

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**VİTREKTOMİZE GÖZLERDE MAKÜLA ÖDEMİNİN
TEDAVİSİNDE İNTRAVİTREAL DEKSAMETAZON İMPLANT İLE
TRİAMSİNOLON ASETONİD KULLANIMININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr.Özgür KARA

Göz Hastalıkları Uzmanlık Tezi

2014

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**VİTREKTOMİZE GÖZLERDE MAKÜLA ÖDEMİNİN
TEDAVİSİNDE İNTRAVİTREAL DEKSAMETAZON İMPLANT İLE
TRİAMSİNOLON ASETONİD KULLANIMININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr.Özgür KARA

Göz Hastalıkları Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı

Doç. Dr. V. Levent KARABAŞ

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Nurşen YÜKSEL

Etik Kurul: Tarih 30/09/2014

KOÜ KAEK 2014/233

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince deneyimleri ile bizlere her zaman yol gösteren ve destek olan değerli hocamız Prof.Dr. Yusuf ÇAĞLAR'a, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocam Prof. Dr. Nurşen YÜKSEL'e, işine verdiği önem ve titizlikle iyi hekim olma yolunda bize örnek olan değerli hocam Prof.Dr. Özgül ALTINTAŞ'a, göz cerrahisi pratiğini kazanmamda büyük katkıları olan ve tez aşamasında benden yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. V. Levent KARABAŞ'a, göz cerrahisine başlarken sabırla ve yardımlarını esirgemediğim yanımda olan değerli hocam Doç.Dr. Berna ÖZKAN'a, bize hem hocalık hem arkadaşlık yapan ve her konuda desteğini esirgemeyen değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Dilara PİRHAN'a,

Başta eşkıdemim kıymetli dostum Dr. Süleyman KARAMAN olmak üzere birlikte çalışmaktan keyif aldığım bütün asistan doktor arkadaşlarıma, tüm göz hastalıkları hemşire, personel ve sekreterlerine,

Bugünlere gelmemi sağlayan, varlıklarıyla her zaman gurur duyduğum ve desteklerini hep hissettiğim sevgili annem, babam ve kardeşime,

Her zaman, her koşulda desteğini esirgemeyen, beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan ve sevgisini bana hep hissettiren değerli eşim Hülya KARA'ya,

Varlıklarıyla bana en büyük mutluluğu ve zenginliği veren kızlarım Rüya ve Melisa'ya

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Özgür KARA

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK SAYFASI	2
ÖNSÖZ.....	3
İÇİNDEKİLER	4
SİMGE VE KISALTMALAR	5
TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ	6
1. GİRİŞ VE AMAÇ	7
2. GENEL BİLGİLER	8
3. MATERYAL-METOD	45
4. BULGULAR	48
5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇLAR	73
7. ÖZET.....	74
8.KAYNAKLAR	75

SİMGE VE KISALTMALAR

- KMÖ:** Kistoid maküler ödem
DEX: Deksametazon implant
IVTA: İntravitreal triamsinolon asetonid
RPE: Retina pigment epiteli
cGMP: Siklik guanozin monofosfat
TGF: Transforming growth faktör
FGF: Fibroblast grwth faktör
TNF: Tümör nekrozis faktör
VEGF: Vasküler endotelyal growth faktör
PG: Prostaglandin
IL: İnterlökin
FFA: Fundus floresein anjiyografisi
OCT: Optik kohorens tomografi
RTA: Retina kalınlık analizatörü
SLO: Tarayıcı lazer oftalmoskopi
ERG: Elektroretinografi
NSAİİ: Non steroid anti-inflamatuar ilaçlar
DCCT: Diabetes Control and Complications Trial
HbA1c: Hemoglobin A1c
DRP: Diyabetik retinopati
UKPDS: United Kingdom prospective diabetes study group
ETDRS: Early treatment diabetic retinopathy study
FAZ: Foveal avasküler zon
PKC: Protein kinaz c
RBX: Ruboksitaurin
YBMD: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu
SRVT: Santral retinal ven tıkanıklığı
RVDT: Retinal ven dal tıkanıklığı
PDR: Proliferatif diyabetik retinopati
DMÖ: Diyabetik maküla ödemi
GİB: Göz içi basıncı

TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Tablo 1: Demografik veriler

Tablo 2: PPV endikasyonları ve cerrahi bilgiler

Tablo 3: Enjeksiyon öncesi IVTA ve DEX gruplarının değerlendirme parametreleri açısından karşılaştırılması

Tablo 4: IVTA grubunda enjeksiyon öncesi ve sonrasında görme keskinliği değerleri

Tablo 5: DEX grubunda enjeksiyon öncesi ve sonrasında görme keskinliği değerleri

Tablo 6: IVTA grubunda enjeksiyon öncesi ve sonrasında merkezi maküla kalınlığı değerleri

Tablo 7: DEX grubunda enjeksiyon öncesi ve sonrasında merkezi maküla kalınlığı değerleri

Tablo 8: IVTA grubunda enjeksiyon öncesi ve sonrasında göz içi basıncı değerleri

Tablo 9: DEX grubunda enjeksiyon öncesi ve sonrasında göz içi basıncı değerleri

Tablo 10: IVTA ve DEX gruplarının enjeksiyon sonrasında görme keskinliğinde elde edilen farklar açısından karşılaştırılması

Tablo 11: IVTA ve DEX gruplarının enjeksiyon sonrasında merkezi maküla kalınlığında elde edilen farklar açısından karşılaştırılması

Tablo 12: IVTA ve DEX gruplarının enjeksiyon sonrasında göz içi basıncında elde edilen farklar açısından karşılaştırılması

Tablo 13: IVTA ve DEX gruplarının enjeksiyon sayıları ve ortalamaları

Tablo 14: IVTA ve DEX gruplarında yapılan enjeksiyonların etki süreleri

Tablo 15: IVTA ve DEX gruplarında ILM soyulması ve diyabet varlığı ile enjeksiyon etkinlik ve enjeksiyon sayısı arasındaki değişimler

Grafik 1: IVTA ve DEX gruplarında görme keskinliğindeki değişimler

Grafik 2: IVTA ve DEX gruplarında merkezi maküla kalınlığındaki değişimler

Grafik 3: IVTA ve DEX gruplarında göz içi basınç değişimleri

Şekil 1: Retinanın histolojik kesiti

Şekil 2: Maküler anatomi

Şekil 3: İnvitreal enjeksiyon tekniği

Şekil 4: n kamarada deksametazon implantı

Şekil 5: IVTA enjeksiyonu yapılan hastanın enjeksiyon öncesi ve sonrasındaki takiplerinde OCT ile merkezi maküla kalınlığı lmleri

Şekil 6: DEX enjeksiyonu yapılan hastanın enjeksiyon öncesi ve sonrasındaki takiplerinde OCT ile merkezi maküla kalınlığı lmleri

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Maküla ödemi, santral görmeyle birlikte yaşam kalitesini de olumsuz olarak etkileyen bir patolojidir. Maküler alandaki retina katmanları arasında anormal sıvı birikimi olarak tanımlanabilir. Retinal dokudaki bu sıvı birikimi ekstrasellüler veya intrasellüler olarak gerçekleşebilir. Sitotoksik ödem olarak da adlandırılabilen intrasellüler ödemde kan retina bariyeri bozulmamıştır. Histopatolojik olarak ortaya konulabilen bu patolojide hücrel iyon akımındaki bir aksama nedeni ile hücre içinde anormal sodyum birikimi olur ve bunun sonucunda hücre içi aşırı sıvı birikimi meydana gelir. Ekstrasellüler ödemde ise temel neden kan retina bariyerlerindeki bozukluktur ve sıvı birikimi hücreler arasında gerçekleşir.¹

Vitrektomi cerrahisi günümüzde retina dekolmanı, vitreus hemorajisi, maküler hole, epiretinal membran ve diyabetik retinopati gibi birçok retina hastalığının tedavisinde sıklıkla uygulanmaktadır. Bununla birlikte vitrektomi cerrahisi sonrası, gözde birçok klinik ve fizyolojik değişiklikler meydana gelmektedir. Postoperatif kistoid maküler ödem (KMÖ) intraoküler cerrahi sonrası gelişen önemli bir komplikasyondur.² Bu durumdan prostaglandinler, sitokinler ve diğer inflamatuvar mediatörler sorumlu tutulmaktadır.³ Enflamasyon sonucunda kan retina bariyerindeki bozulma kapiller permeabilite artışına ve maküla bölgesinde sıvı birikimine yani maküler ödem gelişimine yol açmaktadır.⁴

Vitrektomide daha yüksek viskozitedeki vitreus alınıp, yerine daha düşük viskozitede dengeli tuz solüsyonu konulmaktadır, uzun dönemde de düşük viskozitede aköz hümör vitreus kavitesini doldurmaktadır. Vitrektomize gözlerde intravitreal uygulanan ilaçların yarılanma süresinin kısalması ve gözden atılımının hızlanmış olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.⁵⁻

8

Vitrektomize gözlerde intravitreal uygulanacak ilaçların gözden atılım sürelerinin bilinmesi, etkin dozun saptanması ve bu ilaçların hangi sıklıkta yapılmasının tespiti için çalışmalar yapılması gerekmektedir. Biz de yaptığımız bu çalışmada vitrektomize gözlerde maküla ödeminin tedavisinde intravitreal deksametazon implant (DEX) ile intravitreal triamsinolon asetonid (IVTA) kullanımının etkinliğinin ve etki sürelerinin karşılaştırılmasını amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Retina

Retina Embriyolojisi⁽⁹⁻¹¹⁾

Embriyolojik olarak retina, embriyonik ön beynin bir cebi olan optik vezikülden gelişir. Optik çukurun dış katmanı, tek katlı retina pigment epiteli (RPE) tabakasını oluştururken; iç katman, nörosensöriyel retinaya differansiye olur. Optik vezikül kendi üzerine katlandığı için retina hücreleri ile pigment epiteli tepe noktalarından yüz yüze gelirler ve aralarında sıkı bir bağlantı oluşmaz. Oluşan bu potansiyel boşluk tüm hayat boyunca kalır ve sıvı birikiminde retina altı boşluğu oluşturur.

Embriyonik gelişimin birinci ayında nöroektodermal kökenli optik vezikül, yüzey ektoderme yaklaşır, kendi içine doğru çukurlaşır ve optik çanağa (ikincil optik vezikül) dönüşür.

Optik vezikül, beynin bir uzantısı olduğundan, optik vezikülün tabakaları beyin ile devamlılık gösterir. Optik çanağın iç tabakası, gelişmekte olan lens ile etkileşim içinde gelişir ve kalın nöroepitel tabakasına dönüşür. Sürecin devamında bu tabakanın hücreleri, gözün ışığı algılayan hücrelerine, yani fotoreseptörlere (koni ve basil hücreleri) ve nöron gövdelerine (bipolar ve gangliyon hücreleri) dönüşür.

İkinci ayda retina pigment epiteli ile sensoriyel retina birbirlerine yaslanırlar ve boşluk kaybolur, fakat arada sıkı bir bağlantı oluşmaz. Aynı zamanda pigment epitelinde de pigment hücreleri belirmeye başlar.

Üçüncü ayda sensoriyel retinada bipolar ve gangliyon hücreleri ortaya çıkar. Fotoreseptörlerin iç segmentleri beşinci ayda, dış segmentleri yedinci ayda ortaya çıkar.

Retina, gebeliğin dördüncü ayına kadar hiç kan damarı bulundurmeyen yegâne dokudur; bu andan itibaren ise, optik diskteki hyaloid damarlardan kökenini alan vasküler kompleksler perifere doğru büyürler. Bu damarlar gebeliğin sekizinci ayından sonra nazal perifere ulaşırlar da temporal perifere ulaşmaları doğumdan sonraki birinci ayı bulur. Retina katlarının erişkin halini alması, beş buçukuncu gestasyonel ayda olmakla birlikte, retina gelişimi uniform değildir. Örneğin maküladaki fotoreseptörler ilk olarak ayrışma uğrarken, diğer retina bölgeleri daha hızlı gelişim gösterdiği için doğumda maküla tam gelişmemiş olan tek bölge halinde kalır.

Ancak fiksasyonunun başladığı, doğumdan sonraki 3.-4. aylarda makülanın gelişimi nihai olarak tamamlanır.

Retina Anatomisi⁽¹²⁻¹⁹⁾

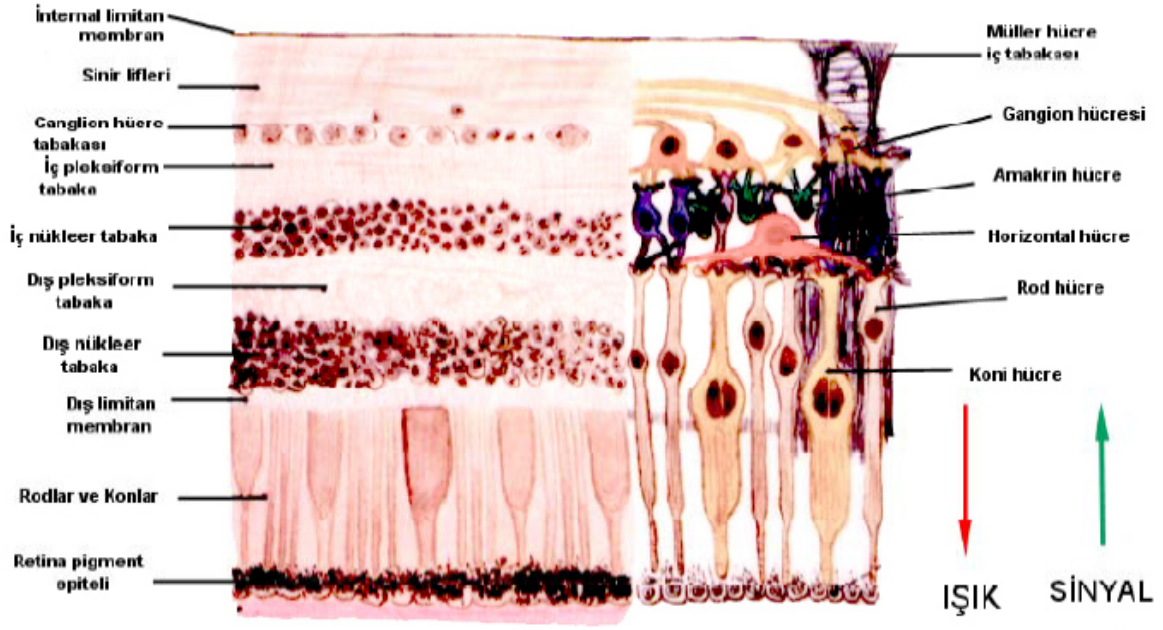
Retina gözün en iç tabakasıdır ve nöroektodermden gelişir. İki katmanı vardır, dış RPE ve iç nöral retina. Bunların arasında ise potansiyel bir boşluk bulunur. Duyusal tabaka ile RPE arasındaki bu potansiyel fizyolojik boşluğa, "subretinal alan" denir. Duyusal tabaka ve RPE arasında peripapiller bölge ve ora serrata dışında anatomik bir yapışıklık yoktur. Patolojik durumlarda 2 tabaka birbirinden ayrılıp, dekolmana yol açabilir.

Retina, vorteks venlerinin skleraya girdiği yerde meydana gelen daire ile santral (posterior) ve periferal (anterior) olmak üzere iki kısma ayrılabilir. Anatomik ekvator bu dairenin iki disk çapı önünde yer alır. Bireyin refraktif durumuna bağlı olarak değişmekle birlikte, emetropik erişkin göz retinasında ekvator, ora serratadan temporalde 6.0 mm, nazalde 5.8 mm, üstte 5.1 mm ve altta 4.8 mm geride bulunur.

Retina, periferde ince olup arka pole doğru kalınlaşır. Periferde yaklaşık 0.1 mm, midperiferde 0.14 mm ve makülanın periferinde 0.23 mm kalınlıktadır. Foveanın merkezinde ince olup yaklaşık 0.1 mm'dir. Optik sinirle birleştiği yer ise yaklaşık 0.5 mm'dir ve en kalın bölgeyi oluşturur.

Retina, histolojik olarak incelendiğinde 10 tabakadan oluştuğu görülür. (Şekil 1) Dıştan içe doğru bu tabakalar şu şekildedir:

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



Şekil 1: Retinanın histolojik kesiti

1.Retina Pigment Epiteli

RPE, tek katlı heksaküboidal bir hücre tabakası olup, 4-6 milyon hücreden oluşmuştur ve optik diskten ora serrataya uzanıp siliyer cismin pigment epiteli ile devamlılık gösterir. A vitamini metabolizması, dış kan retina bariyerinin oluşturulması, fotoreseptörlerin dış segmentlerinin fagositozu, ışığın absorpsiyonu, sıcaklık değişiminin ayarlanması, bazal laminanın oluşturulması, dış segmenti çevreleyen mukopolisakkarit matriksin üretimi, hücre içine girip çıkacak olan materyallerin aktif transportunun sağlanması gibi görevleri vardır.

Bazal membranları, bruch zarına sıkıca yapışık olup apekslerinde villöz uzantıları vardır. Bu uzantılar mukoid bir ortamda koni ve basil dış segmentlerini çevreler. Bu hücreler arasında zonula okludens denen sıkı bağlantılar vardır. Bu özelliğiyle ışığın koroide geçmesini engellerler. Bu bağlantılar suyun ve iyonların serbest geçişini engellediğinden sıvının subretinal alana pompalanması için metabolik enerji kullanır.

Hücrelerin apeks kısımları hem zonula okludens hem de zonula adherenslerle sıkı sıkıya birbirine bağlı olması, pigment epitelinin kan retina bariyerini oluşturmasına yol açar.

RPE hücreleri arasında, retinanın farklı bölgelerinde şekil ve boyut farklılıkları görülmektedir. Maküla bölgesindeki hücreler daha küçük çapta iken (10-14 mikron), periferde hücreler düz ve daha geniş çaptadır (60 mikron). Pigment epitel hücreleri foveada,

periferdekilere göre daha yüksek, silindirik, dar ve pigmentlidirler. Ayrıca gövde kısmında nükleus ve lipofuksin granülleri vardır ve özellikle lipofuksin granülleri santral maküler alanda daha yoğun olarak gözlenir. Bu nedenle floresein anjiografisinde fovea, koroid fluoresansının maskelenmesine bağlı olarak daha karanlık görülür. Fotoreseptör hücrelerinin yoğunluğu retinanın farklı bölgelerinde değişiklik göstermekle birlikte, ortalama her bir RPE hücresine karşılık 45 adet fotoreseptör hücresi bulunur. RPE hücreleri ile fotoreseptörler arasında anatomik bir bağ olmadığı için retina dekolmanı gibi patolojik durumlarda, bu iki hücre tabakası kolayca ayrılabilir. Ancak konilerin matriks kılıfları RPE hücrelerine daha sıkı bağlandığı için konilerin dış segmentleri çekmeye daha dayanıklıdır. Bu durum, retina dekolmanında makülanın dekolmanına daha dirençli olmasını açıklar.

2.Fotoreseptör Tabakası

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

İnsan koni pigmentleri 419 nm (mavi), 531 nm (yeşil), 558 nm (kırmızı) olmak üzere ışık spektrumunun üç bölgesindeki fotonları maksimum olarak absorbe ederler. Koniler ışıқта renk ayrımı, aydınlıkta görme ve keskin görmeden sorumludur. Koniler horizontal ve bipolar hücrelerle olduğu kadar diğer basiller ve konilerle de sinaps yaparlar. Konilerin toplam sayısı yaklaşık 6.5 milyondur. Basil hücreleri foveoladan 0.5 mm uzaklıkta ortaya çıkarlar. 5-6 mm uzaklık, en yoğun oldukları bölgedir. Konilerin sayısında merkezden perifere doğru hızlı bir düşüş gözlenir. Basiller konilerden daha dar ve uzun yapıdadırlar. Periferik retinada basillerin çapı 25 mikrondur. Basiller alacakaranlıkta ve karanlıkta görmeden sorumludurlar. Bir basilde ortalama 6.000-10.000 disk bulunur. Basil iki horizontal hücre dentriti ile bir ya da daha çok bipolar hücre dentriti ile sinaps yapmaya uyumludur. Retinada toplam basil sayısı yaklaşık 120 milyondur.

3.Dış Limitans Zarı

Fotoreseptörlerin iç segmentleriyle Müller destek hücrelerinin dış uzantılarının aralarındaki bağdan oluşmuştur. Gerçek bir membran değildir. Koni ve basillerin dış ve iç

segmentlerinin arasından geçer. Periferik retinada bu membran ora serrata pigment epiteli ile birleşir.

4.Dış Nükleer Tabaka

Fotoreseptörlerin çekirdek ve sitoplazmalarının bulunduğu bölgedir.

5.Dış Pleksiform Tabaka

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

6.İç Nükleer Tabaka

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

7.İç Pleksiform Tabaka

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

8.Gangliyon Hücreleri Katı

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

9.Sinir Lifleri Tabakası

Korpus genikulatum lateralede sonlanan 1.2 milyon civarındaki gangliyon hücresi aksonları, sinir lifleri katını oluşturur. Burada ayrıca retina arter ve venleri, astrositler,

mikroglial hücreler ile oligodendrositler de vardır. Retina beslenmesinde rolü olan astrosit, mikroglia ve oligodendrositler retinanın arter, ven ve kapillerleri çevresinde kümelenmişlerdir.

10.İç Limitans Zarı

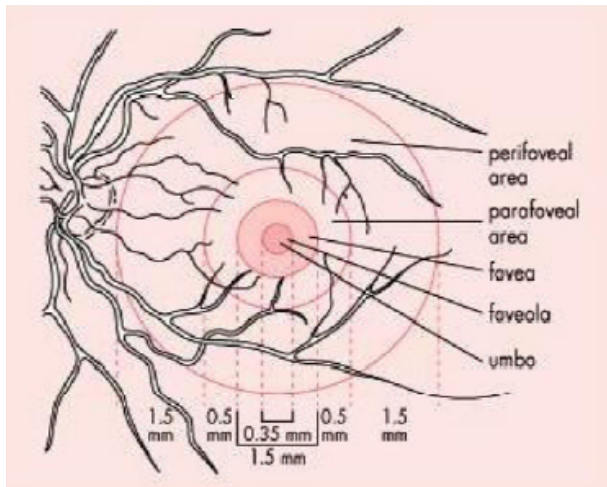
Retinanın en iç katı olan iç limitans zarı, retinayı vitreustan ayırır. Vitreus ile temas halinde olan iç yüzünün düzgün olmasına karşılık, dış yüzü Müller hücrelerinin uçlarından ötürü pürüklüdür. Yazarların bir kısmına göre gerçek bir zardır. Diğerlerine göre de Müller hücrelerinin uçları tarafından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

Retinanın Topografik Anatomisi

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

1.Santral Retina (Maküla)

Maküla arka kutupta yaklaşık 6 mm boyutlarında oval bir alandır. Disk merkezine göre 3 mm temporalde, 0.8 mm alta yerleşmiştir. En önemli özelliği birden fazla sıra gangliyon hücre içermesi, retinanın en fazla ksantofil ve lutein içeren bölgesi olmasıdır. Henle tabakasına yerleşen karotenoid pigmentler nedeniyle sarı renkli görülür.¹⁹ Topografik olarak maküla 4 kısımdan oluşur.(Şekil 2)



Şekil 2: Maküler anatomi

a) Fovea:

Fovea (fovea santralis), optik disk merkezinin yaklaşık 3-4 mm temporalinde ve orta hattın 0.8 mm altında yerleşmiştir. İç retinal satıhta izlenen ve maküla merkezine denk gelen çöküntü, fovea olarak tanımlanır. Fovea retinada en yüksek görme keskinliğine sahip alan olup; yaklaşık 1 optik disk çapındadır (1.5 mm).²⁰ Foveanın derinliği kişiden kişiye değişmekle birlikte, ortalama 0.25 mm'dir. Foveada ikinci ve üçüncü nöronların kenara doğru itilmesine bağlı olarak 22 derecelik bir çukurluk oluşur. Foveada sinir lifleri, ganglion hücreleri ve iç pleksiform tabakaları yoktur.

Foveal çukurluğun merkezindeki fotoreseptör katmanında sadece koniler bulunmaktadır. Buradaki koniler yüksek görme keskinliği için özelleşmişlerdir. Buradaki konilerin dış segmentleri 2 mikron genişlikte, 45 mikron uzunluktadır ve yüksek rezolüsyon amacıyla çok sıkı dizilmişlerdir. İç nükleer hücre tabakası lateral olarak yer değiştirmiştir ve böylece dış pleksiform tabakadaki fotoreseptör aksonları horizontal ve bipolar hücrelerle sinaps yapmak üzere radyal bir gidişat gösterir. Buradaki kalın radyal akson tabakasına Henle lifleri tabakası denir. Fotoreseptör aksonları merkezi 100 mikronluk alan dışına çıkmadıkça bipolar hücrelerle sinaps yapmaz. Bu anatomik özelliklerden dolayı ışık saçılımı en aza indirgenmiştir. Rodlar uzun ve ince dış segmentleri ile foveal duvarın eğiminde bulunurlar. Fovea santralindeki rodların olmadığı saha 350-600 mikron çapındadır.

b) Foveola:

Foveola 350 mikron çapında ve 150 mikron kalınlığında, yalnız konilerin yer aldığı fovea çukurluğudur. Avasküler foveola kapillerlerin oluşturduğu bir halka ile çevrelenir. Bu damarlar iç nükleer tabaka düzeyindedir ve 250-600 mikron genişliğindeki avasküler zonu oluştururlar. Foveola merkezinde çapı yaklaşık 150-200 mikron olan ve en keskin görmeyi sağlayan umbo yer alır. Fovealoda birinci ve ikinci nöronlar kenara itildiğinden dış pleksiform tabakadaki lifler, iç nükleer tabakayı oluşturan hücrelerin uzantıları ile sinaps yapmadan önce iç limitans membrana paralel seyrederekler.

c) Parafovea:

Foveanın komşuluğunda yer alan 0.5 mm'lik halkasal alan parafoveal alandır. Bu bölge ganglion hücre, iç nükleer tabaka ve Henle'nin dış pleksiform tabakasının en kalın olduğu anatomik yapıdır. Parafoveal kuşak, perifoveal alan olarak bilinen 1.5 mm'lik zon tarafından çevrelenmektedir.

d) Perifovea:

Perifovea, parafoveadan makülanın dış sınırına uzanan 1.5 mm genişliğindeki alandır. Çok sayıda ganglion hücre tabakası ve 6 tabaka bipolar hücre tabakası içerir.

2.Periferik Retina

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

a) Ekvator:

Yakın periferde 1.5 mm genişliğinde perifovea ile ora serrata arasında yer alan yaklaşık 3 mm genişlikteki bölgedir. Vorteks venleri ekvatorunda, saat 1, 5, 7 ve 11 kadrantları hizasında konumlanmıştır. Üst nazal ve temporal vorteks venleri 7-8 mm, alt vorteks venleri 5-6 mm'lik mesafeden başlarlar. Gözün çevresi ekvatorunda ortalama 72 mm, ora serratada 60 mm'dir.

b) Ora serrata:

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

c) Pars plana:

Uzak periferin ikinci kısmı pars plana bölgesi olup, uç perifer bölgesi olarak da tanımlanmaktadır. Pars plana, retinanın ora serratası ile siliyer cismin pars pilikatası arasında bulunur. Siliyer cisim pars pilikata ve pars plana olarak iki kısımdan oluşur. Pars pilikata siliyaris, iris kökünden arkaya doğru uzanan yaklaşık 2.5 mm kalınlığındaki bölgedir. Siliyer cismin oblik ve dairesel uzanan kasları ve 70-80 adet siliyer uzantıları bulunur. Pars plana siliyaris, globun temporal ve nazal yarılarında farklı genişliklerde çepeçevre uzanan, siliyer cismin ikinci kısmıdır. Nazalde yaklaşık 3 mm, temporalde ise yaklaşık 4.5 mm genişliktedir.

