

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

DİYABETİK MAKULA ÖDEMİNDE İNTRAVİTREAL
BEVACİZUMABIN ETKİSİ

Dr. Sabit KİMYON

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2010

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

DİYABETİK MAKULA ÖDEMİNDE İNTRAVİTREAL
BEVACİZUMABIN ETKİSİ

Dr. Sabit KİMYON

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Seyhan TOPBAŞ

ESKİŞEHİR

2010

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Sabit KİMYON'a ait "Diyabetik makula ödeminde intravitreal bevacizumabın etkisi" adlı çalışma jürimiz tarafından Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 29/11/2010

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Seyhan TOPBAŞ Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Ahmet ÖZER Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Doç. Dr. Nazmiye EROL Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun/...../.....
Tarih ve/..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Zübeyir KILIÇ
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bana bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren, her zaman minnet ve saygıyla anacağım kıymetli hocalarım Prof. Dr. Seyhan TOPBAŞ'a, Prof. Dr. Nilgün YILDIRIM'a, Prof. Dr. Hikmet BAŞMAK'a, Prof. Dr. Ahmet ÖZER'e, Doç. Dr. Nazmiye EROL'a, Yrd. Doç. Dr. Afsun ŞAHİN'e, Öğr. Gör. Dr. Hüseyin GÜRSOY'a sevgi ve şükranlarımı sunarım.

ÖZET

Kimyon, S. Diyabetik makula ödeminde intravitreal bevacizumabın etkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2010. Diyabetik makula ödemi (DMÖ), diyabetik hastalardaki en sık görme kaybı nedenidir. Vasküler geçirgenlik faktörü olarak da bilinen vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF), KRB yıkımı ve vasküler geçirgenlik artışı yolları ile retinal ödeme yol açtığı gösterilmiştir. VEGF inhibisyonu ile vasküler geçirgenliğin azaldığı gösterilmiştir. Bevacizumab (Avastin; Genentech, South San Francisco, California, US) VEGF'in tüm izoformlarına karşı etkili insan monoklonal antikorudur. İntravitreal bevacizumab (İVB), yaşa bağlı makula dejenerasyonu (AMD), proliferatif diyabetik retinopati (PDR), radyasyon retinopatisi, üveitik makula ödemi, ven oklüzyonları ve DMÖ gibi birçok göz hastalığında off-label olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızın amacı DMÖ'li hastalarda 3 doz ardarda ve gerektiğinde yapılan tek dozluk İVB enjeksiyonlarını etkinlik ve güvenlik açısından karşılaştırmaktır. Çalışmaya DMÖ olan 31 hastanın 31 gözü dahil edildi. Hastalar 6 ay boyunca takip edildi ve her ay görme keskinlikleri, SMK, GİB, 3. ve 6. aylarda FAZ çapları değerlendirildi. Hastaların başlangıçtaki ortalama görme keskinlikleri $53,4 \pm 15,3$ (20-77) harf olup altı ay sonunda $63,9 \pm 10,8$ (40-80) harfe yükselmiştir. Çalışmamızda başlangıçta $429,3 \pm 160,2$ (253-943) μ olan SMK, 6. ayda $394,6 \pm 141,6$ (191-840) μ 'a gerilemiştir. Tedavi öncesi $0,83 \pm 0,35$ mm olan ortalama FAZ çapı, 6 ay sonunda $0,82 \pm 0,30$ mm olarak ölçülmüş ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. İki grupta görme keskinliği, SMK, FAZ çapı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Sonuç olarak İVB, DMÖ tedavisinde etkili ve güvenli bir yöntemdir. İVB enjeksiyonu ile görme keskinliğinde artış ve SMK'nda azalma saptanmaktadır. Çalışmamızda İVB enjeksiyonunun FAZ çapı ve GİB üzerinde etkisi olmadığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: VEGF, santral makula kalınlığı, foveal avasküler zon, göz içi basıncı

ABSTRACT

Kimyon, S. Effect of intravitreal bevacizumab in diabetic retinopathy. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Speciality Thesis in Department of Ophthalmology, Eskişehir, 2010. Diabetic macular edema (DME) is most common cause of vision loss in diabetic patients. It is shown that vascular endothelial growth factor (VEGF) also known as vascular permeability factor causes retinal edema by BRB breakdown and increasing vascular permeability. Decreased vascular permeability by VEGF inhibition has been shown. Bevacizumab (Avastin; Genentech, South San Francisco, California, US) is a human monoclonal antibody which is effective against all isoforms of VEGF. Intravitreal bevacizumab (İVB) is used off-label in treatment of many ophthalmologic diseases such as age related macular degeneration (AMD), proliferative diabetic retinopathy (PDR), radiation retinopathy, uveitic macular edema, retinal vein occlusions and DME. Purpose of our study is to compare effectiveness and safety of 3 doses of IVB injection with 1 doses of İVB injections which are done when required. 31 eyes os 31 patients with DME were included in this study. Patients were followed for 6 months and visual aquity, CMT, IOP evaluated every month, FAZ radius evaluated at 3. and 6. months. Visual aquity of patients was $53,4 \pm 15,3$ (20-77) letters at the beginning and it increased to $63,9 \pm 10,8$ (40-80) letters at 6 months. CMT of patients was $429,3 \pm 160,2$ (253-943) μ at the beginning, reduced to $394,6 \pm 141,6$ (191-840) μ at the end of 6 months. FAZ radius was $0,83 \pm 0,35$ mm at the beginning and $0,82 \pm 0,30$ mm at 6 months, and there was no statistically significant difference between them. There was no difference between two groups in visual aquity, CMT or FAZ radiuses. In conclusion IVB is an effective and safe method for DME treatment. IVB injection provides increased visual aquity and decreased CMT in DME patients. In our study IVB injection had no effect on FAZ radius or IOP.

Key Words: VEGF, central macular thickness, foveal avascular zone, intraocular pressure

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Diyabetik Retinopati (DR)	2
2.1.1. Diyabetik Retinopati Patogenezi	2
2.1.2. Diyabetik Retinopati Sınıflandırılması	5
2.2. Makula Ödemi	7
2.2.1. Makulanın Anatomisi	7
2.2.2. Makula Ödeminin Fizyopatolojisi	7
2.2.3. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	19
2.2.4. Diyabetik Makula Ödeminde Tanı Yöntemleri	21
2.2.5. Diyabetik Makula Ödemi Tedavisi	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	61
KAYNAKLAR	62

SİMGELER VE KISALTMALAR

A2	Anjiyotensin 2
AGE	Advanced Glycosylation Endproducts
b-FGF	Basic Fibroblast Büyüme Faktörü
DMÖ	Diyabetik Makula Ödemi
DR	Diyabetik Retinopati
ET	Endotelin
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FFA	Fundus Floresein Anjiyografisi
FK	Fotokoagülasyon
GDNF	Glial Hücre Kaynaklı Nörotrofik Faktör
GİB	Göz İçi Basıncı
HbA1c	Glikolize Hemoglobin
İCAM-1	İnterselüler Adezyon Molekülü-1
İL	İnterlökin
İLM	İnternal Limitan Membran
İRMA	İntraretinal Mikrovasküler Anormallikler
İVB	İntravitreal Bevacizumab
İVTA	İntravitreal Triamsinolon Asetonid
KMÖ	Kistoid Makula Ödemi
KAMÖ	Klinik Anlamlı Makula Ödemi
KRB	Kan-Retina Bariyeri
μ	Mikron
MA	Mikroanevrizma
mm	milimetre
MMP	Matriks Metalloproteinazları
MÖ	Makula Ödemi

NPDR	Nonproliferatif Diyabetik Retinopati
NV	Neovaskularizasyon
OKT	Optik Koherens Tomografi
PDR	Proliferatif Diyabetik Retinopati
PDGF	Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü
PEDF	Pigment Epitel Kaynaklı Faktör
PGF	Plasental Büyüme Faktörü
PKC	Protein Kinaz C
PVD	Posterior Vitreus Dekolmanı
RAS	Renin-Anjiyotensin Sistemi
RPE	Retina Pigment Epiteli
RVE	Retina Vasküler Endotel
SRS	Subretinal Sıvı
TGF	Transforming Büyüme Faktörü
TNF	Tümör nekroz Faktörü
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
WESDR	The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy Study
ZO	Zonula Occludens

ŞEKİLLER

	Sayfa
1. Takip süresince hastaların ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri	37
2. Takip süresince hastaların ortalama SMK değerleri	39
3. Takip süresince hastaların ortalama FAZ çapı değerleri	40

TABLOLAR

	Sayfa
1. Hastaların cinsiyete göre yaş ortalamaları	34
2. Hastaların DR evreleri ile daha önce DR'ye yönelik aldıkları tedavilerin ilişkisi	35
3. Hastaların kan biyokimya düzeyleri	36
4. Hastaların glukoz, total kolesterol, HDL, LDL, HbA1c değerleri	36
5. Hastaların takip süresince ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri	37
6. Hastaların 6 aylık takip sonundaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği değişimi	38
7. Hastaların altı aylık takip süresince ortalama santral makula kalınlıkları (μ)	39
8. Hastaların 6 aylık takip süresi boyunca ortalama foveal avasküler zon çapları (mm)	40
9. İlk HbA1c ile tedavi öncesi görme ilişkisi	41
10. Takip sonundaki HbA1c değişikliği ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliği değişikliği ilişkisi	42
11. Takip sonundaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği değişimi ile SMK değişimi ilişkisi	42
12. Takip sonundaki HbA1c değişikliği ile SMK değişikliği arasındaki ilişki	43
13. Cinsiyet ile takip sonu SMK değişimi ilişkisi	43
14. Hastaların 6 aylık takip boyunca ortalama göz içi basınçları (mmHg)	44
15. Hastalara 6 aylık takip süresince yapılan toplam intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sayısı	45
16. Fokal lazer fotokoagülasyon uygulaması ile takip sonundaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği değişikliği ilişkisi	45
17. Fokal lazer fotokoagülasyon uygulaması ile takip sonu SMK değişimi ilişkisi	46
18. Hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki subretinal sıvı mevcudiyeti oranları	46

	Sayfa
19. Tedavi öncesi subretinal sıvı mevcudiyeti ile takip sonundaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği değişimi ilişkisi	47
20. Takip sonundaki subretinal sıvı mevcudiyeti ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği değişimi ilişkisi	47
21. İki gruptaki ortalama DM süresi, glukoz, T. kolesterol, HDL, LDL, HbA1c değerleri	48
22. İki grupta eşlik eden hastalık durumu	48
23. İki grubun DR evreleri	49
24. Her iki gruptaki hastaların daha önce DR'ye yönelik tedavi alma durumu	49
25. Her iki grubun tedavi öncesi ve takip sonu ortalama görme, SMK, FAZ çapı ve toplam İVB enjeksiyonu değerleri	50
26. Hasta gruplarında fokal lazer FK uygulaması oranları	51
27. Her iki grupta tedavi öncesi SRS mevcudiyeti	51
28. Her iki grupta tedavi sonrası SRS mevcudiyeti	51
29. İki grupta tedavi öncesine göre takip sonundaki HbA1c değişikliği	52
30. İki gruptaki tedavi öncesine göre takip sonundaki görme değişikliği	52
31. İki grupta tedavi öncesine göre takip sonundaki SMK değişimi	52
32. Hastalardaki lipid mevcudiyeti	53

1.GİRİŞ

Diyabetik retinopati (DR), diyabetes mellitusun sık görülen bir komplikasyonudur ve çalışan yaş grubundaki en sık körlük nedenidir (1). Diyabetik makula ödemi (DMÖ), diyabetik hastalardaki en sık görme kaybı nedenidir ve prevalansı %10 olarak bildirilmiştir (2). DMÖ patogenezi kompleks ve multifaktöriyeldir. DMÖ, özellikle kan-retina bariyeri (KRB) bozulmasına bağlı olarak makulanın intraretinal tabakalarında sıvı birikmesi sonucu oluşur (3). Vasküler geçirgenlik faktörü olarak da bilinen vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF), KRB yıkımı ve vasküler geçirgenlik artışı yolları ile retinal ödeme yol açtığı gösterilmiştir (4). VEGF endotel hücre çoğalması ve neovaskülarizasyon ile de ilişkilidir (5). Yakın zamanlı çalışmalarda proliferatif diyabetik retinopati (PDR) ve DMÖ'li hastaların oküler sıvılarında VEGF seviyelerinin yükseldiği tespit edilmiştir (6). Diyabetik retinopatide vazokonstrüksiyon ve kapiller kaybına bağlı oluşan hipoksi, VEGF salınımının artmasına ve vasküler geçirgenlik artışına neden olur (6). VEGF-A artmış vasküler geçirgenliğin en önemli mediatörlerinden biridir (7). VEGF inhibisyonu ile vasküler geçirgenliğin azaldığı gösterilmiştir (8).

Kolorektal kanser tedavisinde kullanılan bevacizumab (Avastin; Genentech, South San Francisco, California, US) VEGF'in tüm izoformlarına karşı etkili insan monoklonal antikordur (9). İntravitreal bevacizumab (İVB), yaşa bağlı makula dejenerasyonu (AMD), PDR, radyasyon retinopatisi, üveitik makula ödemi, ven oklüzyonları ve DMÖ gibi birçok göz hastalığında off-label olarak kullanılmaktadır (8,10). İVB'in DMÖ'li hastalarda retina kalınlığını azalttığını ve görmeyi arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (10). Literatürde DMÖ'nde İVB'in dozu ile ilgili çalışmalar olmasına rağmen (11), tedavi protokolü ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızın amacı DMÖ'li hastalarda 3 doz ardarda ve gerektiğinde yapılan tek dozluk İVB enjeksiyonlarını etkinlik ve güvenlik açısından karşılaştırmak ve İVB'in görme keskinliği, retina kalınlığı, foveal avasküler zon (FAZ) çapı ve GİB üzerine etkilerini, ve hastaların metabolik durumlarının İVB tedavisi ile ilişkisini araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetik Retinopati (DR)

DR, hiperglisemi ya da insülin yetersizliği sonucu ortaya çıkan, retinada kapillerlerin, venüllerin ve arteriyollerin tutulduğu spesifik bir anjiopati ve buna eşlik eden bir nöropati olarak tanımlanabilir (12). Günümüzde, gelişmiş ülkelerdeki 40-65 yaş grubunda en sık körlük nedeni DR'dir (13).

2.1.1. Diyabetik Retinopati Patogenezi

Diyabetik retinopati, retinadaki prekapiller arteriyoller, kapillerler ve venülleri etkileyen bir mikroanjiyopatidir. Bununla birlikte daha büyük damarların tutulduğu da görülebilir. Retinopatide, hem mikrovasküler oklüzyona, hem de sızıntıya bağlı bulgular yer almaktadır.

Diyabetik retinopatiye ilişkin patolojik değişimlerin ortaya çıkmasında rol oynayan başlıca patolojik biyokimyasal mekanizmalar non-enzimatik glikozilasyon, oksidatif stress ve sorbitol yolu başlıkları altında açıklanmaktadır.

1. Non-enzimatik glikozilasyon

Uzun süreli hiperglisemide glukoz, proteinlere kimyasal bakımdan nonenzimatik olarak yapışır 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 albümin ve IgG birikimine neden olurlar. Non-enzimatik glikozilasyon hipergliseminin yüksekliğine ve devam süresine bağlı olarak gelişen yavaş bir reaksiyondur. Ara ürün olarak AGE ürünleri, sonuçta ise yarı ömrü uzun makromoleküller ortaya çıkar. Serbest radikal (kollajen, DNA) oluşumunu arttırlar (14). Nonenzimatik glikozilasyon sonucunda, glikolize proteinler ortaya çıkar.

Glikozilasyon, bir yandan parçalanmaya dayanıklı proteinlere; öte yandan da glukoz otooksidasyonu ile birlikte serbest radikallerin oluşmasına yol açar. Serbest radikaller ise parçalanmaya dayanıklı protein oluşumunu arttırırken, aynı zamanda da vasküler duvarları oluşturan proteoglikanların yapısında değişime neden olur. Kapiller bazal membranda majör elemanlar heparin sulfat, laminin ve fibronektindir.

Diyabetes mellitusta bu yapılar bozulur ve majör proteoglikanların yerini disakkarit molekülleri alır. Ayrıca, doğal yapı maddesi olan tip IV kollajenin yerini tip II ve tip V kollajen alır. Gerek parçalanmaya dayanıklı proteinler, gerek disakkarit molekülleri, kapiller bazal membranı kalınlaştırarak önce endotel hücre fonksiyonlarında bozulmaya, sonra endotel hücre tahribatına neden olur. Endotel hücre tahribatı ise proteoglikanların yapısındaki değişimi hızlandırır ve bir kısır döngü ortaya çıkar (15).

2. Oksidatif stres

DR etyopatogenezinde ileri sürülen ikinci teori oksidatif stres teorisidir. Bu teoriye göre 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 gelişimlerine yol açar (14,16).

3. Sorbitol yolu

Vücutta glukoz, aldoz redüktaz enzimi ile sorbitole dönüşür. Sorbitol ise sorbitol dehidrogenaz yardımıyla fruktoza dönüşür ve enerji kaynağı olarak kullanılır. Glukoz sorbitole dönüşürken NADPH kullanılır. Fazla glukoz varlığında NADPH fazla tüketilir ve myoinositol ortaya çıkar. Myoinositol ise vasküler disfonksiyona neden olur (16). Fazla miktarda glukoz alındığında NADPH fazla miktarda tüketilir ve aşırı sorbitol ortaya çıkar. NADPH'nin aşırı tüketimi ve sorbitol birikimi, sorbitol dehidrogenazı etkisizleştirerek işlemin ikinci kısmını bloke eder ve fruktoza dönüşümü engellenir. Bunun sonucunda sorbitol daha da artar ve kısır döngü, aşırı sorbitol ve myoinositol birikimi ve NADPH tüketimi aracılığıyla, yaygın vasküler disfonksiyonla sonuçlanır (15,16). Poliollu yolu ve redoks siklusu, bir yandan sorbitol birikimi ile endotel harabiyeti ve hipoksiye hizmet ederken; öte yandan da trombosit reaktivitesinde artış ile birlikte hareket ederek tromboksan A2 (TXA2) düzeyinde artışa, prostasiklin (PGI2) düzeyinde ise düşüğe neden olur. TXA2 güçlü bir vazopressör, PGI2 de güçlü bir vazodilatatördür. Bu maddelerin düzeylerindeki değişim, vasküler yapılarda spazma ve trombosit agregasyonunda artışa neden olur. Faktör VIII düzeyindeki artış, endotel hücre harabiyetini arttırırken, hücre harabiyeti

de karşılıklı olarak faktör VIII düzeyini yükseltir. Yükselen faktör VIII düzeyi, vazopresyonla birlikte trombosit agregasyonunu artırır. Sonuçta, daralmış vasküler yapılarda mikrotromboz gelişir ve iskemik retina alanları ortaya çıkar.

DR'nin proliferatif evresinin gelişmesinde, vasküler duvarlarda yer alan bir takım yapı maddelerindeki kimyasal değişiklikler ve düzey değişimlerinin yanı sıra, endotel hücrelerinin çoğalmasını teşvik eden bazı maddeler de rol oynarlar. Vasküler duvarda yer alan maddelerin bir kısmı proliferasyonu artırırken, bir kısmı da inhibe eder. Bu maddelere matriks proteinleri adı verilir (17). Vasküler endotelin proliferasyonunu inhibe ve teşvik edici maddeler normalde bir denge durumunda bulunur. Bu denge, diyabette proliferatif olanların lehine bozulur. Bu işlemde, vasküler duvardaki matriks proteinlerinin yapısındaki değişim kadar, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi birçok büyüme faktörü de rol oynar. VEGF, endotel hücre mitozunu ve damar geçirgenliğini artırır. Retina pigment hücreleri, perisitler, endotel hücreleri, Müller hücreleri ve astrositler gibi birçok retina hücresi VEGF sentezler. Hipoksi varlığında VEGF'nin m-RNA sentezi 30 katına çıkar. Hipoksiye bağlı stimülasyon sonucunda ortaya çıkan VEGF ve diğer büyüme faktörleri, artmış damar geçirgenliğine ve neovaskularizasyona neden olur (18).

Yeni başlamış diyabette, endotelin-I ve nitrik okside bağlı retina kan akımı azalması ve oksidatif strese neden olan diğer faktörler, VEGF artışına ve hipoksik stimulus yol açar. Bu duruma ek olarak, diyabetik retinada VEGF duyarlılığı bulunduğu için, VEGF etkisi ile nonproliferatif damarsal anormallikler de ortaya çıkar. İskemik alanlarda belirgin hipoksinin VEGF üretimini daha da arttırmasıyla bir kısır döngü gelişir. Retinopati ilerledikçe, endotelin-I'deki azalma ve nitrik oksitteki yükselme sonucunda retina kan akımı artar. Vasküler hasar yaygınlaştığında ve belirgin iskemi ortaya çıktığında, VEGF konsantrasyonları neovaskularizasyonu başlatmaya yeterli düzeye ulaşır (19).

Retina arteriyollerinin üstündeki perisit hücrelerinin, kan şekeri yükselmelerine karşı zayıf olması, vücuttaki diğer hücrelerden önce etkilenmesine yol açar. Önce fonksiyonlarını kaybeden perisitler, daha sonra canlılıklarını yitirirler. Bunun sonucunda, zayıflayan damar duvarından bir yandan lup şeklinde genişlemeler oluşur; diğer yandan, endotel üstündeki baskılayıcı etkinin ortadan kalkması ile de endotel hücrelerinin anormal proliferasyonu ortaya çıkar. Sonuçta kese ve lup

şeklinde 2 tür mikroanevrizma ortaya çıkar. Endotel hücrelerinin anormal proliferasyonları ise mikroanevrizma, İRMA ve yeni damar oluşumlarına neden olur. Perisit kaybı, aynı zamanda bazal membran yapısını da etkiler (20). Vasküler bazal membrandaki yapısal değişimler, bu membranın fonksiyonunun bozulmasına neden olur. Bazal membranın fonksiyonları şunlardır:

- Endotel proliferasyonunu kontrol etmek
- Permeabiliteyi ayarlamak
- İskelet fonksiyonu

Endotel üstündeki kontrolün zayıflaması, endotel hücrelerinin anormal proliferasyonuna neden olduğu için yukarıda söz edilen komplikasyonlara yol açar. Permeabilitenin bozulması, anormal sızıntılar, sonuçta da retinada ödem ve sert eksudalar ile sızıntı tarzındaki hemorajilere neden olur. İskelet fonksiyonu bozulmaları ise venöz dilatasyon ve kıvrım artışlarıyla sonuçlanır (19,20).

2.1.2. Diyabetik Retinopati Sınıflandırılması

Diyabetik retinopatinin sınıflandırılması, takip ve uygun tedavi yönteminin şekli ve zamanlaması, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), çalışması ile büyük oranda aydınlatılmıştır (20). Diyabetik retinopati iki ana grup altında sınıflandırılır:

1-Nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR)

2-Proliferatif diyabetik retinopati (PDR)

Diyabetik makula ödemi NPDR ya da PDR ile beraber bulunabilir.

