



**T.C.**

**SAĞLIK BAKANLIĞI**

**SAKARYA ÜNİVERSİTESİ**

**EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İNTRAVİTREAL RANİBİZUMAB TEDAVİSİNE DİRENÇLİ**

**DIYABETİK MAKÜLA ÖDEMİNDE İNTRAVİTREAL**

**DEKSAMETAZON İMPLANT UYGULAMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Kübra ÖZATA GÜNDOĞDU**

**Temmuz-2017**



**T.C.**

**SAĞLIK BAKANLIĞI**

**SAKARYA ÜNİVERSİTESİ**

**EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İNTRAVİTREAL RANİBİZUMAB TEDAVİSİNE DİRENÇLİ**

**DİYABETİK MAKÜLA ÖDEMİNDE İNTRAVİTREAL**

**DEKSAMETAZON İMPLANT UYGULAMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Kübra ÖZATA GÜNDOĞDU**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Gürsoy ALAGÖZ**

**Temmuz-2017**

## ONAY

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde ve Prof. Dr. Gürsoy ALAGÖZ danışmanlığında Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr. Kübra ÖZATA GÜNDOĞDU tarafından tez başlığı “İntravitreal Ranibizumab Tedavisine Dirençli Diyabetik Maküla Ödeminde İntravitreal Dekametazon İmplant Uygulaması” olarak teslim edilen bu tez, aşağıdaki jüri üyeleri tarafından “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak kabul edilmiştir.

İmza

Prof. Dr. Gürsoy ALAGÖZ

JÜRİ BAŞKANI

İmza

Yrd.Doç.Dr. Nilgün ÖZKAN AKSOY

ÜYE

İmza

Yrd.Doç.Dr. Kuddusi TEBERİK

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı

Prof. Dr. Ramazan Akdemir

## BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay olarak hazırlanmıştır (Tarih: 31/03/2016 Sayı:71522473/050.01.04/68 ). Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

03/07/2017

Kübra ÖZATA GÜNDOĞDU

## TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Güz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitim sürem boyunca bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım klinik Őefimiz değerli hocam Prof. Dr. Gürsoy ALAGÖZ'e, tezimin her aşamasında emeği geçen Sayın Doç. Dr. Erkan ÇELİK ve Sayın Op. Dr. Emine DOĞAN'a, uzmanlık eğitimim boyunca bana birçok Őey kazandıran kliniğimizin uzmanlarına, her zaman birlikte çalışmaktan mutlu olduğum asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemŐire ve personeline, eğitim hayatım boyunca ve bu tez sürecinde yanımda olan canım aileme, desteğini ve sevgisini hep yanımda hissettiğim sevgili eşim Hami GÜNDOĞDU'ya teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Dr.Kübra ÖZATA GÜNDOĞDU

# İÇİNDEKİLER

|  |      |
|--|------|
| ONAY   | iii  |
| BEYAN  | iv   |
| TEŞEKKÜR   | v    |
| ÖZET   | vii  |
| İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)                        | viii |
| KISALTMALAR                                      | ix   |
| ŞEKİLLER-TABLolar-RESİMLER DİZİNİ                | xi   |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ                                  | 1    |
| 2.GENEL BİLGİ                                    | 3    |
| 2.1 Diyabetes Mellitus                           | 3    |
| 2.1.1 Diyabetes Mellitusun Sınıflandırılması     | 3    |
| 2.1.2 Diyabetes Mellitusun Tanı Kriterleri       | 3    |
| 2.1.3 Diyabetes Mellitusun Tedavisi              | 4    |
| 2.2 Diyabetik Retinopati                         | 4    |
| 2.2.1 Diyabetik Retinopatinin Epidemiyolojisi    | 4    |
| 2.2.2. Diyabetik Retinopati İçin Risk Faktörleri | 5    |
| 2.2.3 Diyabetik Retinopatinin Patogenezi         | 8    |
| 2.2.4 Diyabetik Retinopatinin Sınıflandırılması  | 8    |
| 2.2.5.Diyabetik Maküla Ödemi                     | 11   |
| 2.2.5.1 Diffüz Diyabetik Maküla Ödemi            | 12   |
| 2.2.5.2 Fokal Diyabetik Maküla Ödemi             | 13   |
| 2.2.6 Diyabetik Maküla Ödeminde Tanı Yöntemleri  | 13   |
| 2.2.7 Diyabetik Maküla Ödemi Tedavisi            | 15   |
| 2.2.7.1 Fotokoagulasyon Tedavisi                 | 15   |
| 2.2.7.2 Cerrahi Tedavi                           | 16   |
| 2.2.7.3 Medikal Tedavi                           | 17   |
| 3.GEREÇ VE YÖNTEM                                | 21   |
| 4.BULGULAR                                       | 24   |
| 5.TARTIŞMA                                       | 32   |
| 6.SONUÇLAR                                       | 41   |
| KAYNAKLAR  | 42   |
| ÖZGEÇMİŞ   | 55   |

## ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Ardışık 3 doz intravitreal ranibizumab (İVR) tedavisine dirençli diyabetik maküla ödemi (DMÖ)'nde intravitreal deksametazon (İVD) implantın etkinliğinin ve olası komplikasyonlarının değerlendirilmesi.