Retinanın Kan Dolaşımı

Retinanın dış pleksiform tabakaya kadar uzanan dış bölgesini koryokapillaris ile koroidal dolaşım beslerken, iç kısmını da oftalmik arterin ilk dalı olan santral retinal arter ve dalları besler. Oftalmik arterin santral retina arterinden sonraki dalları olan kısa ve uzun arka siliyer arterler optik sinir etrafından globa girerler. Posterior koryokapillaris kısa arka siliyer arterlerden, anterior koryokapillaris ise uzun arka siliyer arterlerden ve ön siliyer arterlerden beslenir.

Santral retinal arter, lamina kribrozayı geçerken damar duvarının kalınlığı %50 oranında azalır, iç elastik lamel kaybolur ve orta adale katı incelik. Böylece üst ve alt papiller ana dallar da dahil olmak üzere retinada gözlenen temporal ve nazal tüm dallanmalar artık arterioldür. Retina kapillerleri çoklu arteriyoler bağlantılar içerir. Böylece bir besleyici damarın kapanması ile kapiller yatakta dolaşım durmaz. Kapillerler, sinir lifleri katında yüzeyel ağ, iç nükleer katta intraretinal ağ olmak üzere birbiriyle ilişkili iki kat oluştururlar. Arteriyel anomaliler daha çok sinir lifleri katındaki yüzeyel ağ etkilerken, diyabet gibi venöz anomaliler iç pleksusu tutmaya meyillidir. Retina kapillerlerinde endotel hücreleri düzenli bir dizilim gösterir ve terminal barlarla birbirine bağlı olup kan-retina bariyerini oluştururlar. Bu hücrelerden bazal membranları ile ayrılan ve perisit denen intramural hücrelerin de bu bariyerin korunmasında önemli rolleri vardır.

Retina venleri de esas olarak arterlerin dağılımını izler. Az miktarda bağ doku ile desteklenen bir endotel katından oluşurlar. Arterlerin çaprazladığı bölgelerde aynı adventisyayı paylaşırlar. Santral retinal ven arterin girdiği yerden optik siniri terk eder. Optik sinir etrafındaki meningeal kılıfları geçtiği için, kafa içi basınç artışlarına hassastır ve papil ödem oluşumunda önemlidir.

1.Arterler

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

a) Santral Retinal Arter:

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

b) Siliyoretinal arter:

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

2. Venler

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

3. Kapillerler

Retina arteriyolları ile venülleri arasında kapillerler bulunur. Koryokapillerlerin duvarlarında geniş pencerelemeler bulunmasına ve geçirgen olmalarına karşılık, retina

kapillerlerinin duvarları sızdırmazdır. RPE dış, retina kapillerleri de iç kan-retina bariyerini oluştururlar. Kapillerlerin bazal zarının içinde, birbirlerine zonula occludenslerle sıkıca yapışık endotel hücreleri, duvarlarında da, kasılmalarını sağlayan çizgisiz kas lifleri, perisitler vardır. Normalde perisit/endotel hücresi oranı 1/1' dir. Retina kapillerleri yüzeysel ve derin olmak üzere iki ağ şeklinedirler.

a) Yüzeysel kapillerler

Retinanın sinir lifleri katındadırlar.

b) Derin kapillerler

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

4. Lenfatik Damarlar

Retinada lenfatik damar yoktur.

Retinanın Fizyolojisi

Görme

Işığın görmeye dönüşmesi, retinadaki fotoreseptör hücrelerinin dış segmentlerindeki fotokimyasal reaksiyonların fotoelektriksel akıma dönüşerek bipolar ve gangliyon hücrelerinden geçmesi ve optik sinir yoluyla oksipital kortekse ulaşmasıyla gerçekleşir.

Basillerin görme pigmenti rodopsin, konilerininki ise opsindir. Basiller, bir foton ile dahi uyarılabilirlerinden karanlıkta görmeyi sağlarlar. Konilerin uyarılabilmesi için daha fazla ışığa gereksinimleri vardır. Koniler, keskin görme ile renkli görmeyi gerçekleştirirler. Koniler üç farklı grupta toplanmışlardır. Her birinde, değişik dalga boyundaki ışıklara duyarlı görme pigmentleri bulunur. 419 nm dalga boyuna duyarlı koniler mavi, 531 nm'ye duyarlı koniler yeşil, 558 nm'ye duyarlı koniler ise kırmızı ışık ile uyarılırlar. Üç grup koninin aynı anda uyarılmasıyla renkli görme gerçekleşir. Bir veya daha fazla grup koninin bulunmaması, renk körlüğüne yol açar.

a) Fotokimyasal reaksiyonlar

Fotokimyasal reaksiyonların oluşmasında fotoreseptörlerin dış segmentinde bulunan A vitamini türevleri retinal (retinaldehit) ve retinol'ün (A vitamini alkol şekli) önemli rolü vardır. Bir foton, basil hücrelerinde rodopsinin beyazlaşmasına ve opsin+retinal'e dönüşmesine neden olur. Retinal, pigment epiteline geçerek retinol şekline girer. Kandan ve fotoreseptörlerden gelen retinol, karanlıkta fotoreseptörlere retinal şeklinde geri dönerek opsin ile birleşir ve pembe renkli rodopsini oluşturur.

A vitamini, sentezi yapılamadığından, organizmaya besinlerle gelir. Karaciğerde depolanır ve kan yoluyla retina pigment epiteline ulaşır.

Fotokimyasal reaksiyonların gerçekleşebilmesi için fotoreseptörler ile pigment epitelinin sıkı temas halinde bulunmaları gereklidir.

b) Fotoelektriksel akım

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

Retina Pigment Epiteli

Fotoreseptör hücrelerin dış segmentlerini oluşturan diskler, tabanda sürekli yenilenirler, dışta pigment epiteline doğru kayarak ilerlerler ve uçta düşerek pigment epiteli tarafından fagosite edilirler. Fotoreseptörlerin artıkları, retina pigmentinden koryokapillarisine geçerek kan dolaşımı yoluyla gözü terk ederler. Herhangi bir nedenle koroide geçemeyen ve pigment epitelinde biriken artıklar, maküla dejeneresansına ve druzenlere neden olurlar. Retinitis pigmentosa gibi hastalıklarda da artıkların pigment epitelinde fagosite edilememesi, bunların fotoreseptörlerin arasında birikmelerine ve pigment epitelinde dejenerasyona yol açar. RPE, retina damarlarıyla birlikte kan-retina bariyerini oluşturur.

Pigment epiteli ayrıca, koryokapillarisdeki oksijeni fotoreseptörlere aktarır, görme pigmentini depolar ve fotoreseptörlerin tekrar yapılanmalarını sağlar. Pigment epitelindeki

melanin, ışığın koroide ve göz dışına geçmesini engellemesi yanında, fotoreseptörlerdeki fotokimyasal reaksiyonlar sonucu açığa çıkan ısıyı emerek termostat görevini de yapar.

Pigment epiteli, retina altı oluşan sıvıları emmesi, fotokimyasal reaksiyonlar ve metabolizma aktiviteleri nedeniyle sensoriyel retinaya yapışık kalır. Bu yapışıklıkta pigment epitelinin iç yüzündeki mikrovillozitelere, fotoreseptörlerin dış segmentlerini sarmasının da rolü vardır.

Kan Retina Bariyeri

Kan retina bariyeri, retina kan damarları ve RPE tarafından oluşturulur. Bariyer fonksiyonu; endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılarca oluşturulur ve hücre zarından büyük molekül (serum proteinleri gibi) ve partiküllerin geçişini önler. Retinal dokuyu sistemik dolaşımdan ayıran iki bariyer vardır

- 1) Dış bariyer; RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantı komplekslerinden meydana gelir (koroidal kapillerler fenestralıdır).
- 2) İç bariyer; retinal kapillerlerde bulunan endotelial hücreler arasındaki sıkı bağlantılarca oluşturulur

Maküladaki retinal damarlar, endotelial hücrelerin bariyer özelliğini koruyan Müller glial hücrelerinin sonlanmaları ile (ganglion hücre tabakası pleksusunda ise astrosit sonlanmaları ile) çevrelenirler. Glial hücreler, vasküler endotel tarafından sağlanan, bariyeri güçlendiren (örneğin glial hücre kökenli nörotrofik faktör) veya zayıflatan (TGF (transforming growth faktör)- β , FGF (fibroblast growth faktör), TNF (tümör nekrozis faktör)- α gibi) faktörleri salgılayabilir. Endotelial hücrelerin bariyer fonksiyonlarını kontrol eden en önemli moleküllerden biri, vasküler permeabilite faktörü olarak da adlandırılan vasküler endotelial growth faktör (VEGF) 'dür.²¹

VEGF, RPE hücreleri tarafından üretilir, koroidal vasküler endotelin yüksek geçirgen ve pencereli karakterini desteklemek için RPE hücrelerinin bazal (koroidal) tarafından salgılanır. Müller hücrelerinin ekspresyonunu ve VEGF sekresyonunu arttırdığı hipoksik koşullarda, iç kan retina bariyeri yoğun VEGF etkisinde kalır.

Maküla Ödemi

Maküla ödemi direk oftalmoskop bulunmadan önce kapsamlı olarak bilinmiyordu. Von Helmholtz 1851'de oftalmoskopu icat etti. Bu buluş fundusun incelenmesi ve hastalıkların tanınmasında önemli bir adımdır. Von Jaeger diyabette ilk fundus değişikliklerini tarif etti. Bu bulgular o dönemlerde çok tartışmalı olup, Albrecht von Gref diyabet ile retina komplikasyonları arasında nedensel bir bağlantının olmadığını savunuyordu. Bundan 20 yıl sonra Eduard Nettleship diyabetli hastalarda makülanın kistik dejenerasyonlarını delil olarak gösterdi.²² Birinci dünya savaşı sonunda Alfred Vogt iridosiklitis ve santral ven tıkanmasının maküla ödeminin nedenleri arasına soktu. Yirminci yüzyılın ikinci yarısında (1953) Irvine katarakt ekstraksiyonu sonrası maküla ödeminin oluştuğunu tespit etti.²³ 1966'da Gass ise, retinada kistik adacıkları ortaya çıkaran florosein anjiyografi bulgularını tanımladı.²⁴

Maküla ödemi, retinal dokuda ekstrasellüler sıvının anormal birikimi ve buna eşlik eden retinal kalınlık artışı ile karakterizedir. Santral sinir sistemi plazmadan permeabilityyi sınırlandıran bir bariyer ile ayrılır. Benzer durum retinada da yaşanır ve plazmadan molekül geçişi sınırlıdır. Kan retina bariyeri iki anatomik alanda lokalizedir. Retina vasküler endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılardan oluşan iç kan retina bariyeri ve retina pigment epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılardan oluşan dış kan retina bariyeridir. Bu bariyerler ile retinanın işlevini sürdürebileceği ortamın devamlılığı sağlanır.²⁵

Maküla Ödemi Fizyopatolojisi

Normalde retinanın total volümü ile kıyaslandığında ekstrasellüler alan volümü toplam volümün küçük bir bölümünü oluşturmaktadır. Bu durumun devamlılığını sağlamada, elektrolit ve daha büyük moleküllerin aktif transport ile retina pigment epitelinden kana verilmesi ile sağlanır. Eğer iç veya dış kan-retina bariyerinden biri parçalanırsa ekstrasellüler alana plazma protein geçişi gözlenir, bunu suyun geçişi izler ve ekstrasellüler alan genişler. Genişleme sıklıkla maküler alanda özellikle dış pleksiform ve iç nükleer tabakada belirgindir. Maküla merkezinin avasküler yapısı ve kapillerden yoksun olması nedeniyle biriken sıvının emilimi zorlaşmaktadır.

Makülaya lokalize retinal ödem maküler ödem olarak adlandırılır.²⁵ Berrak sıvıdan ibaret kistik alanlar oftalmoskopik olarak da görüldüğü zaman kistoid maküler ödem (KMÖ) denir. Bunlar, foveayı çevreleyen kistler ya da foveaya yerleşen tek kist şeklindedirler. Zaman geçtikçe, daha iç katlara ilerleyerek lameller ya da tam kat maküla deliğiyle sonuçlanabilirler.²⁴ KMÖ sık ve nonspesifik bir durum olup her tip maküla ödeminde oluşabilir. Ödemin maküler bölgeyi seçmesinin nedeni; muhtemelen perifoveal kapillerlerden

sızan sıvının toplanmasına izin veren, Henle tabakasının gevşek bağlanmış iç lifleridir. Katkıda bulunan diğer bir faktör ise foveal bölgede Müller hücrelerinin olmayışıdır.

Ekstrasellüler Ödem

Ekstrasellüler ödem genellikle, kan damarlarından doku içine artmış sıvı akışıyla ilişkilidir. Doku (retina) ve damar içi (plazma) arasında sıvı oluşum ve emilim dengesi, arada kan-retina bariyeri olacak şekilde, iki taraftaki maddelerin hidrostatik ve osmotik basınç farklarına bağlıdır. Kan retina bariyeri bozulması sonucunda serum proteinleri retinal interstisyuma sızar ve osmotik basınç farkı sonucu dolaşımdan dokuya sıvı akışı izlenir.¹ Bu, hipoksi, iskemi veya inflamasyon gibi akut olaylar tarafından tetiklenir ve diyabet, hipertansiyon veya diğer vasküler bozukluklar, glokom ve aktif üveit gibi kan-retina bariyerini bozan veya zayıflatan kronik durumlar tarafından ağırlaştırılabilir. Tüm bu olgularda artmış bir KMÖ riski vardır.

İntrasellüler Ödem

İntrasellüler ödemde hipoksi, iskemi, intoksikasyon gibi zararlanmalar sonucu hücre ölümü meydana gelir, parenkim, nöron ve gliada sıvı birikir. Şişmiş ve ölen Müller hücrelerince oluşturulan kistlerle beraber, glial hücrelerde şişmenin maküler ödem gelişimine büyük oranda katkıda bulunduğu düşünülür ve bu durum klinik görünüm ile uyumludur. Artmış vasküler geçirgenlik her zaman retinal doku şişmesi ve fonksiyonel bozulmayla korele olmayabilir ve anjiyografik vasküler sızıntı bulguları olmadan gelişmiş KMÖ olguları vardır.

İnflamasyon

İnflamasyonun hangi mekanizma ile makülada ödeme yol açtığı tam olarak bilinmemektedir. Retina ve koroiddeki vasküler yapıdaki bozulma ödemin ortaya çıkmasında önemli rol oynamaktadır. Altta yatan üveit etyolojisinin yarattığı inflamasyonun; kan retina bariyerini ve pigment epitelinin fonksiyonunu bozması, mevcut koroidal inflamasyon ve vitreus traksiyonu ödeme sebep olabilmektedir.²⁶ Özellikle T-lenfositlerin CD4+ alt grubu üveitlerde ödemden sorumludur.²⁷ İnflamasyon varlığında göz içerisinde çeşitli inflamatuvar mediyatörlerinin de düzeyinin yükseldiği ve bunların üveitik maküla ödeminde rol oynadığı saptanmıştır. İnflamasyon hücre duvarından araziidonik asit salınımı ile prostaglandin (PG)

yolunu aktive eder, PGE1 oluşumu ile kan retina bariyerinde bozulmaya yol açar.²⁸ Proinflamatuvar sitokinlerden olan TNF- α ve interlokin (IL)-1 β deneysel otoimmün üveoretinit modellerinde kan retina bariyerinde yıkıma ve ekstrasvazasyona sebep olmaktadır.²⁹⁻³¹ İntermedier üveit ile ilişkili maküla ödeminde ise özellikle IL-6 ve IL-8 intraoküler seviyeleri artış göstermektedir.³²

KMÖ'sü olan üveitli hastalarda aköz hümörde anjiogenik ve damar geçirgenliğini arttıran bir protein olan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) seviyelerinin arttığı gösterilmiştir.³³ Ek olarak özellikle IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α ve TGF- β 2 çeşitli moleküler yollarla VEGF üretimini arttırmada düzenleyici etki göstermektedirler.³⁴ Bu mediatörlerin yükselmesi perifoveal kapillerlerde geçirgenliği artırarak ödeme yol açmaktadır.

VEGF

Retinada, VEGF'in ana kaynağı RPE, Müller hücreleri, ganglion hücreleri ve perisitlerdir.³⁵ Hipoksik ya da iskemik durumlar anjiogenezisin başlıca aktivatörleridir.³⁶ VEGF'nin permeabiliteyi indükleyici etkileri, maküler ödem gelişiminin altında yatıyor gibi görünmektedir. Diyabetik bir retinopati modelinde, VEGF inhibisyonuyla kan retina bariyerinin parçalanması hem engellenebilmiş hem de tersine çevrilebilmiştir.³⁷

Diyabetik maküler ödemli hastalarda VEGF düzeyleri yükselmiştir ve sorunun varlığı ile korelasyon gösterir. VEGF ayrıca, retinal ven okluzyonuna ve üveite eşlik eden maküler ödemin de nedensel faktörü olabilir. Rodentlerdeki bir üveit modelinde vitröz hücre ve kan retina bariyeri parçalanması potent bir şekilde suprese edilebilmiştir. Üveite sekonder maküler ödemi bulunan insan gözlerinde artmış retinal VEGF düzeyleri mevcuttur.³⁸

VEGF ile indüklenmiş kan retina bariyeri parçalanmasının altında yatan mekanizmalar kompleks gibi görünmektedir.

- VEGF lökosit aracılı endotel injurisi³⁹,
- Fenestra formasyonu⁴⁰,
- Sıkı bağlantıların çözülmesi⁴¹,
- Transsellüler kitlesel akım⁴²

gibi çeşitli mekanizmalarla sızıntılı damarlar oluşturabilmektedir. Bu mekanizmalar tek başlarına yada birlikte etki ederek kan retina bariyerinin parçalanmasına neden olabilirler. Permeabilitede VEGF ile indüklenmiş artışlar VEGF'nin tonik bir şekilde bulunmasını

gerektirir. VEGF'nin inhibe edilmesiyle yada geri çekilmesiyle kan retina bariyeri yeniden yapılanabilmektedir. Kan retina bariyerinin parçalanması için gerekli olan VEGF maruziyetinin miktarı ve süresi, yine artmış bir vasküler permeabilite gerektiren başka bir süreç olan neovaskülarizasyon için gerekli olan temas süresinden ve miktarından daha az olabilir.⁴³

Maküler ödemde kortikosteroidlerin kullanılmasının efektif olduğu pek çok raporda açıklanmıştır. Bu pozitif etkinin meydana gelebilme mekanizmaları arasında retinal VEGF ekspresyonunun down regülasyonu⁴⁴ ve VEGF ile indüklenmiş lökosit injurisinin inhibisyonu yer almaktadır.

Maküla Ödemi Patofizyolojik Sınıflaması

1. Metabolik Bozukluklar
 - a. Diyabetik maküla ödemi
 - b. Retinitis pigmentosa
 - c. Otozomal dominant KMÖ
2. İskemi
 - a. Retinal kapiller nonperfüzyon (iç)
 - i. Diyabetik maküla ödemi
 - ii. Retina ven tıkanıklığı
 - iii. Radyasyon retinopatisi
 - b. Koroid iskemisi (dış)
 - i. Hipertansiyon
 - ii. Gebelik toksemisi
 - iii. Kollajen damar hastalıkları ve vaskülit
 - iv. HELPP sendromu
3. Hidrostatik güçler
 - a. Retina ven tıkanıklığı
 - b. Hipertansiyon
 - c. Hipotoni
4. Traksiyonel makülopati
 - a. Epi-retinal membran
 - b. Vitreomaküler traksiyon
 - c. Myopik makülopati
 - d. Retina dekolmanı (eksudatif, yırtıklı)

5. İnflamasyon

- a. Pars planit
- b. AIDS, CMV
- c. Koroidal inflamatuvar hastalık
- d. Postoperatif KMÖ
- e. Endoftalmi, retinit, retinokoroidit

6. İlaç ve Toksik Etkiler

7. Diğer

- a. Koroid neovaskülarizasyonu
- b. Retinanın damar malformasyonları, damarsal tümörler ve göz içi tümörler

Diyabetik Maküla Ödemi

Nonproliferatif diyabetik retinopatideki görme kaybının en sık nedeni iken, tüm diyabetik retinopatilerde vitreus hemorajisi ile birlikte en sık görme kaybı nedenidir.⁴⁵⁻⁴⁶ Tüm diyabetik hastaların %10'unda maküla ödemi vardır ve bu olguların %40'ında santral maküla tutulur. Maküla ödemi nonproliferatif diyabetik retinopatide %3, preproliferatif diyabetik retinopati ve erken proliferatif retinopati evresinde %38, proliferatif diyabetik retinopati aşamasında %71 oranında bildirilmiştir.⁴⁶⁻⁴⁷ Diyabetik maküla ödemi diyabetin mikrovasküler bir komplikasyonu olup diyabetik gözlerde görme kaybının dörtte üçünü oluşturmaktadır.

Retinada meydana gelen sıvı toplanması yani ödem retina kapilleri, arterioller ve venüllerde geçirgenlik artması sonucu meydana gelmektedir. Retina kapillerlerinin hücresel elemanları endotel ve perisit hücreleridir. Perisitler, kapillerlerin etrafını çepeçevre sarar ve bunların damar cidarının yapısal bütünlüğünden sorumlu oldukları düşünülür. Sağlıklı bireylerde her bir endotel hücrelerine bir perisit hücresi düşerken, diyabetik hastalarda perisitlerin sayısında azalma olmaktadır. Perisitlerin kaybı, mikroanevrizmaların gelişimi, bazal membran kalınlaşması ve preterminal kapiller arteriollerin tıkanması şeklinde gelişen patofizyolojik basamaklar, sonuçta kan retina engelini yıkımına ve damar geçirgenliğinde artışa neden olmaktadır. Artmış damar geçirgenliğine bağlı olarak yüksek miktarda su tutan mukopolisakkaritler ve lipoproteinler hücreler arası boşluğa geçerek retinal kalınlaşmaya yol açmaktadırlar. Ayrıca iskemi sonucunda gelişen hücresel harabiyet, sitotoksik etki ile maküla ödeme katkıda bulunmaktadır.⁴⁸

Klinik Bulgular

Diyabetik maküla ödeminin başlıca üç klinik belirtisi vardır:

- Retina kalınlaşması
- Sert eksuda birikintileri
- Floresein sızıntıları

Maküla merkezinden itibaren bir disk çapı uzaklıktaki bir alanda yerleşmiş olan herhangi bir retina kalınlaşması veya sert eksuda oluşumları tek başına diyabetik maküla ödemi belirtisi sayılır. Ancak anjiyografide saptanan her floresein sızıntısı, tek başına maküla ödemi bulgusu olarak kabul edilemez. Floresein sızıntıları, retina kalınlaşması veya sert eksuda oluşumlarına eşlik ettikleri takdirde maküla ödeminin klinik bir belirtisi olabilir.

Maküla ödemi histopatolojik olarak iki formda gelişir:

- İç ya da dış kan retina bariyerinin yıkılması sonucu retina katlarında sıvı birikimi
- Yaygın iskemi sonucunda:
 - a) Geriye kalan kapillerlerin dilatasyonu ve permeabilite bozukluğu
 - b) İskemi sonucu ortaya çıkan maddelerin yol açtığı retina ödemi

İskemik Faktörler

Santral retinal ven ve ven dal tıkanıklıklarında iç kan retina bariyerinin bozulması ile distal kapiller yataktan sızım olur ve maküla ödemi meydana gelir.⁴⁹ Santral retinal ven tıkanıklığında maküla ödemi görme kaybının en önemli nedenidir. Bu ödem kronikleşirse görme kaybı kalıcıdır. Ödem iskemik veya noniskemik tipte olabilir. Retina ven dal tıkanıklıklarında da maküla ödemi görülür ve görmeyi düşürür. Akut dönemde yaklaşık tüm olgularda vardır.

Koroidin iskemik hastalıklarında ise koroidal nonperfizyon sonucu RPE hasarına yani dış kan retina bariyerinin bozulmasına bağlı sızma, maküla ödemi oluşturur. Retina ven tıkanıklıkları, hipertansiyon, gebelik toksemisi, Coats Hastalığı, dissemine intravasküler koagülapati, kollagen vasküler hastalıklar, radyasyon retinopatisi, trombotik trombositopenik purpura, koroid tümörleri, Harada hastalığı gibi hastalıklarda görülen maküla ödeminde bu mekanizmanın rolü vardır.

Cerrahi Sonrası

Katarakt Ekstraksiyonu Sonrası (Irvin-Gass Sendromu)

Komplikasyonsuz intrakapsüler lens ekstraksiyonu sonrası olguların % 50-70'inde flo-resein anjiografide parafoveal retinal kapillerden sızıntı izlenmiştir. Bu olguların % 90'ında biyomikroskopide KMÖ görünümü olup görme keskinliğinde belirgin azalma saptanmamıştır. Ancak % 5-15 olguda görme keskinliğini azaltan klinik olarak anlamlı KMÖ gelişmektedir.⁵⁰⁻⁵¹ Klinik olarak belirgin KMÖ, cerrahi sonrası 4-12 haftada başlar. Görme keskinliği 20/30, 20/70 seviyesine kadar düşer, bu azalma foveanın kalınlaşmasıyla orantılıdır. Gözde düşük derecede inflamasyon bulguları olur. Arka vitreusda inflamatuvar hücreler ve hafif derecede papilödem görülebilir. Makülada fovea refle kaybı, sarı ksantofilik görünüm vardır. Biyomikroskopik oftalmoskopide boşluklar arası tipik "bal peteği" görünümü izlenebilir. Olguların % 10'unda selofan makülopati de eşlik eder. Sistemik hipertansiyon veya retina arterlerinde daralma % 50 olguda mevcuttur. Mavi irislielerde katarakt ameliyatı sonrası KMÖ daha sık bildirilmektedir.

KMÖ sonucu kalıcı görme kaybı insidansı, arka kamara lens implantasyonu ile birlikte olan veya olmayan ekstrakapsüler katarakt ekstraksiyonu sonrasında aynıdır. Ancak ameliyat sırasında vitreus kaybı, yara yerine vitreus veya irisin sıkışması, lens bakiyesi, göziçi lensinin kötü pozisyonu ve yara yerinin kötü kapanması KMÖ için önemli tehlike etkenlerini oluşturmaktadır. Her ne kadar göziçi lens implantasyonunun klinik KMÖ görülme sıklığını etkilemediği bildirilmekteyse de iris destekli lenslerde KMÖ daha sıktır (% 2-5).⁵²⁻⁵³ Arka kamara lens implantasyonu ile birlikte kapsülotomi yapılan olgularda da insidans artmaktadır.⁵⁴ Afakik ve pseudofakik KMÖ'nin patogenezi kesin olarak bilinmemekle birlikte, maküla üzerine vitreus çekintisi, yara yerine vitreus sıkışması ve inflamatuvar mediatörler KMÖ gelişiminde rol oynamaktadır.

Yırtıklı Retina Dekolmanı ve Tedavisi Sonrası

Yırtıklı retina dekolmanı olan bazı olgularda biyomikroskopik ve anjiografik KMÖ gelişebilir. KMÖ, ameliyat öncesi mevcut olabildiği gibi ameliyattan sonra da ortaya çıkabilir.⁵⁵ Anjiografik KMÖ, skleral çöktürme yapılan fakik olguların % 25'inde, afakik olguların % 65'inde tesbit edilmiştir. KMÖ insidansı yaşlılarda daha fazladır ve olguların çoğunda kendiliğinden düzelir. Dekolmansız retina yırtığına kriyoterapi uygulaması sonrasında da KMÖ gelişebileceği bildirilmiştir.