1-Nonproliferatif Diyabetik Retinopati

Hafif NPDR:

Hafif NPDR'de arka kutupta en az bir mikroanevrizma bulunmalıdır. Dağınık halde hemoraji ve mikroanevrizmalar vardır. Başka herhangi bir diyabetik lezyon izlenmez. 1 yılda PDR gelişme riski %5'tir. 5 yılda yüksek riskli PDR gelişme riski %15'dir (21).

Orta NPDR:

Daha geniş bir alanda hemoraji ve/veya mikroanevrizmalarla karakterizedir. Yumuşak eksudalar, venöz boncuklanma ve IRMA hafif derecede bulunabilir. 1 yılda PDR gelişme riski %12-27'dir. 5 yılda yüksek riskli PDR gelişme riski %33'dür. Hafif ve orta dereceli NPDR'li hastalar panretinal lazer tedavisi için uygun

adaylar değillerdir. 6-12 ay aralıklarla takip edilebilirler. Makula ödemi varlığı hafif veya orta şiddetteki NPDR'de daha sık aralıklarla takibi gerektirir. Eğer klinik olarak anlamlı makula ödemi varsa (KAMÖ) fokal lazer tedavisi önerilir (21).

Şiddetli NPDR:

Hemorajiler, mikroanevrizmalar, intraretinal mikrovasküler anormallikler (IRMA) ve venöz boncuklanmaların şiddetini dikkate alarak aşağıdaki lezyonlardan herhangi birisi ile karakterizedir:

- Dört kadranda hemoraji veya mikroanevrizma
- En az iki kadranda venöz boncuklanma
- En az bir kadranda IRMA

1 yılda PDR gelisme riski %52'dir. 5 yılda yüksek riskli PDR gelisme riski %60'tır. 2-4 ay ara ile izlenirler. KAMÖ varlığında lazer fotokoagülasyon yapılır. Klinik olarak anlamlı olmayan makula ödeminde panretinal laser fotokoagülasyona hazırlık amacıyla fokal laser fotokoagülasyon yapılabilir (21).

Çok Şiddetli NPDR:

Ağır NPDR bulgularının en az iki tanesi olmalıdır. Neovaskülarizasyon henüz gelişmemiştir. 1 yılda PDR gelişme riski %75'dir. 2-3 ay ara ile izlenir. Panretinal laser fotokoagülasyon düşünülebilir. Makula ödemi (KAMÖ olmasa da), olası panretinal fotokoagülasyon öncesi hazırlık olarak tedavi gerektirebilir. KAMÖ fokal tedavi gerektirir (21).

2- Proliferatif Diyabetik Retinopati

Yeni damar oluşumu ve fibröz doku proliferasyonu ile karakterize diyabetik retinopati PDR olarak tanımlanır. Yeni damarlar optik disk yüzeyinden çıkıp direkt vitreus boşluğına doğru gelişim gösterebilirler. Ya da retinal sirkülasyonun herhangi bir yerinden çıkıp arka vitreus yüzeyinde parsiyel arka vitreus dekolmanı boyunca gelişebilirler. Yeni damar oluşumuna fibroblastlar ve glial hücrelerin eşlik etmesiyle, fibrogial doku proliferatif retinopatinin predominant komponenti haline gelebilir. Preretinal veya vitreus hemorajisi olabilir. Proliferatif retinopati ayrıca rubeosis iridis yada iris yüzeyi ve ön kamara açısında yeni damar oluşumlarını da kapsar (22).

2.2. Makula Ödemi

2.2.1. Makulanın Anatomisi

Foveayı çevreleyen ve ganglion hücre katının birden fazla nükleus katmanına sahip olduğu bölge makuladır. Sınırları belirgin değildir, horizontal çapı 5.5 mm kadardır. Makulanın merkezindeki fovea, göz kuresinin optik aksı üzerinde, optik sinir başından 4 mm temporal ve 0.8 mm aşağıda yer alan yaklaşık 1.5 mm çapındaki bölgedir. Bu bölgede retina kalınlığı 0.25 mm kadardır ve iç retina yüzeyi incelmeye bağlı olarak konkavdır. Foveanın merkezine foveola (foveal pit) denir. Foveola, foveanın merkezi olup burada retina kalınlığı 0.1 mm'ye kadar inmiştir. Kırmızı-yeşil konilerin dış segmentleri hariç hücrelidir. Mavi koniler ve kapillerler bulunmaz (23).

Retina, plazmadan 'kan-retina bariyeri' denilen ve anatomik olarak 2 yerde lokalize sıkı-bağlantılar bariyeri ile ayrılmıştır;

1- Retina vasküler endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar:

İç Kan-Retina Bariyeri

2- Retina pigment epiteli hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar:

Dış Kan-Retina Bariyeri

Bu bariyerler, retinanın işlevlerini sürdürebileceği ortamın devamlılığını sağlamaktadırlar (24).

2.2.2. Makula Ödeminin Fیزیopatolojisi

DMÖ patogenezi kompleks ve multifaktöriyeldir. DMÖ, özellikle KRB bozulmasına bağlı olarak makulanın intraretinal tabakalarında sıvı birikmesi sonucu oluşur (3). DR gelişiminde hiperglisemi majör risk faktörüdür. Yüksek intraselüler glikoz seviyeleri serbest radikallerin oluşumu ve protein kinaz C aktivasyonuna yol açar (25). Kronik hiperglisemi ayrıca DR ve diyabetik makülopatinin oluşumunu başlatan AGE lerin ortaya çıkmasına neden olur.

Geleneksel olarak DR'nin retinal kapillerlerdeki mikrovasküler hasar sonrasında geliştiği düşünülse de, retinal nöronal fonksiyon bozukluğunun vasküler değişiklikler görülmeden oluştuğuna dair kanıtlar elde edilmektedir (26). ERG'de B dalgası uzaması ve retinal nöronların apoptozisi gibi nöronal fonksiyon değişiklikleri diyabetin erken dönemlerinde görülebilir (27).

A- KRB yıkımı

DMÖ'ne yol açan ortak yol KRB bozulmasıdır (28). İç KRB retinal vasküler endotelial sıkı bağlantılar ve glial hücre ağından (29); dış KRB retina pigment epiteli tabakası hücreleri arasındaki desmozomlar içeren sıkı bağlantılardan oluşur (30). DR'de KRB'nin her iki komponentinin geçirgenliğinin arttığı hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Hayvan modellerinde streptozosin ile diyabet indüksiyonundan 8 gün sonra iç ve dış KRB bozulması görülmüştür (28). Bazı klinik çalışmalar diyabetik hastalarda vasküler sızıntıya bağlı makula ödemeine yol açan esas alanın iç KRB olduğunu öne sürmektedir (28). Yine de birçok deneysel çalışma dış KRB nin makula ödemi patogeneğinde önemli rolü olduğunu göstermektedir (31). Tso ve arkadaşları diyabetik sıçanlarda kapiller sızıntı olmadan, RPE lezyonlarından sızıntı olduğunu göstermişlerdir (31). Wong ve arkadaşları kültürdeki RPE hücrelerinin kapiller endotel ve perisitlerin çoğalmasını uyardığını, iç ve dış KRB'nin birbiri ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (23). RPE hücreleri yakınlarındaki endotel hücrelerinin hayatta kalabilmeleri için önemli olan vasküler sitokinler salgırlar (25).

KRB'den su transferi iki mekanizma ile kontrol edilir: pasif (iki yönlü) ve aktif (RPE pompası ile retinadan koryokapillarisine doğru). KRB'deki bozukluk, içe olan akımın dışa akımdan fazla olmasına ve makulanın intraretinal tabakalarında sıvı birikimine yol açar.

KRB bozulması multifaktöriyel bir olaydır. Sıkı bağlantıların kaybı, perisit kaybı, endotel hücre kaybı, retinal damarlarda lökostaz, veziküler transportun artması, RPE hücreleri ve retina vasküler endotel (RVE) hücrelerinin yüzey membranlarında geçirgenlik artışı, AGE reseptör aktivasyonu, glial hücre kaynaklı nörotropik faktörün (GDNF) azalması (29), retinal damar dilatasyonu ve vitreoretinal traksiyon gibi durumlara sekonder olarak gelişir (33). Kan-retina bariyeri yıkımı çoğunlukla endotel hücreleri arasındaki bağlantıların yıkımı sonucu olur (34). Fakat endotel sitoplazmasındaki fenestrasyonlar veya veziküllerdeki aktif transporttaki artış da kaçak gelişiminde etkili olabilir. Ödem başlangıçta dış plexiform ve iç nükleer tabakada lokalizedir. Daha sonra iç plexiform ve sinir lifleri tabakasına lokalize olur. Normalde ekstraselüler boşluk, retinanın toplam hacminin küçük bir bölümünü oluşturmaktadır. Bu durum, elektrolit ve daha büyük moleküllerin aktif olarak retina

pigment epitelinden kana verilmesi ile sürdürülür. İç ya da dış kan retina bariyerinin bozulması halinde, plazma bileşiminin daha büyük bölümünün, özellikle proteinlerin geçişi artarak ekstraselüler hacim genişler. Makulanın özel anatomik yapısı, gerek gevşek lif çatısına, gerekse parafoveal bölgede retina katmanlarının kalınlığına bağlı olarak, dış pleksiform ve iç nükleer katlarda sıvı birikmesini kolaylaştırmaktadır. Makulanın zayıf damarlanması nedeniyle de biriken sıvının emilimi zorlaşmaktadır. Sonuçta, makulaya yerleşik olarak oluşan retina ödemi makula ödemi denir (35). İlk histopatolojik çalışmalarda, eozinofilik yapıda bir sıvının iç nükleer ve dış pleksiform katlarda toplandığı gösterilmiştir. Kistler ışık mikroskopu ile rahatlıkla görülebilirler. Bunlar, foveayı çevreleyen kistler ya da foveaya yerleşen tek kist şeklindedirler. Zaman geçtikçe, daha iç katlara ilerleyerek lameller ya da tam kat makula deliğiyle sonuçlanabilirler (36).

1-İç KRB

İç KRB aralarında sıkı bağlantılar olan endotel hücreleri ve ağ şeklindeki nöronlar ve glial hücrelerden oluşur (29,37). İç KRB'nin korunmasında çeşitli elemanlar rol oynar:

a. Glial Hücreler: Astrositler fetal hayatta retina damarlarının migrasyonunu ve Müller hücreleri ile birlikte sıkı bağlantı proteinlerinin oluşumunu sağlarlar (34,37). Retina nöronları ve glial hüce tabakasında yapısal ve fonksiyonel değişiklikler erken diyabette, vasküler değişiklikler ortaya çıkmadan önce görülür (38). Hiperglisemik durumlarda oluşan AGE'lere bağlı olarak glial hücrelerde fenotipik değişiklikler meydana gelir. Bu değişiklikler VEGF indüksiyonu ve geçirgenlik artışı ile sonuçlanır (29). GDNF, KRB geçirgenliğini düzenlemede önemli bir role sahiptir. AGE'ler glial hücrelerdeki GDNF salınımını da azaltırlar (29).

İnsan ve hayvan çalışmaları DR'de artmış apoptozise bağlı retinada nöron kaybı olduğunu göstermiştir (39). Diyabetik gözlerde kontrollere göre retina sinir lifi tabakası incilmesi olması gangliyon hücre aksonlarının kaybını düşündürür. Barber ve arkadaşları 8 aylık diyabeti olan sıçanlarda aynı yaş grubundaki kontrollere göre gangliyon hücre nükleuslarında %10 oranında azalma saptamışlardır (39).

b. Perisitler: Perisitler vasküler stabilite sağlayan mikrovasküler mural hücrelerdir (40). Perisitler kapillerlerin etrafını sararlar ve damar duvarının desteğini

sağlarlar. Normal sağlıklı damarlarda her bir endotel hücreye bir adet perisit hücre karşılık gelmektedir. Perisitler iç KRB kontrolünde önemli rol oynarlar. Diyabetin erken dönemlerinde perisitlerde morfolojik değişiklikler görülür; hücreler yuvarlaklaşır, hücre uzantılarının sayısı azalır ve alttaki matrikse olan hücre adezyonları bozulur (41). Erken DR'de retinal kapillerlerde perisit apoptozisi gerçekleşir (42). Perisit kaybı, perisit kılıfının zayıflamasına, kapillerlerin dışı doğru bombeleşmesine, mikroanevrizmalara ve iç KRB bozulmasına yol açar (41).

Erken diyabette perisit kaybının mekanizması tam anlaşılamamıştır. Perisit kaybı damarlardaki lökosit adezyonu ve AGE birikimi ile ilişkili olabilir (43). Perisitlerde AGE reseptörleri bulunur ve belki bu yüzden hiperglisemide bol miktarda bulunan AGE'lerin zararlı etkilerine daha duyarlıdır.

c. RVE hücreleri: Sıçan modellerinde kronik diyabette perisit kaybı ve şekil değişikliği, kalınlaşmış bazal membran ve endotel hücrelerinde morfolojik değişiklikler ile birlikte olan vasküler yeniden şekillenme görülmüştür (41). Endotel hücre ölümü DR'nin karakteristik bir özelliğidir. Endotel hücre ölümü sonrasında aselüler kapillerler oluşur ve bunlar geri dönüşümsüz retina iskemisine yol açar. Endotel hücrelerine lökosit adezyonu apoptozis mekanizmalarını harekete geçiriyor olabilir. Jousen ve arkadaşları hipotezlerinde aselüler kapillerlerin normal retina damarlarının kronik lökosit ilişkili hasarı sonucu gelişebileceğini söylemişlerdir (43).

d. Retina damar lökostazı: Diyabet inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanmasa da retina damarlarında artmış lökositler mevcuttur (44). Kapiller endoteline lökosit adezyonu diyabette görülen en erken histolojik değişikliklerden biridir (45,46). Retina damarlarındaki lökostazın, endotel hücre ölümü üzerinde önemli etkileri vardır. Diyabetik retina damarlarının duvarlarına lökosit adezyonu, endotel hücreleri ve perisit apoptozisi, vasküler tıkanıklık, perfüzyon azalması ve vasküler geçirgenlik artışına yol açan sitokinlerin salınmasına yol açar (44,46). Lökositler ve endotel hücreleri arasındaki ilişki interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ile gerçekleşir. Monoklonal antikorlar ile ICAM-1 in bloke edilmesi lökosit adezyonu ve KRB bozulmasını engelleyebilir (46). Lökosit adezyonunun engellenmesi perisit ve endotel hücre kaybını engelleyebilir (43).

e. İleri Glikasyon Son-Ürünleri (Advanced Glycation End-Products – AGEs): AGE'ler protein, lipid ve DNA'nın amino gruplarında çapraz bağlanmalara

yol açarak bunların yapılarını ve fonksiyonlarını bozarlar (45). AGE'ler NF-kappa B transkripsiyon faktörünü arttırarak endotel hücrelerinde ICAM-1 ekspresyonunu arttırmaları (45). Normal farelere AGE verildikten sonra retinal lökostaz ve KRB bozulması olduğu gösterilmiştir (46). AGE'ler vitreusta, özellikle posterior vitreus korteksi ve internal limitan membran arasında bulunurlar. Son zamanlardaki veriler, AGE'lerin yapısal değişikliklere yol açarak arka hyaloid ve ILM arasındaki vitreomakular adezyonu güçlendirdiğini göstermektedir (27). AGE reseptörlerinin (RAGE) aktivasyonu ile Müller hücrelerinde VEGF ve reaktif gliozise neden olan glial fibriller asidik proteinin (GFAP) arttığı gözlenmiştir (26).

Vasküler endotel hücrelerinde AGE'ler endotelinlerin (ET-1) genetik ekspresyonunu ve VEGF ekspresyonunu değiştirebilirler (47). Lu ve arkadaşları AGE uyarısı ile VEGF ekspresyonunun arttığını, bunun doz bağımlı olduğunu göstermişlerdir (47). Bunlar dışında AGE'ler endotel hücrelerinde interlökin-1 (IL-1) ve TNF üretimini uyarır, vasküler duvar bazal membranlarındaki tip 4 kollajenin çapraz bağlanmasını arttırır, laminin ve fibronektin sentezini bozar ve oksidatif strese neden olur. Bu olaylar DMÖ patogenezine katkıda bulunurlar (48).

2- Sıkı bağlantı proteinleri

KRB yapısında önemli rol oynayan sıkı bağlantı proteinleri, 8 yapısal protein (zonula occludens [ZO] 1,2 ve 3, occludin, cingulin, 7H6, symplekin, ve claudin) ve 10 düzenleyici proteini (örn: G proteinleri, rab 13, tirozin kinaz) içerir (49). ZO-1 sıkı bağlantıların merkezindedir ve büyük bağlantı komplekslerinin oluşumunu sağlayan birçok protein-protein bağlantı bölümlerine sahiptir (49,50). Zonula okludenslerin fonksiyonel görevlerinden birisi KRB'nde lipid ve proteinlerin difüzyonunu engellemek, su için seçici geçirgen bir bariyer oluşturmaktır (24, 50). Bazı çalışmalar sıkı bağlantılarda bulunan bir transmembran protein olan occludinin de KRB geçirgenliğinde önemli bir rolü olduğunu göstermiştir. Diyabetik sıçanlarda retinal kan damarlarında düşük occludin değerinin, artmış KRB geçirgenliği ile ilişkili olduğu görülmüştür (51).

Bir başka transmembran proteini olan claudin, sıkı bağlantıların bel kemiğini oluşturur. Homopolimer ve heteropolimerler oluşturarak komşu hücre zarlarını birbirine bağlar ve sıkı bağlantı zinciri oluşturur (52). Claudinlerin yapılarındaki

değişikliklerin bariyer fonksiyonlarındaki değişiklikler ile ilişkili olduğu görülmüştür (53).

B- Vazoaktif faktörlerin rolü

Bazı vazoaktif faktörler (örn, VEGF, protein kinaz C [PKC], heparin, anjiyotensin 2, PEDF, metalloproteazlar) ve biyokimyasal yollar, diyabetteki uzun süreli hiperglisemiden etkilenerek DR'deki yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olabilirler (54). Bütün bu faktörler birbirleri ile ilişkilidir. Örneğin hipoksi ve hiperglisemi DR'de VEGF üretimini artırır, bu da PKC aktivasyonu ile geçirgenlik artışına neden olur. Hiperglisemi ayrıca direk olarak PKC ve anjiyotensin 2'yi artırarak vazokonstrüksiyona ve hipoksinin artmasına neden olur. Diyabetik hastalarda artmış histamin düzeyi geçirgenliği direk olarak ve PKC aktivasyonu ile indirek olarak artırır.

1- Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü-A (VEGF-A)

VEGF-A, plasental büyüme faktörü (PGF), VEGF-B, VEGF-C ve VEGF-D'yi de içeren bir gen ailesinin üyesidir. VEGF-A anjiyogenezi indükleyen en önemli faktörlerden biri olarak kabul edilmiştir. Altı ana izoformu mevcuttur: 121, 145, 165, 183, 189 ve 206. VEGF-A, özellikle VEGF-165 izoformu DMÖ patofizyolojisinde önemli bir faktördür.

Diyabet ilişkili vazokonstrüksiyon ve kapiller kaybına bağlı oluşan hipoksi, VEGF salınımının artışına ve vasküler geçirgenlik artışına neden olur (6). Bazı çalışmalarda VEGF'in retinal geçirgenlik artışında majör etkisi olduğunu göstermiştir (55).

Diyabetik insanlarda ve sıçanlarda retina VEGF düzeyleri arttığı gösterilmiştir (56). VEGF, diyabetik retinada RPE hücreleri, gangliyon hücreleri, Müller hücreleri, perisitler, endotelyal hücreler, glial hücreler, nöronlar (57) ve arteriyoler düz kas hücreleri tarafından üretilir (58). Hipoksiye bağlı VEGF salınımının artışı bu hücrelerin hepsinde gerçekleşir (59). Müller hücreleri retinada VEGF'in en önemli kaynağıdır.

VEGF retina vasküler endotelindeki sıkı bağlantılarda yapısal değişikliklere neden olur . VEGF occludin ve ZO-1 sıkı bağlantı proteinlerinin fosforilasyonunu tetikleyerek vasküler geçirgenlik artışına yol açar (51).

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), interlökin-6 (IL-6) ve PKC- β gibi sitokinler de VEGF salınımını ve KRB bozulmasını arttırmalar. Hiperglisemi, endotel hücrelerinin IGF-1'e karşı duyarlılığını arttırır (60). IGF-1, RPE hücrelerindeki VEGF salınımını düzenler. DR'de IGF-1'in serum ve vitreus konsantrasyonları ile neovaskülarizasyon oluşumu arasında pozitif ilişki olduğu görülmüştür (61). İskemik retinalı hastaların vitreuslarında IGF-1 ve IGF-2 oranları yükselir (61).

Cohen ve arkadaşları hipoksi ile üretimi artan IL-6'nın VEGF salınımını arttırdığını öne sürmüşlerdir (62). Diyabetik hastalarda VEGF ve IL-6'nın aköz seviyelerinin makula ödemi şiddeti ile anlamlı derecede ilişkili olduğu görülmüştür (63).

VEGF, DR'deki erken inflamatuvar değişiklikler ile de ilişkili olabilir. Erken diyabette vitreus VEGF düzeyleri artmıştır. Hayvan deneylerinde artmış VEGF düzeylerinin ICAM-1 artışına ve böylece retinal lökostaz ve endotel hücre hasarına yol açtığı gösterilmiştir (64).

2. Protein Kinaz C (PKC)

PKC büyüme hormonları ile aktive edilen bir serin-treonin kinazlar ailesidir. PKC'nin forbol esterleri ile aktivasyonu epitel ve endotel hücre kültürlerinde geçirgenlik artışına yol açmaktadır (65). PKC nin bazı izoformları VEGF ilişkili vazopermeabilitede önemli rol oynamaktadır. PKC- β izoformuna yönelik PKC inhibitörlerinin VEGF ilişkili floresein sızıntısını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (55).

Geçirgenliği arttırmasının yanında, PKC aktivasyonunun retina kan akımını azalttığı gösterilmiştir (66). Diyabetik sıçanlarda ruboxistaurin ile PKC inhibisyonu sonrasında retina kan akımının normale döndüğü görülmüştür (67).

PKC aktivasyonu, endotelin seviyesini (özellikle endotelin-1) arttırarak vazokonstriksiyona da neden olur. Endotelin-1 gözde, optik sinir, retina ve üveada vasküler ve ekstrasvasküler alanları da içeren bölgelerde yaygın olarak bulunur (68). Endotelinler önemli parakrin ve otokrin büyüme faktörleri ve nöromodülatörlerdir (69). Endotelin salınımı, trombin, TGF- β , TNF- α , immünoglobulin-1, insülin gibi bazı büyüme faktörleri ve sitokinler ile ve anjiyotensin 2, norepinefrin, vazopressin ve bradikinin gibi vazoaaktif faktörler tarafından arttırılır. Heparin, PKC'yi inhibe ederek endotelinleri inhibe eder (70).

