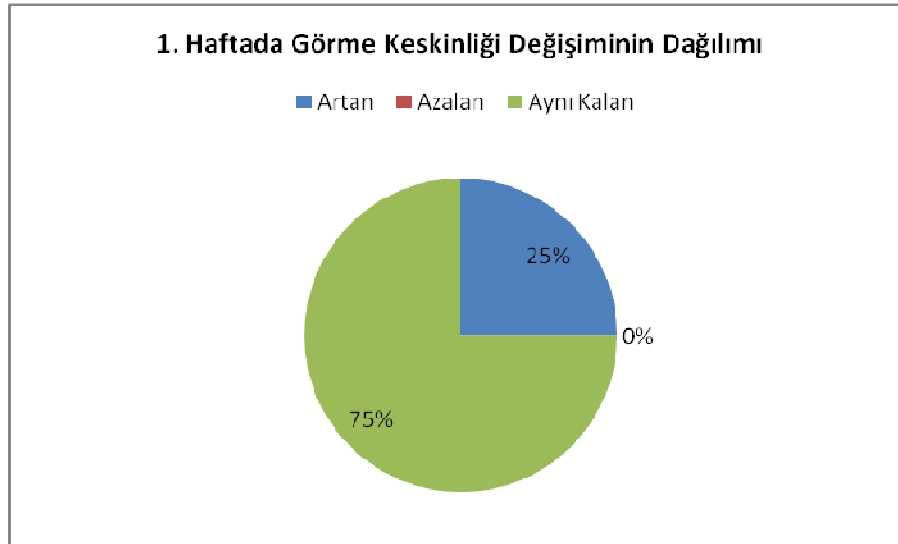
* Wilcoxon testi.

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

Tablo 6. Tedavinin 1. haftasındaki görme keskinliğinin, preoperatif görme keskinliğine göre değişimi (Snellen'e göre LogMar'a çevrilmiş)

Değişim	Görme Keskinliği	
	n	%
Artan	4	25,0
Azalan	-	-
Aynı Kalan	12	75,0

Hastaların 4'ünde (%25,0) görme keskinliği tedavi öncesine göre artarken, 12'sinde (%75,0) ise aynı kalmıştır.



Grafik 2. 1.haftada görme keskinliği değişiminin dağılımı

Tablo 7. Tedavinin 1.ayındaki görme keskinliğinin, preoperatif görme keskinliğine göre değişimi (Snellen'e göre LogMar'a çevrilmiş)

Değişim	Görme Keskinliği	
	N	%
Artan	12	75,0
Azalan	-	-
Aynı Kalan	4	25,0

Hastaların 12'sinde (%75,0) görme keskinliği tedavi öncesine göre artarken, 4'ünde (%25,0) ise aynı kalmıştır.



Grafik 3. 1.ayda görme keskinliği değişiminin dağılımı

Tablo 8. Tedavinin 3.ayındaki görme keskinliğinin, preoperatif görme keskinliğine göre değişimi (Snellen'e göre LogMar'a çevrilmiş)

Değişim	Görme Keskinliği	
	N	%
Artan	10	62,5
Azalan	-	-
Aynı Kalan	6	37,5

Hastaların 10'unda (%62,5) görme keskinliği tedavi öncesine göre artarken, 6'sında (%37,5) ise aynı kalmıştır.



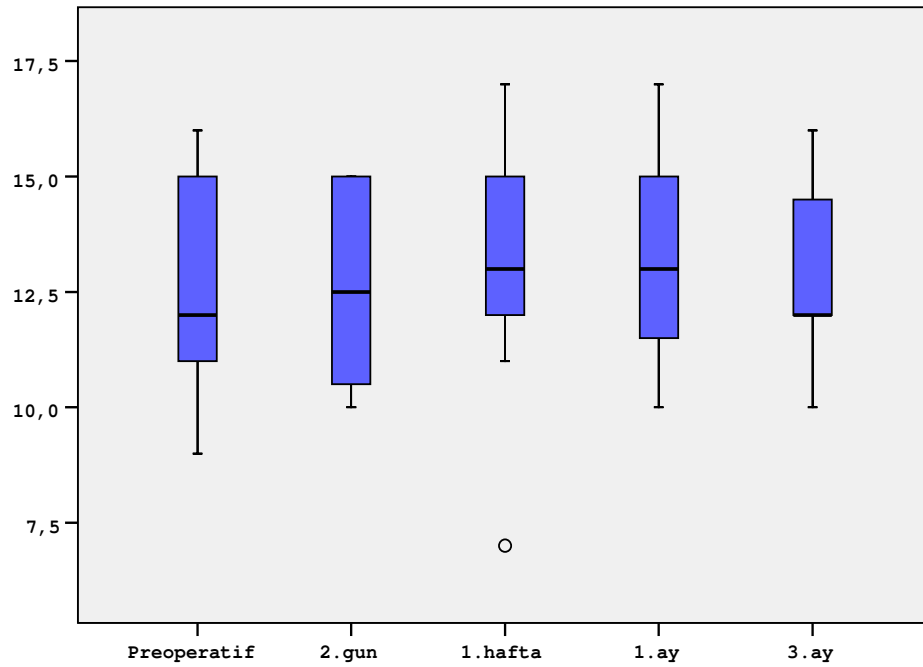
Grafik 4. 3. ayda görme keskinliği değişiminin dağılımı

Tablo 9. Olguların GİB değişimlerinin karşılaştırılması

Tedavi Zamanı	GİB (mm-Hg) (Ort. ± SS)	p*
Preoperatif	12,8 ± 2,4	0,580
2.Gün	12,6 ± 2,0	
1.Hafta	13,1 ± 2,3	
1.Ay	13,3 ± 2,3	
3.Ay	13,1 ± 1,8	

* Friedman testi.

Tablo 9'a göre preoperatif GİB değeri ortalamasına göre 1.hafta, 1.ay ve 3.ay GİB değerleri ortalamalarında artış saptanırken, sadece 2.günde azalma saptanmıştır. Ancak bu ortalamalar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır (p= 0,580) (Grafik 3).



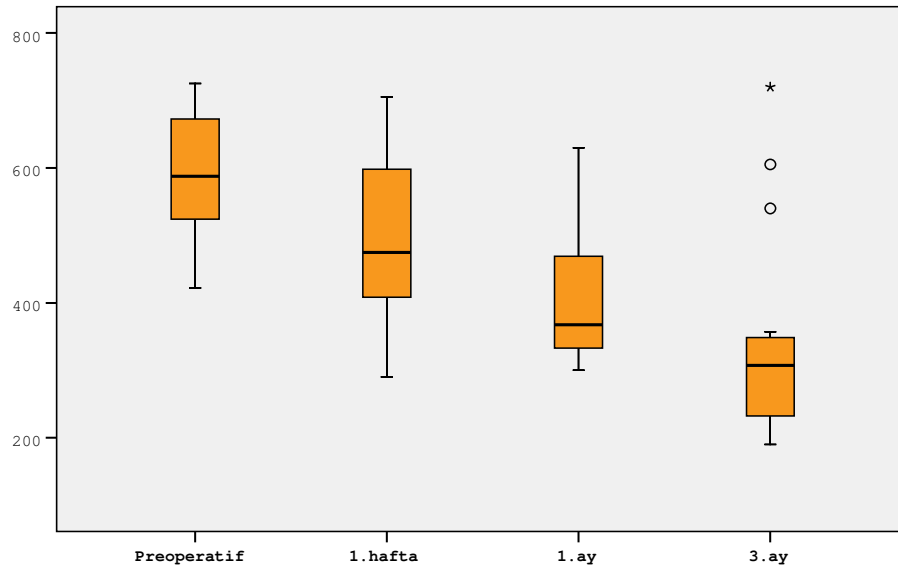
Grafik 5. Tedavi öncesi ve sonrası GİB (mmHg) değişimlerinin dağılımı

Tablo 10. Tedavi öncesi ve sonrası santral makula kalınlığı değişimlerinin karşılaştırılması

Tedavi Zamanı	Santral Makula Kalınlığı (μ) (Ort. \pm SS)	p*
Preoperatif	589,0 \pm 95,3	0,000
1.Hafta	496,5 \pm 119,4	
1.Ay	404,5 \pm 101,8	
3.Ay	341,1 \pm 152,4	

* Friedman testi.

Tablo 10'de görüldüğü gibi hastaların enjeksiyon öncesi santral makula kalınlığı ortalaması 589,0 \pm 95,3 μ iken, enjeksiyon sonrası 1.hafta 496,5 \pm 119,4 μ , 1.ay 404,5 \pm 101,8 μ ve 3.ay 341,1 \pm 152,4 μ olarak bulundu. Preoperatif döneme kıyasla santral makula kalınlığı ortalamaları azalmış ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir (p=0,000) (Grafik 6).



Grafik 6. Tedavi öncesi ve sonrası santral makula kalınlığı değişimlerinin dağılımı

Tablo 10’de tüm santral makula kalınlığı değişimleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel fark tespit edilmişti ($p=0,000$). Santral makula kalınlığı değişimlerinin, tedavi sürelerine göre ikili karşılaştırmaları ise Tablo 11’da gösterilmiştir.