Diğer göz içi cerrahi uygulamalarını takiben

Bazı fakik olgularda filtran glokom cerrahisi ve periferik iridektomi sonrası geçici KMÖ bildirilmiştir. Penetran keratoplasti sonrası KMÖ en önemli komplikasyondur. Kramer, penetran keratoplasti ve vitrektomi sonrası olguların % 42'sinde klinik olarak anlamlı KMÖ bildirilmiştir.⁵⁶ KMÖ, lazer iridotomi sonrasında da gelişebilir.

Retinanın İnflamatuvar Hastalıkları

Maküla ödemi inflamasyonların sık görülen komplikasyonu olup görme kaybının en önemli nedenidir. İnflamatuvar mediatörler, serbest radikaller ve prostoglandinlerin artması durumunda perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu olur ve iç kan retina bariyeri bozulur.

Afakik ve pseudofakik kistoid makula ödemi, pars planit, Behçet hastalığı, Harada hastalığı, vitrektomi sonrası, travma sonrası ve optik sinir inflamasyonundaki maküla ödemlerinde bu mekanizmanın rolü büyüktür.

Hereditör Hastalıklar

Retinitis Pigmentosa, otozomal dominant KMÖ gibi hereditör hastalıklarda nedeni tam bilinmeyerek perifoveal retina kapillerlerinden (iç kan retina bariyerinin rolü) ve RPE den (dış kan retina bariyerinin rolü) sızma olmaktadır.

Toksik Nedenler

Glokomda topikal epinefrin kullanılması sonucu, pseudofakik veya fakik olgularda biyomikroskopik ve anjiyografik KMÖ gelişebilir.⁵⁷ Hiperkolesterolemi nedeniyle yüksek dozda (1.5-5 g/gün) oral nikotinic asit alan olguların % 1'inden azında KMÖ'e bağlı iki taraflı görme bulanıklığı meydana gelebilir.⁵⁸⁻⁵⁹

Tümörler

Koroid nevusü, melanom ve hemanjiomda tümör üzerinde veya uzağında, retinanın beslenememesine bağlı retina içi kistoid değişiklikler görülebilir.

Mekanik Faktörler

Epiretinal membran oluşumu (selofan makülopati, premaküler fibrozis) retina kapillerlerinde çekinti yaparak sızmaya neden olur. Afakik maküla ödeminde de vitreomaküler traksiyonun ödeme neden olabileceği bilinmektedir.⁶⁰ Kapiller yataktan sızmaya yol açan mekanik faktörlerle iç kan retina bariyeri bozulmaktadır.

Hidrostatik Faktörler

Malign hipertansiyonda olduğu gibi intravasküler basıncın artması ya da hipotoni de olduğu gibi göz içi hidrostatik basıncının düşmesi hem iç hem de dış kan retina bariyerlerinin bozulmasına ve maküla ödeminde yol açar.

Maküla Ödeminde Klinik

Maküla ödemi, ağrısız görme keskinliğinde azalma olarak kendini gösterirken bir gözde veya etiyolojiye bağlı olarak iki gözde gelişebilir. Sıklıkla görme keskinliğindeki azalma yavaş ilerlemesine rağmen ani görme kaybı şeklinde de görülebilir.⁶¹

Hastalar genellikle görme keskinliğinde azalma, bulanık görme, çift görme ve renkli görmeye azalmayı tarif ederler. Pozitif santral veya parasantral skotom ve nadir olarak da mikropsi şikayetleri mevcuttur. Bazen asemptomatiktirler.

Maküla Ödeminde Tanı Yöntemleri

Maküla ödeminin erken tanısı ve uygun tedavisi kalıcı görme kaybının önlenmesinde çok önemlidir.

Günümüzde tanı ve takip amacı ile kullanılan yöntemler şunlardır:

- Oftalmoskopi
- Fundus Floresein Anjiyografisi (FFA)
- Optik Koherens Tomografi (OCT)
- Retina Kalınlık Analizörü (RTA)
- Fundus Fotoğraflama
- Tarayıcı lazer oftalmoskopik (SLO) mikroperimetri
- Elektroretinografi (ERG)

Oftalmoskopi

İlk yöntem iyi bir fundus muayenesidir. İndirekt oftalmoskopi ve yarıklı lamba biyomikroskopide eklenen yardımcı kontakt ve non-kontakt lensler ile;

- Retina kalınlaşması değerlendirilmesinde,
- Eksüdatif ve ödematöz maküla ayırımında,
- Maküla kalınlaşmasının yaygınlığı ve lokalizasyonları belirlenmesinde,
- Sert eksudaların takibi ve iskemik alanların bulunmasında,
- Foveal ışık refleksinin solukluğu veya silikliği görülmesinde,
- Komplikasyonların belirlenmesinde,
- Kistoid maküla ödemi tanısında yardımcıdır.

Fundus Floresein Anjiyografisi

Fundus fluoresein anjiyografi (FFA), retina ve koroid dolaşımını incelemeye olanak veren ve yaygın kullanılan bir tanı yöntemidir. Floresein sızıntısının miktarı ve vasküler endotelin disfonksiyonu arasında doğrudan bir ilişki vardır. Görme keskinliği ve kistoid değişikliklerle etkilenen alanın büyüklüğü arasında belirgin bir korelasyon olsa da; görme keskinliği ve kistlerin foveal avasküler zona uzaklıkları arasında bir ilişki yoktur. Fundus fluoresein anjiyografisi, tanı koydurmanın yanında maküler ödem için tedavi planlanmasında, takibinde de yararlı bir tetkiktir. Normal retinal damarlar floresein moleküllerinin ekstravasküler alana geçişine izin vermezken, floresein kaçaklarının görüldüğü alanlarda anormal vasküler permeabilitenin varlığını gösterir. Diyabetik maküler ödemde FFA'da görülebilecek ilk belirti venlerin etrafında gelişen mikroanevrizma divertikülleridir. Retinopati ilerledikçe arterler etrafında da divertikül gelişimi ve kapiller yatakta dilatasyon görülür.⁶² FFA bize;

- Diyabetik makülopatinin sınıflandırılması ve sızıntı kaynaklarının tanımlanmasını,

- Klinik olarak anlamlı maküla ödemi varlığında tedavi edilebilir lezyonların saptanmasını,
- İskemi varlığını ve yaygınlığının belirlenmesini,
- Retinal sirkülasyonun değerlendirilmesini,
- Retina pigment epiteli harabiyetinin belirlenmesini,
- Maküla kapiller dolaşımı ve kistoid patern hakkında bilgi sağlar.

Optik Koherens Tomografi

İlk olarak 1991’de kullanılmaya başlanan OCT yüksek çözünürlükle, çapraz kesitli olarak dokuların görüntülenmesini sağlayan yeni bir yöntemdir.⁶³ OCT, kızılötesine yakın 840 nm’lik bir diod lazer ışığı yardımı ile dokuların optik geri yansıtma özelliklerini kullanarak retinanın iç yapısı hakkında yüksek çözünürlüklü ve derinlemesine bilgiler sağlar. Retina yapılarının yansıtıcılık derecelerine göre farklı renklendirilmiş tomografi kesitleri yapısal bilgilerin yanı sıra yapıların gerçek boyutları ve yansıtıcılıkları gibi niceliksel bilgiler de sağlar.⁶⁴⁻⁶⁵ OCT dijital bir teknik olduğu için kantitatif ölçümler kolaylıkla tomogramlardan elde edilebilir. Kantitatif bilgilerin ulaşılabilirliği sayesinde de hastalığın seyrini izlemek OCT ile çok kolay olabilmektedir. OCT’ de aksiyel mesafe ölçümü esastır ve bu özelliği ile A-mod USG ile benzeşir. Göz içindeki çok küçük boyutlardaki farklı yapılardan yansıyan ışınlar bu yapıların birbirinden farklı aksiyel boyutları hakkında bilgi verir.⁶⁶⁻⁶⁷

OCT, maküla ödemi, maküla deliği, epiretinal membran, yaşa bağlı maküla dejeneresansı, optik sinir başı druzeni, optik disk piti gibi patolojilerin yanısıra retina sinir lifi tabakası kalınlığının değerlendirilmesi ve ön segment yapılarının görüntülenmesinde de kullanılmaktadır.

Maküla ödemi sıklıkla diyabetik retinopati, retinal ven tıkanıklığı, üveit, retinitis pigmentosa gibi hastalıklarda görülür veya katarakt ekstraksiyonu sonrası ortaya çıkabilir. Retinada sıvı birikimi duyuşal retina kalınlığında artış ile maküla ödeminin klinik ve anjiyografik bulgularına sebep olur. Kistoid maküla ödemli hastalardan elde edilen görüntüler bilinen histopatoloji ile yakından uyumludur. Tomografide dış pleksiform ve iç nükleer tabakalarda yansıtıcılığı olmayan boşluklar ve neredeyse iç limitan membrana kadar uzanan geniş merkezi kistler izlenir. Kistik maküla ödeminin görüntülenmesinde OCT'nin anjiyografi kadar etkin olduğu bildirilmiştir.⁶⁸ Yapılan çalışmalarda maküla ödeme yönelik lazer

fotokoagulasyon tedavisi öncesi ve sonrasında retina kalınlık değişimlerini niceliksel olarak izlemede OCT' nin yararlı olduğu görülmüştür.⁶⁹⁻⁷⁰

Retina Kalınlık Analizatörü (RTA)

Helium Neon lazerini santral 2×2 mm'lik alanı taramak için kullanılır. Bilgisayar biri internal limitan membran diğeri retina pigment epitelinden gelen iki ışığın yansımaları, bu iki tabaka arasındaki kalınlığın ölçülmesi için kullanılmaktadır. Görüntü alınması sırasında göz hareketlerinden etkilenmemektedir. Yapılan çalışmalara göre RTA, makülanın kalınlığını kantitatif ölçer ve maküla patolojisini görüntülemeyi sağlayan bir sistemdir. Bu sistem başta maküla ödemi olmak üzere maküla hastalıklarının tanısında ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılır.⁷¹

Fundus Fotoğraflama

Renkli fundus fotoğraflaması için stereoskopik veya non stereoskopik 20-35-50 derecelik kameralar kullanılmaktadır. Hasalığın ilerleyişinin takibi ve tedavinin etkinliğini değerlendirmek için gereklidir.⁷²

Tarayıcı Lazer Oftalmoskopik (SLO) Mikroperimetri

Maküla ödemeine bağlı görme keskinliğindeki azalma retinal duyarlılıkta azalma şeklinde SLO tarafından ölçülür. SLO mikroperimetri non-invazif yeni bir tanı aracı olarak fundus görüntüsü ile perimetrik sonuçlar arasında nokta noktaya bir uyumluluk oluşmasına izin vererek maküler alanın görüntülenmesi ile fonksiyonel bilgi sağlar.⁷³

Elektroretinografi (ERG)

Klinik ERG, kısa süreli ışık flaşı ile retina hücrelerinin uyarımından elde edilen diffüz elektriksel cevapların kaydedilmesidir. Işık flaşı retina üzerine düştüğünde retinanın istirahat potansiyelinde hızlı değişiklikler olur. Bu değişiklikler aksiyon potansiyelini gösterir ve ERG'yi oluşturur. Yanıtlar ışık uyarımı ile oluşan, iyonların, özellikle ekstrasellüler boşluktaki sodyum ve potasyumun transretinal hareketlerindeki değişikliklerden kaynaklanır. Maküler ödem tedavisinin takibinde kullanılabilir.

Fokal elektroretinogram (ERG), foveaya odaklanan kısa süreli bir ışık flaşına foveal konların verdiği yanıttır. Foveal ERG, makülada organik bir patoloji olup olmadığı konusunda

objektif olarak bilgi verir. Ortalama implisit zamanı, klinik olarak anlamlı maküler ödemli olanlarda normale göre belirgin olarak uzamıştır. Maküla ödemli hastalarda ERG’de a ve b dalgalarının amplitüdlerinde azalma görülür. Amplitüdü en iyi düzeltilmiş Snellen görme keskinliği ile korelasyon gösterirler. Makülanın işlevsel durumunun değerlendirilmesi için fokal maküler ERG kullanılır. Diyabetik maküler ödemde vitrektomi sonrası morfolojik ve işlevsel düzelme süreçleri farklı bulunmuştur. Fovea kalınlığı erken dönemde düzeldiğinde, görme artışı ve b dalga amplitüdlerinde artış 12. ayda olmuştur.⁷⁴

Maküler Ödemde Tedavi

A.Sistemik Hastalığın Kontrolü

1. Glisemik kontrol
2. Kan basıncı kontrolü
3. Hiperlipidemi kontrolü

B.Laser Fotokoagulasyon ile tedavi

1. Fokal Laser Fotokoagulasyon
2. Grid Laser Fotokoagulasyon

C.Medikal Tedavi

- 1.Antioksidanlar
- 2.Aldoz redüktaz inhibitörleri
- 3.İleri glikolizasyon son ürün inhibitörleri
- 4.Protein Kinaz-C inhibitorleri ile tedavi
- 5.Non steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ)
- 6.Kortikosteroidler

D.VEGF İnhibitorleri ile tedavi

1. Anti-VEGF ajanlar
2. İntravitreal steroidler (Triamsinolon asetonid, Fluosinolon asetonid, Deksametazon)

A.Sistemik Hastalığın Kontrolü

1.Glisemik kontrol

Metabolik yolun sıkı kontrolü, diyabetin tüm organ hasarı ve komplikasyonlarının (diyabetik retinopati ve diyabetik maküler ödem) önlenmesinde mutlak gereklidir. WESDR çalışma grubu, HbA1C seviyesi ile maküler ödem arasında güçlü bağlantı olduğunu göstermişlerdir.⁷⁵ Glisemik kontrolün en önemli göstergelerinden birisi HbA1c'dir. Amerikan Diyabet Cemiyeti hedef HbA1C düzeyini %7 olarak önermektedir.⁷⁶ Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)⁷⁷, 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 %1'lük HbA1c düşüşü retinopatinin ilerleme riskini %35-40 azaltır.

2. Kan basıncı kontrolü

DRP'nin progresyonunda ve KMÖ insidansında yükselmenin, yüksek diyastolik basınçla ilgili olduğu bilinmektedir. Diyastolik kan basıncı yüksekliği, özellikle tip 2 diyabetli hastalarda, diffüz maküla ödemi gelişimini hızlandıran, şiddetini arttıran ve tedavi sonrası prognozu olumsuz etkileyen çok önemli bir etmendir. UKPDS, Tip 2 diyabetlilerde sıkı kan basıncı kontrolü ile görme keskinliğinde 3 sıra ve daha fazla kaybın (çoğunlukla maküler ödem kaynaklı) %47 azaldığını bildirmişlerdir.⁷⁸

3. Hiperlipidemi kontrolü

Total ve LDL kolesterol seviyelerindeki artışın çok sayıdaki sert eksudalar ve bununla birlikte görülen maküler ödemle ilişkili olduğu gösterilmiştir. ETDRS'ye göre serum lipid seviyesi ile artmış sert eksuda gelişim riski ve azalmış görme keskinliği açısından pozitif bir ilişki vardır.⁷⁹⁻⁸⁰ DCCT Tip 1 diyabetlilerde klinik anlamlı diyabetik maküla ödemi gelişiminde hiperlipideminin etkisini göstermiştir. Ancak lipid düşürücü ilaçların maküler ödem gelişimini veya görme kaybını önlemedeki etkisini gösteren şimdiye kadar çok az kanıt vardır.

B. Laser Fotokoagülasyon

Diyabetik maküla ödeminde laser tedavisi başlıca fokal ve grid tedavisi şeklinde uygulanmaktadır:

1. Fokal Laser Fotokoagülasyon

Fokal tedavide maküla merkezinden 500-3000 µm alan içinde sızıntı gösteren ve retina ödeminde neden olmuş mikroanevrizmalar ve retina kalınlık alanlarına spot büyüklüğü 50-100 µm çapında 0.1 sn süre ile lazer uygulanır.⁸¹ Doğrudan mikroanevrizmalara uygulandığında lezyon beyazlaşmaya kadar, retinal kalınlaşma alanlarına ise birer spot ara ile hafif bir beyazlık oluşacak şekilde uygulanır.

Tedavinin etkisi en erken 6 hafta, en geç 6 ay içinde ortaya çıkar. Fokal tedavi yönteminin etki mekanizması, sızıntı gösteren odakları etkisizleştirmek ve endotel replikasyonunu uyarmak şeklinde olmaktadır.

2. Grid Laser Fotokoagülasyon

Diffuz maküla ödeminde uygulanır.^{41,82} Maküla merkezinden 500-3000 µm uzakta olacak şekilde FAZ'ın kenarından 50 µm ile başlayıp perifere doğru 200 µm ye kadar artan lazer spot büyüklüğü, 0,1 sn süre ve birer spot ara ile uygulanır. Fokal sızıntılara da fotokoagülasyon uygulanırsa modifiye grid tedavisi olarak adlandırılır. Tedavinin etkinliği en erken 3 ay sonra değerlendirilmelidir. Grid tedavisi pigment epitelini uyararak RPE pompa aktivitesini ve fagositozu artırır. Ortaya çıkan atrofik alanlar ödemin mekanik olarak emilimini ve oksijenin sağlıklı retina katmanlarına ulaşmasını sağlamaktadır.^{47,48,83,84}

C. Medikal Tedavi

1. Antioksidanlar

Hiperglisemi ile mikrovasküler hasara neden olan serbest oksijen radikalleri oluşur. Yapılan çalışmalarda antioksidanların bu radikallerin oluşumunu engellediği gösterilmiştir. Bursell ve ark. yaptıkları randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, 10 yıldan az süreli tip 1 diyabeti olan hastalarda dört ay yüksek doz E vitamini kullanımı ile retinal kan akımı ve renal fonksiyonlarda anlamlı düzelme saptamışlardır.⁸⁵

2. Aldoz redüktaz inhibitörleri

Hiperglisemi ile aldoz redüktaz enzim aktivitesi ve hücre içi sorbitol konsantrasyonu artar ve sorbitolün osmotik etkisi ile hücre hasarı oluşur. Sorbinil, aldoz redüktaz enzim inhibitörüdür. 'Sorbinil Retinopathy Trial' çalışma grubu ile insülin bağımlı diyabeti olan 497 hastada yapılan çalışmada oral sorbinil ve plasebo kullanan kontrol grubu hastalar karşılaştırılmıştır. Sonuçta sorbinil kullanan olgularda mikroanevrizma gelişiminin anlamlı olarak daha yavaş ilerlediği tespit edilmiştir. Ancak ilk 3 ayda olguların %7'sinde sorbinile bağlı hipersensitivite reaksiyonu gelişmiştir.⁸⁶

3. İleri glikolizasyon son ürün inhibitörleri

Hiperglisemi ile glikoz, proteinlerin yan zincirlerine bağlanarak fonksiyonu az veya olmayan ürünlerin oluşmasına neden olur, bunlar ileri glikolizasyon son ürünleridir. Aminoguanidin bu ürünlerin oluşmasını engellemektedir. Deneysel çalışmalarda perisit kaybı ve mikroanevrizma oluşumunu engellediği gösterilmiştir.^{87,88} İnsanlarda yapılan çalışmalarda retinopati ilerleyişini yavaşlattığı ancak anemiye neden olduğu saptanmıştır.⁸⁹

4. Protein Kinaz-C inhibitorleri

Protein kinaz C (PKC), kompleks enzim grubudur ve birçok izoformu mevcuttur. Diyabetik retinopati patogenezinin beta izoformu sorumludur. Oluşan doku hipoksisi nedeniyle PKC aktivasyonu ile VEGF artışı meydana gelir. Histolojik olarak bazal membranda kalınlaşma ve damar geçirgenliğinde artış oluşur.

Ruboksitaurin (RBX); PKC beta izoenzimine selektif inhibisyon yapan bir ajandır ve son yıllarda yapılan güncel çalışmalar ile etkinliği konusunda araştırmalar devam etmektedir.

Yapılan Faz 1 klinik çalışmalarda diyabete bağlı retinal kan akımı bozukluklarında düzelme saptanmıştır.⁴⁸ Faz 3 klinik çalışmaları tamamlanan Ruboksitaurinin FDA onayı ile diyabetik retinopati tedavisinde kullanılması amaçlanmaktadır. Yapılan çok merkezli, çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada (Protein Kinase C beta Inhibitor Diabetic Retinopathy Study) 252 hastaya plasebo yada günlük 8, 16 ve 32 mg/g oral RBX verilmiş ve 36-48 ay boyunca takip edilmiştir. Sonuçta günlük 32 mg RBX ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde gecikmiş hafif görme kaybı tespit edilmiştir.⁹⁰

5. Non steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ)

Afakik ve pseudofakik KMÖ olgularında prostoglandinlerin senteziyle birlikte intraoküler inflamasyon varlığı, perifoveal retinal kapillerlerdeki sıkı bağlantıların bozulmasına yol açar. NSAİİ; araşidonik asidin endoperoksidlere dönüşümünü engeller, böylece prostoglandin sentezi inhibe edilmiş olur. Klinik olarak siklooksijenaz inhibitörleri kapiller sızıntıyı da azaltırlar. Topikal NSAİİ'lar 1970'ten beri preoperatif dönemde profilaksi ve postoperatif dönemde ise tedavi amacıyla postkatarakt gelişen KMÖ olgularında kullanılmaktadır. Topikal NSAİİ'lardan % 0.5 ketorolak tromethamine, % 1 indometazin ve %1 diklofenak maküler ödem profilaksi ve tedavisinde kullanılırlar.^{91,92}

Tedaviye ne zaman başlanması gerektiği konusunda ortak bir görüş bulunmamaktadır. Bazıları kendiliğinden gerileme için 6 ay beklemenin daha uygun olduğunu savunurken, bazıları da olayın kronikleşmeden tedavi edilmesinin daha iyi olduğunu savunmaktadır. Tedavide ilk olarak günde 4 kez topikal steroid ve/veya non steroid anti-inflamatuarlar verilmelidir. Eğer görme 2 sıra artarsa, 4-6 hafta bu dozda kullanıldıktan sonra toplam süre 3-6 ay olacak şekilde azaltılarak kesilir. Eğer görme artmazsa damlalara devam edilmeli ve subtenon steroid enjeksiyonu eklenmelidir. Subtenon enjeksiyon ayda 1 olmak üzere 3 kere tekrarlanabilir. Dirençli olgularda tedaviye asetazolamid de eklenir. Dört hafta kullanımdan sonra etki gözlenirse doz azaltılarak 3 ay devam edilir. Ancak bununla da cevap alınamayan olgularda intravitreal triamsinolon ve/veya vitrektomi denenmelidir.

6.Kortikosteroidler

Kortikosteroidler maküla ödeminin tedavisinde topikal, oral, parenteral, perioküler ve intravitreal enjeksiyon olarak uygulanabilirler. Topikal kortikosteroidler kornea epitelini geçerek ön kamaraya ulaşabilirler. Pomad formları daha uzun süreli steroid salınımı sağlamakla birlikte, ön kamarada ulaşabildikleri konsantrasyon damla formlarına kıyasla daha düşüktür. Topikal kortikosteroidlerin anti-inflamatuar özellikleri özellikle kronik iritis veya iridosiklite bağlı maküla ödemlerinin tedavisinde etkili olabilmektedirler.^{93,94} Zaman zaman ara üveite bağlı kistoid maküla ödemleri de topikal kortikosteroidlere cevap verebilirler. Ayrıca topikal steroidlerle NSAİİ'in kombinasyonunun bu iki ilaçtan biriyle yapılan monoterapiye göre daha etkili olduğuna dair kanıtlar mevcuttur.⁹⁵ Topikal kortikosteroid kullanımının muhtemel yan etkileri arasında glokom, arka subkapsüler katarakt, enfeksiyonlar ve herpetik keratit nöksleri gösterilebilir.

Perioküler steroid enjeksiyonları arka subtenon veya peribulber yollardan yapılabilir. Daha az sistemik yan etkiyle, daha fazla miktarda ve yüksek konsantrasyonda ilaç uygulamasına ve uzun süreli ilaç salınımına imkan vermesi nedeniyle bu uygulama topikal yoldan daha avantajlıdır. Enjeksiyon bölgesinde uzun süreli maksimum düzeyde etki sağlarlar. Ne var ki, bu yöntemin glob perforasyonu, göz içi basıncı artışı ve katarakt gibi istenmeyen yan etkileri mevcuttur.^{96,97}

Sistemik kortikosteroidler özellikle bilateral ve dirençli inflamatuvar maküla ödemlerinin tedavisinde çok yararlı olmaktadır. Maküla ödemlerinin tedavisinde sistemik steroidlere inflamatuvar süreci baskılamak için yüksek dozda başlayıp, daha sonra nöksleri önlemek amacıyla dozun yavaşça azaltılması gerekmektedir. Sistemik steroid kullanımını müteakip çok çeşitli potansiyel oküler ve sistemik yan etkiye sıkça rastlanmaktadır. Bunlar arasında peptik ülser, osteoporoz, diyabet ve hipertansiyon alevlenmeleri, Cushingoid görünüm ve adrenal bezin baskılanması sayılabilir. Bu ciddi sistemik yan etkiler nedeniyle oral steroidler dikkatle kullanılmalıdır. Uzun süreli, yüksek doz steroid kullanımı planlandığında istenmeyen etkileri en aza indirecek önlemler için mutlaka bir dahiliye uzmanından konsültasyon istenmelidir.

D. VEGF İnhibitörleri

VEGF, retina pigment epitel hücreleri, gangliyon hücreleri, retinal vasküler endotel hücreleri, perisitler ve glial hücreler tarafından salgılanan ve in vitro angiogenezi sağlayan önemli bir faktördür. Anjiogenezin birçok basamağını (endotel proliferasyonu, devamı ve migrasyonu) ve vasküler permeabiliteyi etkilemektedir. A, B, C, D, E olarak 5 alt tipi bulunmaktadır. VEGF-A geni 6p21.3 kromozomunda lokalize, 8 ekzon ve 7 intron içerir. Bu alt tipler içindeki en potent olanıdır ve kendi içinde 121, 145, 165, 183, 189, 206 alt gruplara ayrılır.^{98,99} VEGF-165 oküler neovasküler hastalıklarda ve diyabetik retinopati patogenezinde predominant form olup, 45kDa homodimerik bir glikoproteindir. Yapılan çalışmalarda deneysel diyabette ve diyabetik retinopati gözlerde vitreus ve hümör aközde VEGF-165 yüksek olarak bulunmuştur.¹⁰⁰

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 neovaskülarizasyona neden olur. Bu bilgiye dayanılarak yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD), santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT), retina ven dal tıkanıklığı (RVDT), proliferatif diyabetik retinopati (PDR), diyabetik maküla ödemi, pseudofakik kistoid

maküla ödemi gibi kan retina bariyerinin yıkıldığı, vasküler geçirgenliğin arttığı ve göz içi neovaskülarizasyonun görüldüğü göz hastalıkları için farmakolojik olarak VEGF inhibisyonu yeni bir tedavi stratejisi olmuştur.

Antianjiogenetik tedavide Bevacizumab (Avastin), Pegaptanib Sodyum (Macugen), Ranibizumab (Lucentis), Anekortav asetat (Retaane) ve Aflibercept (Eylea) kullanılmaktadır.