Endotelinler perisitlerdeki endotelin reseptörlerine bağlanarak kalsiyum konsantrasyonlarını arttırmalar ve vazokonstrüksiyona yol açarlar (71). Sıçanlarda bir endotelin-A antagonisti olan BQ123 ün intravenöz enjeksiyonu sonrasında diyabete bağlı azalmış retina kan akımını engellediği gösterilmiştir (70).

3. Histamin

Retina vasküler endotel hücreleri histamine çok duyarlıdır. Bazı çalışmalar diyabetik hastalarda vasküler histamin üretiminin arttığını bildirmişlerdir (72). Histamin, ZO-1 protein yapımını azaltarak artmış vasküler geçirgenliğe neden olur. H1 ve H2 reseptörlerinin ikisi de retina vasküler geçirgenliğini düzenler (73).

Histamin ayrıca H1 ve H2 reseptörleri üzerinden protein kinaz A ve PKC yapımını uyarır. PKC aktivasyonu da artmış retina vasküler geçirgenliği ile ilişkilidir (73).

4. Anjiyotensin 2 (A2)

Funatsu ve arkadaşları anjiyotensin 2 (A2) ve VEGF arasındaki ilişkiyi, DMÖ'li hastalarda makula ödemi şiddetine göre değerlendirmişlerdir (74). Diyabetik hastaların vitreusundaki A2 ve VEGF düzeylerinin diyabetik olmayanlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Bununla birlikte A2'nin vitreus konsantrasyonu ile VEGF konsantrasyonunun anlamlı derecede ilişkili olduğu görülmüştür. Bazı çalışmalar renin-anjiyotensin sisteminin (RAS) retinada da var olduğunu ve DR şiddetinin RAS aktivitesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (75).

Doku renin-anjiyotensin sistemi kronik hiperglisemi ile aktive olur (76). In vitro çalışmalar A2'nin vasküler düz kas hücreleri ve kardiyak endotel hücrelerinde VEGF üretimini arttırdığını göstermiştir (77,78). Gilbert ve arkadaşları anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü verilen diyabetik sıçanların retinalarında artmış VEGF düzeylerinin ve geçirgenliğin azaldığını göstermişlerdir (79).

Bununla birlikte uzun süreli hiperglisemi serbest radikal ve nitrik oksit oluşumuna yol açarak çeşitli metabolik yolları etkileyebilir ve oksidatif hasar ile KRB bozulmasına neden olabilir (80).

5. Matrix metalloproteinazları (MMP)

MMP'ler ekstraselüler matriksin şekillenmesini sağlayan bir grup enzimdir. Kısmi PVD (posterior vitreus dekolmanı), proliferatif diyabetik retinopati (PDR) ve proliferatif vitreoretinopati patogenezinde MMP'lerin rolleri olduğu söylenmektedir

(81). Jin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kısmi PVD olan diyabetik hastaların vitreuslarındaki MMP seviyesinin tam PVD olan diyabetik hastalar ve diyabetik olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu görülmüştür (81).

MMP aktivitesi TNF, IL-1, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) tarafından düzenlenir (82). MMP'ler ekstraselüler matriks düzenlenmesinde rol oynadıklarından endotel hücre fonksiyonu ve vasküler geçirgenlikte değişikliklere yol açabilirler (83).

6. Pigment Epitel kaynaklı faktör (PEDF)

PEDF anti-anjiyojenik özellikli bir serin proteaz inhibitörüdür. Hipoksi, PEDF üretiminin azalmasına neden olur (84). PDR'li hastaların vitreus PEDF düzeyleri diyabetik olmayanlara göre daha azdır (84). Funatsu ve arkadaşlarının çalışmasında DMÖ'li hastaların vitreus PEDF düzeylerinin retinopati bulgusu olmayan diyabetik hastalara göre daha düşük olduğu görülmüştür. Ayrıca vitreus PEDF düzeyi ve retina kalınlığı arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır (85).

7. Platelet kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF)

PDGF'nün KRB korunmasında önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir. İn vitro çalışmalar, PDGF'nün retinal perisitlerin çoğalmasını teşvik ettiğini göstermiştir (86). PDGF'nün perisitlerin hayatta kalmaları için önemli bir faktör olduğunu gösteren veriler elde edilmektedir (87).

8. Basic Fibroblast Büyüme Faktörü (b-FGF)

b-FGF anjiyogenezde önemli rol oynar ve diyabetiklerde aktive olmaktadır. Endotel hücre proliferasyonu ve kapiller oluşumlara yol açtığı gösterilmiştir (88). Yara iyileşmesinde de rolü vardır ve endotel hücre hasarı ile b-FGF salgılanması artar (89). FGF retinada özellikle Müller hücreleri tarafından salgılanır (90).

C- Vitreoretinal arayüz

Vitreoretinal arayüzdeki yapısal anomalilerin DMÖ patogenezinde rol oynadığını gösteren klinik ve anatomik veriler mevcuttur (91).

Posterior kortikal vitreus ve ILM, ILM'nin en ince olduğu fovea ve vitreus bazı bölgelerinde birbirine en yapışık durumdadır. Müller hücrelerinin bazal membranı olan ILM, posterior vitreus korteksinin yoğun kollajen filamanları tarafından penetre edilir (48).

1. Posterior vitreus dekolmanı (PVD)

Vitreus DMÖ patogeneğinde önemli rol oynar (48, 92). Literatürde spontan veya cerrahi PVD sonrasında kendiliğinden düzelen DMÖ'ne dair çalışmalar vardır (93). Yaşa bağlı PVD vitreoretinal yapışıklığın zayıflaması, vitreus jelinin likefaksiyonu gibi mekanizmalara bağlıdır (94). Diyabetik hastalarda vitreus korteksinde AGE'lerin birikimi, kollajen lifleri arasındaki çapraz bağların artmasına ve posterior vitreus korteksi ile ILM arasındaki yapışıklığın güçlenmesine neden olur. Bu yüzden vitreus likefaksiyonunun PVD'ye yol açmasına rağmen, vitreomakular adezyon sıklıkla korunur (95). Tam PVD'li gözlerle kıyaslandığında, kısmi PVD'li gözlerde difüz makula ödemi gelişme ihtimali 3-4 kat daha fazladır (96).

2. Posterior Kortikal Vitreus

Uzun süreli hiperglisemi vitreus jelinin likefaksiyonu ve destabilizasyonuna yol açar (48, 97). Santral vitreusun destabilizasyonu, vitreus korteksinin retinaya yapışık olması ile birlikte makulada traksiyona yol açarak makula ödemi oluşumuna katkıda bulunur (97, 98).

3. Kalınlaşmış arka hyaloid

Arka hyaloidin kalınlaşması, membranın glial ve inflamatuvar hücreler ile infiltre olması nedeniyledir (98). Kalınlaşmış arka hyaloidin makula üzerindeki tanjansiyel traksiyonu ve üzerindeki inflamatuvar hücrelerin salgıladığı sitokinler ile makula ödemi oluşumuna katkıda bulunur (98).

Diyabetik makülopati, nonproliferatif DR'de en büyük görme kaybı nedeni iken, tüm DR'lilerde vitreus hemorajisi ile birlikte en sık görme kaybı nedenidir. Tüm diyabetik hastaların %10'unda makula ödemi vardır ve bu olguların %40'ında makula merkezi tutulur. Makula ödemi nonproliferatif DR'de %3, preproliferatif DR ve erken proliferatif retinopati evresinde %38, proliferatif DR aşamasında %71 oranında bildirilmiştir (99).

Makula ödemi, genç başlangıçlı diyabetlilerde daha seyrek iken, erişkin başlangıçlılarda daha sıktır. Erişkin başlangıçlılardan insüline bağımlı olanlarda makülopati görülme ihtimali en yüksek olup, tanı sırasında %5 oranında makülopati görülür (99). İnsüline bağımsız olanlarda makülopati riski biraz daha düşüktür. DMÖ kronik bir hastalıktır. Hem erken başlangıçlı hem de geç başlangıçlı diyabetli

hastalarda diyabet şiddetinin artmasıyla makula ödemi insidansı da artar (100). Diyabetik makülopati aşağıda belirtilen formlarda gelişir (101):

- Lipid birikintisiyle birlikte ya da lipid olmaksızın makulada sıvı birikimi. Bu birikim kistoid değişikliklerle birlikte de olabilir.
- İntraretinal sıvı birikimiyle birlikte ya da sıvı olmaksızın kapiller nonperfüzyon
- Makulada fibröz traksiyonun yol açtığı retina kırışıklıkları
- Retina hemorajileri
- Makula deliği
- Bunların kombinasyonları

Diyabetik makula ödeminin üç klinik belirtisi vardır: Retina kalınlaşması, sert eksuda birikintileri ve floresein sızıntıları. ETDRS, DMÖ'ni retina kalınlaşması veya makula santralinden 1 disk çapı mesafede sert eksudaların bulunması şeklinde tanımlamıştır. Diyabet ile ilişkili birçok çalışmada bu tanım kullanılmıştır (100). Makula merkezinden itibaren bir disk çapı uzaklıktaki bir alanda yerleşmiş bulunan herhangi bir retina kalınlaşması ya da sert eksuda oluşumları, tek başına diyabetik makula ödemi belirtisi sayılır. Ancak anjiyografide saptanan her floresein sızıntısı, tek başına makula ödemi bulgusu olarak kabul edilemez. Floresein sızıntıları, retina kalınlaşması ya da sert eksuda oluşumlarına eşlik ettiği takdirde makula ödeminin klinik bir belirtisi olabilir (18).

Diyabetik makula ödeminin 3 farklı klinik şekli vardır:

- I. Difüz ödem
- II. Fokal ödem
- III. Mikst tip ödem

I. Diffüz Diyabetik Makula Ödemi:

Makula merkezini, yani foveal avasküler zonu (FAZ) da içine alan, iki ya da daha fazla disk çapı büyüklükteki retina kalınlaşması difüz diyabetik makula ödemi olarak tanımlanır. Difüz diyabetik makula ödemi, kontrolsüz hiperglisemi, renal yetmezlik ya da yüksek diyastolik kan basıncı gibi sistemik faktörlerle yakından ilişkilidir. Difüz ödem gelişiminde iç KRB'deki yaygın bir bozukluğun yanı sıra, retina pigment epiteli bariyer ve pompa fonksiyonlarındaki bir anomalinin; yani dış KRB'deki bir bozukluğun da katkısı olduğu sanılmaktadır. Difüz DMÖ'nde dilate

retinal kapillerler ve/veya IRMA, ve/veya (ciddi vakalarda) arteriyol ve venüllerden FFA'de difüz sızıntı olarak görünen intraretinal sızıntı oluşur (102). Bu hastalarda KMÖ'de bulunabilir. KMÖ iç KRB'nin yıkımı ile özellikle dış pleksiform tabakada sıvı birikimi sonucu oluşur. Difüz makula ödemi fokal ödemden ayıran önemli bir özellik, kan-retina bariyerindeki seçici difüzyon anomalisinin, dolaşımdaki lipoprotein gibi büyük moleküllerin geçişine izin vermemesi nedeniyle, sert eksuda birikintilerinin bu tür ödemde nadiren ortaya çıkmasıdır (101). Farklı özelliklerinden birisi de, erken faz anjiogramda retina kapiller yatağının görünürlüğünün artmış olmasıdır. Diffüz makula ödemi diğer bir özelliği bilateral ve simetrik olmaya eğilim göstermesidir. Anjiogramda tıkalı kapillerlerin yanı sıra, bu alanlara komşu dilate kapillerler de belirginleşmiş olarak görünürler. Difüz ödemde kendiliğinden gerileme ihtimali hemen hiç yoktur (18).

II. Fokal Diyabetik Makula Ödemi:

Makula merkezinden itibaren bir disk çapı (1500 mikron) uzaklıktaki bir alanda yer alan, herhangi bir retina kalınlaşması ya da sert eksuda oluşumları fokal diyabetik makula ödemi olarak adlandırılır. Fokal makula ödeminde, mikroanevrizmalardan fokal sızıntılara bağlı olarak FFA'de birbirinden ayrı retinal hiperfloresans alanları görülür (102). Sıklıkla bu sızdıran mikroanevrizmalar sert eksudalar ile çevrilmiştir. Bu eksudalar dış retina katmanlarındaki lipoprotein birikintileridir (103). Başlıca mikroanevrizmalardan ve İRMA'dan kaynaklanır; yani iç kan-retina bariyerinin yıkılması sonucu ortaya çıkar (104). Fokal ödem alanı, çevrede normal retina alanlarıyla çevrilidir. Bazen nonödematoz alanlardan sert eksudalarla ayrılır. Bilindiği gibi bu sert eksudalar, daire şeklinde dizilirlerse sirsine retinopati oluşur. Sirsine retinopatinin merkezinde her zaman yoğun sızıntı veren mikroanevrizma kümesi bulunur. Mikroanevrizmalardan sıvı ile birlikte sızan lipoprotein kristalleri, retinanın dış pleksiform tabakasında birikir. Lipoprotein kristalleri, bazen fotoreseptörler tabakasına doğru yayılır. Uzun süre fotoreseptörler tabakasında birikmiş olarak kalan lipoprotein kristalleri, fibrozise yol açar ki; bu olgularda prognoz en kötüdür.

Klinik uygulamada fokal bir ödemin şiddetini belirlemek ve tedavi kriterlerini daha kolay saptayabilmek amacıyla, ilk kez 1987 yılında ETDRS tarafından KAMÖ terimi tanımlanmıştır. KAMÖ, görme kaybı tehdidi taşıyan makula ödemidir. Klinik

anlamli makula ödemi (KAMÖ) tanisi aŖağıdaki kriterlerden en az birisinin bulunmasıyla konur (101,104):

I. Makula merkezini tutan retina kalınlaşması

II. Makula merkezine 500 mikron uzaklık içinde, komşuluğundaki retinada kalınlaşma ile birlikte sert eksuda varlığı

III. Bir disk alanından daha geniş bir retina ödemi alanının, makula merkezinden bir disk çapı mesafe uzaklığındaki alanın içine uzanım göstermesi

KAMÖ tanisi tamamen oftalmoskopi ile konan bir tanidir ve retinanın FFA görüntüsünün bu tanıda yeri yoktur. FFA, ancak KAMÖ tanisi konulduktan sonra geniş santral iskeminin varlığını ekarte etmek için yapılır. KAMÖ tanisinde görme keskinliğinin de kriter olmadığına dikkat çekmek gerekir. Vizyon tam bile olsa KAMÖ tanisi konulabilir (105). KAMÖ li gözlerin %24 ü ve makula santralini de içine alan KAMÖ li gözlerin %33 ünde, 3 yıl içerisinde tedavi edilmemeleri halinde orta düzeyde görme kaybı (ETDRS eşelinde 15 harf veya daha fazla kayıp) meydana gelir (106).

2.2.3. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Diyabetik hasta popülasyonu araştırıldığında, diyabetik makula ödemi prevalansı %10 olarak saptanmıştır. Bu oran diyabetin süresiyle doğrudan ilişkilidir ve 20 yılı aşkın diyabetlilerde prevalans %25'e yükselmektedir (107). Diyabetik makula ödemi prevalansı, diyabetin başlangıç yaşıyla yakından ilişkilidir. Bir çalışmada 10 yıllık DMÖ insidansı 30 yaşından önce diyabet tanisi konmuş hastalarda %20,1 ve 30 yaşından sonra tanı konmuş hastalarda %39,3 olarak belirlenmiştir (100). Diyabet kontrolü ve komplikasyonları çalışması (The Diabetes Control and Complications Trial-DCCT) diyabet tanisi konduktan sonraki 9 sene içerisinde hastaların %27 sinde DMÖ geliştiğini göstermiştir (100,108). DMÖ sıklığı diyabetin şiddeti ve süresi ile birlikte artış göstermektedir (109). İleri yaşta DM tanisi alan hastalarda DMÖ (prevalans: hastalığın ilk 3 yılı içerisinde %3-8), genç yaşta DM tanisi alan hastalara göre (prevalans: hastalığın ilk 10 yılında %0,5) daha erken dönemde başlar. Makula ödemi varlığında, ileri yaşta DM tanisi alan hastaların %50'sinde görme keskinliği 20/40'ın altındayken, genç yaşta DM tanisi alan hastaların %20'sinde görme keskinliği 20/40'ın altındadır (110). DR'li gözlerde, diyabetik makula ödemi insidansı, retinopatinin şiddetiyle de doğrudan ilişkilidir. DR

ilerledikçe, makula ödemi insidansı da artar. Bir çalışmada, makula ödemi insidansı hafif DR'de %3, orta-şiddetli nonproliferatif DR'de %38 ve proliferatif DR'de %71 olarak bulunmuştur (100). Diyabetli bir hastada, makülopatinin ortaya çıkışını ve seyrini etkileyen risk faktörleri çok çeşitlidir. Bu faktörler, sistemik ve göze ait faktörler olarak iki grupta incelenebilir.

Sistemik faktörler:

***Diyabetin metabolik kontrolü:**

DR ve makülopatinin ortaya çıkışını ve prognozunu etkileyen en önemli sistemik faktördür. Bugün için, kan glukoz düzeyinin sıkı kontrolünün retinopati ve makülopati oluşumunu geciktirdiği ve mevcut retinopatinin progresyonunu yavaşlattığı tartışmasız bir şekilde kabul edilmektedir. Birçok çalışmada diastolik kan basıncı, yüksek lipid düzeyi, mikroalbuminüri ve diyabetik nefropati gibi durumların DMÖ insidansı üzerine etkileri araştırılmıştır. Yüksek diastolik kan basıncı ve yüksek lipid düzeylerinin artmış DMÖ riski ile ilişkili olduğu görülmüştür. Mikroalbuminüri ve diyabetik nefropatinin DMÖ riski ile anlamlı ilişkisi bulunamamıştır (100, 102, 111). Yine de DMÖ li tüm hastalarda kan şekeri düzeyleri, kanbasıncı düzeyleri, kardiyak ve renal durum normal sınırlara çekilmelidir (111-113).

***Diyabetin türü, süresi ve hastanın yaşı:**

Diyabetik makülopatinin seyrinin, 30 yaşından sonra diyabet tanısı konmuş ve insülin kullanan tip II diyabetli hastalarda, insülin kullanmayan tip I ve tip II diyabetli hastalara göre daha ağır olduğu bilinmektedir. Diyabetik makülopati gelişme riski, diyabetin süresiyle doğrudan ilişkilidir ve diyabetin süresi uzadıkça, diyabetik makülopati gelişme riski de artar. Hastanın yaşı arttıkça, kan-retina bariyerindeki değişiklikler ve retinanın pompa fonksiyonlarının zayıflaması gibi etmenler nedeniyle diyabetik makülopatinin seyri ve prognozu daha da kötüleşmektedir.

***HT, nefropati ve diğer sistemik faktörler:**

ETDRS ve WESDR (The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy Study) raporlarına göre, sistemik HT ve yüksek sistolik kan basıncı DR ve makülopati gelişimi üstüne dolaylı etkide bulunan etmenlerdir. Diyastolik kan basıncı yüksekliği ise, özellikle tip II diyabetli hastalarda, difüz makula ödemi

gelişimini hızlandıran, şiddetini arttıran ve tedavi sonrası prognozu olumsuz etkileyen çok önemli bir etmendir. Diüretik kullanımı ve diyaliz de, renal yetmezliği olan hastalarda diyabetik makula ödemi için önemli risk faktörleridir. Bu faktörlerin dışında, kardiyovasküler hastalık, proteinüri, cinsiyet, sigara içimi, vücut ağırlığı gibi faktörler, makülopatinin ortaya çıkışında, zayıf da olsa etkili risk faktörleridir (18).

Göze ait faktörler:

Arka vitreus dekolmanı, glokom, karotid arter tıkanıklığı, katarakt cerrahisi ve YAG-laser kapsülotomi, santral ya da dal retina ven tıkanıklıkları, diyabetli bir hastada, makülopatinin ortaya çıkışını ve seyrini etkileyen göze ait risk faktörleridir (18).

2.2.4. Diyabetik Makula Ödeminde Tanı Yöntemleri

Fundus Floresein Anjiyografisi (FFA)

FFA DMÖ'li hastalarda sıvı sızıntısını kalitatif olarak saptayan duyarlı bir tanı yöntemidir (114). Makula ödemi tanısı, tedavi planlaması ve takibinde klinikte en çok kullanılan yardımcı tanı yöntemi olan FFA oldukça yararlı bilgiler verir. Normal retinal damarlar floresein moleküllerinin ekstravasküler alana geçisine izin vermezken, floresein kaçaklarının görüldüğü alanlar anormal vasküler permeabilite olduğunu gösterir.

Diyabetik makula ödeminde FFA'da görülebilecek ilk belirti venlerin etrafında gelişen mikroanevrizma divertikülleridir (115). Retinopati ilerledikçe arterler etrafında da divertikül gelişimi ve kapiller yatakta dilatasyon görülür (115). FFA, tedavi planlaması içinde yardımcı olup geç fazlarda çekilen görüntülerle retina kalınlığı ile kaçakların seviyesi ve lokalizasyonunu tahmin etmede faydalıdır.

Optik Kohorens Tomografi (OKT)

OKT retinanın yüksek çözünürlüklü görüntüsünü almak ve retinal kalınlığı hesaplamak için kullanılır (116, 117). Retina anatomisinin çapraz kesitinin doğrudan görüntülenebilmesi, makula dejeneresansı, makula ödemi ve glokom gibi çeşitli retina ve optik sinir başı hastalıklarında erken tanı ve daha hassas izlem gibi üstünlükler sağlayabilir. OKT, ilk olarak Huang ve arkadaşları tarafından Massachusetts Teknoloji enstitüsünde geliştirilmiş ve 1991 yılında yayınlanmıştır (117). 1990'lı yılların başında deneysel olarak kullanılmaya başlanan ve 1995 yılında klinik kullanıma giren optik koherens tomografi (OKT) retina yapısının yüksek

çözümlemeli çapraz kesitli tomografisini in-vivo olarak sağlayabilen yeni bir görüntüleme yöntemidir (117, 118). OKT çalışma prensibi olarak B-scan ultrasonografiye benzer ancak görüntü oluşturmada dokunun akustik yerine optik geri yansıtma özelliklerini kullanır. Sistem kızılötesine yakın 840 nm'lik bir diot laser kaynağından çıkan düşük koheranslı ışığı retina üzerine gönderir. Göz içi yapılardan geri yansıyan ışığın gecikme zamanı düşük koheranslı interferometri aracılığı ile değerlendirilir ve OKT'nin algılayıcısında dokunun yansıtıcılık derecesiyle orantılı bir girişim sinyali oluşur. Bu sinyallerin işlenmesi ile oluşturulan tomografi kesitleri iki boyutlu olarak ve retina yapılarının yansıtıcılık özelliklerine göre farklı renklendirilmiş şekilde görüntülenir.