Tablo 11. Hastaların preoperatif santral makula kalınlığı değerlerinin 1.hafta, 1.ay ve 3.ay santral makula kalınlığı değerleri ile ikili karşılaştırılması

Tedavi Zamanı	Santral Makula Kalınlığı (μ) (Ort. \pm SS)	p*
Preoperatif	589,0 \pm 95,3	0,000
1.Hafta	496,5 \pm 119,4	
Preoperatif	589,0 \pm 95,3	0,000
1.Ay	404,5 \pm 101,8	
Preoperatif	589,0 \pm 95,3	0,001
3.Ay	341,1 \pm 152,4	

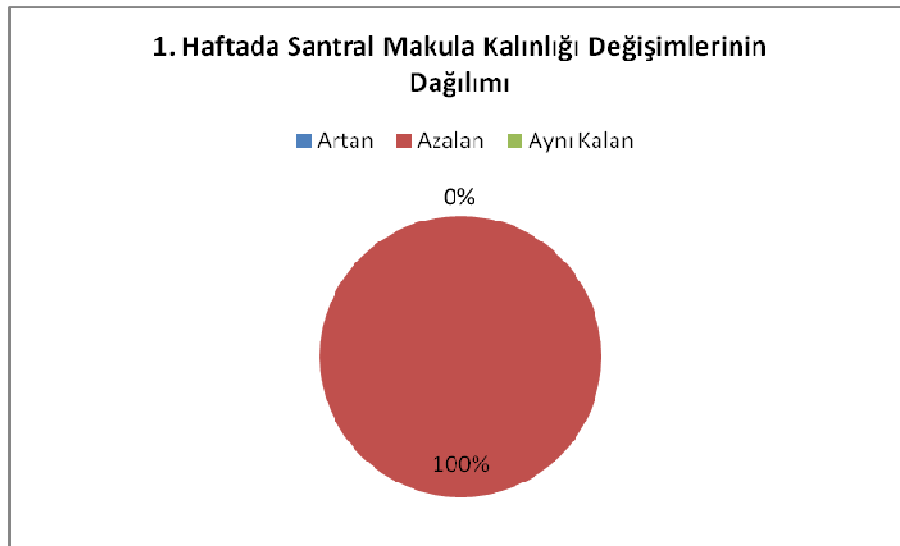
* Wilcoxon testi.

Tablo 11’de görüldüğü gibi yapılan ikili karşılaştırmalara göre preoperatif santral makula kalınlığına göre, tedavi sonrası 1.hafta, 1.ay ve 3.ay santral makula kalınlıklarında azalma saptanmıştır. Ölçülen santral makula kalınlıklarında görülen tüm bu azalmalar istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Tablo 12. Enjeksiyon sonrası 1. haftada santral makula kalınlığı değerlerinin, preoperatif santral makula kalınlığı değerlerine göre değişimi

Değişim	Santral Makula Kalınlığı	
	n	%
Artan	-	-
Azalan	16	100
Aynı Kalan	-	-

Enjeksiyon sonrası 1. haftada enjeksiyon öncesine göre hastaların tümünde (%100) santral makula kalınlığında azalma saptanmıştır. (Grafik 7).

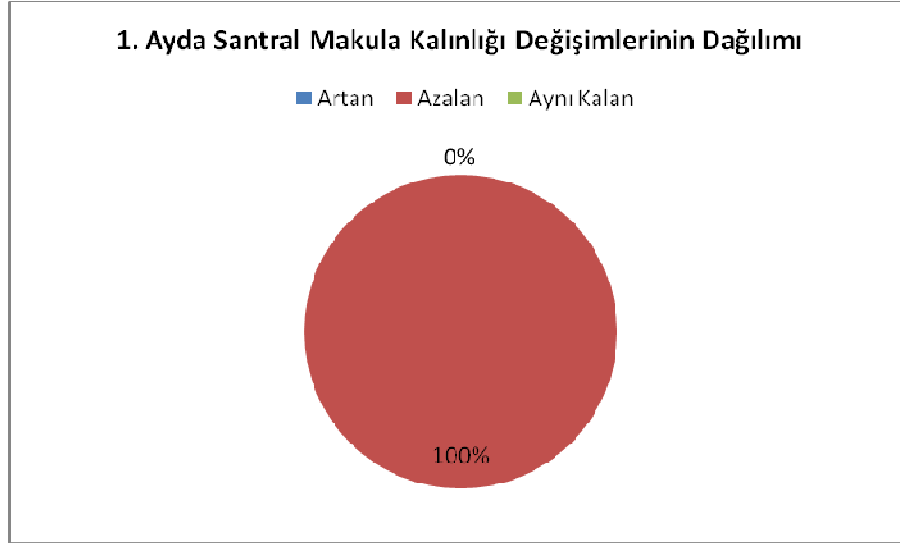


Grafik 7. 1. haftada santral makula kalınlığı değişimlerinin dağılımı

Tablo 13. Enjeksiyon sonrası 1. ayda santral makula kalınlığı değerlerinin, preoperatif santral makula kalınlığı değerlerine göre değişimi

Değişim	Santral Makula Kalınlığı	
	n	%
Artan	-	-
Azalan	16	100
Aynı Kalan	-	-

Hastaların tümünde (%100) enjeksiyon sonrası 1.ayda tedavi öncesine göre santral makula kalınlığında azalma saptanmıştır (Grafik 8).

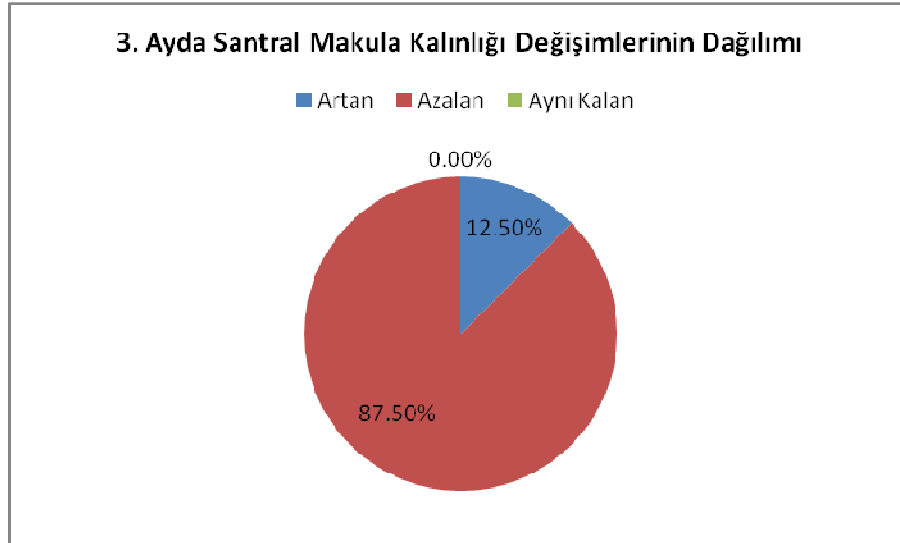


Grafik 8. 1. ayda santral makula kalınlığı değişimlerinin dağılımı

Tablo 14. Hastalarda tedavinin 3.ayındaki santral makula kalınlığı değerlerinin, preoperatif santral makula kalınlığı değerlerine göre değişimi

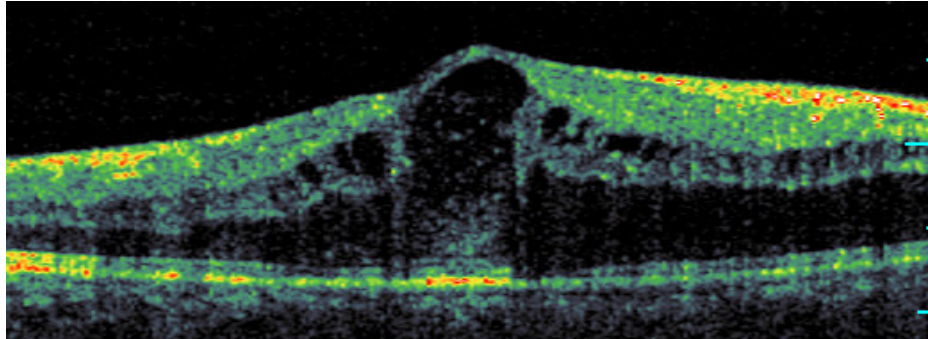
Değişim	Santral Makula Kalınlığı	
	n	%
Artan	2	12,5
Azalan	14	87,5
Aynı Kalan	-	-

Hastaların 14'ünde (%87,5) santral makula kalınlığı tedavi öncesine göre azalırken, 2'sinde (%12,5) ise artmıştır (Grafik 9).

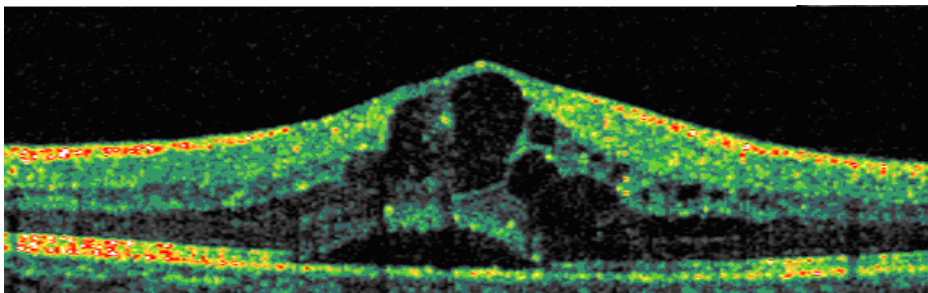


Grafik 9. 3. ayda santral makula kalınlığı değişimlerinin dağılımı

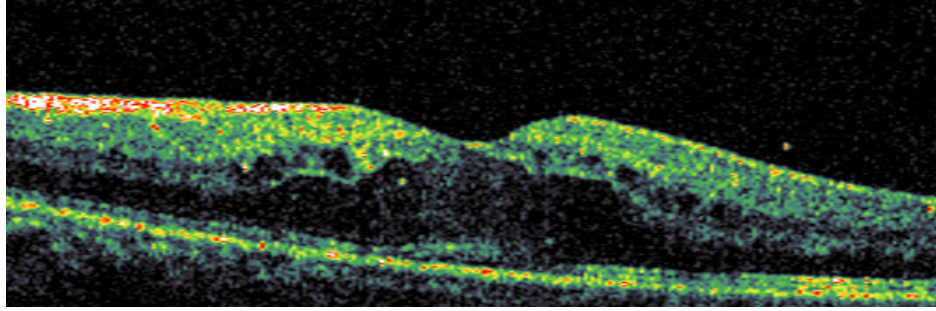
Bir hastanın enjeksiyon öncesi ve sonrası 1. haftada, 1. ayda, 3. ayda santral makula kalınlığı ve görme keskinliği değişimi gösterilmektedir.