**Gereç ve Yöntem:** Otuz sekiz hastanın 50 gözü çalışma kapsamına alındı. Hastaların İVD implant öncesi ve sonrası 1., 2., 4. ve 6. aylarda en iyi düzeltilmiş görme keskinliklerini (EİDGK) (LogMAR), santral maküla kalınlıklarını (SMK), göz içi basınç (GİB) değerlerini, slit lamba ile biyomikroskopik ve dilate fundus muayenelerini içeren detaylı oküler muayeneleri yapıldı.

**Bulgular:** Hastaların 20'si (%52,63) kadın, 18'i (%47,36) erkek olup yaş ortalaması  $64.63 \pm 7.15$  (52–83) yıl idi. Hastalara İVD enjeksiyonu öncesi yapılan İVR sayısı ortalama 3.4 idi. Hastaların İVD enjeksiyonu öncesi EİDGK (LogMAR) ortalaması  $0.874 \pm 0.398$ , enjeksiyonu takiben 1. ayda  $0.598 \pm 0.306$ , 2. ayda  $0.602 \pm 0.340$ , 4. ayda  $0.708 \pm 0.359$  ve 6. ayda  $0.800 \pm 0.370$  olarak saptandı. İVD enjeksiyonu öncesi SMK ortalaması  $519.700 \pm 155.802$   $\mu$ ; enjeksiyon sonrası 1.ayda  $274.000 \pm 73.112$   $\mu$ , 2. ayda  $307.98 \pm 87.869$   $\mu$ , 4. ayda  $387.82 \pm 110.503$   $\mu$ , 6. ayda  $478.54 \pm 163.743$   $\mu$  olarak saptandı. Birinci ay, 2. ay ve 4. ayda görme keskinliklerinde görülen artma ile SMK'deki azalma istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0.05$ ) bulunurken; 6. ayda bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. GİB değerleri enjeksiyon sonrasında 1.gün, 1.ay ve 2.ayda anlamlı yüksek bulunmuş, 3.aydan sonra eski değerlere gerilediği görülmüştür. Takiplerde 5 hastada GİB 21 mmHg üzerinde saptanmış olup, topikal medikal tedavi ile kontrol altına alınmıştır. Fakik olan 22 gözden sadece 1'inde katarakt gelişimi izlenmiştir.

**Sonuç:** Ardışık İVR tedavisine dirençli DMÖ olgularında İVD implant ilk 3 ayda görme keskinliğini artırmakta ve SMK'yı azaltmakta belirgin etkiye sahiptir. Dirençli DMÖ tedavisinde İVD alternatif bir yöntem olarak düşünülebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Diyabet, intravitreal deksametazon, intravitreal ranibizumab, maküla ödemi

## ABSTRACT

**Purpose:** To evaluate the efficiency and possible complications of intravitreal dexamethasone implant (IVD) in diabetic macular edema (DME) resistant to treatment of three consecutive intravitreal ranibizumab (IVR) injections.

**Materials & Methods:** Fifty eyes of 38 patients were considered in this study. The best corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT), values of intraocular pressure (IOP) are examined preoperatively and postoperatively in 1st, 2nd, 4th and 6th months of IVD implantation.

**Results:** Twenty of the patients were women and 18 of the patients were men. Mean age was  $64.63 \pm 7.15$  (52–83) years. Mean number of IVR injection before IVD implantation was 3.4. Mean BCVA (LogMAR) was  $0.874 \pm 0.398$  before IVD implantation,  $0.598 \pm 0.306$  at 1st month,  $0.602 \pm 0.340$  at 2nd month,  $0.708 \pm 0.359$  at 4th month and  $0.800 \pm 0.370$  at 6th month. Mean of CMT was  $519.700 \pm 155.802$   $\mu$  before IVD implantation,  $274.000 \pm 73.112$   $\mu$  at 1st month,  $307.98 \pm 87.869$   $\mu$  at 2nd month,  $387.82 \pm 110.503$   $\mu$  at 4th month and  $478.54 \pm 163.743$   $\mu$  at 6th month. Improvements in BCVA and CMT were statistically significant ( $p < 0.05$ ) at 1st, 2nd and 4th months; however these values were not statistically significant at 6 months. At 1st day, 1st and 2nd months, the values of IOP were increased significantly after IVD. These values were observed to decrease to baseline after 3 months of implantation. During the follow-up period, it was recorded that IOP of 5 patients were higher than 21 mmHg. IOP of these patients were well controlled with topical medication. Cataract progression was observed in just 1 of the 22 phakic patients.