OKT'nin yansıtıcılık çizelgesi yüksek yansıtıcılığı olan noktalar çizelgenin kırmızı (kırmızıdan beyaza kadar) ucunda, göreceli olarak düşük yansıtıcılığı olan noktalar ise mavi (maviden siyaha kadar) uçta yer alacak şekilde oluşturulur (116, 118). Sağlıklı bir gözde alınan OKT kesitlerinde vitreus-retina aralığı yansıtıcılığı olmayan vitreus ile retinanın yansıtıcı yüzeyi arasındaki zıtlık ile belirlenir. Sinir lifi tabakası tüm duyu retina tabakaları içinde en yüksek yansıtıcılığa sahiptir. Sinir lifi tabakasının yansıtıcılığı pleksiform tabakaların yansıtıcılığına eşit veya daha yüksektir. Bu tabakanın kalınlığı optik sinire yaklaştıkça artar ve optik disk bölgesinde yansıtıcılığı azalır. Altta yatan pleksiform tabakalar diğer yüksek yansıtıcılıklı tabakaları oluşturur. Düşük yansıtıcılıklı alanlar nükleer tabakalar ile fotoreseptör iç ve dış bölümlerinin yerleşimine karşılık gelir. Dış nükleer tabaka ile fotoreseptör iç ve dış bölümleri tomografi kesitlerinde en belirgin düşük yansıtıcılık hattını oluşturur. Tomografi görüntülerinde retinanın arka sınırını belirleyen yüksek yansıtıcılıklı geniş tabaka retina pigment epiteli (RPE) ve koriokapillaris karşılık gelir ve bu tabaka koroid dolaşımının lamina cribrosada sona ermesiyle uyumlu olarak optik disk kenarında sonlanır. Koriokapillarisin altında derin koroid ve skleradan gelen sinyallerin retinadan geçerken baskılanması nedeniyle bu tabakalardan zayıf yansımalar gözlenir. OKT'de aynı yansıtıcılığa sahip bitişik dokular ayırdedilemediğinden, altta yatan koroidden ayrı bir RPE görüntüsü elde edilemez (116). Kistoid makula ödeminin görüntülenmesinde OKT'nin anjiyografi kadar etkin olduğu bildirilmiştir (119). Zaman içinde aynı bölgenin tomografilerinden retina kalınlığının ölçülmesi sıvı birikiminin artış veya azalmasını

takipte nesnel bir yöntem oluşturabilir. Yapılan çalışmalarda makula ödeminde yönelik lazer fotokoagülasyon tedavisi öncesi ve sonrasında retina kalınlık değişimlerini niceliksel olarak izlemede OKT'nin yararlı olduğu görülmüştür (120). Diyabetik retinopatili hastalarda OKT çoğunlukla dış retina tabakalarını tutan sıvı birikimine bağlı retina kalınlaşmasını gösterir ve bu durum geri yansıyan sinyallerde azalma olarak farkedilir. Sert eksudalar yüksek yansıtıcılığı olan retina içi odaklar olarak görünür. Mikroanevrizma ve diğer damarsal bozuklukların ise OKT'de belirlenmesi güçtür (120). Makula ödeminin izleminde retina kalınlığının zaman içinde aynı noktada ölçülmesi, sıvı birikiminin ilerlemesi veya gerilemesinin değerlendirilmesi için nesnel bir ölçüt sağlar. Hee ve arkadaşları diyabete bağlı makula kalınlaşması olan hastaları OKT ile değerlendirdikleri çalışmalarında retina kalınlığının topografik haritasının genellikle klinik muayene ve anjiyografi ile uyumlu olduğunu belirlemişlerdir (121). OKT görüntülerinde duyu retinanın sınırları belirgindir ve retina kalınlığı güvenilir olarak saptanabilir. Yapılan çalışmalarda OKT ile retina kalınlık ölçümlerinin değişkenliğinin cihazın çözümleme gücü olan 10 mikrona yakın olduğu belirlenmiştir (116).

OKT bulgularına göre DMÖ tipleri genel olarak difüz, kistoid, seröz retina dekolmanı ve vitreoretinal arayüz anomalileri şeklinde ayrılırlar (117, 118). Difüz DMÖ, OKT'de retinanın sünger şeklinde genel ve heterojen kalınlaşması olarak tarif edilir. Normal retinaya göre hafif hiporeflektivite mevcuttur. Kistoid DMÖ, OKT'de retina içi yuvarlak veya oval hiporeflektif alanlar ve bunları ayıran hiperreflektif septalar şeklinde görülür. Barthelmes ve ark. diyabetik kistoid alanların reflektivitesinin, tip 2 idiyopatik makular telenjiektazi veya kon distrofisine bağlı kistoid alanlara göre daha yüksek olduğunu bildirmişler, bunu da diyabette KRB yıkımına bağlı protein eksudasyonuna bağlamışlardır (119). Seröz retina dekolmanları OKT'de nörosensöriyel retinanın kubbe şeklinde yükselmesi olarak görünür. Vitreoretinal arayüz anomalileri, epiretinal membran, vitreomakular traksiyon veya her ikisinin varlığı şeklinde tarif edilir.

2.2.5. Diyabetik Makula Ödemi Tedavisi

Günümüzde MÖ tedavilerinin etkinliğini artırmak için bazı tedbirlerin alınmasının yararlı olduğu bilinmektedir. Tedavi öncesinde kan şekeri regüle edilmeli, HbA1c seviyesi normale düşürülmelidir. Yoğun sert eksudalarla gelişen eksudatif makülopatilerde kan lipid seviyesini düşürmek progresyonu yavaşlatacağı gibi, bu tedavinin fotokoagülasyon ile kombinasyonu daha iyi sonuçlar vermektedir (125).

Diffüz MÖ'lü olgularda gerekli sistemik kontroller sağlanmadan yapılacak FK tedavisi yeterli olmayabilir (126).

1-Fotokoagülasyon Tedavisi:

Birçok çalışma lazer fotokoagülasyon tedavisinin DMÖ için faydalı olabileceğini göstermiştir (127). KAMÖ tanısı konduğunda FK tedavisine başlanmalıdır. Makula merkezinin tehdit edilmediği MÖ'de fotokoagülasyonun kontrol grubuna üstünlüğü gösterilememiştir. Bu olgularda yakın takip gerekir (105). KAMÖ'de, makula merkezinin tehdit altında olduğu olgularda ve diffüz MÖ'de FK endikasyonu vardır.

ETDRS kurallarına göre aşağıda sıralanan lezyonların tedavi edilebilirlik kriterleri vardır:

1. Klinik olarak anlamlı olmayan MÖ'leri tedavi edilmeksizin izlenir. FAZ merkezine 500 μ 'dan uzak lezyonlarda izleme esnasında MÖ artarsa ya da santrale doğru ilerleme olursa FK yapılır.

2. KAMÖ'de santral tutulum varsa zaman kaybetmeden FK uygulanır. FK uygulanmayanlarda 3 yıl içinde 2 sıra görme kaybı oranı % 35-45'tir.

3. Eğer santral tutulum söz konusu değilse FK kararı aşağıdaki durumlara dikkat edilerek verilmelidir:

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

b) Kalınlaşma FAZ merkezinden 300-500 μ mesafede olunca FK perifoveal kapiller halkayı tahrip etme riski taşır. Bu nedenle, görme keskinliği 0.5'in altındaysa FK uygulanır. Tedavi kalan görmeyi tahrip etmeyecekse FK uygulanır. Aksi halde

takip edilir. Takip esnasında, eğer görme daha azalır ya da, ödemde artış görülürse FK kararı verilir.

4. IRMA ve MA 'lardan diffüz sızıntı alanları gelişirse,

5. Makulada FAZ dışında kapiller kaybı gösteren alanlar gelişirse, FK kararı verilir. FK kararı verilen olgulara fokal, grid veya kombine (fokal+grid) tedavi protokollerinden biri uygulanır (101,103). Gerekirse scatter FK, grid FK ile kombine edilebilir. Eğer yüksek risk karakteri göstermeyen DR, KAMÖ ile birlikte ise grid veya fokal tedavi ile başlanmalı, 6 hafta sonra periferik FK yapılmalıdır. Eğer yüksek risk karakterli DR varsa makulaya FK uygulanmalı, aynı seansta nazal kadrandan başlayarak periferik tedaviye geçilmelidir. Çünkü periferik tedaviler makülopatiyi şiddetlendirir.

İskemiden kaynaklanan makulopatilerin tedavisinde ciddi güçlükler görülür. FFA'da geniş kapiller kayıplarının bulunuşu iskemiyi işaret eder. İskemiden kaynaklanan bir ödem varsa, görme kaybının ne oranda ödemden ne oranda iskemiden kaynaklandığı bilinemez. FAZ çapı 1000'ü bulmadıkça bu bölgedeki iskemi görmeyi ileri derecede bozamaz. Bu gibi olgularda FK uygulanıp uygulanmaması tartışmalara yol açmıştır. Neticede FK'nın yararlı olacağına karar verilmiştir. Ancak görme prognozunun iyi olmadığı konusunda hastalar uyarılmalıdır (126).

2-Cerrahi Tedavi

Eksudatif makülopati ile seyreden olgularda, en ideal tedavi protokollerinden sonra dahi sert eksudaların kaybolmadığı görülmüştür. Makula FK tedavisinden ortalama 6 hafta sonra makulada sıvı rezorbe olurken, sert eksuda miktarında artış görülebilmektedir (126). Refrakter olgularda eksudatif makülopati tedavisinde üç ayrı cerrahi müdahale modelinden bahsedilmiştir:

1- Makuladaki sert eksudaların cerrahi eksizyonu denenmiş (104, 128) fakat destekleyici yayınlar ortaya çıkmamıştır.

2- Kalınlaşmış posterior hyaloid membranın gerek sıvı akışını engellemedeki rolü, gerek makulaya uyguladığı traksiyon, gerek FK başarısını engellediği düşüncesi ile vitrektomi ve posterior hyaloid soyulması ameliyatları uygulanmıştır. Bu operasyonlar sonucunda görmede artış olmasa bile sert eksudaların kaybolduğunu söyleyenlerin yanı sıra (129) görmeyi arttırdığını bildiren araştırmacılar da vardır (129,

130) Hyaloid membranda astrosit birikiminin engellenmesinin de ameliyatın başarısında bir faktör olduğu ileri sürülmüştür (130). Bazı araştırmacılar, bu operasyonun kistoid MÖ'nde dahi etkili olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca DMÖ tedavisinde sadece vitreoretinal separasyonun sağlanmasının DMÖ'nin spontan rezorpsiyonunu sağlayacağı bildirilmiştir (93).

3- Son cerrahi müdahale modeli hyaloid membran ile birlikte internal limitan membranın da soyulmasıdır. Bu araştırma 12 gözde gerçekleştirilmiştir. 16 aylık takiple MÖ'de artış ve epiretinal membran izlenmemiştir. Traksiyon güçlerinin serbestleştirilmesi ve fibröz astrositlerin proliferasyonunun engellenmesinin bu başarıyı sağladığı ileri sürülmüştür (131).

3-Medikal Tedavi

DMÖ tedavisi üzerindeki çalışmalar 1990'lardan sonra nonenzimatik glikozilasyon, büyüme faktörleri, protein kinaz C inhibitörleri üzerine yönelmiştir. Günümüzde ise intravitreal steroid uygulamaları ve steroid içeren implantların kullanılması büyük merak uyandırmıştır.

A- İntravitreal Steroidler

a)Triamsinolon Asetonid

Oftalmolojide kortikosteroidler (KS) yıllardır sızdıran vasküler yapılardan ektravazasyonun engellenmesi ve inflamasyonun baskılanması amacıyla kullanılmıştır. KS'in antiproliferatif, antiödematöz, antienflamatuar ve anjiyostatik etkileri hayvan deneylerinde ispatlanmış ardından oküler inflamasyon ve NV'de kullanılmaya başlanmıştır.

Yüksek doz KS'nin sistemik yan etkilerinden korunmak için hayvan ve insanlarda intravitreal uygulamalar yapılmıştır (132). Fakat suda çözünen kortizonun 24 saat içinde intraoküler dokulardan elimine olduğu görülmüştür. Bunun sonucunda, Machemer ve diğerleri göz içinde aylarca kalabilen kristalin kortizon kullanımını önermişlerdir (133). Ödematöz ve neovasküler hastalıklarda kullanılabilecek seçenek olabileceğini öne süren klinik çalışmalarda kristalin triamcinolone-acetonide (TA); DMÖ'nde (134), kalıcı psödofakik kistoid MÖ'nde (135) üveitik kistoid MÖ'nde (136), santral retinal ven oklüzyonu sonrası gelişen kistoid MÖ'nde (137) eksudatif yaşa bağlı makula dejeneresansında (105) kullanılmıştır. Yapılan birçok çalışmada IVTA'nın prezervan madde içermeyen preparatları tavşanlara uygulanmış ve belirgin

bir toksisiteye rastlanmamıştır (138). Silikon yağı içeren tavşan gözlerinde biriken 1-4 mg İVTA'nın bile toksik olmadığı elektrofizyolojik ve histopalojik bulgularla ispatlanmıştır (139).

İnsanlardaki erken sonuçlar, iyatrojenik intraoküler enjeksiyonların uzun dönem takipleri sonucunda ortaya çıkmıştır. Modarres ve ark., 40 mg TA içeren 1/3 lük ampülün iyatrojenik subretinal enjeksiyonu sonrasında gelişen belirgin RPE atrofisini tariflemişlerse de, hastanın en son görme keskinliğini 20/40 olarak bildirmişlerdir (140).

Komplikasyonlar

1- Göz içi basınç (GİB) artışı: GİB 4 mg İVTA sonrası görülen en sık komplikasyondur (136,141). Bunun yanında 8 mg İVTA uygulanan 3 gözden 2'sinde düşük miktarda GİB artışı görülmüştür (142). Üç tane geniş seride GİB artışı %25-%41 arasında verilmiştir ve hepsi topikal medikasyonla kontrol altına alınmıştır (141). Artmış GİB'dan dolayı 1 hastada trabekülektomi uygulanmıştır (136).

2- Katarakt: Yapılan bir randomize çalışmada istatistiksel olarak kontrol grubundan daha yüksek oranda bildirilmese de, katarakt gelişimi ikinci sıklıkta gelişen komplikasyondur (141).

3- Psödohipopiyon: İVTA'nın ön kamaraya migrasyonu sonucu görülen komplikasyondur. En sık psödofak ve afak hastalarda görülür ve enjeksiyondan hemen sonra ortaya çıkması steril vitrit ve endoftalmi tanısından uzaklaştırır. Periferik iridektomisi olan ve fakik gözlerde de görülebilir.

4- Steril Vitrit: Vitrit ve hipopiyonla seyreden, kültür negatif inflamatuvar olaydır. Sadece izlemek yeterlidir. Bu durumu gerçek endoftalmiden ayırmak güçtür. Oranı yaklaşık %0.87'dir (140).

5- Endoftalmi: İVTA sonrası kültür pozitif endoftalmi insidansı, %0,87'dir (149). Görme keskinliği sonuçları yüz güldürücü değildir. Sekiz hastanın 3'ünde ışık hissi negatif olmuştur (143).

b)İntravitreal Fluosinolon Asetonid :

Fluosinolon asetonid implantı rezervuar niteliğindedir. Yavaş salınımlıdır. Etkinliği 1000 güne kadar sürmektedir (144).

c)İntravitreal "Biodegradable" Deksametazon

“Biyodegradabl” deksametazon (Posurdex-Oculex DOS) 700 µg olarak uygulanmaktadır. Lazer uygulanmasına rağmen MÖ sebat eden 165 hastaya 700 veya 350 µg'lık biodegradabl deksametazon intravitreal olarak tatbik edilmiştir. 700 µg'lık uygulamada ilacın en az 3 ay boyunca süren floresein kaçağında azalma ve makula kalınlığında incelmeye yol açtığı ispatlanmıştır (145).

B)VEGF İnhibitörleri:

a. Anti-VEGF Ajanlar:

VEGF inhibisyonu ile vasküler geçirgenliğin azaldığı gösterilmiştir (8). VEGF, ilk kez 1983'te izole edilerek, vasküler permeabilite faktörü olarak tanımlanmıştır. 46 kDa homodimer bir glikoproteindir. VEGF, 121,165,189 ve 206 aminoasitten oluşan 4 peptidlik bir ailedir. VEGF, kapiller kaybından ve/veya mikroanevrizma formasyonundan hipoksiye cevap olarak üretilir. VEGF-A artmış retinal geçirgenliğin en önemli mediatörlerinden biridir (7). VEGF anjiogenezisin anahtar mediyatörüdür ve iskemik retinada kan-retina bariyerini bozar. Böylelikle VEGF aktivitesinin inhibisyonu PDR'nin önlenmesinde çok önemli bir rol oynayabilir. VEGF inhibisyonu PKC inhibitörleri, VEGF aptamerleri (pegaptanib) veya VEGF antikoları (ranibizumab, bevacizumab) ile sağlanabilir Halen 3 preparat üzerinde çalışmalar yoğun olarak sürmektedir.

I- Pegaptanib sodium (Macugen; Eyetech Pharmaceuticals Inc, New York and Pfizer Inc, New York, US): Macugen, ekstrasellüler VEGF 165'e yüksek spesifiklik ve afinite ile bağlanarak aktivitesini inhibe eden pegile edilmiş, değiştirilmiş oligonükleotittir. Macugen, neovasküler (yaş) yaşa bağlı makula dejenerasyonu (AMD) tedavisi için endikedir. Macugen, ayrıca diyabetik macula ödeminde de denenmektedir. 0,3 mg olarak intravitreal olarak uygulanmaktadır. Pegaptanibin faz II klinik çalışmasında 36 hafta takip edilen DMÖ'lü hastalarda sonuçta sham injeksiyonu uygulanan hastalara gör daha iyi sonuç görme keskinliği, santral makula kalınlığında azalma ve ek fotokoagülasyon tedavisine ihtiyaçta azalma tespit edilmiştir (146). Faz III klinik çalışması devam etmektedir.

II- Ranibizumab (Lucentis; Genentech Inc, South San Francisco, CA, US) Lucentis, VEGF'in bütün izoformları için spesifik bir rekombinan insan monoklonal

antikor fragmanıdır. DMÖ'lü hastalarda yapılan bir pilot çalışmada lucentis ile tedavi edilen hastalarda görme keskinliğinde artma ve retinal kalınlıkta azalma tespit edilmiştir (147).

III- Bevacizumab (Avastin; Genentech, South San Francisco, California, US) Avastin, VEGF'in tüm izoformlarına karşı etkili insan monoklonal antikorudur. Diyabete sekonder iris ve/veya retinal neovaskülarizasyonu bulunan 32 hastanın 45 gözünde yapılan bir çalışmada intravitreal avastin enjeksiyonu yapılan hastalarda retinal ve iris neovaskülarizasyonunda hızlı gerileme tespit edilmiştir. AMD, PDR, radyasyon retinopatisi, üveitik makula ödemi, ven oklüzyonları ve DMÖ gibi birçok göz hastalığında off-label olarak kullanılmaktadır (8,10).

C)Sistemik Faktörlerin Kontrolü:

a) Kan Şekeri Kontrolü:

Metabolik durumun kontrolü, diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının önlenmesinde mutlak gereklidir. Glisemik kontrolün en önemli göstergelerinden birisi HbA1c'dir. Normal değer %3-6 arasındadır (144). DCCT 10 yıldan kısa süreli diyabetik olan ve çalışma başlangıcında 30 yaşın altında olan 1441 hastada gerçekleştirilmiştir. DCCT'nin sonuçlarına göre, intensif tedavi ile glisemi kontrolü, konvansiyonel tedaviye göre daha başarılı olup, retinopati sıklığını ve şiddetini olumlu yönde etkilemektedir. Nitekim, konvansiyonel tedavide HbA1c ortalama %9.1 iken, bu oran intensif tedavide %7.2'dir. Her %10'luk HbA1c düşüşü retinopatinin ilerleme riskini %35-40 azaltır (144). “United Kingdom Prospective Diabetes Study Group” (UKPDS) (144, 148) ise tip 2 diyabette, sıkı glisemi kontrolünün, yeni tanı almış 5102 hastada, retinopati olasılığını belirgin şekilde azalttığını göstermiştir. UKPDS'de her % 1'lik HbA1c düşüşü ile mikrovasküler komplikasyonların %35 oranında azaldığı ortaya konulmuştur. Amerikan Diyabet Cemiyeti, HbA1c'nin % 7'nin altında açlık kan glukoz düzeyinin de 110 mg/dl'nin altında olmasını önermektedir (149).

b) Kan Basıncı Kontrolü

DR'nin progresyonunda ve DMÖ insidansında yükselmenin,yüksek diastolik basınçla ilgili olduğu bilinmektedir (150).Önerilen, kan basıncı düzeyi 130/85 mmHg'nin altıdır. Avrupa'da 354 hastada multisentrik olarak insüline bağlı diyabetik olgularda Lisinopril (ACE inhibitörü) kullanımı ile retinopati ilerlemesi arasındaki

ilişki araştırılmıştır (EURODIAB) (151). Hastalar hipertansif olmayıp, %85'i normoalbuminemik, % 15'i ise mikroalbuminemiktir. 24 aylık takip sonrası, retinopati progresyonunda %73 oranında risk azalması, proliferatif evreye geçişte %82 oranında risk azalması saptanmıştır. ACE inhibitörlerinin sadece hipertansiyonu kontrol altına alarak mı retinopati üzerinde olumlu etki ettiği, yoksa direkt etkilerinin de olup olmadığı halen belirsizdir (144).

c) Kolesterol Kontrolü

Özellikle, kötü glisemik kontrolü olan hastalarda total kolesterol, LDL ve trigliserid düzeyleri genellikle artmış, HDL düzeyleri ise düşmüştür. Simvastatin gibi lipid düşürücü ajanların retinopati üzerine etkili olabileceği düşünülmektedir (144).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina biriminde Eylül 2009 ile Ağustos 2010 tarihleri arasında prospektif olarak gerçekleştirildi. Çalışmamız Eskişehir Osmangazi Üniversitesi 21.05.2010 tarihli ve 32 numaralı etik kurul kararıyla onaylandı. Diyabetik makula ödemi (DMÖ) fundus fluorescein anjiyografisi ile saptanan ve santral makula kalınlığı optik koherens tomografi (OKT) ile 250 mikronun üzerinde ölçülen, son 4 ay içerisinde DR'ye yönelik tedavi almamış hastalar dahil edildi.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18 yaş üstü olması
- Optik koherens tomografisi (OKT) ile ölçülen santral makula kalınlığının 250 mikron üzerinde olması
- Son 4 ay içerisinde DR'ye yönelik herhangi bir tedavi almamış olması
- Son 6 ay içerisinde katarakt cerrahisi geçirmemiş olması
- Daha önce vitrektomi cerrahisi geçirmemiş olması
- ETDRS eşeli ile ölçülen en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin 90 harf altında olması
- DR dışında başka bir oftalmolojik patolojinin olmaması
- OKT'de vitreoretinal traksiyon olmaması
- Fluorescein allerjisinin olmaması

şeklinde belirlendi.

Çalışmaya katılan tüm hastalara çalışmanın içeriği ve göz içi enjeksiyon hakkında bilgi verildi. Tüm hastalardan yazılı onam belgeleri alındı.