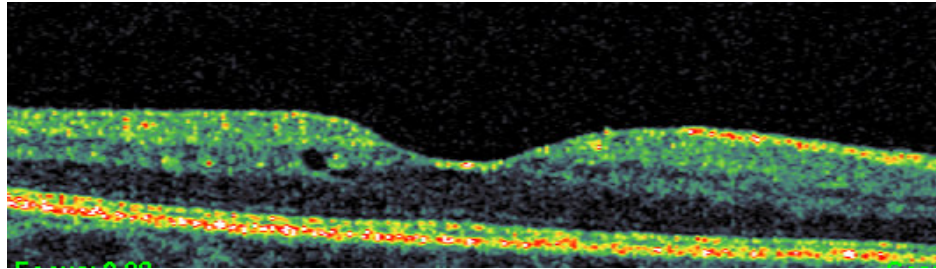
Resim 1. Enjeksiyon öncesi SMK 605 μ , görme keskinliği 0,2



Resim 2. Enjeksiyon sonrası 1. haftada SMK 580 μ , görme keskinliği 0,2



Resim 3. Enjeksiyon sonrası 1. ayda SMK 340 µ, görme keskinliği 0,4



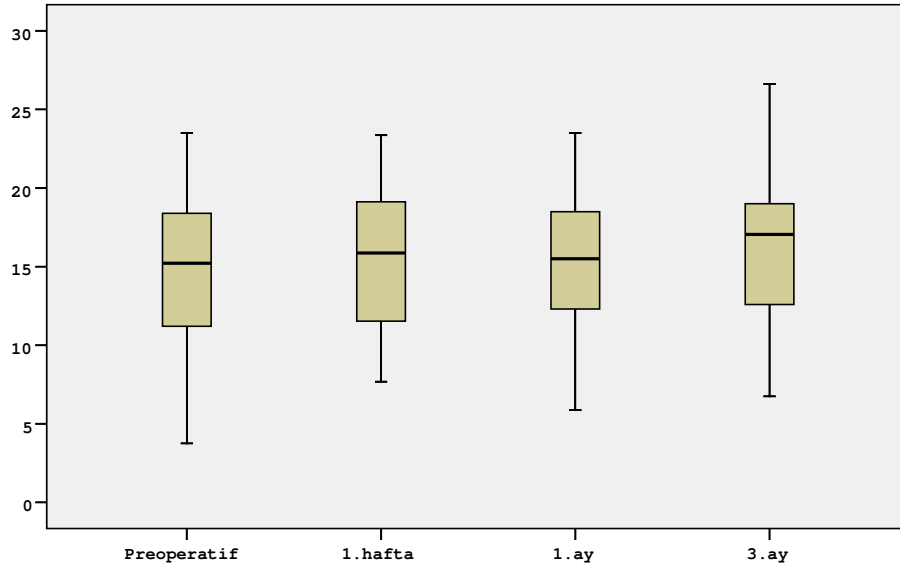
Resim 4. Enjeksiyon sonrası 3. ayda SMK 190 µ, görme keskinliği 0,4

Tablo 15. Hastaların santral retina duyarlılığı değişimlerinin karşılaştırılması

Tedavi Zamani	Santral Retina Duyarlılığı (dB) (Ort. ± SS)	p*
Preoperatif	14,7 ± 5,4	0,002
1.Hafta	15,3 ± 4,7	
1.Ay	15,3 ± 4,8	
3.Ay	16,3 ± 5,6	

* Friedman testi.

Tablo 15'e göre hastaların enjeksiyon öncesi santral retina duyarlılığı ortalaması $14,7 \pm 5,4$ dB iken, enjeksiyon sonrası 1.hafta $15,3 \pm 4,7$ dB, 1.ay $15,3 \pm 4,8$ dB ve 3.ay $16,3 \pm 5,6$ dB olarak bulundu. Hastalarda preoperatif döneme kıyasla santral retina duyarlılığı ortalamaları artmış ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir ($p=0,002$) (Grafik 10).



Grafik 10. Tedavi öncesi ve sonrası santral retina duyarlılığı (dB) değişimlerinin dağılımı

Tablo 15’de tüm santral retina duyarlılığı değişimleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel fark tespit edilmişti ($p=0,002$). Santral retina duyarlılığı değişimlerinin, tedavi sürelerine göre ikili karşılaştırmaları ise Tablo 16’da gösterilmiştir.

Tablo 16. Hastaların preoperatif santral retina duyarlılığı değerlerinin 1.hafta, 1.ay ve 3.ay santral retina duyarlılığı değerleri ile ikili karşılaştırılması

Tedavi Zamanı	Santral Retina Duyarlılığı (dB) (Ort. \pm SS)	p*
Preoperatif	14,7 \pm 5,4	0,044
1.Hafta	15,3 \pm 4,7	
Preoperatif	14,7 \pm 5,4	0,103
1.Ay	15,3 \pm 4,8	
Preoperatif	14,7 \pm 5,4	0,002
3.Ay	16,3 \pm 5,6	

* Wilcoxon testi.

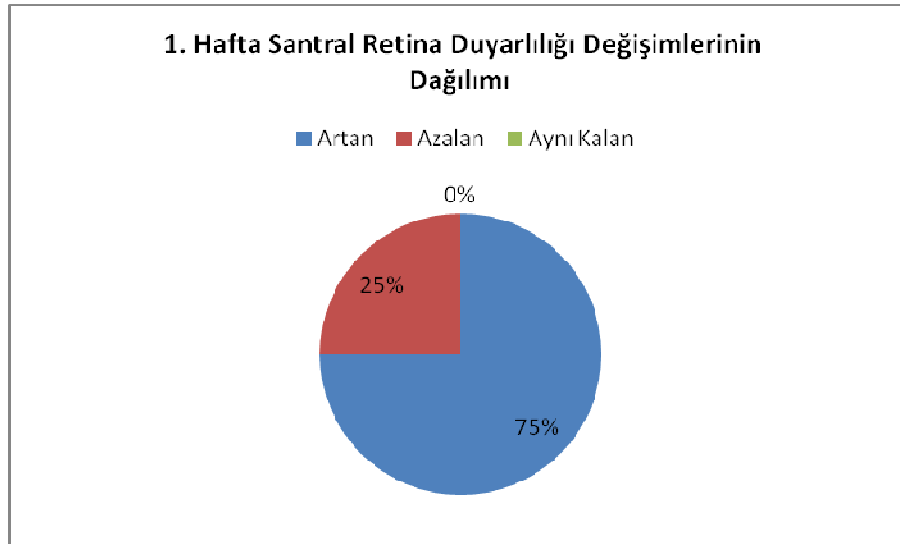
Tablo 16’de görüldüğü gibi yapılan ikili karşılaştırmalara göre preoperatif santral retina duyarlılığına göre, tedavi sonrası 1.hafta, 1.ay ve 3.ay santral retina duyarlılıklarında artma saptanmıştır. Ancak 1. hafta ve 3.ay ölçülen santral retina duyarlılığında görülen artışlarda istatistiksel anlamlılık tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Preoperatif ve 1. ay santral retina duyarlılığı ortalamaları karşılaştırıldığında ise istatistiksel fark saptanmamıştır ($p=0,103$).

Tablo 17. 1.haftada santral retina duyarlılığı değerlerinin, preoperatif santral retina duyarlılığı değerlerine göre değişimi

Değişim	Santral Retina Duyarlılığı	
	n	%
Artan	12	75,0
Azalan	4	25,0
Aynı Kalan	-	-

Hastaların 12'inde (%75) 1. hafta santral retina duyarlılığı, tedavi öncesine göre artarken, 4'ünde (%25) azalmıştır. Aynı kalan değer ise tespit edilmemiştir (Grafik 11).

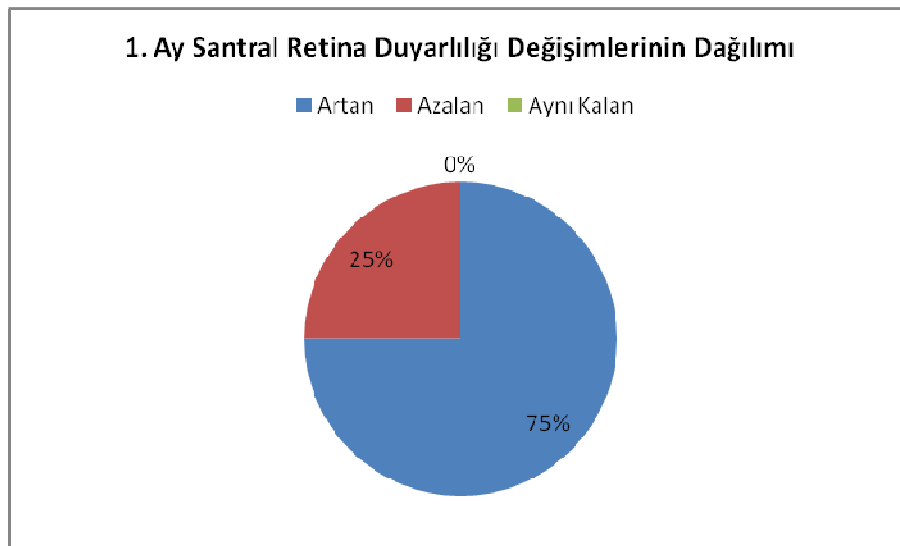


Grafik 11. 1.hafta santral retina duyarlılığı değişimlerinin dağılımı

Tablo 18. 1.ayda santral retina duyarlılığı değerlerinin, preoperatif santral retina duyarlılığı değerlerine göre değişimi

Değişim	Santral Retina Duyarlılığı	
	n	%
Artan	12	75,0
Azalan	4	25,0
Aynı Kalan	-	-

Hastaların 12'inde (%75) 1. ay santral retina duyarlılığı, tedavi öncesine göre artarken, 4'ünde (%25) azalmıştır. Aynı kalan değer ise tespit edilmemiştir (Grafik 12).