1.Anti-VEGF ajanlar

Pegaptanib sodyum

Selektif VEGF 165 inhibisyonu yapan bir aptamerdir. İntravitreal pegaptanip enjeksiyonu ile YBMD ve diyabetik maküler ödem (DMÖ) tedavisinde başarılı sonuçlar elde edilmiştir.^{101,102}

Bevacizumab

Human monoklonal antikoru olup, VEGF-A'nın tüm izoformlarını inhibe eder. Kolorektal kanser tedavisinde FDA tarafından onaylanmış olup, göz için kullanımı off-label'dır. Son yıllarda bevacizumab ilk olarak YBMD'li olgularda koroidal neovasküler membranı geriletmek amacıyla ruhsatsız olarak kullanılmaya başlanmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir.¹⁰³⁻¹⁰⁵

Diyabetik retinopatide kullanım endikasyonları; maküla ödemi, iris neovaskülarizasyonu, retina ve disk neovaskülarizasyonu, vitrektomi sonrası reprojelasyon ve tekrar kanamadan korunmaktır.

Santral retinal ven tıkanıklıklarında intravitreal bevacizumab ile tedavi edilen santral retinal ven tıkanıklığı olgularında anatomik ve fonksiyonel iyileşme, maküla ödeminde azalma ve görme keskinliğinde artış gösterilmiştir.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸

Ranibizumab

Ranibizumab, VEGF-A'nın tüm izoformlarını inhibe eden 150 kDa ağırlığında rekombinant humanize anti-VEGF antikor fragmanıdır. YBMD'da¹⁰⁹⁻¹¹¹, diyabetik retinopatiye bağlı maküla ödeminde^{112,113}, santral retinal ven oklüzyonuna bağlı maküla ödeminde^{114,115}, retina ven dal tıkanıklığına bağlı maküla ödeminde¹¹⁶, retinitis pigmentozaya bağlı oluşan maküla ödeminde¹¹⁷, neovasküler glokomda¹¹⁸ kullanılmış ve olumlu sonuçlar alınmıştır.

Anekortav asetat

Anekortav asetat sentetik bir kortizon türevi olup, anjiyostatik etkilidir. İlaç etkisini vasküler endotel hücre migrasyonu için gerekli proteazları inhibe ederek gösterir (plazminojen aktivatör inhibitör-1 m-RNA'yı indükleyerek).¹¹⁹

Anekortav asetatın diğer VEGF inhibitörlerinden farkı birçok oküler anjiyogenik stimulus sonrasında oluşabilecek anjiyogenezi inhibe etmesidir. Tek doz posterior jukstaskleral enjeksiyon ile komşu koroid ve retinada 6 ay boyunca terapötik düzeylerin sağlandığı saptanmıştır.

Aflibercept

Yeni bir anti-VEGF ajan olan VEGF Trap-Eye (VTE, yeni adıyla Aflibercept, ticari adı Eylea; Regeneron ve Bayer) insan IgG1 Fc parçası ile insan VEGF reseptör-1 ve VEGF reseptör-2'nin (VEGFR1 ve VEGFR2) anahtar parçalarından oluşan 115 kDA'luk bir rekombinant füzyon proteindir. Bu ilaç, VEGF dimerlerini "bir kapan gibi (trap)" bağlar ve adını buradan alır. YBMD'da¹²⁰, diyabetik retinopatiye bağlı maküla ödeminde¹²¹⁻¹²³, santral retinal ven oklüzyonuna bağlı maküla ödeminde¹²⁴ kullanılmaktadır.

2.İntravitreal steroidler

İntravitreal steroidler 3 yolla maküla ödemi üzerinde etkilidir bunlar;

1. VEGF inhibisyonu,
2. Antienflamatuar etki,
3. Endotel hücrelerinin sıkı bağlantılarını iyileştirir.

Hala güncel olarak uygulanan 3 tip steroid mevcuttur.

- a) İntravitreal triamsinolon asetonid
- b) İntravitreal fluosinolon implant
- c) İntravitreal deksametazon implant

a) İntravitreal triamsinolon asetonid

Steroidlerin sistemik kullanımı ile ağır ve ciddi sistemik komplikasyonların oluşabilmesi, lokal uygulama seçeneklerinin araştırılmasına yol açmıştır. Yüksek doz kortikosteroidlerin sistemik yan etkilerinden korunmak için hayvan ve insanlarda intravitreal uygulamalar yapılmıştır.^{125,126} Fakat suda çözünen kortizonun 24 saat içinde intraoküler dokulardan elimine olduğu görülmüştür. Bunun sonucunda, Machemer ve arkadaşları göz içinde aylarca kalabilen kristalin kortizon kullanılmasını önermişlerdir.¹²⁵

Ödematöz ve neovasküler hastalıklarda kullanılabilecek seçenek olabileceğini öne süren klinik çalışmalarda kristalin triamsinolon asetonid; DMÖ'de^{127,128}, kalıcı pseudofakik kistoid maküler ödemde¹²⁹, üveitik kistoid maküler ödemde¹³⁰, santal retinal ven okluzyonu sonrası gelişen kistoid maküler ödemde^{131,132}, eksudatif YBMD'da^{133,134} kullanılmıştır.

Yapılan birçok çalışmada IVTA'nın prezervan madde içermeyen preparatları tavşanlara uygulanmış ve belirgin bir toksisiteye rastlanmamıştır.^{6,135-138} Silikon yağı içeren tavşan gözlerinde biriken 1-4 mg IVTA'nın bile toksik olmadığı elektrofizyolojik ve histopalojik bulgularla ispatlanmıştır.¹³⁹

IVTA Komplikasyonları

1-Göz içi basınç (GİB) artışı: GİB, 4 mg IVTA sonrası görülen en sık komplikasyondur.^{127-130,140-144} Bunun yanında 8 mg IVTA uygulanan 3 gözden 2'sinde düşük miktarda GİB artışı görülmüştür.¹⁴⁵ Üç tane geniş seride GİB artışı %25-%41 arasında verilmiştir ve hepsi topikal medikasyonla kontrol altına alınmıştır.^{140,142,143} Artmış GİB'dan dolayı 1 hastada trabekülektomi uygulanmıştır.¹³⁰

2-Katarakt: Yapılan bir randomize çalışmada¹⁴⁶ istatistiksel olarak kontrol grubundan daha yüksek oranda bildirilmese de, katarakt gelişimi ikinci sıklıkta gelişen komplikasyondur.^{128,140}

3-Pseudohipopiyon: IVTA'nın ön kamaraya migrasyonu sonucu görülen komplikasyondur. En sık pseudofak 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.¹⁴⁶

5-Endoftalmi: IVTA sonrası kültür pozitif endoftalmi insidansı, %0.87'dir.¹⁴⁶ Görme keskinliği sonuçları yüz güldürücü değildir. Sekiz hastanın 3'ünde ışık hissi negatif olmuştur.¹⁴⁷

b) İntravitreal Fluosinolon asetonid

Kortizon ve deksametazonun insan vasküler düz kas hücrelerinde VEGF ekspresyonunu inhibe ettiği ve ratlarda VEGF ekspresyonunu ve vasküler permeabilityi azalttığı gösterilmiştir.^{44,148} Fluosinolon asetonid (COS Retisert- Bausch and Lomb) implantı rezervuar niteliğindedir. Yavaş salınımlıdır ve etkinliği 100 güne kadar sürmektedir. Yapılan çeşitli çalışmalarda etkinliği gösterilmiştir.¹⁴⁹⁻¹⁵¹ Tavşanlar üzerinde fluosinolon asetonid implant denemelerinde 2 ve 15 mg'lık dozlarda yapılan çalışmada 1 yıl sonunda toksik etki görülmemiştir.¹⁵² Kronik üveitli hastalarda 2.5 yıl ömürlü fluosinolon asetonid implantı ile görme keskinliği korunmakta, inflamasyon kontrol altına alınmakta ve kullanılan ilaç sayısında belirgin azalma görülmektedir.¹⁵⁰ Diyabetik maküla ödemli gözlerde, etkinliği 100 güne kadar süren fluosinolon asetonid implantı sonrasında, tedavi grubunda %68.7, kontrol grubunda ise %27.5 oranında maküla kalınlığında azalma olmaktadır.¹⁴⁹

c) İntravitreal deksametazon implant

Steroid etkinliği ve potansiyeli açısından deksametazon, triamsinolon asetonide göre yaklaşık 5 kez daha güçlüdür ve bu konuda fluosinolon asetonid ile eşdeğerde olduğu söylenebilir. Deksametazonun intravitreal olarak uygulanması ile, çok düşük bir dozla çok yüksek bir göz içi konsantrasyon elde edilmektedir. Deksametazonun vitreus içindeki yarı ömrü 5.5 saat dolayındadır ve bu süre, bir çok konuda yeterli bir etkinlik süresi değildir. Vitreus içinde birdenbire çok yüksek etkinliğe ulaşan ama kısa zamanda etkinliğini yitiren deksametazon için etki süresini uzatacak yollar aranmaya başlanmıştır.^{93,152-159}

Uzun etkili intravitreal deksametazon implant (DEX), üveit ve ven tıkanıklıklarına bağlı maküla ödemlerine mahsus olmak üzere FDA onayı almıştır. İntravitreal olarak, tek kullanımlık önceden yüklenmiş (preloaded), oda ısısında saklanabilir özellikte ve 22 G uçlu intravitreal enjektör sistemi ile piyasaya verilmiştir ve toplam olarak 0.7 mgr deksametazon

taşıır ve etki süresi 6 aydır. İlk bir iki ay içinde hızlı salınım olur ve daha sonra daha yavaş salınım ile 6 aylık ilaç etkisi elde edilmeye çalışılmıştır. Bu sürenin sonunda, deksametazon biter ve implant su ve karbondioksitde dönüşerek kaybolur.^{154,155} Bu uygulama ile, 6 ay boyunca, göz içinde sanki pulse deksametazon dozu yaratılmış olur. İntravitreal biyoyararlanım son derece yüksektir ve sistemik yayılım ve etkinliği son derece düşüktür. Oftalmolojide steroid kullanımı ile ilgili en önemli sorunlar bilindiği gibi göz içi basıncı yükselmesi ve katarakt oluşumudur.

Deksametazon, triamsinolon ve fluosinolona göre, trabeküler ağa daha az affinite göstermektedir ve suda erime özelliği nedeni ile de, GİB'nin yükselmesinde daha sınırlı bir etkiye sahiptir. Burada, ilacın düşük dozda ve sürekli salınım şeklinde sadece arka segmentte oldukça sınırlı kalmasının payından da söz edilir.^{156,159,160}

DEX'in DMÖ üzerindeki etkisini değerlendirmek üzere değişik çalışmalar yapılmıştır. Faz 2 çalışma olarak düzenlenen bir çalışmada, 700 ve 350 mikrogramlık dozlarda, diyabetik ödem de dahil olmak üzere değişik nedenlere dayalı maküla ödemlerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın 90 günlük sonuçlarına bakarak, deksametazon kullanılmış olgularda, kontrol grubuna göre 2-3 satır artışı saptanmıştır ve bu çalışmanın bir subgrubu olarak ele alınan DMÖ'de de bu sonuçlar aynı şekilde doğrulanmıştır. Görme artışı aynı zamanda santral retinal kalınlıkta azalma ile de birlikte paralellik göstermektedir.^{153,160}

Bir başka DMÖ çalışması da deksametazonun vitrektomize gözlerde maküler ödem üzerindeki etkisini araştıran çalışmadır. CHAMPLAIN çalışması¹⁶¹ faz 3b çalışmasıdır ve çok sorunlu gözlerdeki dirençli maküler ödemler üzerinde yapılmıştır. Bu gözlerin bir kısmında önceden değişik cerrahi uygulamalar yapıldığı gibi, bir kısmında da bunun yanısıra triamsinolon asetonid ve diğer ilaçların uygulandığı çok sorunlu gözler çalışmaya alınmıştır. İlk enjeksiyonu izleyen 8. ve 13. haftalarda olguların önemli bir kısmında (yaklaşık %30), hem retina kalınlıklarında belirgin azalma olmuş hem de 2 satır kadar ortalama görme artışı elde edilmiş; buna paralel olarak da, santral maküler kalınlık azalmaları saptanmıştır. Güvenlik açısından bu olgularda sorun yaşanmamıştır ve özellikle glokom bakımından lazer ya da cerrahiye alınması gereken hasta olmamıştır.

Ven tıkanıklıklarına bağlı olan maküla ödeminde 0.7 mgr DEX kullanımı, özellikle erken evrede, özellikle ilk 3 ay içinde başlanacak olursa, uzun vadede görme kayıp oranı azaltılabilmekte ve görme artışı da her zaman, tedavisiz kalmış hastalara kıyasla daha iyi

düzeyde olmaktadır. Bu konuda en hızlı görme iyileşmesi ve retinal kalınlık azalması da ilk 60-90 gün dolaylarında izlenmektedir.¹⁵⁸

DEX, göz içi enflamasyonlarında yani üveit olgularında ve buna bağlı maküla ödemlerinde de kullanılmaktadır.^{162,163}

Williams¹⁶⁴ ve ayrıca Meyer ve ark.¹⁶⁵ üveitlerde görülen maküla ödemi ve katarakt cerrahisi sonrasındaki Irvine-Gass sendromunda, DEX kullanımının oldukça etkili olduğunu kaydetmişlerdir.



3. MATERYAL-METOD

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Retina departmanında Mart 2011-Haziran 2014 tarihleri arasında vitrektomi sonrası maküla ödemi tanısı ile takip edilen, intravitreal enjeksiyon tedavisi almış hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Maküla ödemi tanısı fundus muayesi, OCT ve FFA ile desteklenerek konuldu.

41 hastanın 42 gözü çalışmaya dahil edildi. Bunlardan 19 göze 0.7 mg deksametazon implant (Ozurdex, Allergan, Inc., Irvine, CA), 23 göze 4 mg triamsinolon asetonid (Kenacort-A 40 mg/ml, Bristol-Myers Squibb Co, Princeton, NJ) enjeksiyonu yapıldı. Oftalmoskopik muayenede maküla ödemi olan ve OCT analizinde merkezi maküla kalınlığı >250µm ölçülen hastalar çalışmaya alındı. Glokomu veya oküler hipertansiyonu bulunan hastalar, tek gözlü hastalar, aktif oküler enfeksiyonu olan hastalar ve enjeksiyon sonrası dönemde takipleri mümkün olmayacak şekilde sistemik hastalığı mevcut olan hastalar çalışma kapsamına alınmadı. Son 3 ay içerisinde sistemik, subtenon veya intravitreal kortikosteroid uygulanan, herhangi bir intraoküler cerrahi ve intravitreal enjeksiyon veya lazer tedavisi uygulanmış hastalar çalışma kapsamına alınmadı.

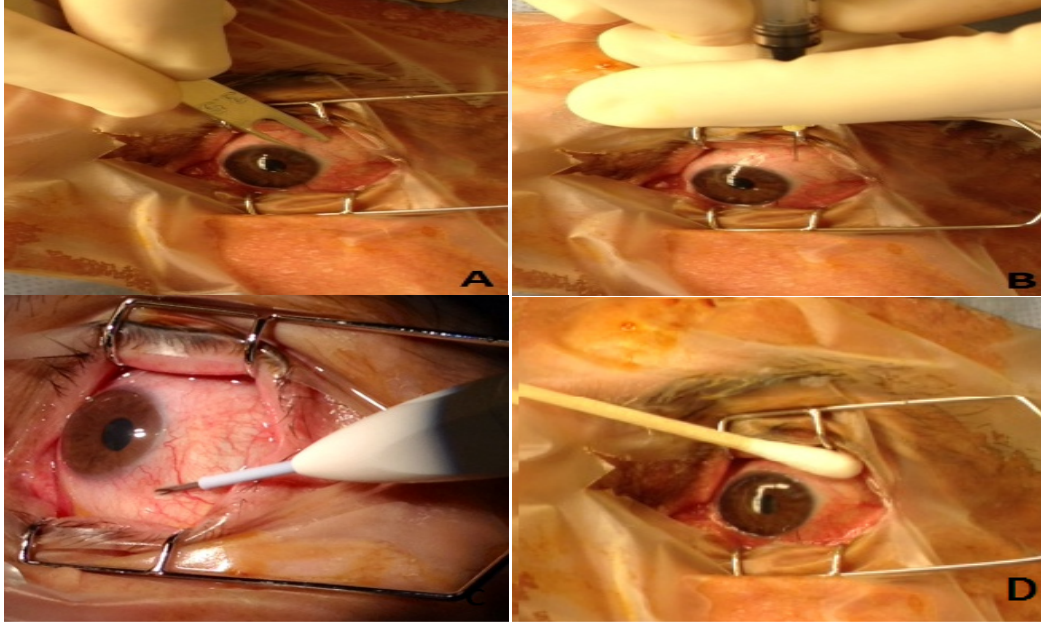
Hastalar intravitreal enjeksiyonların uygulanış biçimi, beklenen etkisi ve olası komplikasyonları hakkında bilgilendirildi ve işlemin gerçekleştirilmesi için bilgilendirilmiş onam formları alındı.

Hastaların enjeksiyon öncesindeki sistemik ve oftalmolojik hikayeleri kaydedilip, enjeksiyon öncesinde ve enjeksiyon sonrası 1.gün, 1.hafta, ve aylık kontrollerinde oftalmolojik muayeneleri yapıldı. Snellen eşeli kullanılarak en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ve yarıklı ışık biomikroskopisi ile muayeneleri yapılarak ön segment bulguları değerlendirildi. Goldmann applanasyon tonometresi ile göz içi basınçları ölçüldü. Tropicamide ve fenilefrin damla ile pupiller dilatasyonun ardından 90 D lens ile detaylı fundus muayeneleri yapıldı. Santral maküla kalınlıkları spektral-domain OCT Ver. 1.8.6.0 (Heidelberg), Fast Retinal Map programı kullanılarak ölçüldü.

Enjeksiyon tekniği

Tüm enjeksiyonlar ameliyathane koşullarında yapıldı. Tüm hastalara uygulanan standart enjeksiyon tekniği şöyledir: Göz kapakları ve çevresi %10' luk povidon-iyodin emdirilmiş steril gazlı bezle silinir. Topikal anestezi için proparakain hidroklorid (Alcaine) damlatılır. Steril kapak ekartörü yerleştirildikten sonra göz yüzeyine %5' lik povidon-iyodin

dökülerek 3 dakika bekletilir ve ardından steril izotonik solüsyonla yıkanır. Fakik gözlerde limbustan 4 mm, pseudofakik gözlerde limbustan 3.5 mm uzaklık pergelle işaretlenir. Giriş yeri olarak üst temporal kadran tercih edilmeye çalışılır. 30 gaugelik iğne ile pergelle belirlenen noktadan merkeze doğru 0.1 ml (4 mg) triamsinolon asetonid ya da özel aplikatörü ile 0.7 mg deksametazon implant enjekte edilir. Enjeksiyon sonrası iğne geri çekildikten hemen sonra ilacın geri sızmasını ve konjonktiva kanamasını önlemek için enjeksiyon yerine steril pamuklu çubuk ile kısa süreli hafif basınç uygulanır. Enjeksiyondan hemen sonra gözün tonüsü dijital olarak kontrol edilir. Işık hissini olup olmadığı sorgulanır. Tüm hastaların gözü antibiyotikli pomad ile kapatılır ve 1 hafta kullanmak üzere antibiyotikli damla verilir. Ani görme azalması, ağrı, kızarıklık gibi şikayetlerinin olması durumunda acile başvurmaları konusunda uyarılır. Hastalar ertesi gün kontrole çağrılarak biomikroskopik muayene ile enfeksiyon açısından ve ani göz içi basınç artışı açısından muayene edilir.



Şekil 3: İntravitreal enjeksiyon tekniği, (A) enjeksiyon yapılacak yerin pergelle işaretlenmesi, (B, C) enjeksiyonların yapılışı, (D) enjeksiyon yerine basınç uygulanması

Değerlendirme Parametreleri

Her iki grup hastada enjeksiyon öncesinde ve enjeksiyon sonrası aylık kontrollerde görme keskinliği, merkezi maküla kalınlığı ve göz içi basıncı (GİB) değerlerindeki değişimler incelendi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için Portable IBM SPSS (Statistical Package for Social Science) Statistics yazılımının 19.0 versiyonu kullanıldı.

Tedavi öncesinde gruplar arasında görme keskinliği, merkezi maküla kalınlığı ve GİB parametreleri açısından parametresi açısından farkın incelenmesi için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Görme keskinliği, merkezi maküla kalınlığı ve GİB parametrelerinin parametresinin tekrarlanan ölçümlerinin grup içi değerlendirilmesi için Wilcoxon testi kullanıldı. Enjeksiyon sonrasında öncesine göre elde edilen farkların gruplar arası değerlendirilmesinde görme keskinliği, merkezi maküla kalınlığı, GİB ve enjeksiyon etki süresi parametreleri için Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Mart 2011-Haziran 2014 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Retina departmanında vitrektomi sonrası maküla ödemi tanısı ile takip edilen 41 hastanın 42 gözü değerlendirildi. Değerlendirmeye alınan hastaların demografik verileri Tablo 1’de özetlenmiştir. İki grup arasında yaş, cinsiyet ve sistemik hastalık varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı ($p>0.05$).

Tablo 1: Demografik veriler

	IVTA n=23	DEX n=19	p
Yaş (yıl)*	63.52±1.13	62.74±2.05	0.929
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	12 (%54.5)	7 (%36.8)	0.337
Erkek	10 (%45.5)	12 (%63.2)	
DM, n (%)			
Var	8 (%36.4)	8 (%42.1)	1.00
Yok	14 (%63.6)	11 (%57.9)	
Teşhis- Enjeksiyon arası geçen süre (ay)*	2.71±2.74	3.03±2.87	0.760
Takip süresi (ay)*	9.13±5.51	7.68±4.1	0.567

*Ort±SD

DEX grubundaki 1 hasta haricinde tüm hastalara FAKO+IOL implantasyonu ve pars plana vitrektomi uygulanmıştır. DEX grubunda 1 hastaya sadece pars plana vitrektomi uygulanmıştır.

IVTA grubundaki hastaların 8’i ara yüzey hastalıkları, 8’i regmatojen retina dekolmanı, 6’sı intraoküler hemoraji ve 1 tanesi retinal ven oklüzyonu nedeniyle; DEX grubundaki hastalardan 5’i ara yüzey hastalıkları, 6’sı regmatojen retina dekolmanı, 2’si intraoküler hemoraji, 3’ü ven oklüzyonu ve kalan 2 hasta traksiyonel retina dekolmanı ve endoftalmi nedeniyle pars plana vitrektomi geçirmiştir.

IVTA grubunda 23 hastanın 18’inde internal limitan membran (ILM) soyulurken, DEX grubunda ise 19 hastanın 14’ünde ILM soyulmuştur. IVTA grubundaki tüm hastalar pseudofakik olup, DEX grubunda 18 hasta pseudofakik, 1 hasta fakikti (Tablo 2).

Tablo 2: PPV endikasyonları ve cerrahi bilgiler

Vitrektomi endikasyonu	IVTA	DEX
Ara yüzey hastalıkları	8 (%34.8)	6 (%31.6)
Regmatojen dekolman	8 (%34.8)	6 (%31.6)
İntraoküler hemoraji	6 (%26.1)	2 (%10.5)
Ven/ven dal oklüzyonu	1 (%4.3)	3 (%15.8)
Traksiyonel dekolman	-	1 (%5.3)
Endoftalmi	-	1 (%5.3)
ILM soyulması		
Evet	18 (%78.3)	14 (%73.7)
Hayır	5 (%21.7)	5 (%26.3)
Lens durumu		
Pseudofak	23 (%100)	18 (%94.7)
Fakik	-	1 (%5.3)
Afak	-	-

Enjeksiyon öncesinde her iki gruptaki görme keskinliği, merkezi maküla kalınlığı ve GİB değerleri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı gözlemlendi (Tablo-3) ($p>0.05$).

Tablo 3: Enjeksiyon öncesi IVTA ve DEX gruplarının değerlendirme parametreleri açısından karşılaştırılması

	IVTA	DEX	p
Enjeksiyon öncesi görme keskinliği (Snellen)*	0.19±0.14	0.26±0.20	0.300
Enjeksiyon öncesi merkezi maküla kalınlığı (μm)*	516.61±99.35	528.10±97.93	0.578
Enjeksiyon öncesi GİB (mmHg)*	15.09±4.03	14.16±4.63	0.551

*Ort±SD

Grup İçi Analiz

Her iki grupta grup içi analizle enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası aylık değerleri incelendiğinde şu bulgular elde edildi:

IVTA grubunda enjeksiyon sonrası 2. ayda enjeksiyon öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptandı (Tablo 4) ($p<0.05$). Ancak enjeksiyon sonrası 1., 3. ve 4. aylarda enjeksiyon öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı (Tablo 4) ($p>0.05$).

Tablo 4: IVTA grubunda enjeksiyon öncesi ve sonrasında görme keskinliği değerleri

	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası 1. ay	Enjeksiyon sonrası 2. ay	Enjeksiyon sonrası 3. ay	Enjeksiyon sonrası 4. ay
Görme keskinliği (Snellen)*	0.19±0.14	0.26±0.17	0.28±0.21	0.25±0.19	0.10
Göz sayısı	23	23	22	10	1
p	-	0.08	0.02	0.063	-

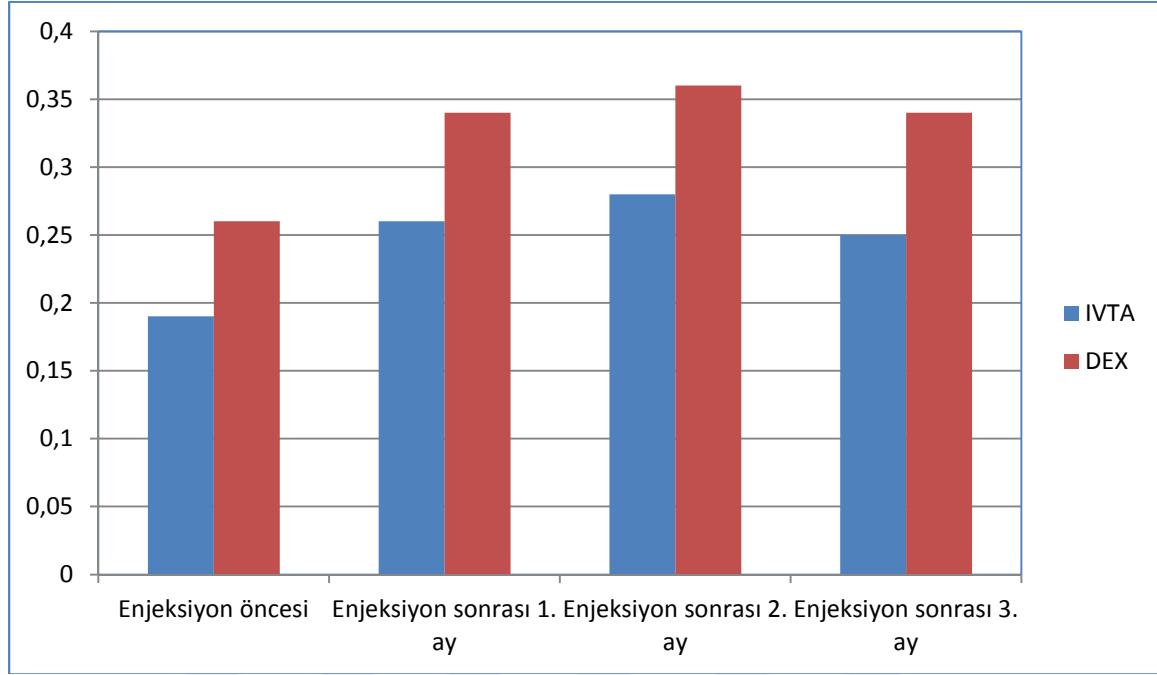
*Ort±SD

DEX grubunda ise 1. ve 2. aylarda enjeksiyon öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptandı (Tablo 5) ($p<0.05$). Enjeksiyon sonrası 3. ve 4. aylarda enjeksiyon öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı (Tablo 5) ($p>0.05$). Grafik-1’de her iki gruptaki görme keskinliği değişimleri verilmiştir.