Hastalar randomize olarak iki gruba ayrıldılar. Birinci gruptaki hastalara ilk üç ay makula kalınlığı dikkate alınmadan üç doz intravitreal bevacizumab (İVB) enjeksiyonu yapılması ve sonrasında kontrollerdeki makula kalınlığının 250 μ 'un üzerinde olması durumunda ek İVB enjeksiyonu yapılması planlandı. İkinci gruptaki hastalara ise takip süresi boyunca aylık makula kalınlığı ölçümlerine göre 250 μ 'un üzerindeki ölçümlerde İVB enjeksiyonu yapılması planlandı.

Çalışmaya katılan tüm hastaların yaş, diyabet süresi, eşlik eden hastalıklar ve daha önce almış oldukları tedaviler kaydedildi. Çalışma öncesi tüm hastalardan genel

biyokimya (Na [135-150], K [3,5-5,5], Ca [8,5-10,5], Cl [98-110], BUN [5-20], glukoz [70-110], total kolesterol [112-200], HDL [35-70], LDL [0-100], kreatinin [0,5-1,6]) ve diyabet ile ilişkili tetkikler (HbA1c [4,8-6]) gönderildi. Tüm hastaların görme keskinlikleri refraksiyon düzeltilmesi yapılarak ETDRS görme eşeli ile ölçüldü. Hastalara ETDRS görme eşelinden 4 metre uzaktayken harfler sırayla okutuldu. 4 metre mesafeden 5 harften daha fazla okuyan hastaların okuyabildikleri harf sayısına 30 eklenerek kaydedildi. 4 metre mesafeden 5 harften daha az okuyabilen hastalar 1 metreye yaklaştırılarak harfler tekrar okutuldu ve her iki mesafeden okudukları harf sayısı birbiri ile toplanarak kaydedildi. Biyomikroskopik muayeneleri yapıldı. Göz içi basınçları proparakain hidroklorür %0,5 (Alcaine göz damlası) ve fluorescein içeren göz damlası damlatıldıktan sonra Goldman aplanasyon tonometrisi ile ölçüldü. Hastaların gözlerine fenilefrin HCl %2,5 (Mydrin göz damlası), siklopentolat HCl %1 (Sikloplejin göz damlası), tropikamid %1 (Tropamid göz damlası) damlatılarak midriyazis sağlandıktan sonra, 78 D lens (Volk double aspheric) kullanılarak fundus muayeneleri yapıldı. Mikrohemoraji, eksuda, neovaskülarizasyon bulguları ve DR dereceleri kaydedildi.

Her hasta çalışma öncesi fundus fluorescein anjiyografisi (FFA) ile değerlendirildi. Hastalara 4 ml fluorescein ön koldan açılan damar yolundan verildikten sonra fundus kamerası ile (TRC.50IX Retinal Camera, Topcon) görüntüler alındı. Foveal avasküler zon (FAZ) çapı kaydedildi.

Her hastada OKT (OCT/SLO OTI Toronto) ile topografik ölçüm yapıldı ve santral makula kalınlığı hesaplandı. Hastaların subretinal sıvılarının (SRS) olup olmadığı ve makula ödemi paternleri (difüz, KMÖ, difüz+SRS, KMÖ+SRS) kaydedildi. Hastalarda subfoveal lipid olup olmadığı kaydedildi.

Avastin (Genentech, South San Francisco, California, US) flakonun 4 ml'lik çözeltisi içinde 100 mg bevacizumab bulunur, dolayısıyla 0,05ml'de 1,25 mg etken madde içerir. Ameliyathanede 4 ml'lik flakon açılarak steril koşullarda PPD enjektörlerine direkt flakondan çekildi. Sonrasında steril poşetlere konarak, ağızları sterilizasyon makinesi ile kapatıldı. Isı ve ışıktan korunarak buzdolabında +4 derecede maximum 14 gün içinde hastalara uygulandı. 14 günü geçen ilaçlar atıldı. Tüm enjeksiyonlar standart protokol dahilinde yapıldı. İVB, bu işlem için poliklinik koşullarında özel tahsis edilen odada asepsiye dikkat edilerek yapıldı. Öncesinde

ultraviole ile odanın sterilizasyonu sağlandı. Enjeksiyon işlemini yapan doktor ve ekibi bone, galoş, maske ve cerrahi önlük giyerek olası kontaminasyon engellendi. Enjeksiyon öncesi bölgesel alan temizliği %10'luk betadin ile yapıldı. Steril eldiven giyilip, steril torbalı drape göze yerleştirildi. Proparakain hidroklorür ile topikal anestezinin ardından kapak spekulumu ile göz kapakları açılıp %5'lik betadine damla uygulandı. 27 gauge'lik PPD iğnesi ile üst temporalde limbusun 3,5 mm gerisinden (pars planadan) 0,05ml (1,25 mg) bevacizumab vitreus kavitesi içerisine yavaşça enjekte edildi. İğne çıkarılırken pamuk uçlu aplikatör ile enjeksiyon bölgesi desteklendi. Oksitetrasiklin hidroklorür ve Polimiksin B sülfat içeren pomad sürüldükten sonra göz kapatıldı. Hastalara enjeksiyon sonrası lomefloksasin içeren göz damlasını 1 hafta süreyle günde 4 kez kullanmaları önerildi.

Tüm hastalar ilk enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay, 2. ay, 3. ay, 4. ay, 5. ay ve 6. ay kontrollerine çağırıldı. Her kontrolde ETDRS eşeli ile düzeltilmiş görme keskinliği ölçümü, göz içi basıncı ölçümü, ön segment ve arka segment muayenesi, OKT ile santral makula kalınlığı ölçümü yapıldı. İlk üç ayda santral makula kalınlığı 250 mikronun üzerinde olan hastalara İVB enjeksiyonu yapıldı. 3. ve 6. aylarda FFA tekrarlandı. 3. aydaki FFA değerlendirmesine ve ilk 3 ayda İVB tedavisine alınan cevaba göre sonraki 3 aylık takip planı belirlendi. İVB tedavisine yeteri kadar cevap alınamayan veya FAZ'da genişleme tespit edilen hastalara fokal lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulandı. 6. ay kontrolünde tüm hastalardan HbA1c düzeyi gönderildi.

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 12 paket programı ile yapıldı. Elde edilen verilerin önemliliğini belirlemede tek yönlü varyans analizi, Kruskal Wallis varyans analizi, Pearson korelasyon analizi, t-testi, spearman korelasyon analizi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. $p < 0,05$ anlamlı kabul edilirken, $p > 0,05$ anlamsız kabul edildi.

4. BULGULAR

DMÖ olan 31 hastanın 31 gözü çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalar 6 aylık takibi tamamladı. Hastaların 11'i (%35,5) erkek, 20'si (%64,5) kadındı. Tablo 1'de gösterildiği gibi hastaların ortalama yaşları $60,2 \pm 7,1$ yıl olup, erkeklerde $59,0 \pm 7,4$ yıl, kadınlarda $60,8 \pm 7,0$ yıl idi. Hastaların ortalama diyabet süreleri $14,3 \pm 7,7$ (1-30 yıl) yılıydı.

Tablo 1. Hastaların cinsiyete göre yaş ortalamaları

	Hasta Sayısı	Yaş
Erkek	11	$59,0 \pm 7,4$ (44-70)
Kadın	20	$60,8 \pm 7,0$ (49-72)
Toplam	31	$60,2 \pm 7,1$ (44-72)

Tablo 2'de görüldüğü gibi 15 hastada hafif non-proliferatif DR (%48,4), 6 hastada şiddetli non-proliferatif DR (%19,4), 10 hastada proliferatif DR (%32,3) bulguları mevcuttu. DR tedavisine yönelik 3 hastaya (%9,7) daha önce panretinal fotokoagülasyon (PRPC) tedavisi, 7 hastaya (%22,6) fokal lazer fotokoagülasyon (FK) tedavisi, 3 hastaya (%9,7) İVB enjeksiyonu, 2 hastaya (%6,4) PRPC ve İVB enjeksiyonu, 1 hastaya (%3,2) PRPC ve fokal lazer FK tedavisi, 1 hastaya (%3,2) PRPC, fokal lazer FK ve İVB enjeksiyonu, 1 hastaya (%3,2) PRPC, fokal lazer FK, İVB ve intravitreal triamsinolon asetonid (İVTA) enjeksiyonu yapılmıştı. 13 hasta (%41,9) daha önce DR'ye yönelik herhangi bir tedavi almamıştı. Tablo 2'de gösterildiği gibi daha önce DR'ye yönelik tedavi almış olanlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde DR şiddetinin daha ileri olduğu görüldü ($p=0,46$). Hastaların 19'unda (%61,3) eşlik eden hipertansiyon mevcutken, 12'sinde (%38,7) eşlik eden hastalık yoktu.

Tablo 2. Hastaların DR evreleri ile daha önce DR'ye yönelik aldıkları tedavilerin ilişkisi

Daha önce DR'ye yönelik tedavi	DR Evresi			Toplam
	Hafif NPDR	Şiddetli NPDR	PDR	
Almamış	9 (29,0%)	3 (9,7%)	1 (3,2%)	13 (41,9%)
Almış	6 (19,4%)	3 (9,7%)	9 (29,0%)	18 (58,1%)
Toplam	15 (48,4%)	6 (19,4%)	10 (32,3%)	31 (100,0%)

Tablo 3'te görüldüğü üzere tüm hastalarda elde edilen Na ($141,8 \pm 2,4$), K ($4,9 \pm 0,3$), Cl ($105,9 \pm 2,8$), Ca ($9,8 \pm 0,5$), BUN ($18,7 \pm 5,4$), kreatinin ($0,9 \pm 0,2$) değerleri normal sınırlardaydı. Hastaların ortalama glukoz değeri $188,2 \pm 74,4$ idi ve tablo 4'te gösterildiği gibi 4 hastada (%12,9) glukoz değeri normal sınırlarda iken 27 hastada (%87,1) yüksek olarak ölçüldü. Hastaların ortalama total kolesterol değeri $201,0 \pm 52,9$ mg/dl idi ve 17 hastada (%54,8) total kolesterol değeri normal sınırlarda iken 14 hastada (%45,2) yüksek olarak ölçüldü. Hastaların total kolesterol değerleri ile tedavi öncesi SMK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü ilişki olduğu görüldü ($p=0,03$). Total kolesterol değeri yüksek olan hastaların başlangıç SMK'ları daha düşüktü. Glukoz, HbA1c, tedavi öncesi ve sonrası görme, tedavi öncesi ve sonrası FAZ çapı, tedavi sonrası SMK ile total kolesterol düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Hastaların ortalama HDL değeri $44,2 \pm 10,6$ mg/dl idi ve 28 hastada (%90,3) HDL değeri normal sınırlarda iken 3 hastada (%9,7) düşük olarak ölçüldü. Hastaların ortalama LDL değeri $124,9 \pm 45,0$ mg/dl idi ve 9 hastada (%29) LDL düzeyi normal sınırlarda iken 22 hastada (%71) yüksek olarak ölçüldü. Hastaların total kolesterol ve LDL seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttu ($p=0,01$). Hastaların ilk HbA1c değerlerinin ortalaması $8,1 \pm 1,8$ idi ve 5 hastada (%16,1) HbA1c düzeyi normalken, 26 hastada (%83,9) yüksekti. Hastaların ilk HbA1c değeri ile takip sonundaki SMK'ları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü ilişki olduğu görüldü ($p=0,017$). Çalışma öncesi HbA1c değerleri yüksek olan hastaların, 6 aylık takip sonundaki SMK'ları daha düşüktü. İlk HbA1c değeri ile glukoz, tedavi öncesi ve sonrası görme, tedavi öncesi ve sonrası FAZ çapı, tedavi öncesi SMK arasında

istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı ($p>0,05$). Takip sonundaki ortalama HbA1c düzeyi $7,8\pm1,6$ idi ve 1 hastada (%3,2) normalken, 30 hastada (%96,8) yüksekti.

Tablo 3. Hastaların kan biyokimya düzeyleri

Na (mEq/L)	141,8 \pm 2,4 (137-147)
K (mEq/L)	4,9 \pm 0,3 (4,2-5,4)
Cl (mEq/L)	105,9 \pm 2,8 (101-112)
Ca (mg/dl)	9,8 \pm 0,5 (8,9-11,2)
P (mg/dl)	3,4 \pm 0,4 (2,5-4,0)
BUN (mg/dl)	18,7 \pm 5,4 (10-30)
Glukoz (mg/dl)	188,2 \pm 74,4 (96-362)
Kreatinin (mg/dl)	0,9 \pm 0,2 (0,7-1,4)
T. Kolesterol (mg/dl)	201,0 \pm 52,9 (122-342)
HDL (mg/dl)	44,2 \pm 10,6 (24-72)
LDL (mg/dl)	124,9 \pm 45,0 (64-245)
İlk HbA1c (%)	8,1 \pm 1,8 (5,7-11,9)
Son HbA1c (%)	7,8 \pm 1,6 (5,0-11,5)

Tablo 4. Hastaların glukoz, total kolesterol, HDL, LDL, HbA1c değerleri

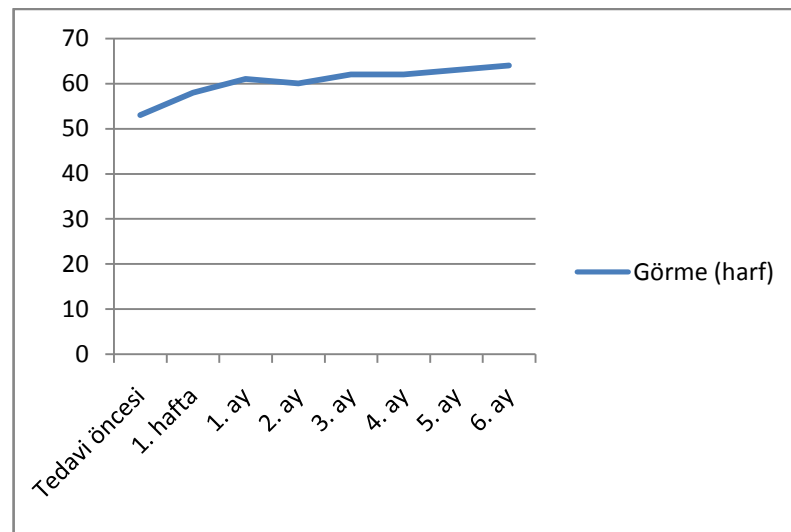
	Glukoz (70-110)	T. kolesterol (112-200)	LDL (0-100)	İlk HbA1c (4,8-6)	Son HbA1c (4,8-6)
Normal	4 (%12,9)	17 (%52,8)	9 (%29)	5 (%16,1)	1 (%3,2)
Yüksek	27 (%87,1)	14 (45,2)	22 (%71)	26 (%83,9)	30 (%96,8)
Toplam	31 (%100)	31 (%100)	31 (%100)	31 (%100)	31 (%100)

Tablo 5'te görüldüğü gibi hastaların enjeksiyon öncesi ortalama görme düzeyleri $53,4\pm15,3$ harfti. Ortalama görme düzeyi birinci haftada $57,6\pm12,5$ harf, birinci ayda $60,5\pm12,3$ harf, ikinci ayda $60,2\pm11,8$ harf, üçüncü ayda $62,5\pm12,1$ harf, dördüncü ayda $62,3\pm12,1$ harf, beşinci ayda $62,8\pm12,3$ harf, altıncı ayda $63,9\pm10,8$

harfti. Tablo 6’da görüldüğü üzere hastaların 24’ünde (%77,4) 4 harf veya daha fazla görme artışı saptandı. Tedavi sonunda, tedavi öncesi görme düzeylerine göre 2 hastada görmede değişiklik olmazken, 1 hastada 5 harf azalma, 2 hastada 1 harf azalma, 1 hastada 1 harf artış, 1 hastada 2 harf artış saptandı. Takip sonunda görme düzeylerinde ortalama $10,6 \pm 10,6$ harf değişiklik olduğu tespit edildi. Şekil 1’de görüldüğü gibi tedavi sonunda tedavi öncesine göre görmede artış sağlandı. Tedavi öncesi görme düzeyi ile son görme düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0,05$).

Tablo 5. Hastaların takip süresince ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri

Tedavi öncesi görme	53,4±15,3 (20-77)
1. hafta görme	57,6±12,5 (35-80)
1. ay görme	60,5±12,3 (35-80)
2. ay görme	60,2±11,8 (35-80)
3. ay görme	62,5±12,1 (40-80)
4. ay görme	62,3±12,1 (34-85)
5. ay görme	62,8±12,3 (35-84)
6. ay görme	63,9±10,8 (40-80)
Son ve ilk görme farkı	10,6±10,6 (-5-41)



Şekil 1. Takip süresince hastaların ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri

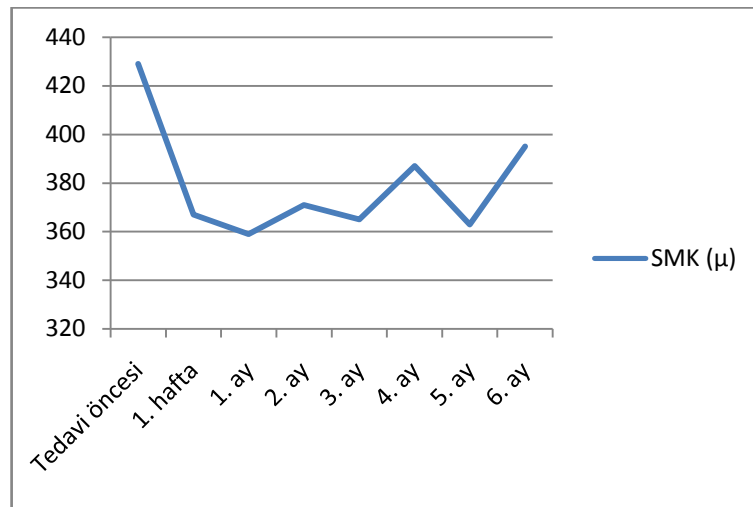
Tablo 6. Hastaların 6 aylık takip sonundaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği değişimi

6 ay sonundaki görme değişikliği (harf)	Hasta Sayısı
-5	1 (%3,2)
-1	2 (%6,5)
0	2 (%6,5)
1	1 (%3,2)
2	1 (%3,2)
4	2 (%6,5)
5	2 (%6,5)
6	1 (%3,2)
7	4 (%12,9)
8	1 (%3,2)
10	3 (%9,7)
12	1 (%3,2)
14	1 (%3,2)
15	2 (%6,5)
18	1 (%3,2)
20	1 (%3,2)
21	1 (%3,2)
24	1 (%3,2)
27	1 (%3,2)
34	1 (%3,2)
41	1 (%3,2)
Toplam	31 (%100,0)

Tablo 7’de görüldüğü gibi hastaların enjeksiyon öncesi ortalama santral makula kalınlığı (SMK) değeri $429,3 \pm 160,2 \mu$ idi. Ortalama SMK birinci haftada $367,4 \pm 77,3 \mu$, birinci ayda $359,4 \pm 93,6 \mu$, ikinci ayda $370,6 \pm 100,6 \mu$, üçüncü ayda $364,7 \pm 109,3 \mu$, dördüncü ayda $386,9 \pm 115,2 \mu$, beşinci ayda $362,5 \pm 109,3 \mu$, altıncı ayda $394,6 \pm 141,6 \mu$ idi. Takip sonunda SMK’nda ortalama $34,7 \pm 113,6 \mu$ değişiklik saptandı. 22 hastada (%71) SMK’nda azalma saptanırken, 9 hastada (%29) artış görüldü. Şekil 2’de görüldüğü gibi, elde edilen ortalama SMK kalınlığı değerlerinde takip süresince azalma gözlenirse de istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilemedi ($p > 0,05$).

Tablo 7. Hastaların altı aylık takip süresince ortalama santral makula kalınlıkları (μ)

Tedavi öncesi SMK	$429,3 \pm 160,2$ (253-943)
1. hafta SMK	$367,4 \pm 77,3$ (221-538)
1. ay SMK	$359,4 \pm 93,6$ (188-620)
2. ay SMK	$370,6 \pm 100,6$ (175-585)
3. ay SMK	$364,7 \pm 109,3$ (186-621)
4. ay SMK	$386,9 \pm 115,2$ (214-606)
5. ay SMK	$362,5 \pm 109,3$ (190-574)
6. ay SMK	$394,6 \pm 141,6$ (191-840)
İlk ve son SMK farkı	$34,74 \pm 113,627$ (-213-270)

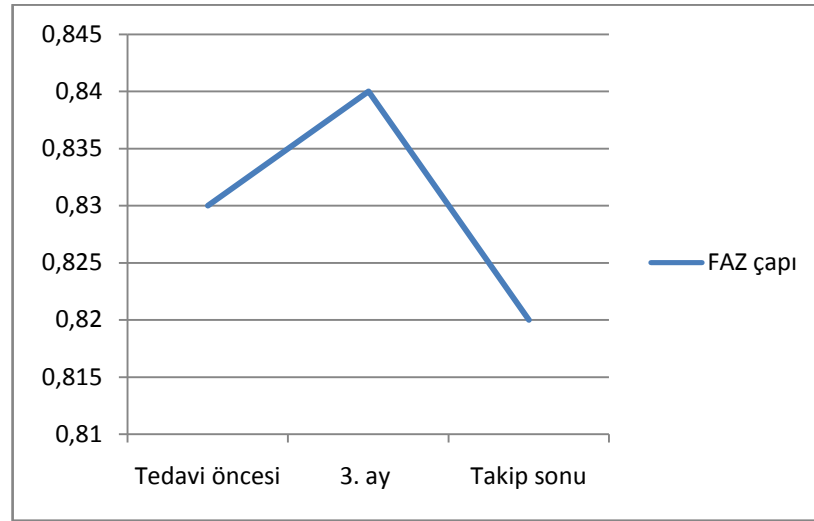


Şekil 2. Takip süresince hastaların ortalama SMK değerleri

Tablo 8’de görüldüğü gibi hastaların enjeksiyon öncesi ortalama foveal avasküler zon (FAZ) çapı $0,83\pm0,35$ mm idi. Ortalama FAZ çapı üçüncü ayda $0,84\pm0,34$ mm, altıncı ayda $0,82\pm0,30$ mm olarak ölçüldü. Altıncı ay sonunda FAZ çapındaki ortalama değişim $0,10\pm0,16$ mm idi. Şekil 3’te görüldüğü üzere takip sonunda tedavi öncesine göre ortalama FAZ çapında azalma gözlemlense de ilk ve son FAZ çapları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 8. Hastaların 6 aylık takip süresi boyunca ortalama foveal avasküler zon çapları (mm)

Tedavi öncesi FAZ	$0,83\pm0,35$ (0,41-1,79)
3. ay FAZ	$0,84\pm0,34$ (0,36-1,67)
6. ay FAZ	$0,82\pm0,30$ (0,38-1,53)
Son ve ilk FAZ farkı	$0,01\pm0,16$ (-0,35-0,62)



Şekil 3. Takip süresince hastaların ortalama FAZ çapı değerleri

Hastaların tedavi öncesindeki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ile tedavi öncesi SMK arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü ilişki mevcuttu ($p=0,044$). Tedavi öncesi görme keskinliği yüksek olan hastaların tedavi öncesi SMK’ları daha düşüktü. Tedavi öncesi görme düzeyi ile takip sonundaki SMK arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü ilişki olduğu görüldü ($p=0,01$). Tedavi öncesi görme keskinliği yüksek olan hastaların 6 ay sonundaki SMK’ları

daha düşüktü. Hastaların 1. hafta, 1. ay ve 2. aydaki en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri ile takip sonu SMK arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü ilişki mevcuttu (sırasıyla $p=0,035$, $p=0,014$, $p=0,008$). Hastaların üçüncü aydaki en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri ile birinci hafta SMK ($p=0,012$), ikinci ay SMK ($p=0,016$), dördüncü ay SMK ($p=0,050$) ve takip sonu SMK ($p=0,04$) arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü ilişki mevcuttu. Hastaların dördüncü aydaki en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri ile birinci hafta SMK ($p=0,011$), ikinci ay SMK ($p=0,012$), dördüncü ay SMK ($p=0,050$) ve takip sonu SMK ($p=0,004$) arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü ilişki mevcuttu. Hastaların beşinci aydaki en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri ile birinci hafta SMK ($p<0,001$), birinci ay SMK ($p=0,006$), ikinci ay SMK ($p=0,002$), üçüncü ay SMK ($p=0,029$), dördüncü ay SMK ($p=0,010$) ve takip sonu SMK ($p=0,001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü ilişki mevcuttu. Hastaların altıncı aydaki en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri ile tedavi öncesi SMK ($p=0,027$), birinci hafta SMK ($p<0,001$), birinci ay SMK ($p=0,010$), ikinci ay SMK ($p=0,001$), üçüncü ay SMK ($p=0,042$), dördüncü ay SMK ($p=0,027$), tedavi sonu SMK ($p=0,002$) ve tedavi öncesi FAZ çapı ($p=0,050$) arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü ilişki mevcuttu.