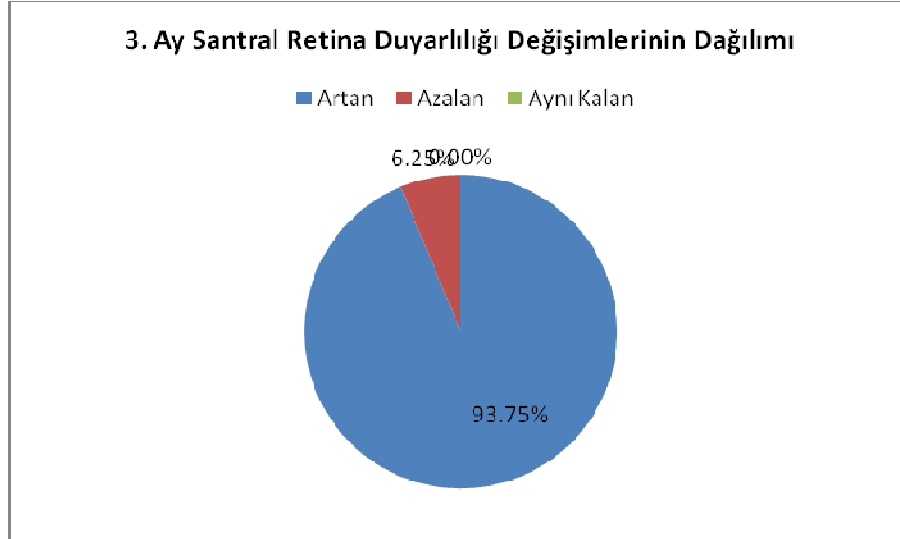


Grafik 12. 1.ay santral retina duyarlılığı değişimlerinin dağılımı

Tablo 19. Hastalarda tedavinin 3.ayındaki santral retina duyarlılığı değerlerinin, preoperatif santral retina duyarlılığı değerlerine göre değişimi

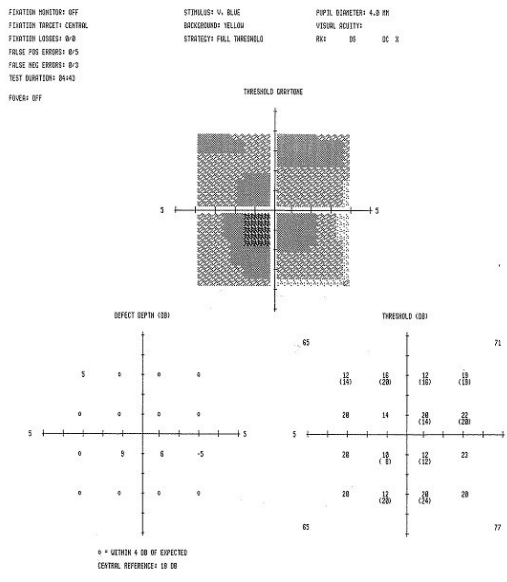
Değişim	Santral Retina Duyarlılığı	
	n	%
Artan	15	93,7
Azalan	1	6,3
Aynı Kalan	-	-

Hastaların 15'inde (%93,7) 3.ay santral retina duyarlılığı, tedavi öncesine göre artarken, 1'inde (%6,3) azalmıştır. Aynı kalan değer ise tespit edilmemiştir (Grafik 13).

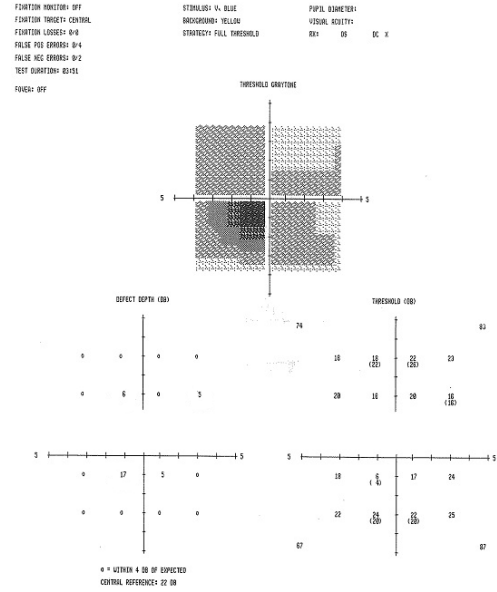


Grafik 13. 3.ay santral retina duyarlılığı değişimlerinin dağılımı

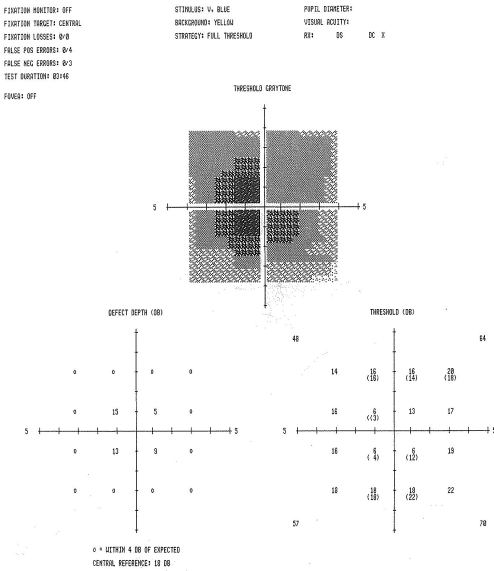
Bir olgumuzun enjeksiyon öncesi ve sonrası 1. haftada, 1. ayda, 3. ayda santral retina duyarlılığı değişimi gösterilmektedir.



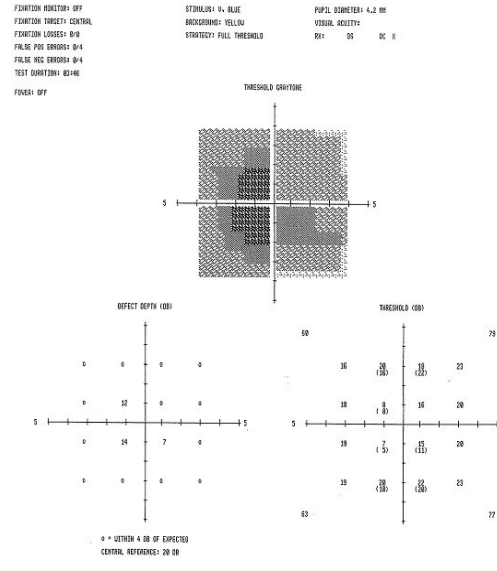
Şekil 1. Tedavi öncesi makula eşik testi



Şekil 2. Tedavi sonrası 1. haftada makula eşik testi



Şekil 3. Tedavi sonrası 1. ayda makula eşik testi



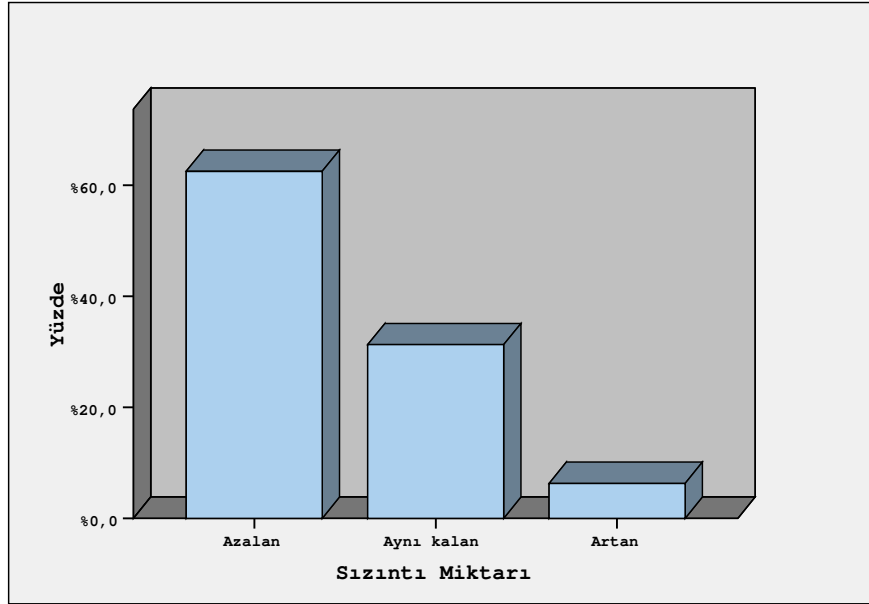
Şekil 4. Tedavi sonrası 3. ayda makula eşik testi

Floresein anjiografide tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3.ayda bakılan sızıntı miktarlarının değişimi Tablo 20’te belirtilmiştir.

Tablo 20. Tedavinin 3.ayındaki sızıntı miktarının, tedavi öncesine göre değişimi

Değişim	Sızıntı Miktarı	
	n	%
Artan	1	6,30
Azalan	10	62,50
Aynı Kalan	5	31,20

Hastaların 10’unda (%62,5) 3.ay floresein anjiografide ölçülen sızıntı miktarı, tedavi öncesine göre azalırken, 5’inde (%31,2) aynı kalmış, 1’inde (%6,3) ise artmıştır (Grafik 14).