Tablo 5: DEX grubunda enjeksiyon öncesi ve sonrasında görme keskinliği değerleri

	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası 1. ay	Enjeksiyon sonrası 2. ay	Enjeksiyon sonrası 3. ay	Enjeksiyon sonrası 4. ay	Enjeksiyon sonrası 5. ay
Görme keskinliği (Snellen)*	0.26±0.20	0.34±0.23	0.36±0.26	0.34±0.24	0.39±0.29	0.27±0.20
Göz sayısı	19	19	18	14	7	3
p	-	0.015	0.02	0.285	0.08	0.785

*Ort±SD



Grafik 1: IVTA ve DEX gruplarında görme keskinliğindeki değişimler

Merkezi maküla kalınlığı değerlerinin grup içi analizi yapıldığında; IVTA grubunda enjeksiyon sonrası 1., 2. ve 3. aylarda enjeksiyon öncesine göre merkezi maküla kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı düşüşler saptandı (Tablo 6) ($p < 0.05$).

Tablo 6: IVTA grubunda enjeksiyon öncesi ve sonrasında merkezi maküla kalınlığı değerleri

	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası 1. ay	Enjeksiyon sonrası 2. ay	Enjeksiyon sonrası 3. ay	Enjeksiyon sonrası 4. ay
Merkezi maküla kalınlığı (μm)*	516.61±99.35	329.13±102.22	364.68±111.01	346.20±71.60	352.00
Göz sayısı	23	23	22	10	1
p	-	0.00	0.00	0.005	-

*Ort±SD

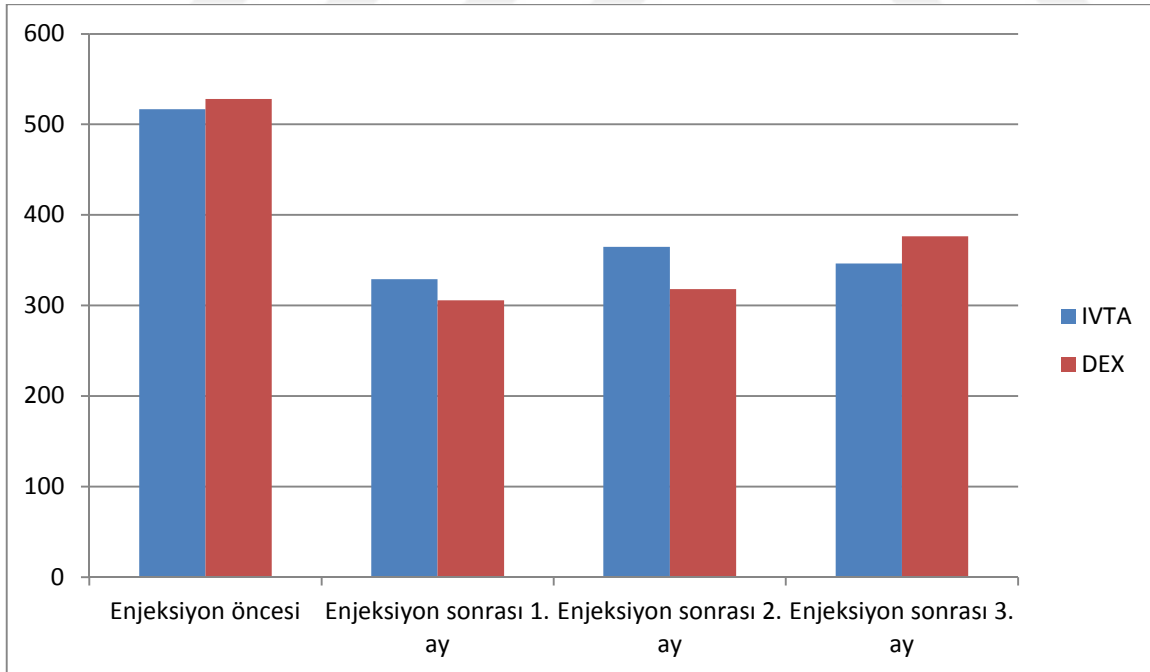
Merkezi maküla kalınlığı değerlerinin DEX grubundaki grup içi analizi yapıldığında; enjeksiyon sonrası 1.,2.,3. ve 4. aylarda enjeksiyon öncesine göre merkezi maküla kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı düşüşler olduğu görüldü (Tablo 7) ($p < 0.05$).

Grafik 2’de her iki grupta merkezi maküla kalınlığı değerlerinin değişimi verilmiştir.

Tablo 7: DEX grubunda enjeksiyon öncesi ve sonrasında merkezi maküla kalınlığı değerleri

	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası 1. ay	Enjeksiyon sonrası 2. ay	Enjeksiyon sonrası 3. ay	Enjeksiyon sonrası 4. ay	Enjeksiyon sonrası 5.ay
Merkezi maküla kalınlığı (μm)*	528.10 \pm 97.93	305.53 \pm 68.42	318.05 \pm 78.33	376.21 \pm 151.84	355.86 \pm 50.63	375.00 \pm 2.00
Göz sayısı	19	19	18	14	7	3
p	-	0.00	0.00	0.009	0.018	0.109

*Ort \pm SD



Grafik 2: IVTA ve DEX gruplarında merkezi maküla kalınlığındaki değişimler

GİB değerlerinin grup içi analizi yapıldığında; IVTA grubunda enjeksiyon sonrası 1. ve 2. aylarda enjeksiyon öncesine göre fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 8) ($p>0.05$). Enjeksiyon sonrası 3. ayda ise enjeksiyon öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edildi. (Tablo 8) ($p<0.05$).

Tablo 8: IVTA grubunda enjeksiyon öncesi ve sonrasında göz içi basıncı değerleri

	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası 1. ay	Enjeksiyon sonrası 2. ay	Enjeksiyon sonrası 3. ay	Enjeksiyon sonrası 4. ay
GİB (mmHg)*	15.09±4.03	16.48±5.34	14.54±4.28	13.40±4.00	20.00
Göz sayısı	23	23	22	10	1
p	-	0.215	0.666	0.021	-

*Ort±SD

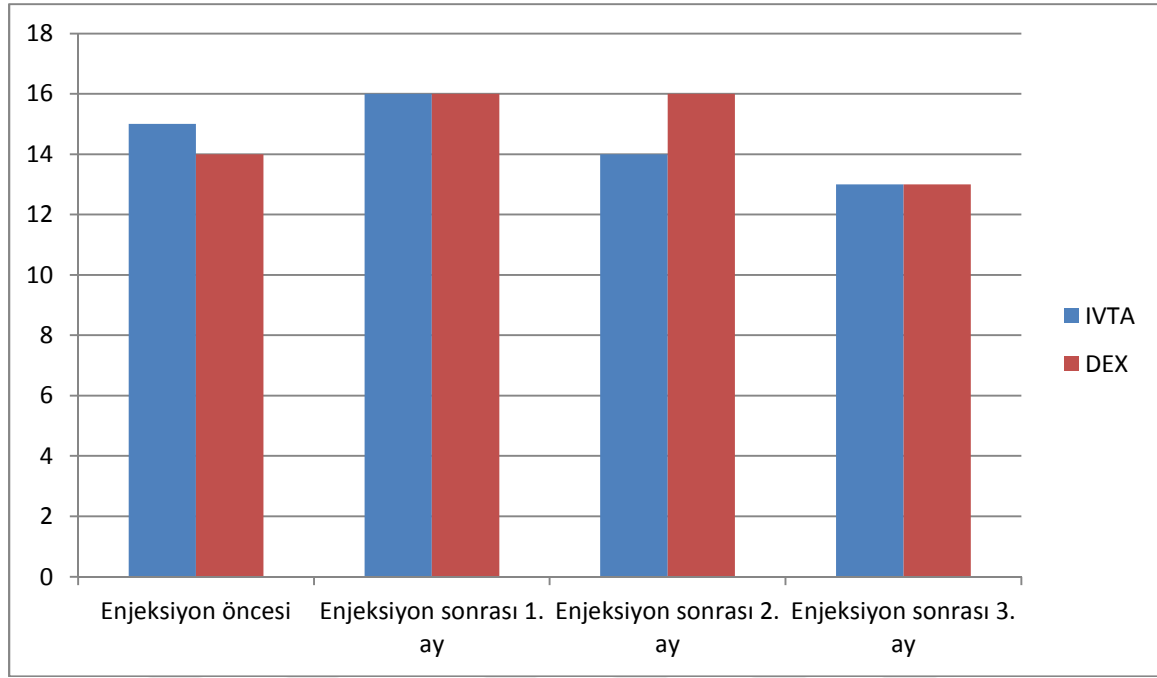
GİB değerlerinin DEX grup içi analizi yapıldığında; enjeksiyon sonrası 1. ayda enjeksiyon öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı artış tesbit edildi (Tablo 9) ($p<0.05$).

Grafik 3’de Her iki gruptaki GİB değerlerinin değişimi verilmiştir.

Tablo 9: DEX grubunda enjeksiyon öncesi ve sonrasında göz içi basıncı değerleri

	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası 1. ay	Enjeksiyon sonrası 2. ay	Enjeksiyon sonrası 3. ay	Enjeksiyon sonrası 4. ay	Enjeksiyon sonrası 5. ay
GİB (mmHg)*	14.16±4.63	16.37±4.32	16.05±4.98	13.21±4.08	16.00±3.56	13.33±5.51
Göz sayısı	19	19	18	14	7	3
p	-	0.017	0.055	0.426	0.750	0.414

*Ort±SD



Grafik 3: IVTA ve DEX gruplarında göz içi basınç değişimleri

Gruplar arası Analiz

Gruplar arası analiz için her iki grupta aylık kontrollerde elde edilen farklar hesaplandı ve değerlendirme bu farklar üzerinden yapıldı. Görme keskinliğinde elde edilen farklar iki grup arasında karşılaştırıldığında; 1., 2., 3. ve 4. aylarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı (Tablo 10) ($p>0.05$).

Tablo 10: IVTA ve DEX gruplarının enjeksiyon sonrasında görme keskinliğinde elde edilen farklar açısından karşılaştırılması

	İVTA	DEX	p
Enjeksiyon öncesi – Enjeksiyon sonrası 1. ay (Snellen)*	0.07±0.11	0.08±0.12	0.557
Enjeksiyon öncesi – Enjeksiyon sonrası 2. ay (Snellen)*	0.1±0.16	0.1±0.14	0.989
Enjeksiyon öncesi – Enjeksiyon sonrası 3. ay (Snellen)*	0.08±0.14	0.04±0.12	0.530
Enjeksiyon öncesi – Enjeksiyon sonrası 4. ay (Snellen)*	0.05	0.1±0.14	1.00

*Ort±SD

Merkezi maküla kalınlığında elde edilen farklar iki grup arasında karşılaştırıldığında; 1., 2., 3. ve 4. aylarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı (Tablo 11) ($p>0.05$).

Tablo 11: IVTA ve DEX gruplarının enjeksiyon sonrasında merkezi maküla kalınlığında elde edilen farklar açısından karşılaştırılması

	IVTA	DEX	p
Enjeksiyon öncesi – Enjeksiyon sonrası 1. ay (μm)*	187.48 \pm 134.44	222.58 \pm 106.44	0.324
Enjeksiyon öncesi – Enjeksiyon sonrası 2. ay (μm)*	148.59 \pm 123.01	208.28 \pm 96.40	0.170
Enjeksiyon öncesi – Enjeksiyon sonrası 3. ay (μm)*	143.60 \pm 88.89	142.14 \pm 154.90	0.953
Enjeksiyon öncesi – Enjeksiyon sonrası 4. ay (μm)*	169.00	136.28 \pm 90.83	0.827

*Ort \pm SD

GİB açısından elde edilen farklar iki grup arasında karşılaştırıldığında; 1., 2., 3. ve 4. aylarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı (Tablo 12) ($p>0.05$).

Tablo 12: IVTA ve DEX gruplarının enjeksiyon sonrasında göz içi basıncında elde edilen farklar açısından karşılaştırılması

	IVTA	DEX	p
Enjeksiyon öncesi – Enjeksiyon sonrası 1. ay (mmHg)*	1.39 \pm 4.76	2.21 \pm 3.36	0.297
Enjeksiyon öncesi – Enjeksiyon sonrası 2. ay (mmHg)*	-0.36 \pm 3.53	1.78 \pm 3.56	0.091
Enjeksiyon öncesi – Enjeksiyon sonrası 3. ay (mmHg)*	-3.20 \pm 3.55	-0,93 \pm 2.76	0.098
Enjeksiyon öncesi – Enjeksiyon sonrası 4. ay (mmHg)*	2.00	0.43 \pm 3.05	0.659

*Ort \pm SD

Enjeksiyon sonunda elde edilen değerler direkt olarak gruplar arasında karşılaştırıldığında; görme keskinliği ve merkezi maküla kalınlığı parametreleri açısından ölçüm yapılan 1., 2., 3. ve 4. aylarda anlamlı bir fark bulunamadı (Grafik 1, 2, 3) ($p>0.05$).

Her iki grupta yapılan enjeksiyon sayıları ve ortalamaları Tablo 13 de özetlenmiştir.

Tablo 13: IVTA ve DEX gruplarının enjeksiyon sayıları ve ortalamaları

	IVTA	DEX
1 enjeksiyon yapılan hasta sayısı	12	15
2 enjeksiyon yapılan hasta sayısı	5	2
3 enjeksiyon yapılan hasta sayısı	2	2
4 enjeksiyon yapılan hasta sayısı	3	-
5 enjeksiyon yapılan hasta sayısı	1	-
Ortalama enjeksiyon sayısı	1.96±1.26	1.31±0.67

Hastalar enjeksiyon sonrası aylık olarak kontrollerine gelmiş olup, enjeksiyon sonrasında yeniden ödem oluşana kadar aylık takip edilmişti. Enjeksiyon yapılmasından tekrar ödem oluşana kadar geçen süreye göre ilacın vitrektomize gözde etki süresi hesaplanmıştır (Tablo 14).

Tablo 14: IVTA ve DEX gruplarında yapılan enjeksiyonların etki süreleri

	IVTA	DEX	p
1.enjeksiyon etki süresi (ay)*	2.46±0.62	3.34±1.12	0.020
2.enjeksiyon etki süresi (ay)*	2.45±0.91	3.00±0.91	0.323
3.enjeksiyon etki süresi (ay)*	2.25±0.42	3.50±0.71	0.019
4.enjeksiyon etki süresi (ay)*	2.62±0.48	-	-
5.enjeksiyon etki süresi (ay)*	2.00	-	-

*Ort±SD

Enjeksiyonlar sonunda elde edilen değerler direkt olarak gruplar arasında karşılaştırıldığında; enjeksiyon etki süresi açısından 1. ve 3. enjeksiyonların etki süreleri DEX grubunda IVTA grubuna göre istatistiksel olarak daha uzun olarak tespit edildi ($p<0.05$).

Her iki grup kendi içerisinde diyabeti olanlar ve olmayanlar, ve vitrektomi sırasında ILM soyulanlar ve soyulmayanlar olarak incelenmiş olup bu değişkenler ile merkezi maküla kalınlığı, enjeksiyon etki süresi ve enjeksiyon sayısı arasındaki ilişki değerlendirilmiştir (Tablo 15).

IVTA grubunda, vitrektomi sırasında ILM soyulanlar ile soyulmayanlar arasında merkezi maküla kalınlığı, enjeksiyon etki süresi ve enjeksiyon sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Diyabeti olanlar ile olmayanlar arasında merkezi maküla kalınlığı, enjeksiyon etki süresi ve enjeksiyon sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

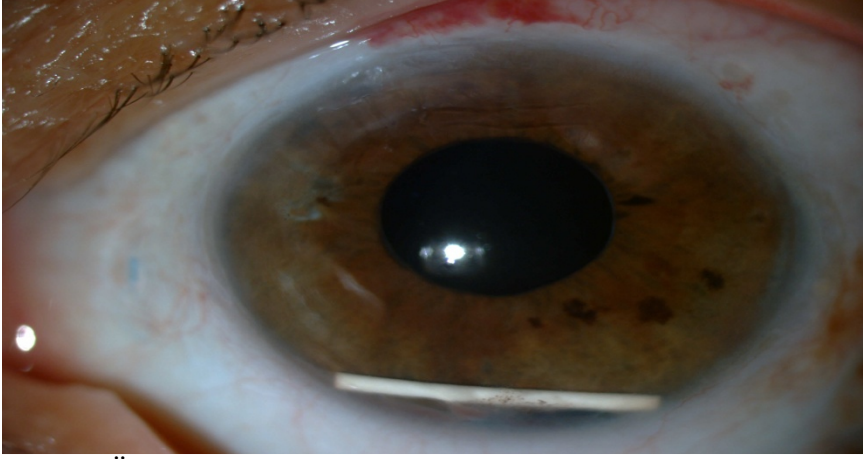
DEX grubunda, diyabeti olanlar ile olmayanlar arasında merkezi maküla kalınlığı, enjeksiyon etki süresi ve enjeksiyon sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). ILM soyulanlar ile soyulmayanlar bu parametreler açısından karşılaştırıldığında ILM soyulmayanlarda merkezi maküla kalınlığındaki azalmanın istatistiksel olarak daha fazla olduğu görüldü ($p<0.05$). Enjeksiyon etki süresi ve enjeksiyon sayısı açısından değerlendirildiğinde gruplar arası anlamlı fark bulunmadığı görüldü ($p>0.05$).

Tablo 15: IVTA ve DEX gruplarında ILM soyulması ve diyabet varlığı ile enjeksiyon etkinlik ve enjeksiyon sayısı arasındaki değişimler

		Merkezi maküla kalınlığı(μm)* (Median)	Etki süresi (ay)* (Median)	Enjeksiyon sayısı* (Median)
IVTA	ILM soyulan	212.55±31.27 (220.50)	2.53±0.14 (2.50)	1.89±0.27 (1.50)
	ILM soyulmayan	97.20±48.17 (165.00)	2.20±0.30 (2.50)	2.20±0.80 (1.00)
	p	0.074	0.317	0.935
	DM+	204.0±54.57 (165.00)	2.61±0.26 (3.00)	1.67±0.23 (2.00)
	DM-	176.86±31.37 (182.50)	2.36±0.13 (2.25)	2.14±0.40 (1.00)
	p	0.925	0.345	0.811
DEX	ILM soyulan	190.36±27.95 (185.50)	3.21±0.30 (3.25)	1.36±0.20 (1.00)
	ILM soyulmayan	312.80±18.07 (297.00)	3.70±0.49 (3.00)	1.20±0.20 (1.00)
	p	0.021	0.482	0.845
	DM+	218.12±37.54 (223.00)	3.44±0.44 (3.50)	1.00±0.00 (1.00)
	DM-	225.82±33.67 (241.00)	3.27±0.33 (3.00)	1.54±0.25 (1.00)
	p	0.710	0.802	0.064

*Ort±SD

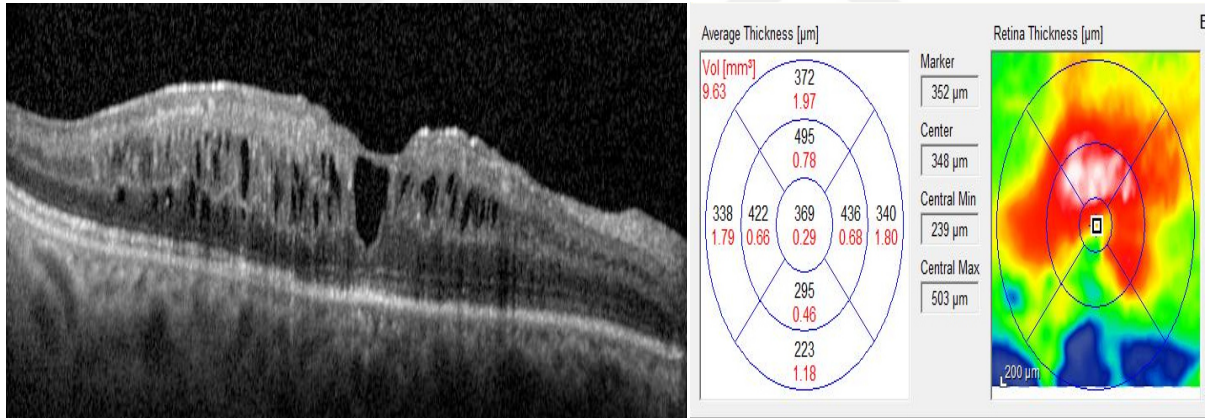
Enjeksiyon yapılan hiçbir hastada endoftalmi, retina dekolmanı, travmatik katarakt, üveit, skleral perforasyon, konjonktival nekroz, vitreus hemorajisi ya da herhangi bir sistemik yan etkiye rastlanmadı. Komplikasyon olarak IVTA grubunda 1 olguda glokom gelişti (%5.3) ve göz içi basıncı antiglokomatöz ilaç ile kontrol altına alındı, DEX grubunda ise 1 olguda enjeksiyon sonrası 1. haftada implant ön kamaraya geldi ve cerrahi ile düzeltildi (%5.3).



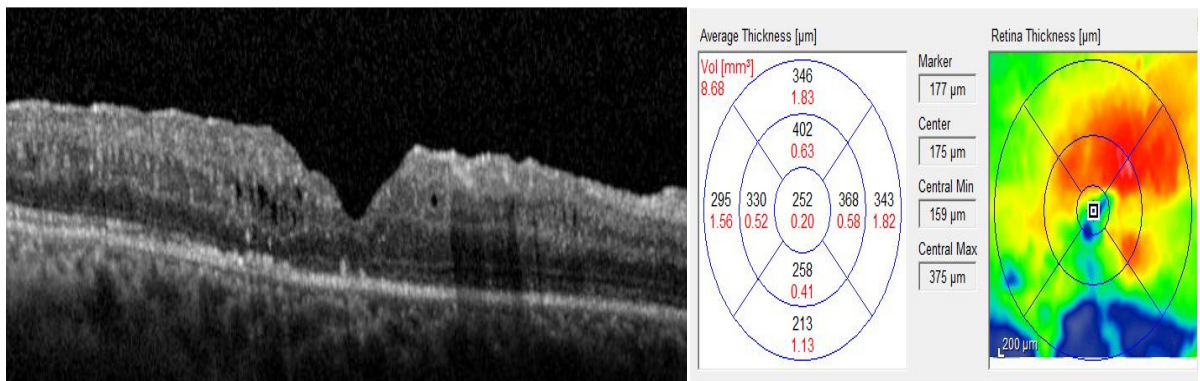
Şekil 4: Ön kamarada deksametazon implantı

Şekil 5: IVTA enjeksiyonu yapılan hastanın enjeksiyon öncesi ve sonrasındaki takiplerinde OCT ile merkezi maküla kalınlığı ölçümleri (altta).

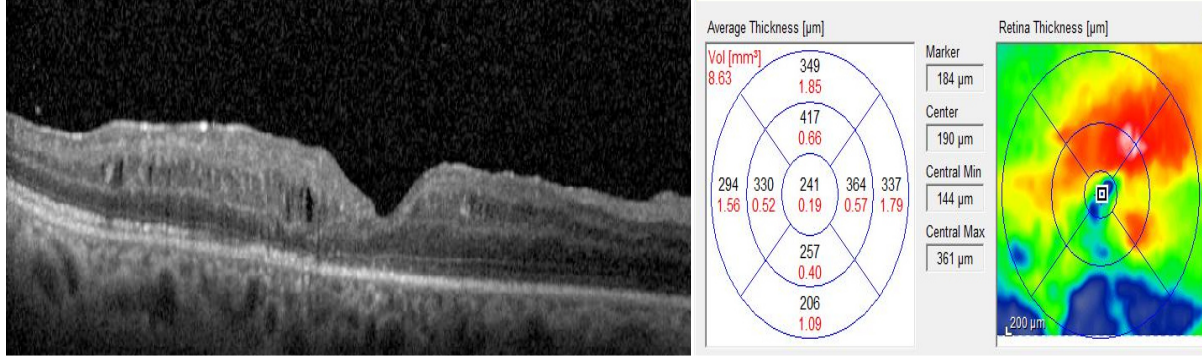
Enjeksiyon öncesi



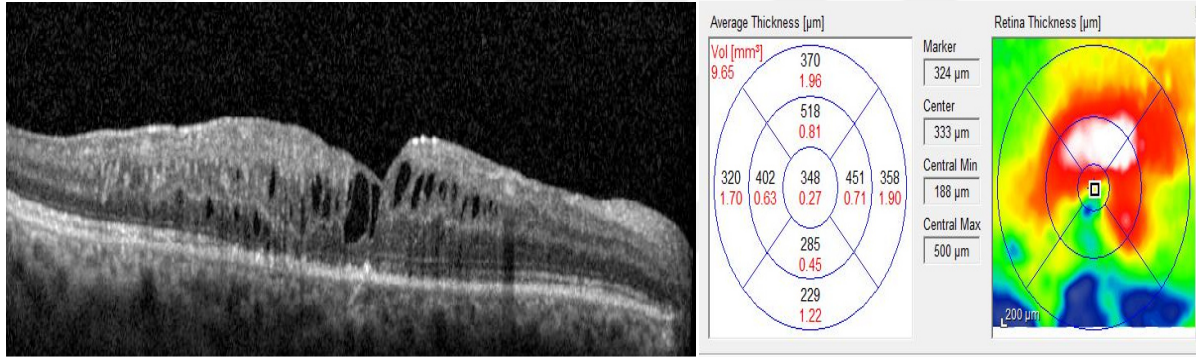
Enjeksiyon sonrası 1. ay



Enjeksiyon sonrası 2. ay

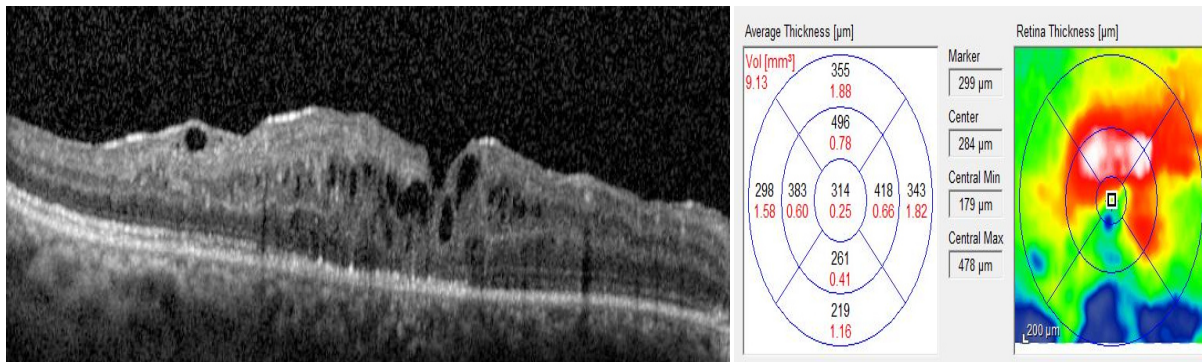


Enjeksiyon sonrası 3. ay

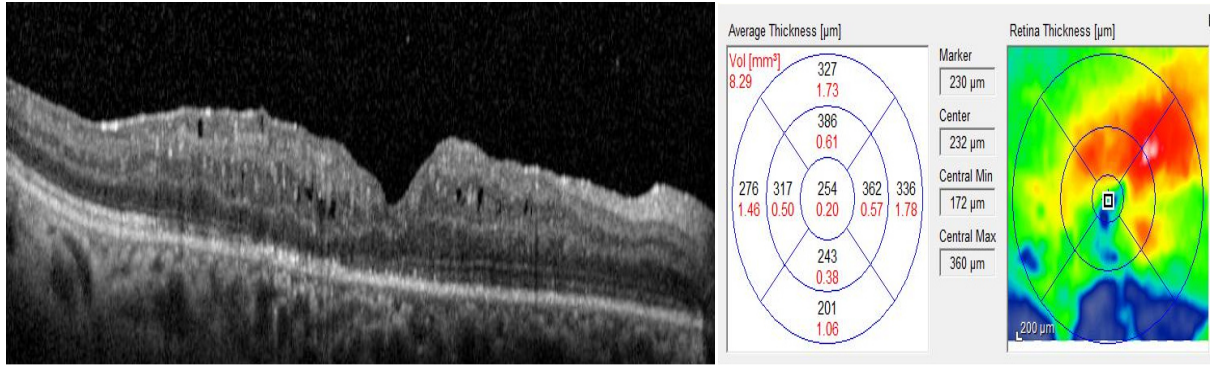


Şekil 6: DEX enjeksiyonu yapılan hastanın enjeksiyon öncesi ve sonrasındaki takiplerinde OCT ile merkezi maküla kalınlığı ölçümleri (altta).