Tablo 9’da görüldüğü gibi hastaların tedavi öncesi HbA1c düzeyleri ile tedavi öncesi en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p=0,084$).

Tablo 9. İlk HbA1c ile tedavi öncesi görme ilişkisi

İlk HbA1c	Hasta sayısı	Ortalama Görme
Normal	5	43,4±7,6
Yüksek	26	55,3±15,8

Hastaların yaşları ile takiplerdeki görme düzeyleri karşılaştırıldığında tedavi öncesi ve birinci hafta kontrollerinde genç hastaların daha iyi gördüğü gözlemlendi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttu (tedavi öncesi $p=0,049$, birinci hafta $p=0,048$). Sonraki kontrollerde yaş ve görme düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanamadı.

Tablo 10’da görüldüğü üzere hastaların takip sonundaki HbA1c düzeyi değişiklikleri, takip sonundaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği değişikliği ile kıyaslandığında HbA1c azalması ile görmenin daha yüksek oranda arttığı gözlenmesine rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0,384$).

Tablo 10. Takip sonundaki HbA1c değişikliği ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliği değişikliği ilişkisi

		Takip sonundaki görme değişikliği		Toplam
		Artmış	Azalmış	
Takip sonundaki HbA1c değişikliği	Artmış	8 (25,8%)	4 (12,9%)	12 (38,7%)
	Azalmış	16 (51,6%)	3 (9,7%)	19 (61,3%)
Toplam		24 (77,4%)	7 (22,6%)	31 (100,0%)

Tablo 11’de görüldüğü gibi hastaların takip sonundaki SMK değişikliği ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı ($p=0,639$).

Tablo 11. Takip sonundaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği değişimi ile SMK değişimi ilişkisi

		Takip sonundaki SMK değişikliği		Toplam
		Azalmış	Artmış	
Takip sonundaki görme değişikliği	Artmış	16 (51,6%)	8 (25,8%)	24 (77,4%)
	Azalmış	6 (19,4%)	1 (3,2%)	7 (22,6%)
Toplam		22 (71,0%)	9 (29,0%)	31 (100,0%)

Tablo 12’de görüldüğü gibi takip sonu HbA1c değişikliği ile SMK değişikliği arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı ($p=1,000$).

Tablo 12. Takip sonundaki HbA1c değışikliği ile SMK değışikliği arasındaki ilişki

		Tedavi sonundaki SMK değışikliği		Toplam
		Azalmış	Artmış	
Takip sonundaki HbA1c değışikliği	Artmış	9 (29,0%)	3 (9,7%)	12 (38,7%)
	Azalmış	13 (41,9%)	6 (19,4%)	19 (61,3%)
Toplam		22 (71,0%)	9 (29,0%)	31 (100,0%)

Tablo 13'te görüldüğü üzere erkek hastaların %90,9'unda takip sonunda SMK'da azalma görülrken, kadınların %60'ında takip sonunda SMK'da azalma gözlenmesine rağmen cinsiyet ile takip sonu SMK değışikliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p=0,106$).

Tablo 13. Cinsiyet ile takip sonu SMK değışimi ilişkisi

	Takip sonu SMK değışikliği		Toplam
	Azalmış	Artmış	
Erkek	10 (32,3%)	1 (3,2%)	11 (35,5%)
Kadın	12 (38,7%)	8 (25,8%)	20 (64,5%)
Toplam	22 (71,0%)	9 (29,0%)	31 (100,0%)

Diyabet süreleri ile tedavi öncesi SMK'ları arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ($p=0,046$).

Tablo 14'te görüldüğü gibi hastaların enjeksiyon öncesinde ortalama göz içi basınçları (GİB) $16,8\pm 2,4$ mmHg'ydı. Ortalama GİB birinci haftada $15,5\pm 2,8$ mmHg, birinci ayda $15,9\pm 2,5$ mmHg, ikinci ayda $16,1\pm 2,5$ mmHg, üçüncü ayda $16,1\pm 1,9$ mmHg, dördüncü ayda $15,8\pm 2,7$ mmHg, beşinci ayda $16,0\pm 2,4$ mmHg, altıncı ayda $16,0\pm 2,1$ mmHg'ydı. Takip sonunda hastaların GİB değerlerinde tedavi öncesine göre artış saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 14. Hastaların 6 aylık takip boyunca ortalama göz içi basınçları (mmHg)

Tedavi öncesi GİB	16,8±2,4 (12-23)
1. hafta GİB	15,5±2,8 (10-21)
1. ay GİB	15,9±2,3 (11-21)
2. ay GİB	16,1±2,5 (12-23)
3. ay GİB	16,1±1,9 (13-19)
4. ay GİB	15,8±2,7 (9-24)
5. ay GİB	16,0±2,4 (11-21)
6. ay GİB	16,0±2,1 (12-20)

Hastalara altı aylık takip süresince ortalama 4,6±1,5 intravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapıldı. Tablo 15’te görüldüğü gibi 14 (%45,2) hastaya 6 doz, 2 (%6,5) hastaya 5 doz, 5 (%16,1) hastaya 4 doz, 8 (%25,8) hastaya 3 doz, 1 (%3,2) hastaya 2 doz, 1 (%3,2) hastaya 1 doz intravitreal enjeksiyon yapıldı. Hiçbir hastada enjeksiyona bağlı yan etki görülmedi. İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu sayısı ile tedavi öncesi SMK (p=0,002), birinci hafta SMK (p=0,001), birinci ay SMK (p<0,001), ikinci ay SMK (p=0,001), üçüncü ay SMK (p=0,001), dördüncü ay SMK (p=0,016), beşinci ay SMK (p=0,004) ve altıncı ay SMK (p=0,014) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü ilişki mevcuttu.

Takip sonunda ölçülen FAZ çapları ile İVB enjeksiyonu sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu (p=0,565).

Tablo 15. Hastalara 6 aylık takip süresince yapılan toplam intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sayısı

İVB sayısı	Hasta sayısı
1	1 (%3,2)
2	1 (%3,2)
3	8 (%25,8)
4	5 (%16,1)
5	2 (%6,5)
6	14 (%45,2)
Toplam	31 (%100,0)

5 hastaya (%16,1) fokal lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulandı. Hastaların ikisinde intravitreal bevacizumab tedavisine cevap alınmadığından, üçünde FAZ çapında artış saptandığından fokal lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulandı.

Tablo 16’da görüldüğü üzere fokal lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulanan ve uygulanmayan hastaların takip sonundaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği karşılaştırıldığında, fokal lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulanmayan hastalarda görme artışının daha yüksek oranda olduğu gözlenmesine rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (p=0,562)

Tablo 16. Fokal lazer fotokoagülasyon uygulması ile takip sonundaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği değişikliği ilişkisi

		Fokal lazer FK		Toplam
		Uygulandı	Uygulanmadı	
Takip sonundaki görme değişikliği	Artmış	3 (9,7%)	21 (67,7%)	24 (77,4%)
	Azalmış	2 (6,5%)	5 (16,1%)	7 (22,6%)
Toplam		5 (16,1%)	26 (83,9%)	31 (100,0%)

Tablo 17’de görüldüğü üzere takip sonunda fokal lazer fotokoagülasyon uygulanmamış hastalarda daha yüksek oranda SMK azalması gözlenmesine rağmen her iki parametre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,613$)

Tablo 17. Fokal lazer fotokoagülasyon uygulaması ile takip sonu SMK değişimi ilişkisi

		Takip sonu SMK değişikliği		Toplam
		Azalmış	Artmış	
Fokal lazer FK	Uygulanan	3 (9,7%)	2 (6,5%)	5 (16,1%)
	Uygulanmayan	19 (61,3%)	7 (22,6%)	26 (83,9%)
Toplam		22 (71,0%)	9 (29,0%)	31 (100,0%)

Tablo 18’de görüldüğü gibi tedavi öncesinde hastaların 9’unda (%29) subretinal sıvı mevcutken 6 aylık takip sonunda 5 hastada (%16,1) subretinal sıvı mevcuttu.

Tablo 18. Hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki subretinal sıvı mevcudiyeti oranları

	Tedavi öncesi subretinal sıvı	Tedavi sonrası subretinal sıvı
Var	9 (%29)	5 (%16,1)
Yok	22 (%71)	26 (%83,9)
Toplam	31 (%100)	31 (%100)

Tablo 19’da görüldüğü gibi tedavi öncesi subretinal sıvısı olmayan hastalarda takip sonunda görme artışının daha yüksek oranda olduğu gözlenmesine rağmen tedavi öncesi subretinal sıvı mevcudiyeti ile takip sonundaki görme değişikliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,384$).

Tablo 19. Tedavi öncesi subretinal sıvı mevcudiyeti ile takip sonundaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği değişimi ilişkisi

		Tedavi öncesi SRS mevcudiyeti		Toplam
		Yok	Var	
Takip sonundaki görme değişikliği	Artmış	18 (58,1%)	6 (19,4%)	24 (77,4%)
	Azalmış	4 (12,9%)	3 (9,7%)	7 (22,6%)
Toplam		22 (71,0%)	9 (29,0%)	31 (100,0%)

Tablo 20’de görüldüğü üzere takip sonunda subretinal sıvısı olmayan hastalarda görme artışı oranının daha yüksek olduğu gözlenmesine rağmen takip sonundaki subretinal sıvı mevcudiyeti ve görme değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,562$).

Tablo 20. Takip sonundaki subretinal sıvı mevcudiyeti ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği değişimi ilişkisi

		Tedavi sonrası SRS mevcudiyeti		Toplam
		Yok	Var	
Takip sonundaki görme değişikliği	Artmış	21 (67,7%)	3 (9,7%)	24 (77,4%)
	Azalmış	5 (16,1%)	2 (6,5%)	7 (22,6%)
Toplam		26 (83,9%)	5 (16,1%)	31 (100,0%)

Diyabet süresi ile tedavi öncesi ve sonrası görme, tedavi öncesi ve sonrası FAZ çapı, tedavi sonrası SMK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). HT mevcudiyeti ile tedavi öncesi ve sonrası görme, tedavi öncesi ve sonrası SMK, tedavi öncesi ve sonrası FAZ çapı ve toplam İVB enjeksiyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ($p>0,05$).

Tablo 21’de ortalama DM süresi ve biyokimya değerleri verilen iki grup arasında yaş, cinsiyet, DR evresi, DM süresi, önceki tedavi, eşlik eden hastalıklar, glukoz, total kolesterol, HDL, LDL, HbA1c değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Tablo 21. İki gruptaki ortalama DM süresi, glukoz, T. kolesterol, HDL, LDL, HbA1c değerleri

		Hasta sayısı	Ortalama
DM süresi	1. grup	16	14,4±7,3
	2. grup	15	14,2±8,4
Glukoz	1. grup	16	177,4±70,5
	2. grup	15	199,6±79,2
T. Kolesterol	1. grup	16	197,3±47,3
	2. grup	15	204,9±59,7
HDL	1. grup	16	43,9±11,0
	2. grup	15	44,4±10,5
LDL	1. grup	16	121,5±40,0
	2. grup	15	128,5±51,0
HbA1c	1. grup	16	8,0±1,6
	2. grup	15	8,1±2,0

Tablo 22,23 ve 24'te görüldüğü gibi iki grup arasında eşlik eden hastalık, DR evresi ve daha önce DR'ye yönelik alınan tedavi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Tablo 22. İki grupta eşlik eden hastalık durumu

	Eşlik eden hastalık		Toplam
	Yok	HT	
1. grup	5 (16,1%)	11 (35,5%)	16 (51,6%)
2. grup	7 (22,6%)	8 (25,8%)	15 (48,4%)
Toplam	12 (38,7%)	19 (61,3%)	31 (100,0%)

Tablo 23. İki grubun DR evreleri

	DR Evresi			Toplam
	Hafif NPDR	Şiddetli NPDR	PDR	
1. grup	10 (32,3%)	3 (9,7%)	3 (9,7%)	16 (51,6%)
2. grup	5 (16,1%)	3 (9,7%)	7 (22,6%)	15 (48,4%)
Toplam	15 (48,4%)	6 (19,4%)	10 (32,3%)	31 (100,0%)

Tablo 24. Her iki gruptaki hastaların daha önce DR'ye yönelik tedavi alma durumu

	Daha önce DR'ye yönelik tedavi		Toplam
	Yok	Var	
1. grup	7 (22,6%)	9 (29,0%)	16 (51,6%)
2. grup	6 (19,4%)	9 (29,0%)	15 (48,4%)
Toplam	13 (41,9%)	18 (58,1%)	31 (100,0%)

Tablo 25'te tedavi öncesi ve sonrası görme, SMK, FAZ çapı ve toplam İVB enjeksiyonu sayısının verildiği iki grup arasında tedavi öncesi ve sonrasında en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, santral makula kalınlığı ve foveal avasküler zon çapı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Tablo 25. Her iki grubun tedavi öncesi ve takip sonu ortalama görme, SMK, FAZ çapı ve toplam İVB enjeksiyonu değerleri

		Sayı	Ortalama
Tedavi öncesi görme	1. grup	16	54,9±14,6
	2. grup	15	51,7±16,5
Takip sonu görme	1. grup	16	64,8±10,0
	2. grup	15	63,0±11,8
Tedavi öncesi SMK	1. grup	16	450,9±149,4
	2. grup	15	406,2±173,0
Takip sonu SMK	1. grup	16	394,7±118,0
	2. grup	15	394,4±167,5
Tedavi öncesi FAZ çapı	1. grup	16	0,79±0,29
	2. grup	15	0,87±0,40
Takip sonu FAZ çapı	1. grup	16	0,82±0,28
	2. grup	15	0,82±0,32
Toplam İVB enjeksiyonu	1. grup	16	5,1±1,4
	2. grup	15	4,0±1,5

Birinci gruba ortalama 5,1 doz, ikinci gruba ortalama 4 doz İVB enjeksiyonu yapıldı. İki grup arasında İVB enjeksiyon sayısı açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,051$).

Tablo 26'da görüldüğü gibi takip sırasında ikinci gruptaki hastalarda birinci gruba göre daha fazla fokal lazer FK tedavisi ihtiyacı duyuldu fakat iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,104$).

Tablo 26. Hasta gruplarında fokal lazer FK uygulaması oranları

	Fokal lazer FK		Toplam
	Uygulanan	Uygulanmayan	
1. grup	6 (19,4%)	10 (32,3%)	16 (51,6%)
2. grup	10 (32,3%)	5 (16,1%)	15 (48,4%)
Toplam	16 (51,6%)	15 (48,4%)	31 (100,0%)

Tablo 27 ve 28’de görüldüğü üzere iki grupta tedavi öncesi ($p=0,499$) ve tedavi sonrası ($p=0,369$) subretinal sıvı mevcudiyeti açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Tablo 27. Her iki grupta tedavi öncesi SRS mevcudiyeti

	Tedavi öncesi SRS mevcudiyeti		Toplam
	Yok	Var	
1. grup	10 (32,3%)	6 (19,4%)	16 (51,6%)
2. grup	12 (38,7%)	3 (9,7%)	15 (48,4%)
Toplam	22 (71,0%)	9 (29,0%)	31 (100,0%)

Tablo 28. Her iki grupta tedavi sonrası SRS mevcudiyeti

	Tedavi sonrası SRS mevcudiyeti		Toplam
	Yok	Var	
1. grup	12 (38,7%)	4 (12,9%)	16 (51,6%)
2. grup	14 (45,2%)	1 (3,2%)	15 (48,4%)
Toplam	26 (83,9%)	5 (16,1%)	31 (100,0%)

Tablo 29’da görüldüğü gibi takip sonunda 1. gruptaki hastaların %75’inde HbA1c değerlerinde azalma tespit edilirken, 2. gruptaki hastaların %46,7’sinde HbA1c değerlerinde azalma tespit edildi fakat HbA1c değeri değişimi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,106$).

Tablo 29. İki grupta tedavi öncesine göre takip sonundaki HbA1c değışikliği

	HbA1c değışikliği		Toplam
	Artmış	Azalmış	
1. grup	4 (12,9%)	12 (38,7%)	16 (51,6%)
2. grup	8 (25,8%)	7 (22,6%)	15 (48,4%)
Toplam	12 (38,7%)	19 (61,3%)	31 (100,0%)

Tablo 30'da görüldüğü gibi tedavi öncesine göre takip sonundaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği değışimi açısından iki grup arasında fark yoktu ($p=1,000$).

Tablo 30. İki gruptaki tedavi öncesine göre takip sonundaki görme değışikliği

	Görme değışimi		Toplam
	Artmış	Azalmış	
1. grup	12 (38,7%)	4 (12,9%)	16 (51,6%)
2. grup	12 (38,7%)	3 (9,7%)	15 (48,4%)
Toplam	24 (77,4%)	7 (22,6%)	31 (100,0%)

Tablo 31'de görüldüğü gibi tedavi öncesine göre takip sonu santral makula kalınlığı değışimi açısından iki grup arasında fark yoktu ($p=1,000$)

Tablo 31. İki grupta tedavi öncesine göre takip sonundaki SMK değışimi

	SMK değışimi		Total
	Azalmış	Artmış	
1. grup	11 (35,5%)	5 (16,1%)	16 (51,6%)
2. grup	11 (35,5%)	4 (12,9%)	15 (48,4%)
Toplam	22 (71,0%)	9 (29,0%)	31 (100,0%)

Hastaların makula ödemi tipleri (difüz, KMÖ, difüz+SRS, KMÖ+SRS) ile tedavi öncesi görme, tedavi öncesi ve sonrası FAZ çapı, glukoz, total kolesterol, HbA1c değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Takip sonu görme düzeyi difüz ödem ile birlikte SRS'sı olan hastalarda, KMÖ ile birlikte SRS'sı olan hastalara göre daha fazlaydı ($p=0,026$). SRS'sı olmayan KMÖ'li ve difüz makula ödemli hastalarda takip sonu görme düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,995$).

Tablo 32'de görüldüğü gibi 13 hastada (%41,9) lipid görülmezken, 9 hastada (%29,0) perifoveal lipid, 9 hastada (%29,0) subfoveal lipid mevcuttu. Subfoveal lipidi olan hastalar ile lipidi olmayan hastalar arasında total kolesterol düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p=0,034$). Total kolesterol düzeyi yüksek olan hastalarda subfoveal lipid görülme oranı daha yüksekti. Lipid mevcudiyeti ile HbA1c, glukoz, görme düzeyleri, SMK'ları, FAZ çapları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ($p>0,05$).

Tablo 32. Hastalardaki lipid mevcudiyeti

Lipid	
Yok	13 (%41,9)
Subfoveal	9 (%29,0)
Perifoveal	9 (%29,0)
Toplam	31 (%100,0)

5. TARTIŞMA

Diyabetik retinopati (DR), diyabetes mellitusun sık görülen bir komplikasyonudur ve çalışan yaş grubundaki en sık körlük nedenidir (1). Diyabetik makula ödemi (DMÖ), diyabetik hastalardaki en sık görme kaybı nedenidir ve prevalansı %10 olarak bildirilmiştir (2). DMÖ patogenezi kompleks ve multifaktöriyeldir. DMÖ, özellikle KRB bozulmasına bağlı olarak makulanın intraretinal tabakalarında sıvı birikmesi sonucu oluşur (3). Bazı vazoaktif faktörler (örn, VEGF, protein kinaz C [PKC], heparin, anjiyotensin 2, PEDF, metalloproteazlar) ve biyokimyasal yollar, diyabetteki uzun süreli hiperglisemiden etkilenecek DR'deki yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olabilirler (54). VEGF-A anjiyogenezi indükleyen en önemli faktörlerden biri olarak kabul edilmiştir.

DMÖ tedavisi için çeşitli yöntemler araştırılsa da şu ana kadar DMÖ'ne bağlı görme kaybını azaltacağı kanıtlanan tedaviler, ETDRS (152) çalışmasında gösterildiği gibi lazer fotokoagülasyon, Diyabet kontrolü ve komplikasyonları çalışmasında gösterildiği gibi sıkı kan şekeri kontrolü ve United Kingdom Prospective Diabetes study çalışmasında gösterildiği gibi kan basıncı kontrolüdür (150,153). VEGF'nü hedef alan antikorlar DMÖ tedavisinde son zamanlarda ilgi çeken bir tedavi yöntemidir. Diyabetik retinopatide vazokonstriksiyon ve kapiller kaybına bağlı oluşan hipoksi, VEGF salınımının artışına ve vasküler geçirgenlik artışına neden olur (6). Bevacizumab (Avastin; Genentech, South San Francisco, California, US) VEGF'in tüm izoformlarına karşı etkili insan monoklonal antikorudur (9). İntravitreal bevacizumab (İVB), yaşa bağlı makula dejenerasyonu (AMD), PDR, radyasyon retinopatisi, üveitik makula ödemi, ven oklüzyonları ve DMÖ gibi birçok göz hastalığında off-label olarak kullanılmaktadır (8,10). İVB'nin DMÖ'li hastalarda retina kalınlığını azalttığını ve görmeyi arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (10). Literatürde DMÖ'nde İVB'nin dozu ile ilgili çalışmalar olmasına rağmen (11), tedavi protokolü ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada DMÖ'li hastalarda 3 doz ardarda ve gerektiğinde yapılan tek dozluk İVB enjeksiyonlarını etkinlik ve güvenlik açısından karşılaştırmak ve İVB'nin görme keskinliği, retina kalınlığı, foveal avasküler zon (FAZ) çapı ve GİB üzerine

etkilerini, ve hastaların metabolik durumlarının İVB tedavisi ile ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır.