Grafik 14. Hastalarda tedavi öncesi ve 3.ay sızıntı miktarı değişimlerinin dağılımı

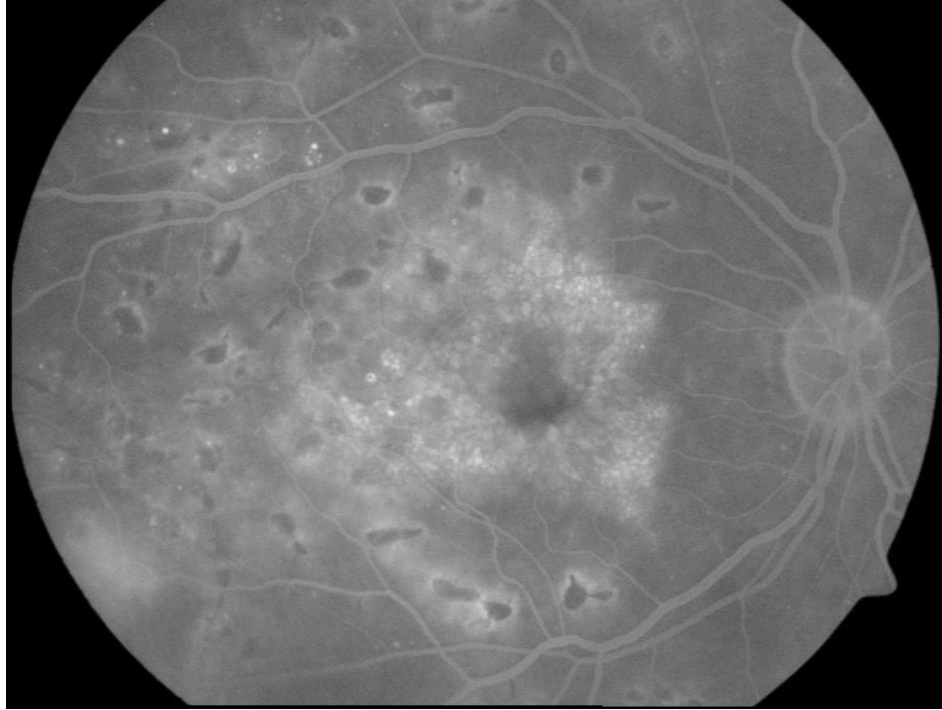
Aşağıda iki hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. ayda floresein anjiyografideki sızıntı değişimleri gösterilmektedir.



Resim 5. Tedavi öncesi floresein anjiografi görüntüsü



Resim 6. Tedavi sonrası 3. ayda floresein anjiografi görüntüsü



Resim 7. Tedavi öncesi floresein anjiyografi görüntüsü



Resim 8. Tedavi sonrası 3. ayda floresein anjiyografi görüntüsü

Hastalarda intravitreal enjeksiyon ile ilgili herhangi bir komplikasyon gözlenmedi.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Diyabetik retinopati gelişmiş ülkelerde 40-65 yaş grubunda ortaya çıkan körlüklerin önde gelen sebebidir (5). Diyabetik hastalardaki görme kaybının başlıca nedeni maküla ödemidir (6).

DMÖ'de klasik tedavi seçenekleri arasında DCCT, UKPDS grupları tarafından bildirilen sıkı kan şekeri regülasyonu ve ETDRS ve DRS grupları tarafından bildirilen LFK tedavisi bulunmaktadır (8, 9, 10, 11). DMÖ olan hastaların bazılarında LFK'nın yetersiz kalması araştırmacıları intravitreal steroid, anti-VEGF enjeksiyonu, protein kinaz C inhibitörleri, kortikosteroid salan intravitreal cihaz implantasyonu, pars plana vitrektomi gibi tedavi metodlarını araştırmaya yöneltmiştir (12).

DMÖ'de intravitreal triamsinolon asetonid'in (İVTA) etkinliğini gösteren pek çok çalışma vardır. İVTA enjeksiyonunun neovaskülarizasyonu azalttığı ve PDR'li hastalarda makula kalınlığında azalma sağladığı gösterilmiştir (85). Fakat İVTA uygulaması katarakt oluşumunu hızlandırmakta ve glokoma neden olabilmektedir (86). Bu nedenle İVTA uygulamalarından etkin sonuçlar alınmasına rağmen bu yan etkilerinden dolayı alternatif tedaviler araştırılmıştır. Anti-VEGF ajanlarla bu tür yan etkiler bildirilmemiştir.

Aralarında Diabetik Retinopati Klinik Araştırma Ağı'ndan (DRCR net) bir faz 2 çalışmanın da bulunduğu pek çok çalışma ile bevacizumabın DMÖ tedavisinde anatomik ve görsel başarı sağladığı gösterilmiştir (87).

Haritoglou ve arkadaşlarının DMÖ olan 51 hastadan oluşan prospektif çalışmalarında hastalara 1,25 mg/0,05ml İVB enjeksiyonu uygulanmış, tüm hastalar 6 hafta takip edilmiş, hastaların 23'ü (%45) ise 12 hafta takip edilmiştir. Onaltı hastaya (%70) en az 2 enjeksiyon yapılmıştır. Tüm hastaların daha önceden %35'i fokal lazer tedavisi, %37'si panretinal lazer tedavisi, %12'si vitrektomi ve %33'ü İVTA enjeksiyonu gibi değişik tedaviler aldığı belirtilmiştir. Ortalama görme keskinliği başlangıçta $0,86 \pm 0,38$ logMAR iken, tedavi sonrası 6. haftada $0,75 \pm 0,37$ logMAR'a ($p=0,001$) artmış, tedavi sonrası 12. haftada $0,84 \pm 0,41$ logMAR biraz gerileme görülmüştür. 6 haftalık izlemde %29'unda, 12 haftalık izlemde ise

%26'sında en az 3 sıralık görme artışı elde etmişlerdir. Ortalama santral retinal kalınlık başlangıçta $501 \pm 163 \mu$ iken, tedavi sonrası 2. haftada $425 \pm 180 \mu$ ($p=0,002$), 6. haftada $416 \pm 180 \mu$ ($p=0,001$), 12. haftada $377 \pm 117 \mu$ ($p=0,001$) olarak düşüş göstermiştir. Retinal kalınlık ve görme keskinliğindeki değişiklikler zayıf olarak korele bulunmuştur. Sonuç olarak bu çalışmada LFK, İVTA enjeksiyonu veya vitrektomi gibi daha önceki tedavilere yanıt vermeyen persistan diffüz DMÖ olgularında bile İVB enjeksiyonunun görme keskinliğinde düzelme, retinal kalınlıkta azalma sağladığı gözlenmiştir (13).

Arevalo ve arkadaşlarının diffüz DMÖ olan 115 hastanın 139 gözünü kapsayan retrospektif, çok merkezli çalışmalarında, hastalara 1,25-2,5mg intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulanmış ve hastaların enjeksiyon öncesi ve sonrası EİDGK, OKT ölçümleri, FA, oftalmoskopik muayeneleri yapılmıştır. Yirmi dört ay takip sonucunda EİDGK ve SMK değişiklikleri incelenmiştir. Göz başına ortalama İVB enjeksiyon sayısı 5,8 olarak bulunmuştur. 1,25 mg İVB uygulanan grupta ortalama EİDGK başlangıçta 20/150 (0,88 logMAR) iken, 1. ayda 20/107 (0,76 logMAR; $p<0,0001$), takip süresi sonunda 20/75 (0,57 logMAR; $p<0,0001$) olarak bulunmuştur. 2,5 mg İVB uygulamasında da benzer değişiklikler gözlenmiştir. Başlangıçta 20/168 (0,92 logMAR) iken, 1. ayda 20/118 (0,78 logMAR; $p = 0,02$), 24 ay sonunda 20/114 (0,76 logMAR; $p<0,0001$) olarak bulunmuştur. 1,25 mg uygulanan grupta ortalama SMK başlangıçta $466,5 \pm 145,2$ iken, 1. ayda $332,2 \pm 129,6$, 24 ay sonunda ise $286,6 \pm 81,5$ 'e düşmüştür. 2,5 mg uygulanan grupta da benzer sonuçlara varılmıştır. Sonuç olarak diffüz DMÖ'de 24 aylık takipte 1,25 veya 2,5 mg dozda uygulanan İVB tedavisinin görme keskinliğinde, OKT'de, FA'de stabilite veya düzelme sağladığı görülmüştür. Sonuçlar açısından 1,25 mg veya 2,5 mg dozda uygulama arasında fark saptanmamıştır (88).

Kook ve arkadaşlarının kronik diffüz DMÖ olan 126 hastadan oluşan çalışmalarında hastalar 6-12 ay takip edilmiştir. Ortalama santral makula kalınlığı başlangıçta 463μ iken, 6. ayda 374μ 'a, 12. ayda ise 357μ 'a düşmüştür. Tedavi sonucunda makula iskemisinde şiddetlenme görülmemiştir. Sonuç olarak kronik diffüz iskemik DMÖ olan olgularda dahi tekrarlayan bevacizumab enjeksiyonları ile santral retinal kalınlıkta uzun süreli düşüş sağlandığı gözlenmiştir (89).

Forte ve arkadaşlarının iskemik olmayan diffüz DMÖ olan hastaları kapsayan çalışmalarında, 32 hastanın 43 gözüne İVB enjeksiyonu uygulanmış ve 52 hastanın 96 gözüne kombine LFK ve İVTA enjeksiyonu uygulanmıştır. Başlangıçta ortalama EİDGK ve fovea kalınlığı sırasıyla kombine tedavi uygulanan grupta $0,92\pm 0,34$ logMAR, 372 ± 22 μ iken, İVB uygulanan grupta ise $1,07\pm 0,49$ logMAR, 423 ± 33 μ olarak tespit edilmiştir. Birinci ve 3. aylarda EİDGK ve foveal kalınlık her iki grupta da önemli oranda düzelme göstermiştir. Tedaviden 6 ve 12 ay sonra İVB uygulanan grupta görme keskinliğinde ve foveal kalınlıkta istatistiksel olarak anlamlı düzelme görülmüştür ($0,83\pm 0,21$ LogMAR, $P<0.001$ 6 ayda; $0,86\pm 0,24$ LogMAR, $P<0.001$ 12 ayda; 248 ± 18 μ , $P<0.001$ 6 ayda; 262 ± 28 μ , $P=0.001$ 12 ayda). Kombine tedavi alan grupta %10,4 gözde topikal tedaviye dirençli göz içi basıncında artış tespit edilmiştir, 2 hastaya trabekülektomi yapılması gerekmiştir. İVB grubunda ise yan etki bildirilmemiştir. Sonuç olarak İVB uygulamasından 6 ve 12 ay sonra görme keskinliğinde ve foveal kalınlıkta önemli düzelme sağlandığı bildirilmiştir (90).