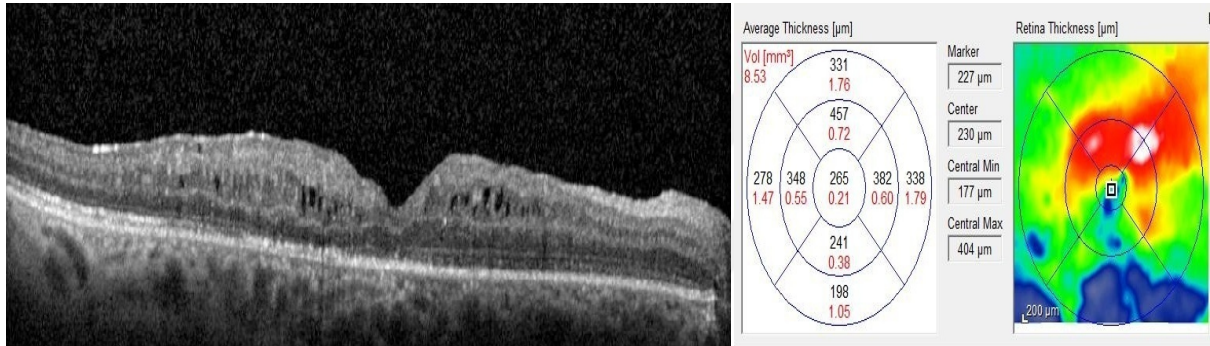
Enjeksiyon öncesi



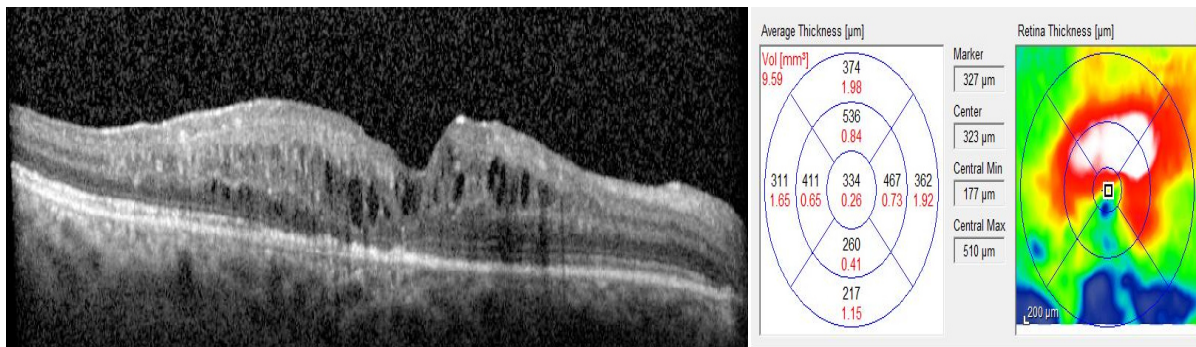
Enjeksiyon sonrası 1. ay



Enjeksiyon sonrası 2. Ay



Enjeksiyon sonrası 3. ay



5. TARTIŞMA

Maküla ödemi, maküla bölgesinde retina katlarında sıvı birikmesidir ve çeşitli nedenlere bağlı olarak meydana gelerek ciddi derecede görme kaybına yol açar. Sıvı birikimi; kan retina bariyerinin intakt olduğu durumlarda, hücrel iyonik transportun bozulmasına bağlı olarak intrasellüler veya daha sık olarak iç veya dış kan retina bariyerinin bozulması sonucu ekstrasellüler olarak görülebilir.^{1,25}

Maküla ödemi tek başına bir hastalık değil, bir hastalığa ikincil olarak meydana gelen bir sonuçtur ve çok çeşitli intraoküler patolojilere eşlik edebilir. Fakat en sık olarak retinal vasküler hastalıklar (diabetes mellitus, retina ven tıkanıklıkları, vb.), oküler inflamatuvar hastalıklar (pars planit, Behçet hastalığı, sarkoidoz, vb.), postoperatif (katarakt cerrahisi, laser uygulamaları), kalıtsal distrofiler ve intraoküler tümörlerde görülmektedir.

Postoperatif KMÖ, intraoküler cerrahi sonrası gelişen görme azlığının majör sebeplerinden biridir. Başta katarakt cerrahisi olmak üzere filtran glokom cerrahisi, penetran keratoplasti, skleral çökertme ve ön vitrektomi prosedürleri sonrası KMÖ geliştiği gösterilmiştir.^{50,51,55,56} Ameliyat sonrası dönemde KMÖ gelişimi mekanizması hakkında en çok suçlanan 3 faktör; vitreoretinal adhezyon nedeniyle mekanik traksiyon, ön segment inflamasyonu sonucu artmış prostaglandin üretimi ve ameliyat sonrası dönemde daha fazla ışığa maruz kalma sonrası serbest radikal açığa çıkmasına bağlı prostaglandin üretimidir. Mekanik traksiyon ve hatta posterior vitre ayrılması olmayan olgularda dahi KMÖ gelişmesi, prostaglandin teorilerinin önemini artırmış ve prostaglandin üretimi inhibisyonu ile KMÖ önlenmesi ve tedavisine çalışılmıştır.¹⁶⁶⁻¹⁷²

Kortikosteroidler maküla ödeminin tedavisinde topikal, oral, parenteral, perioküler ve intravitreal enjeksiyon olarak uygulanabilirler. Kortikosteroidlerin araşidonik asit yolunu inhibe ederek, damar geçirgenliğini artırıcı etkisi bulunan prostaglandinlerin salınımını azalttığı bilinmektedir. Ayrıca kortikosteroidlerin damar geçirgenliğini artırdığı bilinen vasküler endotel büyüme faktörünün salınımını da azaltabileceği öne sürülmektedir.¹⁷³ Topikal kortikosteroidler kornea epitelini geçerek ön kamaraya ulaşabilirler. Pomad formları daha uzun süreli steroid salınımı sağlamakla birlikte, ön kamarada ulaşabildikleri konsantrasyon damla formlarına kıyasla daha düşüktür. Sistemik kortikosteroidler özellikle bilateral ve dirençli inflamatuvar maküla ödemlerinin tedavisinde çok yararlı olmaktadır. Ancak sistemik steroid kullanımını müteakip çok çeşitli potansiyel oküler ve sistemik yan etkiye sıkça rastlanmaktadır. Bunlar arasında peptik ülser, osteoporoz, diyabet ve hipertansiyon alevlenmeleri, Cushingoid görünüm ve adrenal bezin baskılanması sayılabilir.

Steroidlerin sistemik kullanımı ile ağır ve ciddi sistemik komplikasyonların oluşabilmesi, lokal uygulama seçeneklerinin araştırılmasına yol açmıştır. Olası sistemik yan etkilerinden kaçınmak ve etki etmesi istenen alanda maksimum konsantrasyonu sağlamak amacıyla subkonjonktival, subtenon ve intravitreal enjeksiyon şeklinde kullanılmışlardır. İntravitreal veya retrobulber kortikosteroidler, retinal vasküler hastalıklara bağlı maküla ödemi tedavisinde, sistemik yan etkiler minimumda tutularak, hedef dokuda yüksek lokal ilaç konsantrasyonlarını sağlayabilmesi nedeniyle son yıllarda popülerlik kazanmıştır. Bu yöntemle, bir çok çalışmada OCT bulgularında, görme keskinliği seviyelerinde ve maküla ödeminde hızlı iyileşmeler elde edilebildiği gösterilmiştir.¹²⁷⁻¹³⁴ Ancak bu iyileşmelerin kalıcı olmadığı, etkinliğin devamı için ek enjeksiyonların gerektiği görülmektedir. Ayrıca intravitreal kortikosteroidlerin pek çok yan etkisi söz konusudur. Bunlar arasında göz içi basıncında artma, fakik hastalarda katarakt oluşumu, steril ve bulaşıcı endoftalmi, vitreus hemorajisi ve retina dekolmanı sayılabilir.^{127-130,140-144,146,147} Bu olası ciddi yan etkiler nedeniyle, bu tedavilerin seçiminde ve uygulanması sırasında çok dikkatli ve özenli olunması gerekmektedir.

Göz içi yavaş salınımlı kortikosteroid implantları, tekrarlanan perioküler ve sistemik steroid uygulamalarını tolere edemeyen ve takibi zor olan hastalar için umut verici bir tedavi yöntemi olarak yakın zamanda ortaya çıkmıştır. Bu materyallerin toksik olmadığı ve uzun süre boyunca göz içinde sabit ilaç konsantrasyonu sağladıkları insan ve deney hayvanı modelleri üzerinde gösterilmiştir.

Tavşanlar üzerinde fluosinolon asetonid implant denemelerinde 2 ve 15 mg.lık dozlarda yapılan çalışmada 1 yıl sonunda toksik etki görülmemiştir.¹⁵² Kronik üveitli hastalarda 2.5 yıl ömürlü fluosinolon asetonid implantı ile görme keskinliği korunmakta, enflamasyon kontrol altına alınmakta ve kullanılan ilaç sayısında belirgin azalma görülmektedir.¹⁵⁰ Diyabetik maküla ödemli gözlerde, etkinliği 100 güne kadar süren fluosinolon asetonid implantı sonrasında, tedavi grubunda %68.7, kontrol grubunda ise %27.5 oranında maküla kalınlığında azalma olmaktadır.¹⁴⁹

Steroid etkinliği ve potansiyeli açısından ise deksametazon, triamsinolon asetonide göre yaklaşık 5 kez daha güçlüdür ve bu konuda fluosinolon asetonid ile eşdeğerde olduğu söylenebilir. Deksametazonun intravitreal olarak uygulanması ile, çok düşük bir dozla çok yüksek bir göz içi konsantrasyon elde edilmektedir. Deksametazonun vitreus içindeki yarı ömrü aslında 5.5 saat dolayındadır ve bu süre, bir çok konuda yeterli bir etkinlik süresi değildir. Vitreus içinde birden bire çok yüksek etkinliğe ulaşan ama kısa zamanda etkinliğini yitiren deksametazon için etki süresini uzatacak yollar aranmaya başlanmıştır.^{93,152-159}

Uzun etkili deksametazon implant, üveit ve ven tıkanıklıklarına bağlı maküla ödemlerine mahsus olmak üzere FDA onayı almıştır. İmplant, intravitreal olarak, tek kullanımlık önceden yüklenmiş (preloaded), oda ısısında saklanabilir özellikte ve 22 G uçlu intravitreal enjektör sistemi ile piyasaya verilmiştir ve toplam olarak 0.7 mgr deksametazon taşır ve etki süresi 6 aydır. İlk bir iki ay içinde hızlı salınım olur ve daha sonra daha yavaş salınım ile 6 aylık ilaç etkisi elde edilmeye çalışılmıştır. Bu sürenin sonunda, deksametazon biter ve implant su ve karbondioksit dönüşerek kaybolur.^{154,155}

Bu uygulama ile, 6 ay boyunca, göz içinde sanki pulse deksametazon dozu yaratılmış olur. İntravitreal biyoyararlanım son derece yüksektir ve sistemik yayılım ve etkinliği son derece düşüktür. Oftalmolojide steroid kullanımı ile ilgili en önemli sorunlar bilindiği gibi göz içi basıncı yükselmesi ve katarakt oluşumudur.

Deksametazon, triamsinolon ve fluosinolon'a göre, trabeküler ağa daha az afinite göstermektedir ve suda erime özelliği nedeni ile de, GİB'nin yükselmesinde daha sınırlı bir etkiye sahiptir. Burada, ilacın düşük dozda ve sürekli salınım şeklinde sadece arka segmentte oldukça sınırlı kalmasının payından da sözedilir.^{156,159,160}

DEX'in diyabetik maküla ödemi üzerindeki etkisini değerlendirmek üzere değişik çalışmalar yapılmıştır. Faz 2 çalışma olarak düzenlenen bir çalışmada, 700 ve 350 mikrogramlık dozlarda, diyabetik ödem de dahil olmak üzere değişik nedenlere dayalı maküla ödemlerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın 90 günlük sonuçlarına bakarak, deksametazon kullanılmış olgularda, kontrol grubuna göre 2-3 satır artışı saptanmıştır ve bu çalışmanın bir sub grubu olarak ele alınan diyabetik maküler ödemde de bu sonuçlar aynı şekilde doğrulanmıştır. Görme artışı aynı zamanda santral retina kalınlığında azalma ile de birlikte paralellik göstermektedir.^{153,160}

Ven tıkanıklıklarına bağlı olan maküla ödeminde 0.7 mgr DEX kullanımı, özellikle erken evrede, özellikle ilk 3 ay içinde başlanacak olursa, uzun vadede görme kayıp oranı azaltılabilmekte ve görme artışı da her zaman, tedavisiz kalmış hastalara kıyasla daha iyi düzeyde olmaktadır. Bu konuda en hızlı görme iyileşmesi ve santral retinal kalınlık azalması da ilk 60-90 gün dolaylarında izlenmektedir.¹⁵⁸

DEX, göz içi enflamasyonlarında yani üveit olgularında ve buna bağlı maküla ödemlerinde de kullanılmaktadır.^{162,163} Williams¹⁶⁴ ve ayrıca Meyer ve ark.¹⁶⁵ üveitlerde görülen maküla ödemi ve katarakt cerrahisi sonrasında Irvine-Gass sendromunda, DEX kullanımının oldukça etkili olduğunu kaydetmişlerdir.

Vitrektomi, vitreus kavitesinde moleküllerin taşınmasında değişime yol açmaktadır.¹⁷⁴ Vitreus kavitesi içindeki moleküllerin taşınması, difüzyon ve konveksiyon akımları ile

olmaktadır. Ortamın viskozitesi ile bu akımlar ters orantılı olarak etkileşirler. Difüzyon ve sıvı akımları, yüksek viskozitedeki ortamda daha düşük viskozitedeki ortama göre daha yavaştır. İnsan vitreus jelinin viskozitesi 300-2000 cP, suyun viskozitesi 1 cP olarak bulunmuştur.¹⁷⁵ Vitrektomide de daha yüksek viskozitedeki vitreus alımı, yerine daha düşük viskozitede dengeli tuz solüsyonu konulmaktadır, uzun dönemde de düşük viskozitede aköz hüme vitreus kavitesini doldurmaktadır. Vitrektomi sonrası moleküllerin taşınmasında oluşan değişim oksijen, besinler, büyüme faktörleri ve diğer sitokinler gibi tüm difüzyona uğrayan molekülleri içermektedir. Tüm bu moleküllerin retinadan ya da retinaya olan difüzyonu artmaktadır. Gisladottir ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada deksametazonun salın solüsyonundaki difüzyonunun vitreus jelindekine göre 5 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir.¹⁷⁶

Stefansson ve arkadaşlarının kediler üzerinde yaptığı çalışmalarda vitrektomi ve lens ekstraksiyonunun yapıldığı gözlerde yapılmayanlara göre anterior segment ile posterior segment arasındaki oksijen taşınmasının daha hızlı olduğu gösterilmiştir.^{177,178}

Vitrektomi sonrası retinada üretilen moleküllerin (VEGF ve diğer sitokinler) vitreus kavitesine doğru daha hızlı taşındığı ve gözden daha hızlı atıldığı düşünülmektedir. Gözden atılım sadece retinada üretilen moleküller için geçerli değildir, göz içine verdiğimiz ilaçların da gözden temizlenmesi artmaktadır.

Kogure ve arkadaşları diyabetik maküler ödem ve retina ven dal oklüzyonuna sekonder kistoid maküler ödem nedeniyle 4 mg./ 0.1 ml IVTA enjeksiyonu yapılan hastalarda triamsinolonun 6 ay boyunca santral maküla kalınlığında azalmaya yol açtığını bildirmişlerdir. Triamsinolonun göz içerisinde kalış süresini ven dal oklüzyonu hastalarında 141.8 ± 139.6 gün, diyabetik maküler ödem hastalarında ise 114.5 ± 59.6 gün olarak bildirmişlerdir.¹⁷⁹

Beer ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 4 mg./ 0.1 ml IVTA enjeksiyonundan sonra ön kamaradan aldıkları hüme aközdeki triamsinolon asetonid seviyelerini ölçmüşler ve bulunan değerlerden farmakokinetik parametreleri kullanarak vitredeki yarı ömrünü hesaplamışlardır.¹⁸⁰ Vitrektomi yapılmamış olan gözlerde triamsinolon asetonidin yarılanma zamanı 448 ± 136 saat (18.6 gün) olarak bulunmuştur. İlacın 5 yarı ömür sonunda temizleneceği düşünülürse triamsinolon asetonidin yaklaşık 3 ay (93 ± 28 gün) boyunca vitreden ölçülmesinin mümkün olduğu bildirilmiştir. Vitrektomi geçirmiş gözlerde ise yarılanma süresi 3.2 gün olarak ölçülmüştür.

Schindler ve arkadaşları tavşanlar üzerinde yaptıkları araştırmada normal gözlerde 16.8 gün, vitrektomili gözlerde ise 6.5 günde triamsinolon asetonidin vitreden temizlendiğini göstermişlerdir.⁶ Scholes ve arkadaşları da 23 gün boyunca vitre içinde kristallerin izlenebildiğini bildirmişlerdir.¹³⁷

Triamsinolon asetonidin tavşan gözlerinden atılımının araştırıldığı bir çalışmada, triamsinolonun asetonidin yarılanma ömrü vitrektomize gözlerde 1.57 gün, vitrektomi olmamış gözlerde 2.89 gün olarak bulunmuştur.⁵ Ayrıca, triamsinolon asetonid vitrektomize gözlerde vitrektomi olmamış gözlere oranla 1.5 kat daha hızlı azalmıştır. Vitrektomize gözlerde intravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonu planlanırken, ilacın gözden hızlı atılımı olduğunun göz önünde tutulması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Jonas, 25 mg/ 0.1 ml TA kullanarak yaptığı çalışmada, enjeksiyondan sonraki ilk 6 ayda çeşitli nedenlerle vitrektomi yapılan gözlerde 3.0 µg/l ile 436 µg/l arasında değişen konsantrasyonlarda triamsinolon asetonid bulunduğunu, 7. ve 12. aylar arasında ise konsantrasyonların 0.0 µg/l ile 11.2 µg/l arasında değiştiğini göstermiştir.¹⁸¹ Bu sonuçlara dayanarak yüksek konsantrasyonlarda yapılan IVTA'nın 1.5 yıl sonra bile vitrede tespit edilebileceğini ve daha uzun intraoküler etkinliğin sağlanabileceğini öne sürmüştür.

Mason ve ark. yaptıkları çalışmada 4 mg./ 0.1 ml IVTA enjekte edilen ve takiplerde görme keskinliğinde azalma olan, daha önceden vitrektomi geçirmemiş, 6 göze terapötik vitrektomi yaparak maküla üzerinden alınan materyeldeki triamsinolon asetonid miktarını araştırmışlardır.¹⁸² Enjeksiyondan sonraki 3 ay içinde vitrektomi yapılan 3 gözde triamsinolon asetonid miktarı 2.3, 3.8 ve 0.48 ng/ml x 10² iken 3. ve 5. ayda yapılan vitrektomilerde ölçülebilir düzeyde triamsinolon asetonid bulamamışlardır. Ölçülebilir düzeyde triamsinolon asetonid bulunamayan 2 gözde fakiktir. Pseudofakik 2 hastadan birinde 0.48 ng/ml, 2 kez IVTA enjeksiyonu yapılan diğer hastada ise, 2.1 ng/ml düzeyinde triamsinolon asetonid değerleri bulunmuştur.

Inoue ve ark. daha önceden vitrektomi yapıp maküla ödemi nedeniyle 4 mg./ 0.1 ml IVTA enjekte edilen gözlerden 2 ile 19. günler arasında vitreden aldıkları materyelde ortalama 1.22±0.41 µg/ml triamsinolon asetonid tespit etmişlerdir.¹⁸³ Subtenon TA enjeksiyon yapılan gözlerde ise, vitrektomi sonrasında vitrede 0.20 ±0.11 µg/ml düzeyinde triamsinolon asetonid tespit ederek intravitreal enjeksiyonla aralarında anlamlı fark olduğunu bildirmişlerdir.

Chang-Lin ve arkadaşlarının tavşanlarda yaptığı bir çalışmada, vitrektomize ve vitrektomize olmayan gözlerde ozurdex enjeksiyonu sonrası 2, 8, 15, 22 ve 31. günlerde göz içi deksametazon konsantrasyonu açısından anlamlı farkın olmadığı bildirilmiştir. İlacın

farmakokinetik profillerinin vitrektomize ve vitrektomize olmayan gözlerde benzer olduğu öne sürülmüştür.¹⁸⁴

Shaikh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, santral retinal ven tıkanıklığına ikincil maküla ödemi olan olgularda DEX'in vitrektomi olmamış ve vitrektomize gözlerde etkinliği retrospektif olarak karşılaştırılmıştır.¹⁸⁵ Vitrektomi yapılmış 8 gözde başlangıç ortalama merkezi maküla kalınlığı 550 µm iken, postoperatif dönemde 307.5 µm olarak bulunmuştur. Vitrektomi yapılmamış 7 gözde başlangıç ortalama merkezi maküla kalınlığı 556 µm iken, postoperatif dönemde 316.3 µm olarak bulunmuştur. Ortalama görme keskinliği başlangıçta her 2 grupta da 20/160 iken; postoperatif dönemde vitrektomize gözlerde 20/125 ve vitrektomi olmamış gözlerde 20/200 olarak bulunmuştur. Bu az sayıda olgu ile yapılan geriye dönük çalışmada, santral retinal ven tıkanıklığına bağlı maküla ödemi olan olgularda DEX'in vitrektomi yapılmamış ve vitrektomize gözlerde benzer etkiye sahip oldukları sonucuna varılmıştır.

Literatürde vitrektomize gözlerde maküla ödeminde, IVTA ile DEX tedavisinin etki sürelerini karşılaştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda 1 enjeksiyon yapılan hastalarda ilaç etki süresi IVTA grubunda ortalama 2.46±0.62 ay, DEX grubunda ortalama 3.34±1.12 ay olarak bulunmuş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). 2 enjeksiyon yapılan hastalarda 2.enjeksiyonun etki süresi IVTA grubunda ortalama 2.45±0.9 ay, DEX grubunda ortalama 3.00±0.9 ay olarak bulunmuş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p>0.05). 3 enjeksiyon yapılan hastalarda 3.enjeksiyonun etki süresi IVTA grubunda ortalama 2.25±0.42 ay, DEX grubunda ortalama 3.50±0.7 ay olarak bulunmuş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). Vitrektomize gözlerde DMÖ tedavisinde 0,7 mg DEX'in etkinliği prospektif, çok merkezli bir çalışma ile araştırılmıştır.¹⁶¹ Başlangıç merkezi maküla kalınlığından ortalama değişim 26. haftada -39 µm, başlangıç görme keskinliğinden ortama artış 26. haftada 3 harf olarak bulunmuştur. 26 haftalık takipte implantın etkinliği maküla kalınlığındaki azalma ve görme keskinliğindeki artış açısından anlamlı olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda IVTA uygulanan gözlerde ortalama merkezi maküla kalınlığı enjeksiyon öncesi 516.61±99.35 µm iken, enjeksiyon sonrası 1. ayda 329.13±102.22 µm, 2.ayda 364.68±111.01 µm, 3.ayda 346.20±71.60 µm ve sadece 1 hastanın olduğu 4. Ayda 352.00 µm idi. Enjeksiyon öncesi merkezi maküla kalınlığına göre tüm aylarda merkezi maküla kalınlığında azalma görülmesine rağmen sadece 1.,2. ve 3. aylardaki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). DEX uygulanan gözlerde ise ortalama merkezi maküla kalınlığı enjeksiyon öncesi 528.10±97.93 µm iken, enjeksiyon sonrası 1. ayda

305.53±68.42 µm, 2.ayda 318.05±78.33 µm, 3.ayda 376.21±151.84 µm, 4. ayda 355.86±50.63 µm ve 5.ayda 375.00±2.00 µm idi. Enjeksiyon öncesi merkezi maküla kalınlığına göre tüm aylarda merkezi maküla kalınlığında azalma görülmesine rağmen 1.,2.,3. ve 4. aylardaki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05).

Vitrektomize gözlerde 0,7 mg DEX'in DMÖ tedavisinde etkinliği prospektif, çok merkezli bir çalışma ile araştırılmıştır.¹⁶¹ Başlangıç merkezi maküla kalınlığından ortalama değişim 8. haftada -156 µm ve 26. haftada -39 µm olarak bulunmuştur. Başlangıç görme keskinliğinden ortama artış 8. haftada 6 harf ve 26. haftada 3 harf olarak bulunmuştur. Olguların % 30.4'ünde görme keskinliği 8. haftada ≥10 harf artmıştır. Maküla kalınlığındaki azalma ve görme keskinliğindeki artış tüm kontrol zamanlarında anlamlı olarak bulunmuştur. Zor tedavi edilen vitrektomize DMÖ'li olgularda, DEX klinik olarak anlamlı bir şekilde vasküler sızıntıyı azaltmakta ve görme keskinliğini artırmakta olduğu sonucuna varılmıştır. Güvenlik açısından bu olgularda sorun yaşanmamıştır ve özellikle glokom bakımından lazer ya da cerrahi alınması gereken hasta olmamıştır.

Bizim çalışmamızda IVTA uygulanan gözlerde ortalama görme keskinliği enjeksiyon öncesi 0.19±0.14 iken, enjeksiyon sonrası 1. ayda 0.26±0.17, 2.ayda 0.28±0.21, 3.ayda 0.25±0.19 ve sadece 1 hastanın olduğu 4. ayda 0.10 idi. Enjeksiyon öncesi görme keskinliğine göre 1. ay, 2. ay ve 3. ayda görme keskinliğinde artış görülmesine rağmen sadece 2. Aydaki artış istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). DEX uygulanan gözlerde ise ortalama görme keskinliği enjeksiyon öncesi 0.26±0.20 iken, enjeksiyon sonrası 1. ayda 0.34±0.23, 2.ayda 0.36±0.26, 3.ayda 0.34±0.24, 4. ayda 0.39±0.29 ve 5.ayda 0.27±0.20 idi. Enjeksiyon öncesi görme keskinliğine göre tüm aylarda görme keskinliğinde artış görülmesine rağmen sadece 1. ve 2. aylardaki artış istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05).