Çalışmamızda hastaların ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliği henüz 1. haftada $53,4 \pm 15,3$ (20-77) harften $57,6 \pm 12,5$ (35-80) harfe yükselmiş, bu artış tedavi boyunca devam etmiş ve altı ay sonunda $63,9 \pm 10,8$ (40-80) harfe ulaşmıştır. Çalışmamızda başlangıçta $429,3 \pm 160,2$ (253-943) μ olan SMK, 1. haftada $367,4 \pm 77,3$ (221-538) μ seviyesine gerilemiştir. 6 aylık takip süresince SMK'ında 2., 4. ve 6. aylarda bir önceki kontrole göre artış olduğu görülmüş, takip sonunda başlangıç değerinin altında olan $394,6 \pm 141,6$ (191-840) μ 'a ulaşılmıştır. Haritoglou C. ve arkadaşlarının (154) yaptığı daha önce difüz DMÖ'ne yönelik yapılan fotokoagülasyon, İVTA, vitrektomi tedavilerine yanıtız DMÖ olan 51 hastanın katıldığı çalışmada, İVB'in tedaviye yanıtız difüz DMÖ üzerine etkisi araştırılmıştır. İVB enjeksiyonu sonrası görme keskinliğinde 6. haftada anlamlı fark saptanırken, 3. ayda ilk görmeye göre anlamlı fark görülmemiştir. SMK düzeylerinde 6. haftada ve 3. ayda ilk SMK'na göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Bizim çalışmamızda görme keskinliği ilk haftadan itibaren 6. aya kadar tüm kontrollerde ilk ölçüme göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artış göstermiştir. Onların 3. ayda gözlemediği görme keskinliğindeki azalma bizim çalışmamızda gözlenmemiştir. Bu hasta seçimine bağlı olmuş olabilir, onların çalışmaya dahil ettiği hastaların 6'sı daha önce vitrektomi cerrahisi geçirmişken, bizim çalışmamıza vitrektomi cerrahisi geçiren hastalar dahil edilmemiştir. Pan-American Collaborative retina study group (PACORES)'un (155) yaptığı difüz DMÖ'li 82 hastanın 101 gözünün dahil edildiği retrospektif, multisentrik çalışmada, 1,25 mg İVB ile 2,5 mg İVB'in etkileri karşılaştırılmıştır. Hastaların 12 ay boyunca takip edildiği çalışmada hastalara ortalama 3 doz (1-6 doz) İVB enjeksiyonu yapılmıştır. 1,25 mg İVB enjeksiyonu yapılan grupta görme keskinliği 1., 6. ve 12. ayda, ilk görme ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. 2,5 mg İVB enjeksiyonu yapılan grupla 1,25 mg İVB enjeksiyonu yapılan grup arasında görme keskinliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır. Görme artışının yıl boyu korunabilmesi için en az 3 enjeksiyona ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda da hastalara ortalama $4,6 \pm 1,5$ doz İVB enjeksiyonu yapılmıştır.

DMÖ tedavisinde kullanılan İVTA tedavisi ile İVB'ı karşılaştıran çalışmalar mevcuttur. Kreutzer T.C. ve arkadaşlarının yaptığı, 64 hastanın katıldığı tek doz İVTA ve 3 doz İVB'in DMÖ üzerine etkisini kıyasladıkları çalışmada İVB enjeksiyonu yapılan grupta üçüncü ayda SMK'nın $507 \pm 192 \mu$ 'dan $402 \pm 142 \mu$ 'a düştüğü görülmüştür. Başlangıç ve üçüncü ay SMK'ı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. İVTA enjeksiyonu yapılan grup ile İVB enjeksiyonu yapılan grup arasında üçüncü ay SMK'ı açısından anlamlı fark bulunamamıştır. İVB enjeksiyonu yapılan grupta üçüncü ayda görme keskinliği logMAR $0,73 \pm 0,39$ 'dan, logMAR $0,72 \pm 0,30$ 'a yükselmiş fakat aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (156). Shimura M. ve arkadaşlarının yaptığı 14 DMÖ'li hastanın dahil edildiği çalışmada tek doz İVB ve İVTA'in etkileri kıyaslanmıştır (157). İVB enjeksiyonu yapılan grupta SMK'nın $527,6 \pm 78,8 \mu$ 'dan enjeksiyon sonrasında birinci haftada $397,6 \pm 103,0 \mu$ 'a düştüğü, bu düşüşün bir ay boyunca devam ettiği fakat 12. haftada SMK'nın tekrar başlangıç seviyelerine ulaştığı ($501,6 \pm 92,5 \mu$) görülmüştür. Görme keskinliğinin de benzer şekilde başlangıçta $0,64 \pm 0,30$ 'dan İVB enjeksiyonundan 1 hafta sonra $0,33 \pm 0,21$ 'e yükseldiği, 1 ay boyunca görme artışının devam ettiği fakat 12. haftada görme keskinliğinin tekrar başlangıç seviyesine düştüğü ($0,61 \pm 0,17$) görülmüş ve tek doz İVB'in yeterli olmayabileceği, tekrarlayan dozlara ihtiyaç olabileceği belirtilmiştir (157). Bu veriler İVB'in DMÖ tedavisinde etkin bir yöntem olduğunu ancak tekrarlayan enjeksiyonlara gerek duyulduğunu düşündürmektedir.

Lam DS. ve arkadaşlarının (11) yaptığı, 52 difüz DMÖ'li hastanın 52 gözünün değerlendirildiği çalışmada 1,25 mg ve 2,5 mg'lık İVB dozları karşılaştırılmıştır. Her iki grupta SMK azalması tespit edilmiş, 1,25 mg İVB enjeksiyonu yapılan grupta en düşük SMK'nın 3. ayda, 2,5 mg İVB enjeksiyonu yapılan grupta en düşük SMK'nın 4. ayda tespit edildiği belirtilmiştir. 6. ay ortalama SMK'ı 5. aya göre daha yüksek olmasına rağmen ilk SMK ile aralarında anlamlı fark izlenmiştir. 2 grup arasında SMK açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Kumar A. ve Sinha S.'nin yaptıkları çalışmada (158) fotokoagülasyon tedavisine yanıtız difüz DMÖ'li 20 hastaya 1,25 mg İVB enjeksiyonu yapmış ve 6 ay izlemişlerdir. 3. ayda görme keskinliği ve SMK'da anlamlı düzeyde iyileşme saptanmış, 6. ay sonuçlarında 3. aya göre kötüleşme görülse de ilk değerlere göre

görme keskinliği ve SMK'da anlamlı düzelme olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda da ilk haftada SMK'da azalma saptanırken, 2., 4. ve 6. aylarda bir önceki ölçüme göre SMK'nın arttığı görülmüş fakat hiçbirinde tedavi öncesi değere ulaşmamıştır. SMK ölçümlerinin hiçbirinde ilk ölçüme göre istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilememiştir.

İVB enjeksiyonunun FAZ üzerine etkisi tartışmalıdır. Goel ve arkadaşlarının sundukları bir olguda, kronik difüz DMÖ'li hastaya yapılan 1,25 mg'lık İVB enjeksiyonu sonrasında makula ödeminin kaybolmasına rağmen görmenin artmadığı görülmüş, FFA'de FAZ çapında İVB enjeksiyonu öncesine göre artış olduğu saptanmıştır (159). Chen ve arkadaşlarının sunduğu 58 yaşındaki kronik DMÖ'li olguda İVB enjeksiyonundan 2 gün sonra görme kaybı gelişmiş ve FFA'da İVB enjeksiyonu sonrasında FAZ çapında genişleme olduğu tespit edilmiştir. Kronik DMÖ'de uygulanacak İVB'nin kırılğan hale gelen vasküler perfüzyonu bozarak makula iskemisi ve akut görme kaybına yol açabileceğini söylemişlerdir (160). Filho M.B. ve arkadaşlarının yaptığı, ciddi kapiller kaybı olan ($>1500 \mu$) 10 DMÖ'li hastanın katıldığı çalışmada ciddi kapiller kaybı olan DMÖ'li hastalarda İVB'nin etkisi değerlendirilmiştir. 8. haftada görme keskinliğinde anlamlı derecede artış saptanırken, bu düzey 1 yıllık takip süresinin sonuna kadar korunmuştur. SMK azalması çalışma boyunca izlense de sadece 24. ve 54. haftada istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmiştir. Çalışma boyunca hastalarda retinal iskemide artış saptanmamıştır (161). Neubauer AS ve arkadaşlarının yaptığı İVB tedavisi gören 19 DR'li hastanın katıldığı bir çalışmada periferik retinal iskemide kısa süreli düzelme tespit edilmiştir (162). Michaelides M. ve arkadaşlarının yaptığı (163) DMÖ olan 80 hastanın dahil edildiği prospektif çalışmada lazer fotokoagülasyon ve İVB enjeksiyonu tedavilerinin FAZ üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Başlangıçta lazer grubunda $685 \pm 262 \mu$, bevacizumab grubunda $737 \pm 262 \mu$ olarak değerlendirilen FAZ çapı, 4. ayda lazer grubunda $678 \pm 221 \mu$, bevacizumab grubunda $678 \pm 231 \mu$ olarak ölçülmüş ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Kook D. ve arkadaşlarının yaptığı, kronik, difüz DMÖ olan 126 hastanın dahil edildiği çalışmada İVB'nin etkisi değerlendirilmiştir. Hastalar 1 yıl takip edilmiş ve bu sürede hastaların %48'ine en az 3 doz İVB enjeksiyonu yapılmış ve takip sonunda FAZ'da istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadığı, FAZ çapı ile görme keskinliği, görme

keskinliği değişimi, SMK ve SMK değişimi arasında ilişki olmadığı görülmüştür (164). Bizim alışmamızda da tedavi öncesi $0,83\pm 0,35$ mm olan ortalama FAZ apı, 6 ay sonunda $0,82\pm 0,30$ mm olarak ölçülmüş ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Yine FAZ apı ile görme keskinliği, görme keskinliği değişimi, SMK, SMK değişimi arasında ilişki görülmemiştir.

Hastalar MÖ tipine göre gruplara ayrıldığında, difüz+SRS'sı olan hastaların takip sonundaki görme keskinliği, KMÖ+SRS'sı olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazlaydı. Diğer MÖ tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Roh MI ve arkadaşlarının yaptığı 56 gözün dahil edildiği çalışmada DMÖ'nin OKT bulgularına göre İVB enjeksiyonu sonrasında görme keskinliği değerlendirilmiştir. Difüz ve KMÖ olarak iki gruba ayrılan hastalardan KMÖ olan grupta İVB enjeksiyonu sonrasında görme keskinliği ve SMK'nda diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha belirgin düzelme sağlandığı görülmüştür (165). Bizim alışmamızda difüz ve KMÖ olan gruplar arasında görme keskinliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamazken, difüz+SRS ve KMÖ+SRS grupları arasında difüz+SRS grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Bu veri SRS varlığında difüz MÖ'nin daha iyi prognoza sahip olduğunu göstermekle birlikte bu konuda katılımcı sayısı daha fazla ve daha uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

DMÖ sistemik faktörlerle de ilişkilidir. Uçgun N.İ. ve arkadaşlarının yaptığı 27 DMÖ olan ve 27 DMÖ olmayan toplam 54 diyabetik hastanın dahil edildiği çalışmada serum lipid düzeyleri ile DMÖ arasındaki ilişki araştırılmış. İki grup arasında HbA1c, LDL ve kolesterol düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu, trigliserid, HDL, VLDL, hemogloblin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür (166). Do DV. ve arkadaşlarının yaptığı 92 perzistan KAMÖ olan ve 32 KAMÖ tedavi ile düzelen hastanın dahil edildiği retrospektif çalışmada perzistan KAMÖ olan hastaların HbA1c düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bilateral KAMÖ olan hastaların HbA1c değerlerinin, unilateral KAMÖ olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir (167). Özer P.A. ve arkadaşlarının yaptığı kronik DMÖ olan 20 hasta ve DR bulgusu olmayan 20 diyabetik hastanın katıldığı çalışmada DMÖ şiddeti ile serum lipid profili (total kolesterol, LDL, HDL) ve HbA1c ilişkisi incelenmiş,

aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Çalışmada diyabet süresi ile DMÖ şiddetinin ilişkili olduğu görülmüştür (168). Çalışmamızda hastaların tedavi öncesi HbA1c değerleri ile 6. aydaki SMK arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü ilişki saptandı. Bu veri metabolik kontrolün tedavi başarısını etkilediğini göstermektedir. Çalışmamızda hastaların total kolesterol değerleri ile tedavi öncesi SMK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü ilişki olduğu görülmüştür ($p=0,03$). Hastalarımızın diyabet regülasyonlarının iyi olmadığını göz önünde bulundurduğumuzda, metabolik kontrolü iyi olmayan hastalarda total kolesterol düzeyinin SMK'nı yansıtmayacağını düşünebiliriz.

Çalışmamızda subfoveal lipidi olan hastalar ile lipidi olmayan hastalar arasında total kolesterol düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0,034$). Lipid mevcudiyeti ile HbA1c, glukoz, görme düzeyleri, SMK'ları, FAZ çapları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamamıştır. Total kolesterol düzeyi tek başına SMK'nı yansıtmasa da hastalarda subfoveal lipid varlığı konusunda fikir verebilir.

İVB enjeksiyonu sonrası endoftalmi gelişimi 1:1000 olarak bildirilmiştir (169). Alkuraya H.S. ve arkadaşlarının sunduğu 51 yaşındaki bir olguda İVB enjeksiyonu sonrası staphylococcus lugdunesis endoftalmisi geliştiği görülmüştür (170). Bizim çalışmamızda hiçbir hastada İVB enjeksiyonuna bağlı komplikasyon görülmemiştir.

Çalışmamızda İVB sonrası fokal lazer fotokoagülasyon uygulanan hastalar ile sadece İVB uygulanan hastalar arasında 6. ay görme keskinliği, SMK ve FAZ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır. Soheilian M. ve arkadaşlarının yaptığı, DMÖ olan 129 hastanın 150 gözünün dahil edildiği çalışmada İVB, İVB ve İVTA, lazer fotokoagülasyonu tedavilerinin etkinlikleri kıyaslanmıştır. Tüm gruplarda 6. ve 24. hafta ortalama görme keskinliklerinde istatistiksel olarak artış saptanmış. 24. haftada İVB uygulanan grubun görme keskinliği lazer fotokoagülasyon uygulanan gruba göre daha yüksek olsa da aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır (171).

Çalışmamızda hiçbir hastada tedavi öncesi değerlere göre GİB yükselmesi saptanamamıştır. Good TJ ve arkadaşlarının yaptığı, yaşa bağlı makula dejenerasyonu nedeniyle anti-VEGF tedavisi almış 215 gözün retrospektif olarak incelendiği

çalışmada anti-VEGF enjeksiyonu ile GİB ilişkisi değerlendirilmiştir. Bevacizumab enjeksiyonu yapılan hastaların %9,9'unda uzun süreli GİB yükselmesi tespit edilirken, ranibizumab enjeksiyonu yapılan hastaların %3,1'inde uzun süreli GİB yükselmesi tespit edilmiş ve intravitreal anti-VEGF tedavisi sonrası önemli oranda GİB yükselmesi görüldüğü belirtilmiştir (172).

Çalışmamızda hastaların subretinal sıvı mevcudiyeti değerlendirilmiş olup 6 aylık takip sonunda 9 hastanın 4'ünde subretinal sıvının kaybolduğu görülmüştür. Subretinal sıvı mevcudiyeti ile tedavi öncesi ve 6. ay görme keskinliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda 2 hastada SMK 250 μ altına düştüğünden dolayı 5. ay İVB enjeksiyonları yapılmamış olup bu hastaların ikisinde de 6. ayda belirgin MÖ geliştiği görülmüştür (660 μ ve 840 μ). Bu durum DMÖ'li hastalarda İVB tedavisinin ne zaman kesilmesi gerektiğinin belirsiz olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda gerektiğinde İVB enjeksiyonu yapılacak olan hastaların sadece ikisine 3 doz altında İVB enjeksiyonu, diğer hastaların hepsine 3 veya daha fazla doz İVB enjeksiyonu yapılmıştır. İki grupta görme keskinliği, SMK, FAZ çapı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Bu durum, DMÖ olan hastaların büyük çoğunluğunda en az 3 doz İVB enjeksiyonu ihtiyacı olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak İVB, DMÖ tedavisinde etkili ve güvenli bir yöntemdir. İVB enjeksiyonu ile görme keskinliğinde artış ve SMK'nda azalma saptanmaktadır. Hastaların çoğunda DMÖ tedavisi için en az 3 doz İVB enjeksiyonu gerekmektedir. Çalışmamızda İVB enjeksiyonunun FAZ çapı ve GİB üzerinde etkisi olmadığı görülmüştür. Kesin sonuçlara ulaşabilmek için daha geniş ve uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. İVB enjeksiyonu ile DMÖ olan hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde henüz birinci haftada artış olmakta, takiplerde yapılacak ek İVB enjeksiyonları ile görme keskinliği artışı 6 aya kadar devam etmektedir.
2. İVB enjeksiyonu ile DMÖ olan hastaların SMK'larında henüz birinci haftada azalma olmakta, takiplerde yapılacak ek İVB enjeksiyonları ile SMK azalması 6 aya kadar devam etmektedir.
3. Ortalama $4,6 \pm 1,5$ doz İVB enjeksiyonu ile yapılan 6 aylık takip sonunda FAZ çapı ve GİB'nda istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadığı görülmüştür.
4. DMÖ olan hastaların çoğunda görme artışı ve SMK azalmasını 6 ay boyunca sürdürebilmek için en az 3 doz İVB enjeksiyonu gerekmektedir.
5. Total kolesterol düzeyi ile lipid mevcudiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü ilişki mevcuttur.
6. İVB enjeksiyonları sonrasında hastalarda SRS mevcudiyetinin azaldığı görülmüş olup, difüz+SRS tipi MÖ olan hastaların, KMÖ+SRS tipi MÖ olan hastalara göre prognozlarının daha iyi olduğu saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Harris MI. Diabetes in America: epidemiology and scope of the problem. *Diabetes Care* 1998;21:SC11–C14.
2. Hardy RA, Crawford JB. Retina. In: Vaughn D, Asbury T, Riordan-Eva P, eds. *General Ophthalmology*. 15th ed. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1999:178–199.
3. Bringmann A, Reichenbach A, Wiedemann P. Pathomechanism of cystoid macular edema. *Ophthalmic Res*. 2004; 36:241--9
4. Ishida S, Usui T, Yamashiro K, et al. VEGF164 is proinflammatory in the diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:2155–2162.
5. Frank RN, Amin RH, Elliott D, et al. Basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor are present in epiretinal and choroidal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol* 1996;122:393–403.
6. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994;331:1480–1487.
7. Olsson AK, Dimberg A, Kreuger J et al. VEGF receptor signalling—in control of vascular function. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006;7(5):359--71
8. Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2005;36(4):336--9
9. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP et al. (2004) Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 3:391–400
10. Arevalo JF, Fromow-Guerra J, Quiroz-Mercado H, et al. Primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6-month follow-up. *Ophthalmology*. 2007;114(4):743--50
11. Dennis S. C. Lam, Timothy Y. Y. Lai, Vincent Y. W. Lee, et al. Efficacy of 1,25 mg vs. 2,5 mg intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Retina* 2009;29:292-299.

12. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy and nephropathy in a population based cohort. *Neurology* 1992;817-824.
13. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XIV. Ten years incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994;12:1217-1228.
14. Mayes PA. Glukoneogenez ve kan glukozunun kontrolü. Harper'ın biyokimyası. Murray RK, Mayes PA, Granner DK, et al. Barış/Appleton,Lange. 1993:225-236.
15. Barnett AH. Origin of the microangiopathic changes in diabetes. *Eye* 1993;223-227.
16. Kador PF, Akagi Y, Terabayashi H et al. Prevention of pericyte ghost formation in retinal capillaries of galactose-fed dogs by aldose reductase inhibitors. *Arch Ophthalmol* 1988;106:1099-1102.
17. Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, et al. Elevated vascular permeability factor vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eye with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1994;80:241-245.
18. Bayraktar MZ, Ergin MM, Or M, Subaşı M, Menteş J, Ozkan SS, Muftuoğlu G, Akar S. Diyabetik Makulopati ve Tedavisi. Diyabetik retinopati. Ozkan Ş, Akar S. İstanbul. Dilek Ofset. 2000:23-36.
19. Peter J, Folberg R, Hin A, et al. Upregulated expression of vascular endothelial growth factor in proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1996;80:241-245.
20. Early Treatment Diabetic Retinopathy Research Group. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. *Ophthalmol* 1991;98:823-833.
21. Aiello LM: Diagnosis, management and treatment of nonproliferative diabetic Practice of Ophthalmology, WB. Saunders Company 1994:747-760
22. Guillermo A-U, Ariadna S-L. Diyabetik Retinopati. Agarwal S, Agarwal Athiya, Apple D J, Buratto L, Alio J L, Pandey S K, Agarwal Amar. Textbook of Ophthalmology. Volume 4. Retina and Vitreous, Systemic Diseases, Miscellaneous. New Delhi 2002:2560-2580.