Paccola ve arkadaşlarının dirençli DMÖ olan 26 hastayı kapsayan çalışmalarında hastalara randomize 4 mg/0,1 ml triamsinolon veya 1,5mg/0,06 ml bevacizumab tedavisinden birisi uygulanmıştır. Enjeksiyon sonrası 4, 8, 12, 24 haftalarda İVTA grubunda İVB grubu ile karşılaştırıldığında SMK'da anlamlı oranda azalma saptanmıştır ($p<0.05$). EİDGK, İVTA grubunda İVB grubu ile karşılaştırıldığında 8 ve 12 haftalarda anlamlı yüksek bulunmuştur (İVTA: 8 haftada 0,69, 20/100; 12 haftada 0,74, 20/100, İVB: 8 haftada 0,83; 20/125 ve 12 haftada 0,86; 20/160, $p<0.05$). Sadece İVTA grubunda ortalama göz içi basıncında 4. haftada anlamlı artış tespit edilmiştir ($p<0,0001$). Çalışma boyunca hiçbir hastada katarakt progresyonu gözlenmemiştir (91).

Welch ve arkadaşlarının makula ödeminde İVB'nin kısa süreli cevabını değerlendirdikleri çalışmada günümüzde uygulanan 4-6 haftalık aralıklarla enjeksiyonlarla karşılaştırıldığında 2-3 haftalık aralıklarla yapılan enjeksiyonların klinik sonuçlarda düzelme sağlayabileceğini desteklenmiştir (92).

Lam ve arkadaşları DMÖ olan 52 hastadan oluşan randomize kontrollü çalışmalarında 1,25 mg veya 2,5 mg dozda uygulanan İVB tedavisinin EİDGK'i

düzeltilmede ve makula kalınlığını azaltmada benzer etkinlikte olduğunu saptamışlardır (93).

Soheilian ve arkadaşlarının KAMÖ olan daha önceden tedavi görmemiş 129 hastanın 150 gözünü kapsayan çalışmalarında İVB (50 göz), İVB/İVTA (50 göz), lazer tedavisi (50 göz) uygulanan 3 grup oluşturulmuştur. Gruplar da başlangıçtaki SMK'ya göre 3 subgruba ayrılmıştır (<250 μ , 250-349 μ , \geq 350 μ) dolayısıyla asıl tedavi grupları 3 subgruba ayrılmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası 6, 12, 24,36. haftalarda görme keskinliği ve SMK değerlendirilmiştir. Altı haftada tüm subgruplarda ortalama görme keskinliğinde düzelme saptanmıştır ve İVB grubunda diğer gruplardan daha fazla düzelme bulunmuştur (P = 0,002, P = 0,003, P< 0,001, <250, 250-349, \geq 350 μ , subgruplarda sırasıyla). 12, 24, 36. haftalarda >350 μ sub grubunda ve 24. haftada 250-349 μ sub grubunda, ortalama görme keskinliği değişikliği İVB grubu lehine anlamlı düzeye ulaşmıştır (P = 0,010, P = 0,028, P < 0,001 ve P < 0,001 sırasıyla). Ortalama SMK'da 6. haftada ve 12. haftada \geq 350 μ sub grubunda (P < 0,001 and P < 0,001) İVB grubunda, 24. haftada 250-349 μ İVB/İVTA grubunda anlamlı düzelme görülmüştür (P < 0,001) (94).

Faghihi ve arkadaşlarının DMÖ olan 130 gözü kapsayan çalışmalarında İVB veya İVB/İVTA kombine enjeksiyonunun standart lazer tedavisine göre makula kalınlığında daha fazla azalma sağladığı tespit edilmiştir. Bununla birlikte sadece İVB tedavisine cevabın kısa süreli olduğu belirtilmiştir. Sadece İVTA/İVB tedavisinde görme keskinliğinde düzelme ile makula kalınlığında azalma ilişkili bulunmuştur (95).

Çalışmamızda DMÖ nedeniyle LFK tedavisi uygulanmış ve makula ödemi devam eden veya LFK uygulanmamış olsa da makula ödemi bulunan, ETDRS sınıflamasına göre KAMÖ tanımına uyan 12 hastanın 16 gözüne İVB enjeksiyonu yapılmıştır. Enjeksiyon öncesi ve sonrası 1. hafta, 1. ay, 3. aylarda EİDGK, SMK, santral retina duyarlılığına bakılmıştır.

EİDGK ortalaması enjeksiyon öncesi $0,12 \pm 0,07$ olup, enjeksiyon sonrası 1.hafta $0,15 \pm 0,09$, 1.ay $0,22 \pm 0,14$ ve 3.ay $0,21 \pm 0,13$ olarak bulundu. Enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrası 1.hafta, 1.ay ve 3.aylardaki bu artış istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,05). 1. haftada hastaların 4'ünde (%25,0) görme keskinliği

tedavi öncesine göre artarken, 12'sinde (%75,0) ise aynı kalmıştır. 1. ayda hastaların 12'sinde (%75,0) görme keskinliği tedavi öncesine göre artarken, 4'ünde (%25,0) ise aynı kalmıştır. 3. ayda ise hastaların 10'unda (%56,2) görme keskinliği tedavi öncesine göre artarken, 6'sında (%37,5) ise aynı kalmıştır.

SMK ortalaması enjeksiyon öncesi $589,0 \pm 95,3 \mu$ olup, enjeksiyon sonrası 1.hafta $496,5 \pm 119,4 \mu$, 1.ay $404,5 \pm 101,8 \mu$ ve 3.ay $341,1 \pm 152,4 \mu$ olarak bulundu. Enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrası 1.hafta, 1.ay ve 3.aylardaki bu azalma istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,05$). Enjeksiyon sonrası 1. haftada enjeksiyon öncesine göre hastaların tümünde (%100) santral makula kalınlığında azalma saptanmıştır. Enjeksiyon sonrası 1.ayda tedavi öncesine göre hastaların tümünde (%100) santral makula kalınlığında azalma saptanmıştır. Enjeksiyon sonrası 3. ayda tedavi öncesine göre hastaların 14'ünde (%87,5) santral makula kalınlığı tedavi öncesine göre azalırken, 2'sinde (%12,5) ise artmıştır.

Santral retina duyarlılığı ortalaması enjeksiyon öncesi $14,7 \pm 5,4$ dB iken, enjeksiyon sonrası 1.hafta $15,3 \pm 4,7$ dB, 1.ay $15,3 \pm 4,8$ dB ve 3.ay $16,3 \pm 5,6$ dB olarak bulundu. Tedavi sonrası 1.hafta, 1.ay ve 3.ay santral retina duyarlılıklarında artma saptandı. Ancak 1. hafta ve 3.ay ölçülen santral retina duyarlılığında görülen artışlarda istatistiksel anlamlılık tespit edildi ($p < 0,05$). Preoperatif ve 1. ay santral retina duyarlılığı ortalamaları karşılaştırıldığında ise istatistiksel fark saptanmadı ($p = 0,103$). Hastaların 12'sinde (%75) 1. hafta santral retina duyarlılığı, tedavi öncesine göre artarken, 4'ünde (%25) azalmıştır. Hastaların 12'sinde (%75) 1. ay santral retina duyarlılığı, tedavi öncesine göre artarken, 4'ünde (%25) azalmıştır. Hastaların 15'inde (%93,7) 3.ay santral retina duyarlılığı, tedavi öncesine göre artarken, 1'inde (%6,3) azalmıştır.

Hastaların 10'unda (%62,5) 3.ay FA'da ölçülen sızıntı miktarı, tedavi öncesine göre azalırken, 5'inde (%31,2) aynı kalmış, 1'inde (%6,3) ise artmıştır.

Preoperatif göz içi basıncı değeri ortalamasına göre 1.hafta, 1.ay ve 3.ay GİB ortalamaları arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p = 0,580$). Oküler ve sistemik yan etki gözlemlenmemiştir.

DMÖ için uygulanan bevacizumab tedavisinin EİDGK'ni arttırdığı, SMK'yı azalttığı, santral retinal duyarlılığı arttırdığı ve floresein anjiyografide sızıntıyı

azalttığı tespit edildi. Yapılan çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda makula eşik testi ile santral retina duyarlılığı değerlendirilmiştir. Santral retinal duyarlılık ölçümü ile İVB tedavisinin fonksiyonel olarak etkinliğinin takibi yapılabilir. Sonuç olarak bevacizumabın erken dönemdeki görsel, anatomik, fonksiyonel açıdan etkili ve güvenilir olduğu saptandı. Fakat İVB'nin etkinliğinin tam olarak değerlendirilebilmesi için bu konuda daha geniş kapsamlı ve uzun vadeli, karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Diyabetik Makula Ödeminde İntravitreal Bevacizumab Tedavisinin Santral Makula Kalınlığı ve Santral Retina Duyarlılığı Üzerine Etkisi

Bu prospektif çalışmada diyabetik makula ödeminde intravitreal bevacizumab tedavisinin en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), santral makula kalınlığı (SMK) ve santral retina duyarlılığı üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Diyabetik makula ödemi olan 12 hastanın 16 gözüne 1,25mg/0,05ml intravitreal bevacizumab tedavisi uygulandı. Hastaların tedavi öncesinde ve tedavi sonrası 1. hafta, 1. ay, 3. aylarda standart oftalmolojik muayenesi yapıldı, EİDGK, SMK ve santral retina duyarlılığına, floresein sızıntısına sadece tedavi öncesi ve tedaviden 3 ay sonra bakıldı.

Yaş ortalaması $60,8 \pm 5,7$ idi. EİDGK ortalaması başlangıçta ve enjeksiyondan 1 hafta, 1 ay, 3 ay sonra sırasıyla $0,12 \pm 0,07$, $0,15 \pm 0,09$, $0,22 \pm 0,14$ ve $0,21 \pm 0,13$ olarak bulundu. Başlangıca göre enjeksiyondan 1 hafta, 1 ay ve 3 ay sonra EİDGK'deki artış istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,05$).