IVTA enjeksiyonundan sonra en sık görülen komplikasyon GİB artışıdır.^{127-130,140-143,186} Çeşitli yayınlarda %20-%41 oranında görüldüğü bildirilmiştir.^{140,142,143} Bizim çalışmamızda IVTA uygulanan gözlerde ortalama göz içi basıncı enjeksiyon öncesi 15.09±4.03 mmHg iken, enjeksiyon sonrası 1. ayda 16.48±5.34 mmHg, 2.ayda 14.54±4.28 mmHg, 3.ayda 13.40±4.00 mmHg ve sadece 1 hastanın olduğu 4. ayda 20.00 mmHg idi. Enjeksiyon öncesi göz içi basıncına göre yalnızca 1. ayda göz içi basıncında artış görülmüştü, bu artış ise istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). Enjeksiyon sonrası 2. ve 3. aylarda ise enjeksiyon öncesine göre göz içi basıncında düşüş izlenmiştir. Yalnızca 1 hastada göz içi basıncı 25 mmHg'dan yüksek ölçülmüş olup, medikal tedavi ile kontrol altına alınmıştır ve cerrahi müdahaleye gerek kalmamıştır. DEX uygulanan gözlerde ise ortalama göz içi basıncı enjeksiyon öncesi 14.16±4.63 mmHg iken, enjeksiyon sonrası 1. ayda 16.37±4.32 mmHg,

2.ayda 16.05±4.98 mmHg, 3.ayda 13.21±4.08 mmHg, 4. ayda 16.00±3.56 mmHg ve 5.ayda 13.33±5.51 mmHg idi. Enjeksiyon öncesi göz içi basıncına göre yalnızca 1. ayda istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmiş olup (p<0.05) bu artış ciddi düzeyde değildi. 19 gözün 2'sinde (%10.5), DEX enjeksiyonundan sonraki kontrol muayenelerinin en az birinde GİB 21 mmHg'den yüksek ölçüldü. Bu gözlerin hiçbirine antiglokomatöz ajan başlanmadı ve cerrahi müdahaleye gerek kalmadı. Takiplerde GİB'lerinde azalma olduğu görüldü.

Çalışmalarında 4mg/0.1 ml triamsinolon kullanan araştırmacılardan Martidis¹²⁸ %36, Massin¹⁸⁷ %50, Sutter¹⁸⁸ %30, Karaçorlu¹⁸⁹ %25, Batioğlu¹⁹⁰ %28 oranlarında medikal tedavi ile kontrol edilebilen GİB artışı bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da %23 oranında medikal tedavi ile kontrol edilebilen GİB artışı izledik. Bu çalışmaların hiçbirinde GİB'i düşürmek için cerrahi işlem uygulanmamıştır.^{128,187-189} Batioğlu ve ark.¹⁹⁰ ise olgu gruplarının %3'ünde filtrasyon cerrahisi uygulanmasına gerek duymuşlardır.

Bizim çalışmamızda da, 23 gözün 4'ünde (%17.4), IVTA enjeksiyonundan sonraki kontrol muayenelerinin en az birinde GİB 21 mmHg'den yüksek ölçüldü. Bu gözlerin sadece 1'ine antiglokomatöz ajan başlandı ve GİB kontrol altına alındı, hiçbirinde cerrahi müdahaleye gerek kalmadı. Bizim çalışmamızda %17.4 oranında saptadığımız GİB artışı diğer çalışmalardan daha düşüktür. Bu sonuçta, çalışmamızda 4mg IVTA kullanılmış olması, glokom veya oküler hipertansiyonu tanısı olan hiçbir olgu alınmaması, ortalama yaşın yüksek olmaması ile çalışmaya dahil edilen olgulardaki olası genetik farklılıklar rol oynayabilir. Bizim çalışmamızda her iki grupta katarakt gelişimi veya varolan katarakta artış değerlendirilememiştir, çünkü yalnızca 1 olgu dışında vakaların hepsi pseudofakik idi.

Lam D. ve ark. enjeksiyondan 6 ay sonra %17 oranında katarakt progresyonu gözlemişlerdir.¹⁹¹ Krepler K. ve ark. enjeksiyondan 9 ay sonra %25 oranında hafif arka subkapsüler katarakt saptamışlardır.¹⁹² Özkırış ve ark. yaptıkları araştırmada katarakt ameliyatı oranını 9 aylık takip sonunda ortalama %6.6 olarak bulmuşlardır.¹⁹³ Çalışmalar arası bu farkın hasta takip süresi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. 6 aydan az süren takiplerde katarakt görülme oranı düşük iken takip süresi arttıkça katarakt gelişme insidansının da arttığı gözlenmiştir.

IVTA enjeksiyonu sonrası en önemli komplikasyon kültür pozitif endoftalmidir. IVTA sonrası kültür pozitif endoftalmi insidansı %0.87 olarak bildirilmiştir.¹⁴⁶ Moshfeghi ve ark.¹⁴⁷, yaptığı retrospektif çalışmada, 8 merkezde yapılan IVTA enjeksiyonları sonrasındaki endoftalmi görülme sıklığı, risk faktörleri ve tedavi yöntemlerini değerlendirmiştir. Toplam 922 enjeksiyonda 8 gözde (%0.87) akut postoperatif endoftalmi görülmüştür. Bizim çalışmamızda hiçbir gözde endoftalmi gelişmemiştir.

Endoftalmi riskini en aza indirmek için, hastanın immüsupresyonu varsa işlem ertelenmeli, oküler enflamasyon ve enfeksiyonlar tedavi edilmeli, bleb varlığı gibi oküler bariyer fonksiyonunun azaldığı durumlarda enjeksiyonun gerekliliği iyi düşünölmeli, kontaminasyonu engellemek için mümkün olduğunca her hasta için ayrı ilaç flakonu kullanılmalı, enjeksiyon esnasında steriliteye özen gösterilmeli, hastalar ilk gün ve ilk haftada kontrol edilerek, endoftalmi bulguları açısından değerlendirilmelidir. Parasentez de göz içine ek bir girişe neden olduğundan, her hastaya rutin uygulanmak yerine, sadece gereken olgulara uygulanması uygundur. Biz, bu çalışmamızda olgu sayısının azlığından dolayı endoftalmiye rastlamadığımızı düşünöyoruz.

Bu çalışmamızda, IVTA enjeksiyonu sonrası olası komplikasyonlardan olan pseudoendoftalmi, vitreus hemorajisi ile retina dekolmanına da rastlamadık.

Deksametazon, triamsinolon ve fluosinolona göre, trabeküler ağa daha az affinite göstermektedir ve suda erime özelliği nedeni ile de, GİB'nin yükselmesinde daha sınırlı bir etkiye sahiptir. Burada, ilacın düşük dozda ve sürekli salınım şeklinde sadece arka segmentte oldukça sınırlı kalmasının payından da söz edilir.¹⁹⁴⁻¹⁹⁷

DMÖ'de DEX ile kombine lazer tedavisinin sonuçları ile, yalancı enjeksiyonla kombine edilmiş lazer sonuçları arasındaki mukayeseyi hedefleyen PLACID çalışmasında 12. ay itibarıyla göz içi basıncı değişimleri açısından ancak hastaların %1'lik bir kesiminde 10 mm. Hg. ve daha yukarılara ulaşan GİB değişimleri izlenmiştir ve bunlar arasında glokom ameliyatına alınan olmamıştır.¹⁹⁸

DEX'in vitrektomize gözlerde maküler ödem üzerindeki etkisini araştıran CHAMPLAIN çalışmasında deksametazon enjeksiyonu sonrası en sık gelişen komplikasyon olarak %53 olguda konjonktival hemoraji görölmüştür. Altı olguda orta derecede vitreus hemorajisi gelişmiştir. Bunlardan dördünün işlem sırasında aplikatörün yerleştirilmesi ile ilişkili olabileceği düşünölmüştür. Enjeksiyon sonrası 7 ila 45 gün arasında bu hemoraji tedavisiz olarak rezolüsyona uğramıştır. Fakik olan 12 hastanın 2'sinde katarakt gelişmiş olup, bunlardan biri katarakt cerrahisi geçirmiştir. Enjeksiyon sonrası 8. haftada 54 hastanın 5'inde göz içi basıncı 25 mmHg'nın üzerine çıkmış ve medikal tedavi ile kontrol altına alınmıştır.¹⁶¹

DEX ile yapılan nonenfeksiyöz göz içi enflamasyon çalışması olan HURON çalışmasında 0.7 mg DI, 0.35 mg DI ve sham enjeksiyonlar karşılaştırıldığında göz içi basıncı 25 ve daha yukarı düzeye çıkan hasta sıklığı, 0.7 mg grubunda, %7.1, 0.35 mg grubunda %8.7 ve kontrol grubunda da %4.2 olarak saptanmıştır.¹⁹⁹

Agrawal ve arkadaşları, santral retinal ven ve retina ven dal oklüzyonuna sekonder maküla ödemi olan 2 olguda DEX enjeksiyonu hemen sonrasında implantın göz içerisinde kırıldığını bildirmişlerdir.²⁰⁰ Aylık takipleri sonucunda bu iki hastada maküla ödeminin gerilediği ve ek komplikasyon gelişmediği görülmüştür. Bizim çalışmamızda böyle bir komplikasyona rastlanılmamıştır.

Khurana ve arkadaşları vitrektomize gözlerde DEX enjeksiyonu uygulanan hastaları retrospektif olarak incelemişler.²⁰¹ 15 hastada implantın ön kamaraya geçtiği, bunlardan 6'sının afakik, 4'ünün ön kamara lensi, 2'sinin skleral fiksasyonlu arka kamara lensi, 2'sinin arka kamara lensi ve 1'inin iris fiksasyonlu arka kamara lensi olduğu belirtilmiştir. İmplantın ortalama ön kamaraya geçiş süresi 13 gün olarak bildirilmiştir. 14 hastada korneal ödem gelişmiş, bu hastalarda implant cerrahi ile çıkartılmış. 6 hastada korneal ödem nedeniyle korneal transplantasyon gerektiği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda pseudofakik olan 1 olguda enjeksiyon sonrası 1. haftada implant ön kamaraya geldi ve korneal ödem gelişmeden 1. haftada cerrahi ile düzeltildi

Coca-Robinot ve arkadaşları retinal ven oklüzyonuna sekonder maküla ödemi nedeniyle DEX enjeksiyonu yapılan 2 hastada implantın yanlışlıkla kristalin lens üzerine yapılması sonucu katarakt geliştiğini bildirmişlerdir. Her iki hastada aynı zamanda göz içi basıncında yükselme olduğu ve topikal antiglokomatözler ile kontrol altına alındığı bildirilmiştir.²⁰² Çalışmamızda DEX enjeksiyonu yapılan hastalardan yalnızca bir tanesi fakikti ve o olguda böyle bir komplikasyon yaşanmadı.

Arıkan ve arkadaşları retina ven dal oklüzyonuna sekonder maküla ödemi nedeniyle DEX enjeksiyonu yapılan bir hastada 2. günde endoftalmi geliştiğini bildirmiştir.²⁰³ Marchino ve arkadaşları retina ven oklüzyonuna sekonder maküla ödemi nedeniyle DEX enjeksiyonu yapılan bir hastada 2. günde endoftalmi geliştiğini bildirmiştir.²⁰⁴

Bizim çalışmamızda enjeksiyon yapılan hiçbir hastada endoftalmi, retina dekolmanı, travmatik katarakt, üveit, skleral perforasyon, konjonktival nekroz, vitreus hemorajisi ya da herhangi bir sistemik yan etkiye rastlanmadı. Komplikasyon olarak IVTA grubunda 1 olguda glokom gelişti ve göz içi basıncı antiglokomatöz ilaç ile kontrol altına alındı, DEX grubunda ise 1 olguda enjeksiyon sonrası 1. haftada implant ön kamaraya geldi ve cerrahi ile düzeltildi.

Çalışmamızın eksik kalan tarafı öncelikle hasta sayısının az olması ve takip süresinin kısa olması idi. Ayrıca çalışmanın geriye dönük olması, görme keskinliğinin ETDRS eşeli değil de Snellen kartı ile değerlendirilmesi sınırlayıcı noktalar olmuştur. ETDRS eşelinin kullanılmaması orta düzeyde görme kaybı ve artışının değerlendirilmesini kısıtlamıştır, fakat

merkezi maküla kalınlığının ölçülmesinde oldukça objektif sonuçlar veren ve in-vivo histolojik görüntü sağlayan OCT'nin kullanılması avantaj olarak görünmektedir.

Vitrektomize gözlerde maküla ödemi tedavisinde IVTA ve DEX enjeksiyonu görme keskinliği arttırmakta ve maküla ödemini azaltmaktadır. Ancak intravitreal kortikosteroidlerin pek çok yan etkisi söz konusudur. Bu olası ciddi yan etkiler nedeniyle, bu tedavilerin seçiminde ve uygulanması sırasında çok dikkatli ve özenli olunması gerekmektedir. Bu nedenle daha güvenilir ve daha az enjeksiyon gerektiren tedaviler seçilmelidir. Sonuç olarak vitrektomize gözlerde IVTA ve DEX etkinliğini ve güvenilirliğini tam olarak değerlendirmek için fazla olgu sayısı içeren uzun süreli, çok merkezli, randomize, karşılaştırmalı ileriye dönük çalışmalar gerekmektedir.



6. SONUÇLAR

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Retina departmanında Mart 2011-Haziran 2014 tarihleri arasında vitrektomi sonrası maküla ödemi tanısı ile takip edilen, IVTA ve DEX enjeksiyonu yapılan 41 hastanın 42 gözü çalışma kapsamına alındı. DEX enjeksiyonu yapılan 19 göz ile IVTA yapılan 23 göz, enjeksiyon sayısı ve etki süresi ile enjeksiyon sonrası görme keskinlikleri, merkezi maküla kalınlıkları ve göz içi basınçları açısından karşılaştırıldı.

Enjeksiyon öncesinde her gruptaki görme keskinliği, merkezi maküla kalınlığı ve GİB değerleri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı gözlemlendi. Enjeksiyon sonrası her iki grupta da tüm araştırma parametrelerinde anlamlı iyileşmeler tesbit edildi. Tedavi sonrasında gruplar kendi arasında kıyaslandığında, klinik ve anatomik olarak anlamlı bir fark tesbit edilmemiştir. Gruplar arasında yalnızca ilaç etki süresinde anlamlı farklılık görülmüştü. IVTA grubunda enjeksiyon sonrası ortalama etki süresi 2.46 ± 0.62 ay, DEX grubunda ortalama etki süresi 3.34 ± 1.12 ay olarak saptandı ($p < 0.05$). IVTA grubunda ortalama enjeksiyon sayısının 1.96 ± 1.26 , DEX grubunda 1.31 ± 0.67 olduğu görüldü. Vitrektomi sırasında internal limitan membran (ILM) soyulmasının ve olguların diyabetik olmasının enjeksiyon sayısı ve etki süresi ile ilişkisinin olmadığı görüldü.

Bizim çalışmamızda, 23 gözün 4'ünde (%17.4), IVTA enjeksiyonundan sonraki kontrol muayenelerinin en az birinde GİB 21 mmHg'den yüksek ölçüldü. Yalnızca 1 hastada göz içi basıncı 25 mmHg'dan yüksek ölçülmüş olup, medikal tedavi ile kontrol altına alınmıştır ve cerrahi müdahaleye gerek kalmamıştır. 19 gözün 2'sinde (%10.5), DEX enjeksiyonundan sonraki kontrol muayenelerinin en az birinde GİB 21 mmHg'den yüksek ölçüldü. Bu gözlerin hiçbirine antiglokomatöz ajan başlanmadı ve cerrahi müdahaleye gerek kalmadı. Takiplerde GİB'lerinde azalma olduğu görüldü.

Literatürde vitrektomize gözlerde maküla ödemi tedavisinde, IVTA tedavisinin etkinliğini ve yan etkilerini DEX tedavisi ile karşılaştıran bir çalışma yoktur. Bu çalışmadan elde ettiğimiz bulgulara göre, vitrektomize gözlerde maküla ödeminin tedavisinde IVTA ve DEX uygulaması etkili bir yöntem olarak görünmektedir. Bu ilaçların yan etkileri göz önüne alındığında etki süresi daha uzun olan ve daha az sayıda enjeksiyon gerektiren deksametazon implantlar tedavi seçiminde daha ağır basmaktadır. Ancak çalışmamızda elde edilen sonuçlar prospektif, uzun dönem takipli ve geniş hasta gruplu ileriki araştırmalarla desteklenmelidir.

7. ÖZET

VİTREKTOMİZE GÖZLERDE MAKÜLA ÖDEMİNİN TEDAVİSİNDE İNTRAVİTREAL DEKSAMETAZON İMPLANT İLE TRIAMSİNOLON ASETONİD KULLANIMININ KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Vitrektomize gözlerde maküla ödeminin tedavisinde intravitreal deksametazon implant (DEX) ve intravitreal triamsinolon asetonid (IVTA) enjeksiyonunun etkinlik süresi ve görsel sonuçlar ile fovea kalınlıkları açısından karşılaştırılması.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmada, vitrektomize gözlerde maküla ödemi tedavisi için DEX veya IVTA enjeksiyonu uygulanan 42 olgu incelendi. Hastaların enjeksiyon öncesi ve sonrası aylık oftalmolojik muayeneleri yapıldı. Çalışmada enjeksiyonların etkinlik süreleri, görsel sonuçlar, fovea kalınlıkları ve komplikasyonlar değerlendirildi.

Bulgular: 42 olgunun 23'üne IVTA, 19'una DEX yapıldı. Olguların 22 tanesi erkek (%52.4), 20 tanesi kadındı (%47.6). Ortalama yaşları 63.16 ± 7.15 ve ortalama takip süreleri 8.47 ± 4.92 ay olarak saptandı. IVTA grubunda enjeksiyon öncesi ortalama görme keskinliği 0.19 ± 0.14 , enjeksiyon sonrası 1. ayda ortalama görme keskinliği 0.26 ± 0.17 olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı derecede görme keskinliği artışı sağlandı ($p < 0.05$). DEX grubunda enjeksiyon öncesi ortalama görme keskinliği 0.26 ± 0.20 , enjeksiyon sonrası 1. ayda görme keskinliği 0.34 ± 0.23 olarak saptandı ($p < 0.05$). IVTA grubunda ortalama enjeksiyon sayısının 1.96 ± 1.26 , DEX grubunda 1.31 ± 0.67 olduğu görüldü. IVTA grubunda enjeksiyon sonrası ortalama etki süresi 2.46 ± 0.62 ay, DEX grubunda ortalama etki süresi 3.34 ± 1.12 ay olarak saptandı ($p < 0.05$). Komplikasyon olarak IVTA grubunda 1 olguda glokom gelişti (%5.3), DEX grubunda ise 1 olguda enjeksiyon sonrası 1. haftada implant ön kamaraya geldi ve cerrahi ile düzeltildi (%5.3). Vitrektomi sırasında internal limitan membran (ILM) soyulmasının ve olguların diyabetik olmasının enjeksiyon sayısı ve etki süresi ile ilişkisinin olmadığı görüldü.

Sonuç: Vitrektomize gözlerde maküla ödemi tedavisinde DEX enjeksiyonu, IVTA enjeksiyonuna göre daha az sayıda enjeksiyon gerektirmekte ve etki süresi daha uzun olmaktadır.

Anahtar kelimeler: maküla ödemi, triamsinolon asetonid, deksametazon implant

8. KAYNAKLAR

1. J. G. Cunha-Vaz and A. Travassos, "Breakdown of the blood-retinal barriers and cystoid macular edema," *Survey of Ophthalmology*, vol. 28, supplement, pp. 485–492, 1984.
2. A. Loewenstein and D. Zur, "Postsurgical cystoid macular edema," *Developments in Ophthalmology*, vol. 47, pp. 148–159, 2010.
3. Flach AJ (1998): The incidence, pathogenesis and treatment of cystoid macular edema following cataract surgery. *Trans Am Ophthalmol Soc* 96: 557–634.
4. P. G. Tranos, S. S. Wickremasinghe, N. T. Stangos, F. Topouzis, I. Tsinoopoulos, and C. E. Pavasio, "Macular edema," *Survey of Ophthalmology*, vol. 49, no. 5, pp. 470–490, 2004.
5. Chin HS, Park TS, Moon YS, Oh JH. Difference in clearance of intravitreal triamcinolone acetonide between vitrectomized and nonvitrectomized eyes. *Retina*. 2005;25(5):556–560.
6. Schindler RH, Chandler D, Thresher R, Machemer R. The clearance of intravitreal triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol*. 1982; 93(4):415–417.
7. Doft BH, Weiskopf J, Nilsson-Ehle I, Wingard LB Jr. Amphotericin clearance in vitrectomized versus nonvitrectomized eyes. *Ophthalmology*. 1985;92(11):1601–1605.
8. Jarus G, Blumenkranz M, Hernandez E, Sossi N. Clearance of intravitreal fluorouracil: normal and aphakic vitrectomized eyes. *Ophthalmology*. 1985;92(1):91–96.
9. Moore KL, Persaud TVN. *The Developing Human*. pp. 423–429, W.B. Saunders, Philadelphia, USA, 1993.
10. Spalton J David, Hitchings A Roger, Hunter A Paul. *Atlas of Clinical Ophthalmology*, Third Edition, pp 398–408, Mosby, 2004.

11. Kanski J.J.: Clinical Ophthalmology, İn Retinal Vascular Disease, ed by Kanski J.J., Sixth Edition, p 606, 2007.
12. Bengisu Ü. Göz Hastalıkları. s. 161-166, Palme Yayıncılık, Ankara, 1989.
13. Tasman W, Jaeger EA, Rullo C, Montzka D, Zacierka MD. Duane's Clinical Ophthalmology. JB Lippincott Company, 1994.
14. Albert DM, Jakobiec FA. Clinical Practice Principles and Practice of Ophthalmology. W.B. Saunders Company, 1994.
15. Yanoff M, Duker JS. Ophthalmology, Second Edition. Mosby, St.Louis, USA, 2004.
16. Flynn HW, et. al. Basic and Clinical Science Course, Section 12, Retina and Vitreous. American Academy of Ophthalmology, San Francisco, USA, 2003-2004.
17. Williams PL, Warwick R. Gray's Anatomy. pp. 1163-1176, Churchill Livingstone, London, 1980.
18. Aydın P, Akova YA. Göz Hastalıkları. s. 34-35, Güneş Kitabevi, Ankara, 2001.
19. Aydın P, Akova YA. Göz Hastalıkları. s. 15-18, Güneş Kitabevi, Ankara, 2001.
20. Oyster C. Retinal III: regional variation and spatial organization. In: Oyster C. ed. The Human Eye-Structure and Function, Sunderland: Sinauer Associates; 1999. p. 649-700.
21. G. Pasqualetti, R.Danesi, M. Del Tacca, and G. Bocci, "Vascular endothelial growth factor pharmacogenetics: a new perspective for anti-angiogenic therapy," *Pharmacogenomics*, vol. 8, no. 1, pp. 49-66, 2007.
22. Wolfenberger T.J.: The historical discovery of macular edema. *Doc Ophthalmologica* 1999; 97; 207- 216.

23. Irvine S.R.: A newly defined vitreous syndrome following cataract surgery, interpreted according to recent concepts of the structure of the vitreous. *Am J Ophthalmol* 1953; 36; 599- 619.
24. Gass JDM., Norton EDW.: Cystoid macular edema and papilledema following cataract extraction: a fluorescein fundoscopic and angiographic study. *Arch Ophthalmol* 1966; 76; 646- 661.
25. Jampol LM, Macular edema. In Ryan SJ, editors. *Retina*, Vol 2, Chapter 61, St. Louis. Mosby. CD edition, 1994.
26. Freeman G, Matos K, Pavesio CE. Cystoid macular oedema in uveitis: an unsolved problem. *Eye (Lond)* 2001;15(Pt 1):12-7.
27. Yeh S, Li Z, Forooghian F, Hwang FS, Cunningham MA, Pantanelli S, et al. CD4+Foxp3+ T regulatory cells in noninfectious uveitis. *Arch Ophthalmol* 2009;127(4):407-13.
28. Scholl S, Kirchhof J, Augustin AJ. Pathophysiology of macular edema. *Ophthalmologica* 2010;224 Suppl 1:8-15.
29. Luna JD, Chan CC, Derevjanik NL, Mahlow J, Chiu C, Peng B, et al. Blood-retinal barrier (BRB) breakdown in experimental autoimmune uveoretinitis: comparison with vascular endothelial growth factor, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-1beta mediated breakdown. *J Neurosci Res* 1997;49(3):268-80.
30. Dick AD, Forrester JV, Liversidge J, Cope AP. The role of tumour necrosis factor (TNF-alpha) in experimental autoimmune uveoretinitis (EAU). *Prog Retin Eye Res* 2004;23(6):617-37.
31. Derevjanik NL, Vinorez SA, Xiao WH, Mori K, Turon T, Hudish T, et al. Quantitative assessment of the integrity of the blood-retinal barrier in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43(7):2462-7.

32. Valentincic NV, de Groot-Mijnes JD, Kraut A, Korosec P, Hawlina M, Rothova A. Intraocular and serum cytokine profiles in patients with intermediate uveitis. *Mol Vis* 2011;17:2003-10.
33. Fine HF, Baffi J, Reed GF, Csaky KG, Nussenblatt RB. Aqueous humor and plasma vascular endothelial growth factor in uveitis-associated cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 200;132(5):794-6.
34. Gulati N, Forooghian F, Lieberman R, Jabs DA. Vascular endothelial growth factor inhibition in uveitis: a systematic review. *Br J Ophthalmol* 2011;95(2):162-5.
35. Shams N, Ianchulev T.: Role of vascular endothelial growth factor in ocular angiogenesis. *Ophthalmol Clin N Am.* 2006;19:335-344.
36. Tong JP, Yao YF.: Contribution of VEGF and PEDF to choroidal angiogenesis: A need for balanced expressions. *Clin Biochem.* 2006;39:267-276.
37. Qaum T, Xu Q, Jousseaume AM, et al. VEGF-initiated blood-retinal barrier breakdown in early diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:2408 –2413.
38. Vinocour SA, Youssri AI, Luna JD, et al. Upregulation of vascular endothelial growth factor in ischemic and non-ischemic human and experimental retinal disease. *Histol Histopathol* 1997;12:99 –109.
39. Jousseaume AM, Murata T, Tsujikawa A, Kirchhof B, Bursell SE, Adamis AP. Leukocyte-mediated endothelial cell injury and death in the diabetic retina. *Am J Pathol* 2001;158:147–152.
40. Roberts WG, Palade GE. Neovasculature induced by vascular endothelial growth factor is fenestrated. *Cancer Res* 1997;57: 765–772.
41. Antonetti DA, Barber AJ, Hollinger LA, Wolpert EB, Gardner TW. Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins

occludin and zonula occludens 1. A potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors. *J Biol Chem* 1999;274:23463–23467.

42. Qu H, Nagy JA, Senger DR, Dvorak HF, Dvorak AM. Ultrastructural localization of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor (VPF/VEGF) to the abluminal plasma membrane and vesiculovacuolar organelles of tumor microvascular endothelium. *J Histochem Cytochem* 1995;43:381–389.
43. Tolentino, M.J., Miller, J.W., Gragoudas, E.S., Jakobiec, F.A., Flynn, E., Chatzistefanou, K., Ferrara, N., Adamis, A.P., 1996. Intravitreal injections of vascular endothelial growth factor produce retinal ischemia and microangiopathy in an adult primate. *Ophthalmology* 103, 1820–1828.
44. Nauck M, Karakiulakis G, Perruchoud AP, Papakonstantinou E, Roth M. Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 1998;341:309–315.
45. Bresnick, G.H.: Background diabetic retinopathy. *Retina*. The Mosby Co. Toronto. 1994:1277-1318.
46. Fong, D.S, Ferris, F.L, Davis, M.D. and Chew, E.Y.: ETDRS report no 24. Causes of severe visual loss in the early treatment diabetic retinopathy study. *Am J Ophthalmol*. 1999. Feb. 127 (2):137-61.
47. Bresnick GH: Diabetic macular edema: a review. *Ophthalmology* 1986; 93:989-97.
48. Bresnick GH. Diabetic maculopathy: A. critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology* 1983; 90: 1301-1317.
49. Gutman FA, Zegarra H. Macular edema secondary to occlusion of the retinal veins. *Surv Ophthalmol* 1984;28:462-70.
50. Gass JDM, Norton EWD. Follow-up study of cystoid macular edema following cataract extraction. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1969;73:665-82.