23. McDonnell JM. Ocular embryology and anatomy. In Ryan SJ, Retina, The CV Mosby Company, St Louis, Baltimore, Toronto 1989;1:13-16.
24. Cunha-Vaz JG. Studies on the permeability of the blood-retinal barrier: II. Breakdown of the blood-retinal barrier by injury. *Br J Ophthalmol* 1966;50:454.
25. Witmer AN, Vrensen GF, VanNoorden CJ, Schlingemann RO. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Retin Eye Res.* 2003;22(1):1--29
26. Aiello LP, Davis MD, Girach A, et al. Effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* 2006;113(12):2221--30
27. Barile GR, Pachydaki SI, Tari SR, et al. The RAGE axis in early diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005; 46(8):2916--24
28. Do Carmo A, Ramos P, Reis A, et al. Breakdown of the inner and outer blood retinal barrier in streptozotocin induced diabetes. *Exp Eye Res.* 1998;67(5):569--75
29. Nishikiori N, Osanai M, Chiba H, et al. Glial cell-derived cytokines attenuate the breakdown of vascular integrity in diabetic retinopathy. *Diabetes.* 2007;56(5):1333--40
30. Cunha-Vaz JG, Shakib M, Ashton N. Studies on the permeability of the blood--retinal barrier. I. On the existence, development and site of blood-retinal barrier. *Br J Ophthalmol.* 1966;50:441--53
31. Tso MO, Cunha-Vaz JG, Shih CY, et al. Clinicopathologic study of blood--retinal barrier in experimental diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol.* 1980;98(11):2032--40
32. Wong HC, Boulton M, McLeod D, et al. Retinal pigment epithelial cells in culture produce retinal vascular mitogens. *Arch Ophthalmol.* 1988;106(10):1439--43
33. Vinore SA, Derevjanik NL, Ozaki H, et al. Cellular mechanisms of blood--retinal barrier dysfunction in macular edema. *Doc Ophthalmol.* 1999;97(3--4):217—28

34. Gardner TW, Lieth E, Khin SA, et al. Astrocytes increase barrier properties and ZO-1 expression in retinal vascular endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:24237.
35. Jampol LM. Macular edema. In Ryan SJ, Retina, The CV Mosby Company, St Louis, Baltimore, Toronto 1989;2:81-88.
36. Gass JDM, Norton EWD. Cystoid macular edema and papil-edema following cataract extraction: a fluorescein funduscopy and angiographic study. *Arch Ophthalmol* 1966;76:646-661.
37. Stone J, Dreher Z. Relationship between astrocytes, ganglion cells and vasculature of the retina. *J Compar Neurol.* 1987;255:35--49
38. Lieth E, Gardner TW, Barber AJ, et al. Retinal neurodegeneration: early pathology in diabetes. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2000;28:1--2
39. Barber AJ. A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2003;27(2):283--90
40. Hammes HP, Lin J, Renner O, et al. Pericytes and the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes.* 2002; 51(10):3107--12
41. Dosso AA, Leuenberger PM, Rungger-Brandle E. Remodeling of retinal capillaries in the diabetic hypertensive rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40(10):2405--10
42. Li W, Yanoff M, Liu X, et al. Retinal capillary pericyte apoptosis in early human diabetic retinopathy. *Chin Med J (Engl).* 1997;110(9):659--63
43. Joussen AM, Poulaki V, Le ML, et al. A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Faseb J.* 2004;18(12):1450--2
44. Kaji Y, Usui T, Ishida S, et al. Inhibition of diabetic leukostasis and blood--retinal barrier breakdown with a soluble form of a receptor for advanced glycation end products. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(2):858--65
45. Joussen AM, Murata T, Tsujikawa A, et al. Leukocytemediated endothelial cell injury and death in the diabetic retina. *Am J Pathol.* 2001;158:147--52
46. Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, et al. Prevention of leukostasis and vascular leakage in streptozotocin-induced diabetic retinopathy via

- intercellular adhesion molecule-1 inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96:10836--41
47. Lu M, Kuroki M, Amano S, et al. Advanced glycation end products increase retinal vascular endothelial growth factor expression. *J Clin Invest*. 1998;101:1219--24
 48. Sebag J. Anatomy and pathology of the vitreo-retinal interface. *Eye*. 1992;6(Pt 6):541--52
 49. Mitic LL, Anderson JM. Molecular architecture of tight junctions. *Annu Rev Physiol*. 1998;60:121--42
 50. Antonetti D, Lieth E, Barber A, et al. Molecular mechanisms of vascular permeability in diabetic retinopathy. *Sem Ophthalmol*. 1999;14(4):240--8
 51. Antonetti DA, Barber AJ, Hollinger LA, et al. Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occludin and zonula occluden 1. *J Biol Chem*. 1999;274(33):23463--7
 52. Tsukita S, Furuse M. Occludin and claudins in tight junctions strands: leading or supporting players? *Trends Cell Biol*. 1999;9:268--73
 53. Hou J, Gomes AS, Paul DL, et al. Study of claudin function by RNA interference. *J Biol Chem*. 2006; 281:36117--23
 54. Schmetterer L, Findl O, Fasching P, et al. Nitric oxide and ocular blood flow in patients with IDDM. *Diabetes*. 1997; 46(4):653--8
 55. Aiello LP, Bursell S-E, Clermont A, et al. Vascular endothelial growth factor—induced retinal permeability is mediated by protein kinase C in vivo and suppressed by an orally effective beta isoform selective inhibitor. *Diabetes*. 1997;46(9):1473--80
 56. Sone H, Kawakami Y, Okuda Y, et al. Ocular vascular endothelial growth factor levels in diabetic rats are elevated before observable retinal proliferative changes. *Diabetologia*. 1997;40:726--30
 57. Famiglietti EV, Stopa EG, McGookin ED, et al. Immunocytochemical localization of vascular endothelial growth factor in neurons and glial cells of human retina. *Brain Res*. 2003;969(1--2):195--204

58. Hammes HP, Lin J, Bretzel RG, et al. Upregulation of the vascular endothelial growth factor receptor system in experimental background diabetic retinopathy of the rat. *Diabetes*. 1998;47:401--6
59. Shima DT, Adamis AP, Ferrara N, et al. Hypoxic induction of endothelial cell growth factors in retinal cells: identification and characterization of vascular endothelial growth factor (VEGF) as the mitogen. *Mol Med*. 1995;1(2):182--93
60. Miller EC, Capps BE, Sanghani RR, et al. Regulation of igf-I signaling in retinal endothelial cells by hyperglycemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(8):3878--87
61. Pfeiffer A, Spranger J, Meyer-Schwickerath R, et al. Growth factor alterations in advanced diabetic retinopathy: a possible role of blood retina barrier breakdown. *Diabetes*. 1997;46(Suppl 2):S26--30
62. Cohen T, Nahari D, Cerem LW, et al. Interleukin 6 induces the expression of vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem*. 1996;271(2):736--41
63. Funatsu H, Yamashita H, Noma H, et al. Increased levels of vascular endothelial growth factor and interleukin- 6 in the aqueous humor of diabetics with macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2002;133(1):70--7
64. Joussen AM, Poulaki V, Qin W, et al. Retinal vascular endothelial growth factor induces intercellular adhesion molecule-1 and endothelial nitric oxide synthase expression and initiates early diabetic retinal leukocyte adhesion in vivo. *Am J Pathol*. 2002;160(2):501--9
65. Rosson D, O'Brien TG, Kampherstein JA, et al. Protein kinase C-alpha activity modulates transepithelial permeability and cell junctions in the LLC-PK1 epithelial cell line. *J Biol Chem*. 1997;272(23):14950--3
66. Shiba T, Inoguchi T, Sportsman JR, et al. Correlation of diacylglycerol and protein kinase C activity in rat retina to retinal circulation. *Am J Physiol*. 1993;265:E783--93
67. Ishii H, Jirousek MR, Koya D, et al. Amelioration of vascular dysfunction in diabetic rats by an oral PKC beta inhibitor. *Science*. 1996;272:728--31

68. Chakrabarti S, Sima AAF. Endothelin 1 and endothelin 3 like immunoreactivity in the eyes of diabetic and non-diabetic BB/W rats. *Diabetes Res Clin Pract.* 1997;37:109--20
69. Levin ER. Endothelins. *New Engl J Med.* 1995;333:356--63
70. Takagi C, Bursell S-E, Lin Y-W, et al. Regulation of retinal hemodynamics in diabetic rats by increased expression and action of endothelin-1. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996;37:2504--18
71. Kawamura H, Oku H, Li Q, et al. Endothelin-induced changes in the physiology of retinal pericytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43(3):882--8
72. Gill DS, Barradas MA, Fonseca VA, et al. Plasma histamine concentrations are elevated in patients with diabetes mellitus and peripheral vascular disease. *Metabolism.* 1989;38:243--7
73. Gardner T. Histamine, ZO-1 and increased blood retinal permeability in diabetic retinopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1995;93:583--621
74. Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, et al. Angiotensin II and vascular endothelial growth factor in the vitreous fluid of patients with diabetic macular edema and other retinal disorders. *Am J Ophthalmol.* 2002;133(4):537--43
75. Berka JL, Stubbs AJ, Wang DZ, et al. Renin-containing Muller cells of the retina display endocrine features. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995;36(7):1450--8
76. Anderson S, Jung FF, Ingelfinger JR. Renal renin-angiotensin system in diabetes: functional, immunohistochemical and molecular biological correlations. *Am J Physiol.* 1993;265:F477--86
77. Chua CC, Hamdy RC, Chua BH. Upregulation of vascular endothelial growth factor by angiotensin II in rat heart endothelial cells. *Biochem Biophys Acta.* 1998;1401:187--94
78. Williams B, Baker AQ, Gallacher B, et al. Angiotensin II increases vascular permeability factor gene expression by human vascular smooth muscle cells. *Hypertension.* 1995;25:913--7

79. Gilbert RE, Kelly DJ, Cox AJ, et al. Angiotensin converting enzyme inhibition reduces retinal overexpression of vascular endothelial growth factor and hypermeability in experimental diabetes. *Diabetologia*. 2000;43:1360--7
80. Chakrabarti S, Cukiernik M, Hileeto D, et al. Role of vasoactive factors in the pathogenesis of early changes in diabetic retinopathy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2000;16:393--407
81. Jin M, Kashiwagi K, Iizuka Y, et al. Matrix metalloproteinases in human diabetic and nondiabetic vitreous. *Retina*. 2001;21(1):28--31
82. De La Paz MA, Itoh Y, Toth CA, et al. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in human vitreous. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39:1256--60
83. Das A, McGuire PG, Eriqat C, et al. Human diabetic neovascular membranes contain high levels of urokinase and metalloproteinase enzymes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40:809--13
84. Spranger J, Osterhoff M, Reimann M, et al. Loss of the antiangiogenic pigment epithelium-derived factor in patients with angiogenic eye disease. *Diabetes*. 2001;50(12):2641--5
85. Funatsu H, Yamashita H, Nakamura S, et al. Vitreous levels of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2006;113(2):294--301
86. Yamagishi S, Nakamura K, Takenaka K, et al. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) promotes growth of pericytes through autocrine production of platelet-derived growth factor-B. *Microvasc Res*. 2005;69(3):128--34
87. Lindahl P, Johansson BR, Leveen P, et al. Pericyte loss and microaneurysm formation in PDGF-B-deficient mice. *Science*. 1997;277(5323):242--5
88. Montesano R, Vassalli JD, Baird A, et al. Basic fibroblast growth factor induces angiogenesis in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1986;83(19):7297--301
89. McNeil PL, Muthukrishnan L, Warder E, et al. Growth factors are released by mechanically wounded endothelial cells. *J Cell Biol*. 1989;109(2):811--22

90. Harada T, Harada C, Kohsaka S, et al. Microglia-Muller glia cell interactions control neurotrophic factor production during light-induced retinal degeneration. *J Neurosci.* 2002;22(21):9228--36
91. Harbour JW, Smiddy WE, Flynn HWJ, et al. Vitrectomy for diabetic macular edema associated with a thickened and taut posterior hyaloid membrane. *Am J Ophthalmol.* 1996;121:405--13
92. Nasrallah FP, Alex JE, Francis Van Coppenolle F, et al. The role of the vitreous in diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 1988;95:1335--9
93. Hikichi T, Fujio N, Akiba J, et al. Association between the short-term natural history of diabetic macular edema and the vitreomacular relationship in type II diabetes mellitus. *Ophthalmology.* 1997;104(3):473--8
94. Kakehashi A, Schepens CL, Trempe CL. Vitreomacular observations: I. Vitreomacular adhesion and hole in the premacular hyaloid. *Ophthalmology.* 1994;101(9):1515--1521
95. Jalkh AE, Takahashi M, Topilow HW, et al. Prognostic value of vitreous findings in diabetic retinopathy. *Archives of Ophthalmology.* 1982;100:432--4
96. Lopes de Faria JM, Jalkh AE, Trempe CL, et al. Diabetic macular edema: risk factors and concomitants. *Acta Ophthalmol Scand.* 1999;77(2):170--5
97. Sebag J. Aging of the vitreous. *Eye;* 254--62
98. Jumper JM, Embabi SN, Toth CA, et al. Electron immunocytochemical analysis of posterior hyaloid associated with diabetic macular edema. *Retina.* 2000;20(1):63--8
99. Fong DS, Ferris FL, Davis MD. ETDRS Report no 24. Causes of severe visual loss in the early treatment diabetic retinopathy study. *Am J Ophthalmol* 1999;127:137-161.
100. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XV. The long term incidence of macular edema. *Ophthalmology.* 1995;102:7--16
101. Aiello LM, Covallareno JD, Aiello LP. Diabetic Retinopathy. *Retina. Vitreous. Macula.* WB Saunders Co. Toronto, 1999:316-344.

102. Aroca PR, Salvat M, Fernandez J, et al. Risk factors for diffuse and focal macular edema. *J Diabetes Complications*. 2004;18(4):211--5
103. Bresnik GH. Diabetic retinopathy. in Peyman GA, Goldberg MF (eds): *Principles and Practice of Ophthalmology*. Philadelphia, WB Saunders; 1980. p. 1237--41
104. Bresnick GH. Background diabetic retinopathy. *Retina*. The CV Mosby Company, St Louis, Baltimore, Toronto. 1994:1277-1318.
105. ETDRS Research Group: Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema: relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS Report no. 19. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1144.
106. Ferris FL, Podgor MJ, Davis MD. Macular edema in diabetic retinopathy study patients. *Diabetic Retinopathy Study Report Number 12*. *Ophthalmology*. 1987;94(7):754--760
107. Gaudric A, Massin-Korobelnik P. Diabetic maculopathy: classification, epidemiology, spontaneous outcome, treatment. *Diabetes Metab* 1993;19:422-429.
108. Group TDCaCTR. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Control and Complications Trial Research Group*. *Ophthalmology*. 1995;102(4):647--61
109. Meunier I, Soubrane G, Coscas G. [Laser photocoagulation treatment of diabetic maculopathy]. *Bull Soc Belge Ophthalmol*. 1995;256:81--4
110. Klein R, Klein BEK, Moss SE. The epidemiology of ocular problems in diabetes mellitus. in SS F (ed): *Ocular problems in diabetes mellitus*. Boston, Blackwell Scientific Publications, 1991, p. 1--51
111. Miljanovic B, Glynn RJ, Nathan DM, et al. A prospective study of serum lipids and risk of diabetic macular edema in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2004;53(11):2883--92
112. Klein R, Klein BE. Relation of glycemic control to diabetic complications and health outcomes. *Diabetes Care*. 1998; 21(Suppl 3):C39--43

113. UK Prospective Diabetes Study Group. Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:1631--40
114. Kang SW, Park CY, Ham DI. The correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema. *American Journal of Ophthalmology*. 2004;137(2):313--22
115. Kohner EM, Dollery CT, Paterson JW, et al. Arterial fluorescein studies in diabetic retinopathy. *Diabetes* 1967;16:1– 10.
116. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, et al. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol*. 1995;113(3):325--32
117. Soliman W, Sander B, Jørgensen TM. Enhanced optical coherence patterns of diabetic macular oedema and their correlation with the pathophysiology. *Acta Ophthalmol Scand* 2007; 85:613–617.
118. Özdek SC, Erdiñç MA, Gürelik G, et al. Optical coherence tomographic assessment of diabetic macular edema: Comparison with fluorescein angiographic and clinical findings. *Ophthalmologica* 2005; 219:86–92.
119. Barthelmes D, Sutter FK, Gillies MC. Differential optical densities of intraretinal spaces. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49:3529–3534.
120. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991;254(5035):1178--81
121. Izatt JA, Hee MR, Swanson EA, et al. Micrometer-scale resolution imaging of the eye in vivo with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1994 ;112: 1584-9.
122. Antcliff RJ, Stanford MR, Chauhan DS, et al. Comparison between optical coherence tomography and fundus fluorescein angiography for the detection of cystoid macular edema in patients with uveitis. *Ophthalmology* 2000; 107: 593-9.
123. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, et al. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1995 ; 113: 1019-29.

124. Hee MR, Puliafito CA, Duker JS, et al. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1998 ; 105: 360-70.
125. Browning, DJ., Zhang Z., Benfield, J.M. et al.: The effect of patient characteristics on response to focal laser treatment for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 1997. Mar. 104 (3): 466-72.
126. Bayraktar MZ: Diyabetik Makula Ödemi ve Tedavisi, Eldem B, Aslan BS, Aydın P, Kasım R, Or M, Akata F, Can İ, Fırat E, Barlas B,:Makula Hastalıkları, Ankara,Sahin Matbaa, 2001, 119-128
127. Karaçorlu S, Burumcek E, Karacorlu M, et al. Treatment of diabetic macular edema: a comparison between argon and dye lasers. *Ann Ophthalmol*. 1993;25(4):138--41
128. Takagi H., Otani A, Kiryu J. at el.: New surgical approach for removing massive foveal hard exudates in diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 1999. feb. 106 (2):249-56.
129. Chung May Yong: Surgical Treatment for severe Diabetic Macular Edema with Massive Hard Exudates Retina: 2000, Vol. 20, Number 2: 121-5.
130. Pandergast, S.D., Hassan, T.S., Williams, et al.: Vitrectomy for diffuse diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaloid. *AMJ. Ophth*. 2000. Aug.130 (12):175-86
131. Gandorfer, A, Messmer, E.M., Ulbig, et al.: Resolution of Diabetic Macular Edema After Surgical Removal of the Posterior Hyaloid and the Inner Limiting Membrane. *Retina*. 2000, vol. 20, Number 2: 126-133.
132. Machermer R, Sugita G, Tano Y. Treatment of intraocular proliferations with intravitreal steroids. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1979;77:171-180.
133. Schindler RH, Chandler DB, Thresher R, et al.: The clearance of intravitreal triamcinolone acetone. *Am J Ophthalmol*. 1982;93:415-417.
134. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, et al.: Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002;109:920-927.
135. Conway MD, Canakis C, Livir-Rallatos C, et al.: Intravitreal triamcinolone acetone for refractory chronic pseudophakic cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg*. 2003;29:27-33.

136. Antcliff RJ, Spalton DJ, Stanford MR, et al.: Intravitreal triamcinolone for uveitic cystoid macular edema: an optical coherence tomography study. *Ophthalmology* 2001;108:765-772.
137. Greenberg PB, Martidis A, Rogers AH, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for macular edema due to central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol.* 2002;86:247-248.
138. Hida T, Chandler D, Arena IE, et al. Experimental and clinical observations of the intraocular toxicity of commercial corticosteroid preparations. *Am J Ophtha/mol.* 1986;101:190-195.
139. Kivilcim M, Peyman GA, EI-Dessouky ES, et al.: Retinal toxicity of triamcinolone acetonide in silicone-filled eyes. *Ophthalmic Surg Lasers.* 2000;31:474-478.
140. Modarres M, Parvaresh MM, Peyman GA. Accidental subretinal injection of triamcinolone acetonide. *Ophthalmic Surg Lasers.* 1998;29:935-938.
141. Danis RP, Ciulla TA, Pratt LM, et al.: Intravitreal triamcinolone acetonide in exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2000;20:244-250.
142. Benhamou N, Massin P, Haouchine B, et al.: Intravitreal triamcinolone for refractory pseudophakic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2003;135:246-249.
143. Moshfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU, et al.: Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am J Ophthalmol.* Forthcoming
144. Saatçi AO: Diabetik Makulopatiye Medikal Tedavi, *Ret-Vit*:2004:12: özel sayı,267-270
145. Julio HA The steroid device: The Oculex study. *AAO Subspecialty, Day* Anaheim, California, 2003; 14- 15.
146. Cunningham ET Jr, Adamis AP, Altaweel M, et al. A phase II randomized double masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005; 112: 1747-57
147. 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
148. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes(UKPDS 34). *Lancet* 1998; 21: 23-31.
 149. American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21 :23-31.
 150. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. *Br Med J* 1998; 317: 703-713.
 151. Chatuverdi N, Sjdie AK, Stephenson JM, et al.: Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes: EUCLID study group. *Eurodiab. Controlled trial of lisinopril in insulin-dependent diabetes mellitus. Lancet* 1998; 351: 28-31.
 152. 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.
 153. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulindependent diabetes mellitus. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
 154. Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina*. 2006 Nov-Dec;26(9):999-1005.
 155. Arevalo JF, Sanchez JG, Guerra JF, et al. Comparison of two doses of primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diffuse diabetic macular edema: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES) at 12-month follow-up. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009 Jun;247(6):735-43.
 156. Kreutzer TC, Al Saeidi R, Kook D, et al. Comparison of Intravitreal Bevacizumab versus Triamcinolone for the Treatment of Diffuse Diabetic Macular Edema. *Ophthalmologica*. 2010;224(4):258-64.

157. Shimura M, Nakazawa T, Yasuda K, et al. Comparative Therapy Evaluation of Intravitreal Bevacizumab and Triamcinolone Acetonide on Persistent Diffuse Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol*. 2008 May;145(5):854-61.
158. Kumar A, Sinha S (2007) Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of diffuse diabetic macular edema in an Indian population. *Indian J Ophthalmol* 55:451–455
159. Goel N, Kumar V, Ghosh B. Ischemic maculopathy following intravitreal bevacizumab for refractory diabetic macular edema. *Int Ophthalmol*. 2010 Sep 18.
160. Chen E, Hsu J, Park CH. Acute visual acuity loss following intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2009 Jan-Feb;40(1):68-70.
161. Filho MB, Costa RA, Daniela C, et al. Intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema associated with severe capillary loss: one-year results of a pilot study. *Am J Ophthalmol*. 2009 Jun;147(6):1022-30, 1030.e1-5.
162. Neubauer AS, Kook D, Haritoglou C, et al. Bevacizumab and retinal ischemia. *Ophthalmology* 2007;114:2096.
163. Michaelides M, Bell SF, Hamilton R, et al. Macular perfusion determined by fundus fluorescein angiography at the 4-month time point in a prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (Bolt Study): Report 1. *Retina*. 2010 May;30(5):781-6.
164. Kook D, Wolf A, Kreutzer T, et al. Long-term effect of intravitreal bevacizumab (avastin) in patients with chronic diffuse diabetic macular edema. *Retina*. 2008 Oct;28(8):1053-60.
165. Roh MI, Kim JH, Kwon OW. Features of optical coherence tomography are predictive of visual outcomes after intravitreal bevacizumab injection for diabetic macular edema. *Ophthalmologica*. 2010;224(6):374-80.
166. Uçgun NI, Yıldırım Z, Kılıç N, et al. The importance of serum lipids in exudative diabetic macular edema in type 2 diabetic patients. *Ann N Y Acad Sci*. 2007 Apr;1100:213-7.

167. Do DV, Shah SM, Sung JU, et al. Persistent diabetic macular edema is associated with elevated hemoglobin A1c. *Am J Ophthalmol*. 2005 Apr;139(4):620-3.
168. Ozer PA, Unlu N, Demir MN, et al. Serum lipid profile in diabetic macular edema. *J Diabetes Complications*. 2009 Jul-Aug;23(4):244-8.
169. Jonas JB, Spandau UH, Rensch F (2007) Infectious and noninfectious endophthalmitis after intravitreal bevacizumab. *J Ocul Pharmacol Ther* 23:240–242
170. Alkuraya HS, Al-Kharashi AS, Alharthi E, et al. Acute endophthalmitis caused by *Staphylococcus lugdunensis* after intravitreal bevacizumab (Avastin) injection. *Int Ophthalmol*. 2009 Oct;29(5):411-3.
171. Soheilian M, Ramezani A et al. Randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2009 Jun;116(6):1142-50.
172. Good TJ, Kimura AE et al. Sustained elevation of intraocular pressure after intravitreal injections of anti-VEGF agents. *Br J Ophthalmol*. 2010 Aug 11.