SMK ortalaması başlangıçta ve enjeksiyondan 1 hafta, 1 ay, 3 ay sonra sırasıyla $589,0 \pm 95,3\mu$, $496,5 \pm 119,4 \mu$, $404,5 \pm 101,8 \mu$ ve $341,1 \pm 152,4$ idi. Başlangıca göre enjeksiyondan 1 hafta, 1 ay ve 3 ay sonra SMK'da azalma istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,05$).

Santral retina duyarlılığı ortalaması başlangıçta ve enjeksiyondan 1 hafta, 1 ay, 3 ay sonra sırasıyla $14,7 \pm 5,4$ dB, $15,3 \pm 4,7$ dB, $15,3 \pm 4,8$ dB, $16,3 \pm 5,6$ dB idi. Enjeksiyon sonrası 1.hafta, 1.ay ve 3.ay santral retina duyarlılıklarında artma gözlemlendi. Ancak başlangıca göre enjeksiyondan 1 hafta ve 3 ay sonra santral retina duyarlılığında artma istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,05$).

Çalışmamızda diyabetik makula ödemi için intravitreal bevacizumab tedavisinin EİDGK'ni artırdığı, SMK'yı azalttığı, santral retinal duyarlılığı artırdığı gözlemledik. Bevacizumab erken dönemde diyabetik makula ödemi olan gözlerde görsel, anatomik, fonksiyonel olarak fayda sağlamaktadır. Bevacizumab diyabetik makula ödeminde etkili ve güvenilir bir tedavi yöntemidir. Tam etkilerini değerlendirmek için çok merkezli, randomize, kontrollü araştırmalar gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Bevacizumab, diyabetik makula ödemi, retina duyarlılığı

SUMMARY

The Effect of Intravitreal Bevacizumab Treatment on Central Macular Thickness and Central Retinal Sensitivity in Diabetic Macular Edema

This prospective study was aimed to evaluate the effects of intravitreal bevacizumab treatment on best corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT) and central retinal sensitivity in diabetic macular edema.

16 eyes of 12 patients with diabetic macular edema received intravitreal bevacizumab treatment. Standardized ophthalmic evaluation, BCVA, CMT, central retinal sensitivity measurement were performed before therapy, at first week, first month and third month, differences in fluorescein leakage was studied only before therapy and three months after therapy.

The mean age was $60,8 \pm 5,7$. The mean BCVA at baseline, 1 week, 1 month, 3 month after injection were $0,12 \pm 0,07$, $0,15 \pm 0,09$, $0,22 \pm 0,14$ and $0,21 \pm 0,13$, respectively. Best corrected visual acuities increased statistically significant from baseline at 1 week, 1 month and 3 month after injection ($p < 0,05$).

The mean CMT at baseline, 1 week, 1 month, 3 month after injection were $589,0 \pm 95,3\mu$, $496,5 \pm 119,4 \mu$, $404,5 \pm 101,8 \mu$ and $341,1 \pm 152,4$, respectively. CMT decreased statistically significant from baseline at 1 week, 1 month and 3 month after injection ($p < 0,05$).

The mean central retinal sensitivity at baseline, 1 week, 1 month, 3 month after injection were $14,7 \pm 5,4$ dB, $15,3 \pm 4,7$ dB, $15,3 \pm 4,8$ dB, $16,3 \pm 5,6$ dB respectively. Increase of the central retinal sensitivity was observed at first week, first month, third month after injection. +However, central retinal sensitivity increased statistically significant from baseline at 1 week and 3 month after injection ($p < 0,05$).

In our study we observed increase in best corrected visual acuity, decrease in central macular thickness and increase central retinal sensitivity after intravitreal bevacizumab treatment for diabetic macular edema. Intravitreal bevacizumab provide a visual, functional and anatomic benefit in eyes with diabetic macular edema in early period. Bevacizumab is effective and safe treatment method in diabetic macular edema. Multicenter, randomized, controlled investigations are required for evaluation of its effects precisely.

Keywords: Bevacizumab, diabetic macular edema, retinal sensitivity

KAYNAKLAR

1. Garber AJ. Diabetes Mellitus “internal medicine” In: Stein JH Mosby-Year. Book St. Louis, Missouri. 1994; 1391-2.
2. Thomas AC, Armando GA, Bernard Z. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Diabetes Care* 2003; 26:2653-64.
3. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study Of Diabetic Retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmology* 1984; 102:520-6.
4. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study Of Diabetic Retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmology* 1984; 102:527-32.
5. Kim JW, Ai E: Diabetic retinopathy. In: Regillo CD, Brown GC, Flynn Jr HW (Eds), *Vitreoretinal disease, The Essentials*, Thime, New York 1999:133-59
6. Klein R, Klein BE, Moss SE. Visual impairment in diabetes. *Ophthalmology* 1984; 91:1-9.
7. Hikichi T, Fujio N, Akiba Y, et al. Association between the short-term natural history of diabetic macular edema and the vitreomacular relationship. *Ophthalmology* 1997; 104:473–8.
8. Diabetes Control and Complication Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of longterm complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-86.
9. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. UKPDS 33. *Lancet* 1998; 352:837-53.
10. 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.
11. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8. Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1981; 88:583-600
12. Pendergast SD, Hassan TS, Williams GA, et al. Vitrectomy for diffuse diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaloid. *Am J Ophthalmol* 2000; 130:178-86.
13. Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, Wolf A, Priglinger S, Strauss R, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2006; 26:999-1005.
14. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2006; 113:363-72.
15. Spaide RF, Fisher YL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina*. 2006; 26:275-8.

16. Mason JO 3rd, Albert MA Jr, Vail R. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for refractory pseudophakic cystoid macular edema. *Retina*. 2006; 26:356-7.
17. Solmaz A, Akyol S. *Retina Embriyogenezi-Fizyolojisi, Muayane Yöntemleri, Retina Dejeneresansları: O'Dwyer PA, Akova YA. 2. Baskı, Ankara, Güneş Kitabevi 2010:513-38.*
18. Bengisu Ü. *Göz Hastalıkları. 4. Baskı Ankara, Palme Yayıncılık 1989:161-6*
19. Albert DM, Jakobiec FA. *Clinical Practice Principles and Practice of Ophthalmology. W.B. Saunders Company, 1994*
20. Yanoff M, Duker JS. *Ophthalmology, Second Edition. Mosby, St.Louis, USA, 2004*
21. Karaçorlu SA, Karaçorlu M. *Makula Hastalıkları: O'Dwyer PA, Akova YA. 2. Baskı Ankara, Güneş Kitabevi 2010:559-86.*
22. Kanski JJ. *Klinik Oftalmoloji. Ed.: Orağlı K.M. 4.Baskı. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevi. 2001:355*
23. Flynn HW, et. al. *Basic and Clinical Science Course, Section 12, Retina and Vitreous. American Academy of Ophthalmology, San Francisco, USA, 2003- 2004.*
24. Williams PL, Warwick R. *Gray's Anatomy. Churchill Livingstone, London, 1980; 1163-76*
25. Kador PF, Akagi Y, Takahashi Y, et al. Prevention of retinal vessel changes associated with diabetic retinopathy in galactose-fed dogs by aldose reductase inhibitors. *Arch Ophthalmol* 1990; 108:1301-9
26. Barnet AH. Origin of the microangiopathic changes in diabetes. *Eye* 1993;223-7
27. Mayes PA. Glukoneogenez ve kan glukozunun kontrolü. *Harper'ın biyokimyası. Murray RK, Mayes PA, Granner DK, et al. Barış/ Appleton, Lange 1993:225-36*
28. Kador PF, Akagi Y, Terabayashi H et al. Prevention of pericycle ghost formation in retinal kapilleries of galactose-fed dogs by aldose reductase inhibitors. *Arch Ophthalmol* 1988; 106:9
29. Yenigün M. *Diyabetik mikroanjiopati ve diyabetik makroangiopati. Her yönüyle diabetes mellitus Ed: Yenigün M, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 2001:315-75*
30. King LG, Banskota NK. Mechanisms of diabetic mikrovascular complications. *Joslin's Diabetes. Chapter 37: 631-41*
31. Ishii H, Koya D, King GL. Protein kinase C activation and its role in the development of vascular complacations in diabetes. *J Mol Med* 1998; 76:21-3
32. Brownlec M, and Cerami A. The biochemistry of the complications of diabetes mellitus *Annu Rev Biochem. 1981; 50:385-432.*
33. Ashton N. Studies of the retinal capillaries in relation to diabetic and other retinopathies. *Br J Ophthalmol* 1963; 47:521–38.
34. Cogan DG, Toussaint D, Kuwabara T. Retinal vascular patterns. *Arch Ophthalmol*1961; 66:100–12.
35. *American Academy of Ophthalmology: Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale. 2002.Available from www.aaopt.org/aaopt/education /library/internationale -_DR*