51. Hitchings RA, Chisholm IH. Incidence of aphakic- macular edema: a prospective study. *Br J Ophthalmol* 1975;59:665-82.
52. Bradford JD, Wilkinson CP, Bradford RH Jr. Cystoid macular edema following extracapsular cataract extraction and posterior chamber intraocular lens implantation. *Retina* 1988;8:161-4.
53. Stem AL, Taylor DM, Dalburg LA, Cosentino RT. Pseudophakic cystoid maculopathy: a study of 50 cases. *Ophthalmology* 1981;88:942-6.
54. Wright PL, Wilkinson CP, Balyeat HD, et al. Angiographic cystoid macular edema after posterior chamber lens implantation. *Arch Ophthalmol* 1988;106:740-4.
55. Meredith TA, Reeser FM, Topping TM, Aaberg TM. Cystoid macular edema after retinal detachment surgery. *Ophthalmology* 1980;87:1090-5.
56. Kramer SG. Cystoid macular edema after aphakic retinal detachment mimicking cystoid macular edema. *Ophthalmology* 1981;88:782-87.
57. Kolker AE, Becker B. Epinephrine maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1968;79:552-62.
58. Gass JDM. Nicotinic acid maculopathy. *Am J Ophthalmol* 1973;76:500-10.
59. Miliary RH, Klein ML, Illingworth DR. Niacin maculopathy. *Ophthalmology* 1988; 95:552-62.
60. Jampol LM: Aphakic cystoid macular edema: a hypothesis, *Arch Ophthalmol*, 103:1134-1135,1985.
61. Rotsos TG, Moschos MM. Cystoid macular edema. *Clin Ophthalmol* 2008;2(4):919-30.

62. Kohner EM, Dollery CT, Paterson JW, et al. Arterial fluorescein studies in diabetic retinopathy. *Diabetes* 1967;16:1-10.
63. Huang D., Swanson EA., Lin CP., Schuman JS., Stinson WG., Chang W., Hee MR., Flotte T., Ggogery K., Puliafito CA., Fujimoto JG.: Optical coherence tomography. *Science* 1991; 254:1178-1181.
64. Imai M, Iijima H, Gotoh T, Tsukahara S. Optical coherence tomography of successfully repaired idiopathic macular holes. *Am J Ophthalmol* 1999; 128: 621-7.
65. Ripandelli G, Coppe AM, Bonini S, Giannini R, Curci S, Costi E, Stirpe M. Morphological evaluation of full-thickness idiopathic macular holes by optical coherence tomography. *Eur J Ophthalmol* 1999; 9: 212-6.
66. Hee MR, Puliafito CA, Wong C. et al. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1995;113: 1019-29.
67. Giovannini A, Amato G, Mariotti C, et al. Optical coherence tomography findings in diabetic macular edema before and after vitrectomy. *Ophthalmic Surg Lasers* 2000; 31:187- 91.
68. Antcliff RJ, Stanford MR, Chauhan DS, Graham EM, Spalton DJ, Shilling JS, Ffytche TJ, Marshall J. 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.
69. Hirakawa H, Iijima H, Gohdo T, Tsukahara S. Optical coherence tomography of cystoid macular edema associated with retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 1999; 128: 185-91.
70. Christoffersen N, Sander B, Larsen M. Precipitation of hard exudate after resorption of intraretinal edema after treatment of retinal branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1998; 126: 454-6.

71. Weinberger D, Axer Siegel R, Landau D, Yassur Y. Retinal thickness variation in the diabetic patient measured by the retinal thickness analyser. *Br J Ophthalmol* 1998 Sep; 82(9): 1003-6.
72. Aldington SJ, Kohner EM, Meuer S, Klein R, Sjolie AK. Methodology of retinal photograph and assesment of diabetic retinopathy: the EURODIAB IIDM complications study. *Diabetologia* 1995; 38: 437-444.
73. Varano M, Scassa C, Ripandelli G, Capaldo N. New diagnostics tools for macular edema. *Doc Ophthalmologica* 1999, 97; 373-379.
74. Terasaki H, Kojima T, Niwa H, et al. Changes in Focal Macular Electroretinograms and Foveal Thickness after Vitrectomy for Diabetic Edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4465-4472.
75. Klein R, Klein BE, Boss SE, Cruickshanks KJ(1995). The Wisconsin –Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy.XV. The long term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 102(1):7-16
76. American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21:23-31.
77. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment on diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Eng J Med* 1993; 323: 977 986.
78. 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.

79. Klein BE, Moss SE, Klein R, Surawicz TS. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology* 1991; 98: 1261-5.
80. Chew EY, Klein ML, Ferris FL, Remaley NA, Murphy RP, Chantry K, Hoogwert BJ and Miller D.: Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. ETDRS Report. *Arch Ophthalmol* 1996; 114 (9):1079-84.
81. Cunha-vaz JG. Medical treatment of retinopathy of type II diabetes. *Ophthalmologica* 2004; 218: 291-296.
82. Adamis AP. Macugen for DME. 5th international symposium on ocular pharmacology and therapeutics (ISOPT) Monte Carlo, Monaco, 2004; 11-14.
83. 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.
84. Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema: long-term visual results. *Ophthalmology* 1991; 98: 1594-1602.
85. Bursell SE, Clermont AC, Aiello LP, et al. High-dose vitamin E supplementation normalizes retinal blood flow and creatinine clearance in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1999; 22: 1245-1251.
86. A randomized trial of sorbinil, an aldose reductase inhibitor, in diabetic retinopathy. Sorbinil Retinopathy Trial Research Group. *Arch Ophthalmol*. 1990; 108: 1234-1244.
87. Hammes HP, Martin S, Federlin K, et al. Aminoguanidine treatment inhibits the development of experimental diabetic retinopathy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991; 88: 11555-11558.

88. Kern TS, Engerman RL. Pharmacological inhibition of diabetic retinopathy: aminoguanidine and aspirin. *Diabetes*. 2001; 50: 1636- 1642.
89. Freedman BI, Wuerth JP, Cartwright K et al. Design and baseline characteristics for the aminoguanidine clinical trial in over type 2 diabetic nephropathy (ACTION II). *Control Clin Trials*. 1999; 20: 493-510.
90. The PKC-DRS Study Group: The effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with moderately severe to very severe nonproliferative diabetic retinopathy: initial results of the Protein Kinase C beta Inhibitor Diabetic Retinopathy Study (PKC-DRS) multicenter randomized clinical trial. *Diabetes*. 2005; 54: 2188-2297.
91. Miyake K, Masuda K, Shirato S, et al.: Comparision of diclofenac and fluorometholone in preventing cystoid macular edema after small incision cataract surgery. A multicentered prospective trial. *Jpn J Ophthalmol*. 2000;44:58-67.
92. Rosetti L, Chaudhuri J, Dickersin K.: Medical prophylaxis and treatment of cystoid macular edema after cataract surgery. The results of a meta-analysis. *Ophthalmology*. 1998;105:397-405.
93. Tranos PG, Wickremasinghe SS, Stangos NT, Topouzis F, et al. Macular edema. *Surv Ophthalmol* 2004; 49: 470-90.
94. Tessler H, Lam S. Cystoid macular edema. in Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR, (eds): *Ocular Infection and Imunity*. pp. 553–89, CV Mosby, St Louis, 1996.
95. Heier JS, Topping TM, Baumann W, et al: Ketorolac versus prednisolone versus combination therapy in the treatment of acute pseudophakic cystoid macular edema. *Ophthalmology* 2000; 107: 2034–8.
96. Nussenblatt RB. The natural history of uveitis. *Int Ophthalmol* 1990 ;14 : 303–8.

97. Yoshikawa K, Kotake S, Ichiishi A, et al. Posterior sub-tenon injections of repository corticosteroids in uveitis patients with cystoid macular edema. *Jpn J Ophthalmol* 1995; 39: 71–6.
98. Robinson C, Stinger S (1991) The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors. *J Cell Sci* 114:853–865.
99. Witmer AN, Vrensen GF, Noorden V et al.: Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prag Retin Eye Res.* 2003;22:1-29.
100. Usui T, Ishida S, Yamashiro K, Kaji Y, Poulaki V, Moore J, McMullan T, Amano S, Horikawa Y, Dartt D, Golding M, Shima D, Adamis A: VEGF164(165) as the pathological isoform: differential leukocyte and endothelial responses through VEGFR1 and VEGFR2. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:368–374.
101. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, et al; VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004; 351: 2805-2816.
102. Macugen Diabetic Retinopathy Study Group. A Phase II Randomized Double-Masked Trial of Pegaptanib, an Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Aptamer, for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2005; 112: 1747-1757.
103. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005; 36: 331-335.
104. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113: 363-372.
105. Spaide RF, Laud K, Fine HF, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26: 383-90.

- 106.** 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: 336-339.
- 107.** Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short term study. *Retina* 2006; 26: 279-284.
- 108.** Spandau UH, Ihloff AK, Jonas JB. Intravitreal bevacizumab treatment of macular edema due to central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand* 2006; 84:555-556.
- 109.** Oester A, Baffi J, Ambati BK.: Pharmacotherapy targeting ocular neovascularization. *Focal Points*. 2008;XXVI:1-10.
- 110.** Yalçınbayır Ö, Firozvi A, Akduman L.: Makula dejeneransı tedavisinde yeni bir dönem başlıyor. *Ret-Vit*. 2005;13:1-7.
- 111.** Adamis AP, Shima DT, Tolentino MJ, et al.: Inhibition of vascular endothelial growth factor prevents retinal ischemia associated iris neovascularization in a nonhuman primate. *Arch Ophthalmol*. 1996;114:66-71.
- 112.** Querques G, Bux AV, Martinelli D, et al.: Short-term fluctuation of diabetic macular edema after intravitreal ranibizumab injection. *Retina*. 2009;29:1274-1281.
- 113.** Rodriguez-Fontal M, Alfaro V, Kerrison JB, et al.: Ranibizumab for diabetic retinopathy. *Curr Diabetes Rev*. 2009;5:47-51.
- 114.** Spaide RF, Chang LK, Klancnik JM, et al.: Prospective study of intravitreal ranibizumab as a treatment for decreased visual acuity secondary to central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2009;147:298-306.
- 115.** Pieramici DJ, Rabena M, Castellarin AA, et al.: Ranibizumab for the treatment of macular edema associated with perfused central retinal vein occlusions. *Ophthalmology*. 2008;115:47-54.

- 116.** Campochiaro PA, Hafiz G, Shah SM, et al.: Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: implication of VEGF as a critical stimulator. *Mol Ther.* 2008;16:791-799.
- 117.** Artunay O, Yuzbasioglu E, Rasier R, et al.: Intravitreal ranibizumab in the treatment of cystoid macular edema associated with retinitis pigmentosa. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2009;25:545-550.
- 118.** Dunavoelgyi R, Zehetmayer M, Simader C, et al.: Rapid improvement of radiation-induced neovascular glaucoma and exudative retinal detachment after a single intravitreal ranibizumab injection. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2007;35:878-880.
- 119.** The Anecortave Acetate Clinical Study Group.: Anecortave Acetate as monotherapy for the treatment of subfoveal lesions in patients with exudative age-related macular degeneration (AMD): interim (month 6) analysis of clinical safety and efficacy. *Retina* 2003;23:14-23.
- 120.** Saishin Y, Saishin Y, Takahashi K, Lima e Silva R, Hylton D, Rudge JS, et al. VEGFTRAP(R1R2) suppresses choroidal neovascularization and VEGF-induced breakdown of the blood-retinal barrier. *J Cell Physiol* 2003;195(2):241-8.
- 121.** Do DV, Nguyen QD, Shah SM, Browning DJ, Haller JA, Chu K, et al. An exploratory study of the safety, tolerability and bioactivity of a single intravitreal injection of vascular endothelial growth factor Trap-Eye in patients with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2009;93(2):144-9.
- 122.** Do DV, Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH, Gordon CM, Tolentino M, Berliner AJ, et al. The DA VINCI Study: phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118(9): 1819-26.
- 123.** Do DV, Nguyen QD, Boyer D, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Vitti R, et al. DA VINCI Study Group. One-year outcomes of the DA VINCI Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012; 119(8):1658-65.

- 124.** Heier JS, Clark WL, Boyer DS, Brown DM, Vitti R, Berliner AJ, Kazmi H, Ma Y, Stemper B, Zeitz O, Sandbrink R, Haller JA. Intravitreal aflibercept injection for macular edema due to central retinal vein occlusion: two-year results from the COPERNICUS study. *Ophthalmology*. 2014 Jul;121(7):1414-1420.e1. doi: 10.1016/j.opthta.2014.01.027.
- 125.** Machemer R, Sugita G, Tano Y. Treatment of intraocular proliferations with intravitreal steroids. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1979;77:171-180.
- 126.** Tano Y, Sugita G, Abrams G, Machemer R. Inhibition of intraocular proliferation with intravitreal corticosteroid. *Am J Ophthalmol*. 1980;89:131-136.
- 127.** 127.Jonas JB, Kreissig I, Soefker A, et al.: Intravitreal injection of triamcinolone acetonide for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 1003;121:57-61.
- 128.** Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, et al.: Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002;109:920-927.
- 129.** Conway MD, Canakis C, Livir-Rallatos C, et al.: Intravitreal triamcinolone acetonide for refractory chronic pseudophakic cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg*. 2003;29:27-33.
- 130.** 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.
- 131.** 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.
- 132.** Jonas JB, Kreissig I, Degenring RF. Intravitreal triamcinolone acetonide as treatment of macular edema in central retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002;240:782-783.

- 133.** The ETDRS Group:Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiography and other retinal characteristic at baseline. Report no:19 Arch. Ophthalmol. 1995 Sep.13 (9):1144-55.
- 134.** Zewis, H., Abrams, G.W., Blumenkranz, M.S.et al.:Vitreotomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloid traction. Ophthalmol. 1992,99: 753-59.
- 135.** Perry HD, Nauheim JS, Cameron CD. Intravitreal injections by a Dermojet syringe. Ann Ophthalmol. 1977;9:737-740.
- 136.** McCuen BW II, Bessler M, Tano Y, et al.: The lack of toxicity of intravitreally administered triamcinolone acetonide. Am J Ophthalmol. 1981;91:785-788.
- 137.** Scholes GN, O'Brien WJ, Abrams GW, at el.: Clearance of triamcinolone from vitreous. Arch Ophthalmol. 1985;103:1567-1569.
- 138.** Hida T, Chandler D, Arena IE, Machemer R. 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, at el.: Retinal toxİcity of triamcinolone acetonide in silicone-filled eyes. Ophthalmic Surg Lasers. 2000;31:474-478.
- 140.** Danis RP, Ciulla TA, Pratt LM, at el.: Intravitreal triamcinolone acetonide in exudative agerelated macular degeneration. Retina 2000;20:244-250.
- 141.** Young S, Larkin G, Branley M, at el.: Safety and efficacy of intravitreal triamcinolone for cystoid macular oedema in uveitis. Clin Exp Ophthalmol. 2001;29:2-6.
- 142.** Wingate Rj, Beaumont PE. Intravitreal triamcinolone and eLevated intraocular pressure. Austr N Z J Ophthalmol. 1999;27:431-432.

- 143.** Gillies MC, Simpson JM, Luo W, Penfold P, Hunyor AB, Chua W, Mitchem P, Billson F. A randomized clinical trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular age-related macular degeneration: one-year results. *Arch Ophthalmol.*2003;121:667-673.
- 144.** Ranson NT, Danis RP, Ciuna TA, Pratt L. Intravitreal triamcinolone in subfoveal recurrence of choroidal neovascularisation after laser treatment in macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2002;86:527-9.
- 145.** Benhamou N, Massin P, Haouchine B, et al.:Intravitreal triamcinolone for refractory pseudophakic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2003;135:246-249.
- 146.** Moshfeghi DM:Complications of Intravitreal Steroids,The Retina Debates 2003,AAO Subspecialty day,2003,65-68
- 147.** Moshfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU, et al. Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am J Ophthalmol.*2003;136:791-96.
- 148.** Heiss JD, Papvassiliou E, Merrill M, et al. Mechanism of dexamethasone suppression of brain tumor-associated vascular permeability in rats. *J Clin Invest* 1996; 98:1400– 8.
- 149.** Ip MS. Fluocinolone implant for DME. 5th International Symposium on ocular pharmacology and therapeutics (ISOPT) Monte Carlo, Monaco, March 11-14,2004.
- 150.** Jaffe GJ, Ben-Nun J, Guo H, Dunn JP, Ashton P. Fluocinolone acetonide sustained drug delivery device to treat severe uveitis. *Ophthalmology.* 2000 Nov;107(11):2024-33.
- 151.** Jaffe GJ, McCallum RM, Branchaud B, Skalak C, Butuner Z, Ashton P. Long-term Follow-up Results of a Pilot Trial of a Fluocinolone Acetonide Implant to Treat Posterior Uveitis. *Ophthalmology.* 2005 ;24;

- 152.** Jaffe GJ, Yang CH, Guo H, Denny JP, Lima C, Ashton P. Safety and pharmacokinetics of an intraocular fluocinolone acetonide sustained delivery device. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000 Oct;41(11):3569-75
- 153.** Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA, Williams GA, Weinberg DV, Chou C, et al. Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch Ophthalmol* 2007;125(3):309-17.
- 154.** Kuppermann BD. Posurdex implant technology. *Retinal Physician* september 2007.
- 155.** Kwak HW, D'Amico DJ. Evaluation of the retinal toxicity and pharmacokinetics of dexamethasone after intravitreal injection. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 259-66.
- 156.** Hardman JG, Limbird LE. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York, McGraw Hill; 1996.
- 157.** Lu NZ, Cidlowski JA. Glucocorticoid receptor isoforms generate transcription specificity. *Trends Cell Biol* 2006; 16: 301-7.
- 158.** Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, et al; OZURDEX GENEVA Study Group. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010; 117(6):1134-46.
- 159.** Nehme A, Lobenhofer EK, Stamer WD, Edelman JL. Glucocorticoids with different chemical structures but similar glucocorticoids receptor potency regulate subsets of common and unique genes in human trabecular meshwork cells. *BMC Med Genomics* 2009;2:58. doi: 10.1186/1755-8794- 2-58.
- 160.** *Arch Ophthalmol.* 2010 Mar;128(3):289-96. Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2010;128(3):289-96.

- 161.** Boyer DS, Faber D, Gupta S, et al; Ozurdex CHAMPLAIN Study Group. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina* 2011;31(5):915-23.
- 162.** Taylor SR, Isa H, Joshi L, et al. New developments in corticosteroid therapy for uveitis. *Ophthalmologica* 2010;224:46-53.
- 163.** U.S. Food and Drug Administration (FDA). Supplemental approval: Ozurdex (dexamethasone intravitreal implant) in the treatment of non-infectious uveitis affecting the posterior segment of the eye. NDA 022315/S-003. Rockville, MD: FDA; September 24, 2010.
- 164.** Williams GA, Haller JA, Kuppermann BD, et al. Dexamethasone DDS Phase II Study group Dexamethasone posterior-segment drug delivery system in the treatment of macular edema resulting from uveitis or Irvine-Gass syndrome. *Am J Ophthalmol* 2009;147:1048-54.
- 165.** Meyer LM., Schönfeld CL. Cystoid macular edema after complicated cataract surgery resolved by an intravitreal dexamethasone 0.7-mg Implant. *Case Report Ophthalmol* 2011;2:319-22.
- 166.** Flach AJ, Dolan BJ, Irvine AR: Effectiveness of ketorolac tromethamine 0.5% ophthalmic solution for chronic aphakic and pseudophakic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmology* 1987;103:479-486
- 167.** Flach AJ, Jampol LM, Weinberg D, et al. Improvement in visual acuity in chronic aphakic and pseudophakic cystoid macular edema after treatment with topical 0.5% ketorolac tromethamine. *Am J Ophthalmol* 1991;112:514-519
- 168.** Kraff MC, Sanders DR, Jampol LM, et al. Prophylaxis of pseudophakic cystoid macular edema with topical indomethacin. *Ophthalmology* 1982;89:885-890
- 169.** Flach AJ, Stegman RC, Graham J, et al. Prophylaxis of aphakic cystoid macular edema without corticosteroids; a paired-comparison, placebo controlled, double masked study. *Ophthalmology* 1990;97:1253-1258

- 170.** Flach AJ, Graham J, Kruger LP, et al. Quantitative assessment of postsurgical breakdown of the blood-aqueous barrier following administration of 0.5% ketorolac tromethamine solution. *Arch Ophthalmol* 1988;106:344-347
- 171.** Warren KA, Fox JE. Topical nepafenac as an alternate treatment for cystoid macular edema in steroid responsive patients. *Retina* 2008; 28: 1427–1434
- 172.** Cable M. Comparison of bromfenac 0.09% QD to nepafenac 0.1% TID after cataract surgery: pilot evaluation of visual acuity, macular volume, and retinal thickness at a single site. *Clin Ophthalmol*. 2012;6:997-1004. Epub 2012 Jul 2
- 173.** Edelman J, Lutz D, Castro MR. Corticosteroids inhibit VEGF-induced vascular leakage in a rabbit model of blood-aqueous barrier breakdown. *Exp Eye Research* 2005;80:249-58.
- 174.** Stefansson E. Physiology of vitreous surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009; 247(2): 147-63.
- 175.** Lee B, Litt M, Buchsbaum G. Rheology of the vitreous body. Part 1. Viscoelasticity of human vitreous. *Biorheology* 1992;29(5-6): 521-33.
- 176.** Gisladdottir S, Loftsson T, Stefansson E. Diffusion in the vitreous cavity is related to the viscosity of the medium according to the Stokes Einstein equation. ARVO annual meeting, Fort lauderdale, Florida, May 6-10 2007, Presentation Number (5783/B320)
- 177.** Stefansson E, Landers MD 3rd, Wolbarsht ML. Increased retinal oxygen supply following panretinal photocoagulation and vitrectomy and lensectomy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1981;79:307 34.
- 178.** Stefansson E, Landers MD 3rd, Wolbarsht ML. Vitrectomy, lensectomy, and ocular oxygenation. *Retina* 1982;2(3):159-66.

- 179.** Kogure A, Ohkoshi K, Kogure S, Yamaguchi T, Kishi S. Efficacy and retention times of intravitreal triamcinolone acetonide for macular edema. *Jpn J Ophthalmol.* 2008 Mar-Apr;52(2):122-6.
- 180.** Beer PM, Bakri SJ, Singh RJ, et al. Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection. *Ophthalmology* 2003;110:681-86.
- 181.** Jonas JB. Intraocular availability of triamcinolone acetonide after intravitreal injection. *Am J Ophthalmol.* 2004;137:560-62.
- 182.** Mason JO, Somaiya MD, Singh RJ. Intravitreal concentration and clearance of triamcinolone acetonide in nonvitrectomized human eyes. *Retina* 2004;24:900-04.
- 183.** Inoue M, Takeda K, Morita K, et al. Vitreous concentrations of triamcinolone acetonide in human eyes after intravitreal or subtenon injection. *Am J Ophthalmol.* 2004;138:1046-48.
- 184.** Chang-Lin JE, Burke JA, Peng Q, et al. Pharmacokinetics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant in vitrectomized and nonvitrectomized eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Jun 28;52(7):4605-9.
- 185.** Shaikh AH, Petersen MR, Sisk RA, Foster RE, Riemann CD, Miller DM. Comparative effectiveness of the dexamethasone intravitreal implant in vitrectomized and non-vitrectomized eyes with macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2012;4:1-6.
- 186.** Ranson NT, Danis RP, Ciuna TA, Pratt L. Intravitreal triamcinolone in subfoveal recurrence of choroidal neovascularisation after laser treatment in macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2002;86:527-9.

- 187.** Massin P, Audren F, Haouchine B, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic diffuse macular edema. Preliminary results of a prospective controlled trial. *Ophthalmology* 2004;111:218-25.
- 188.** Sutter FKP, Simpson JM, Gillies MC. Intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema that persists after laser treatment. *Ophthalmology* 2004;111:2044-49.
- 189.** Karaçorlu M, Özdemir H, Karaçorlu S, et al. Intravitreal triamcinolone as a primary therapy in diabetic macular edema. *Eye* 2005;19:382-86.
- 190.** Batıoğlu F, Özmert E, Parmak N, Çelik S Two-year results of intravitreal triamcinolone acetonide injection for the treatment of diabetic macular edema *Int Ophthalmol* DOI 10.1007/s10792-007-9072-7
- 191.** Lam D, Chan C, Tang E, Li K, Fan D, Chan W. Intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema in Chinese patients: six-month prospective longitudinal pilot study. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2004; 32: 569-72.
- 192.** Krepler K, Wagner J, Sacu S, Wedrich A. The effect of intravitreal triamcinolone on diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2004 Dec 7.
- 193.** Özkırış A, Erkıılıç K. Complications of intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Can J Ophthalmol.* 2005; 40: 63-68.
- 194.** Hardman JG, Limbird LE, Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 9th ed. New York, McGraw Hill 1996.
- 195.** Lu NZ, Cidlowski JA. Glucocorticoid receptor isoforms generate transcription specificity. *Trends Cell Biol* 2006;16:301-7.
- 196.** Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, et al. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010;117:1134-46.

- 197.** Nehme A, Lobenhofer EK, Stamer WD, et al. Glucocorticoids with different chemical structures but similar glucocorticoid receptorpotency regulate subsets of common and unique genes in huma trabecular meshwork cells. *BMC Med Genomics* 2009;2:58.
- 198.** Callanan DG, Gupta S, Boyer DS, et al. Ozurdex PLACID Study Group. Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2013 Sep;120(9):1843-51. doi: 10.1016/j.optha.2013.02.018.
- 199.** Lowder CY, Belfort Jr R, Lightman S, et al. Ozurdex HURON Study Group. Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis. *Arch Ophthalmol*. 2011 May;129(5):545-53. doi: 10.1001/archophthalmol.2010.339
- 200.** Agrawal R, Fernandez-Sanz G, Bala S, Addison PK. Desegmentation of Ozurdex implant in vitreous cavity: report of two cases. *Br J Ophthalmol*. 2014 Jul;98(7):961-3. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-304866.
- 201.** Khurana RN, Appa SN, McCannel CA, et al. Dexamethasone implant anterior chamber migration: risk factors, complications, and management strategies. *Ophthalmology*. 2014 Jan;121(1):67-71. doi: 10.1016/j.optha.2013.06.033.
- 202.** Coca-Robinot J, Casco-Silva B, Armadá-Maresca F, et al. Accidental injections of dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex) into the crystalline lens. *Eur J Ophthalmol*. 2014 Jul-Aug;24(4):633-6. doi: 10.5301/ejo.5000439.
- 203.** Arıkan Yorgun M, Mutlu M, Toklu Y, et al. Suspected bacterial endophthalmitis following sustained-release dexamethasone intravitreal implant: a case report. *Korean J Ophthalmol*. 2014 Jun;28(3):275-7. doi: 10.3341/kjo.2014.28.3.275.
- 204.** Marchino T, Vela JI, Bassaganyas F, Sánchez S, et al. Acute-Onset Endophthalmitis Caused by *Alloiooccus otitidis* following a Dexamethasone Intravitreal Implant. *Case Rep Ophthalmol*. 2013 Mar 7;4(1):37-41. doi: 10.1159/000348809.