36. Müftüoğlu G. Retinanın Vasküler Hastalıkları. Ed: O'Dwyer PA, Akova YA. 2. Baskı Ankara, Güneş Kitabevi 2010:537-58
37. Diabetic macular iskemi: Wise GM Retinal neovaskularisation Trans An Ophthalmol. Soc. 1956; 54:729-826.
38. Davis MD, Myers FL, Engorman RL, Et al. clinical observations concerning the pathogenesis of diabetic retinopathy in: Goldberg MF, Fine SL, Eds. Symposium on the Treatment of Diabetic Retinopathy Arlie House, 1968 Public Health Service Publication 1890. Washington DC: US Dept Health, Education, and Welfare 1969; 47-53.
39. Bresnick GH, Engerman R, Davis MD, et al. Patterns of ischemia in diabetic retinopathy. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 1976; 81:694-709.
40. Smith RT, Lee CM. Quantification of diabetic macular edema. Arch Ophthalmol 1987; 105:218-22.
41. Connan P, Ai E. The early treatment of diabetic retinopathy. Ophthal Clin North Am 1990; 3:359-72.
42. Bresnick GH. Diabetic Maculopathy A Critical Review Highlighting Diffuse Macular Edema. Ophthalmology. 1983; 90:1301-17
43. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Ophthalmology. 1987; 94:761-74
44. Gandorfer, A, Messmer E, Ulbig M. Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. Retina 2000; 2:126-33
45. Aiello LM. Preserving human vision: eliminating blindness from diabetes mellitus. J Am Ophthalmology 1998; 69:690-2
46. Dithmar S, Holz F. Oftalmolojide Floresans Anjiyografi. Editör Öncel M. 1. Baskı İstanbul, Avrupa Tıp Kitapçılık 2009:16-8
47. W. Kang, C.Y. Park, D. Ham. The correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema. Am J Ophthalmol. 2004; 137:313-22
48. Conway MD, Olk Joseph R. Diabetic maculopathies. Diagnosis and Treatment Ophthalmology Clinics of North America. 1993; 6(2): 213-30
49. Batoğlu F. Optik Koherens Tomografi Temel Prensipler. Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics 2010; 3(1):1-11
50. Cruz-Villegas V, Flynn Jr HW: Diabetic retinopathy In: Schuman SJ, Puliafito CA, Fujimoto JG (eds): Optical coherence tomography of ocular disease. Chapter 5. Slack Incorporated, Thorofare, New Jersey 2004:157-213
51. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. Science 1991; 254:1178-83
52. Kloizman TP, Pakter HM, Schuman JS. Ophthalmic diagnosis using optical coherence tomography. In Schuman MD: Ophthalmic Imaging and Diagnostics. Ophthalmology Clinics of North America. 1998; 11: 3

53. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, et al.: Quantitative assesment of macular edema wiyh optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol.* 1995; 113:1019-29
54. Yang CS, Cheng CY, Lee FL, Hsu WM, et al.: Quantitave assesment of retinal thickness in diabetic patients with and without clinically significant macular edema using optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol Scand.* 2001; 79: 266-70
55. Gupta V, Gupta A, Dogra MR: Atlas. Optical coherence tomography of macular diseases. Jaypee Brothers, New Delhi, 2004:21-45
56. Otani T, Kishi S, Maruyama Y: Patterns of diabetic macularedema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.*1999; 127:688-93
57. Kaiser PK, Rieman CD, Sears JE, Lewis H: Macular traction detachment and diabetic macular edema associated with posterior hyaloidal traction. *Am J Ophthalmol.* 2001; 131:44-9
58. Brown JC, Kylstra JA, Mah ML: Entoptic perimetry screening for central diabetic scotomas and macular edema. *Ophthalmology.* 2000; 107:755-9
59. Hudson C, Flanagan JG, Turner GS et al: rnlucence of laser photocoagulation for clinically significant diabetic macular edema (DMO) on shortwavelength and conventional automated perimetry. *Diabetologia.* 1998; 41:1283-92
60. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type II diabetes. UKPDS 38. *Br Med J* 1998; 317: 703-13.
61. Chatuverdi N, Sjdie AK, Stephenson JM, et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type I diabetes: EUCLID study group. Eurodiab. Controlled trial of lisinopril in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1998; 351: 28-31.
62. Gupta A, Gupta V, Thapar S, et al.: Lipid lowering drug atorvastatin as an adjunct in the management of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2004;137:675-82.
63. Panagiotoglou TD, Ganotakis ES, Kymionis GD, et al.: Atorvastatin for diabetic macular edema in patients with diabetes mellitus and elevated serum cholesterol. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2010;41:316-22.
64. Bresnick GH.: Background diabetic retinopathy. *Retina.* 1994: 1277-1318. The mosby Co. Toronto
65. Aiello LM, Covallareno J.D., Aiello L.P., et al.: Diabetic Retinopathy. *Retina. Vitreous. Macula.* 1999:316-44. WB saunders Co. Toronto.
66. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network.: The course of response to focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Retina.* 2009;29:1436-43.
67. Kim JW, Al E. Diabetic retinopathy. Regillo CD, Brown GC, Flynn HW Jr, eds. *Vitreoretinal disease: The Essentials.* Newyork: Thieme; 1999:147
68. Abe T, Hayasaka S, Nagaki Y, et al. Pseudophakic cystoid macular edema treated with high-dose intravenous methylprednisolone. *J Cataract Refract Surg* 1999; 25:1286-8.
69. Tranos PG, Wickremasinghe SS, Stangos NT, Topouzis F, et al. Macular edema. *Surv Ophthalmol* 2004; 49: 470-90.
70. Yılmaz G. Küçükerdönmez CF. Anjiogenezis ve VEGF. Göz Hastalıkları ve anti-VEGF Tedavi. Ed: Karaçorlu M, Karaçorlu SA, Özdemir H. İstanbul 2010:11-21

71. Batioğlu F. Bevacizumab. Gz Hastalıkları ve anti-VEGF Tedavi. Ed: Karaçorlu M, Karaçorlu SA, zdemir H. İstanbul 2010:49-64
72. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The international intravitreal bevacizumab safety survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol.*2006; 90:1344-9.
73. Wu L, Martinez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, et al. Pan American Collobarative Retina Group (PACORES) Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246:81-7
74. Esgin H. Pegaptanib. Gz Hastalıkları ve anti-VEGF Tedavi. Karaçorlu M, Karaçorlu SA, zdemir H. İstanbul 2010:39-48
75. Cunningham ET, Jr. Adamis AP, Altaweel M, et al. A phase II randomized doublemasked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2005; 112:1747-57
76. zdemir H, Őentrk F. Ranibizumab. Gz Hastalıkları ve anti-VEGF Tedavi. Karaçorlu M, Karaçorlu SA, zdemir H. İstanbul 2010:23-37
77. Chun DW, Heier JS, Topping TM, et al. A Pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2006; 113:1706-12
78. ztrk B. Diabetik makula demi medikal tedavisi. *Ret-Vit* 2010;18:zel Sayı:82-9
79. Danis RP, Sheetz MJ.: Ruboxitaurin: PKC-beta inhibition for complications of diabetes. *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10:2913-25
80. Aiello LP.: The potential role of PKC-B in diabetic retinopathy and macular edema. *Surv Ophthalmol.* 2002;47:263-9
81. Diaz-Llopis M, Udaondo P, Arevalo F, et al.: Intravitreal plasmin without associated vitrectomy as a treatment for refractory diabetic macular edema. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2009;25:379-84
82. Takagi H, Otani A, Kiryu J, at el.: New surgical approach for removing massive foveal hard exudates in diabetic macular edema. *Ophthalmology,* 1999;106:249-56
83. Kaiser PK, Riemann CD, Sears JE, Lewis H. Macular traction detachment and diabetic macular edema associated with posterior hyaloidal traction. *Am J Ophthalmol.* 2001;131:44-9
84. Gandorfer, A, Messmer, E.M., Ulbig, at el.: Resolution of Diabetic Macular Edema After Surgical Removal of the Posterior Hyaloid and the Inner Limiting Membrane. *Retina.* 2000;20:126-33
85. Zein WM, Noureddin BN, Jurdi FA, et al. : Panretinal photocoagulation and intravitreal triamcinolone acetone for the management of proliferative diabetic retinopathy with macular edema. *Retina.* 2006; 26:137-42
86. Holland H, Tuvel B, Wong J, Sharma S.: Intravitreal triamcinolone acetone: a review of effectiveness and safety. *Evid Base Ophthalmol.* 2007; 8:55-62
87. Hasanreisoglu B, zdek Ő. Diyabetik Retinopati ve Anti-VEGF Tedavi. Gz Hastalıkları ve Anti-VEGF Tedavi. Karaçorlu M, Karaçorlu SA, zdemir H. İstanbul 2010:133-44

88. Arevalo JF, Sanchez JG, Wu L, Maia M, Alezzandrini AA, Brito M, et al. Primary intravitreal bevacizumab for diffuse diabetic macular edema: the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 24 months. *Ophthalmology*. 2009; 116(8):1488-97
89. Kook D, Wolf A, Kreutzer T, Neubauer A, Strauss R, Ulbig M, et al. Long-term effect of intravitreal bevacizumab (avastin) in patients with chronic diffuse diabetic macular edema. *Retina*. 2008; 28(8):1053-60
90. Forte R, Cennamo GL, Finelli M, Farese E, D'Amico G, Nicoletti G, et al. Intravitreal bevacizumab vs intravitreal triamcinolone combined with macular laser grid for diffuse diabetic macular edema. *Eye (Lond)*. 2010; 24(8):1325-30
91. Paccola L, Costa RA, Folgosa MS, Barbosa JC, Scott IU, Jorge R. Intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for treatment of refractory diabetic macular oedema (IBEME study). *Br J Ophthalmol*. 2008; 92(1):76-80
92. Welch DE, Elmariah H, Peden MC, Adams SG, Ratnakaram R, Kaushal S. Short-term response of macular oedema to intravitreal bevacizumab. *Br J Ophthalmol*. 2009; 93(8):1033-6
93. Lam DS, Lai TY, Lee VY, Chan CK, Liu DT, Mohamed S, et al. Efficacy of 1.25 MG versus 2.5 MG intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema: six-month results of a randomized controlled trial. *Retina*. 2009; 29(3):292-9
94. Soheilian M, Ramezani A, Yaseri M, Mirdehghan SA, Obudi A, Bijanzadeh B. Initial macular thickness and response to treatment in diabetic macular edema. *Retina*. 2011 Mar 29. [Epub ahead of print]
95. Faghihi H, Roohipoor R, Mohammadi SF, Hojat-Jalali K, Mirshahi A, Lashay A, et al. Intravitreal bevacizumab versus combined bevacizumab-triamcinolone versus macular laser photocoagulation in diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol*. 2008; 18(6):941-8