**Conclusion:** In DME resistant to treatment of consecutive IVR, IVD implantation has been observed to be effective in increasing BCVA and decreasing CMT in first 3 months. IVD implantation can be considered as an alternative method in treatment of resistant DME.

**Key words:** Diabetes, intravitreal dexamethasone, intravitreal ranibizumab, macular edema



## KISALTMALAR

DMÖ : Diyabetik Maküla Ödemi

İVR: İntravitreal Ranibizumab

İVD : İntravitreal Deksametazon

EİDGK: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği

SMK: Santral Maküla Kalınlığı

GİB : Göz İçi Basıncı

DME: Diabetic Macular Edema

BCVA: Best Corrected Visual Acuity

CMT: Central Macular Thickness

IOP: Intraocular Pressure

DRP: Diyabetik Retinopati

DM : Diyabetes Mellitus

VEGF : Vasküler Endotelyal Growth Faktör

MÖ : Maküla Ödemi

LFK : Lazer Foto Koagülasyon

WESDR : Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy

PDR : Proliferatif Diyabetik Retinopati

NPDR : Nonproliferatif Diyabetik Maküla Ödemi

HbA1c: Hemoglobin A1c ( Glikolize hemoglobin)

BUN: Kan Üre Nitrojeni

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

KAMÖ : Klinik Anlamlı Maküla Ödemi

IGF: İnsülin-like Growth Factor

İRMA : İntraretinal Mikrovasküler Anomaliler

FFA : Fundus Fluoresein Anjiografi

NV: Neovaskularizasyon

NVD: Optik disk neovaskularizasyonu

VH: Vitreus hemorajisi

FAZ: Foveal Avasküler Zon

OCT : Optik Kohorens Tomografi

KS : Kortikosteroid

TA : Triamsinolon

İVTA : İntravitreal Triamsinolon

FA: Fluosinolon Asetonid

UKPDS : United Kingdom Prospective Diyabetes Study Group

Mm: Milimetre

$\mu\text{m}$ : Mikrometre

$\mu\text{g}$ : Mikrogram

LogMAR : Minimum Rezolüsyon Açısının Logaritması

SPSS: Statistical Package for Social Science

GAG: Glikozaminoglikan

## ŞEKİLLER-TABLolar-RESİMLER DİZİNİ

Şekil 1a-1b : Görme keskinliği değışiklikleri

Şekil 2 : Görme keskinliklerindeki değışimlerin karşılaştırılması

Şekil 3a-3b : OCT ile ölçülen santral maküla kalınlık değışiklikleri

Şekil 4 : SMT kalınlık değeriinin karşılaştırması

Şekil 5a-5b : Göz içi basınç değışiklikleri

Şekil 6 : GİB değeriinin karşılaştırma

Tablo 1 : Hastalara önceden uygulanmış olan LFK tipleri dağılımı

Tablo 2 : Görme keskinliklerindeki değışimlerin karşılaştırılması

Tablo 3: Görme keskinliğindeki değışimler

Tablo 4 : İVD enjeksiyon öncesi ve sonrası santral maküla kalınlık değışiklikleri

Tablo 5 : İVD öncesi ve sonrası GİB değeriindeki değışikler

Resim 1 : İnvitreal enjeksiyon yapılışı

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet, her geçen gün insidansı artan, vaskülopati ile seyreden metabolik bir hastalıktır. İnsülin ve oral antidiyabetiklerin kullanımı ile diyabetik hastalarda yaşam süresinin uzatılması diyabete bağlı gelişen komplikasyonların görülme sıklığını arttırmıştır. Diyabetik retinopati (DRP) erişkinlerde en önemli görme kaybı nedenlerinden biri olup, diyabetik makulopati bundan büyük oranda sorumlu olan patolojidir (1).

Diyabetik hastaların yaklaşık % 4-14 kadarında diyabetin tipi, süresi, DRP' nin ciddiyeti ile ilişkili olarak DMÖ gelişmektedir. Diyabetes mellitus (DM)'ta hiperglisemi sonucu polyol yolu, protein kinaz c aktivasyonu, glikolizasyon son ürünleri oluşumu, oksidatif stres mekanizmaları ile endotel hasarı oluşur. DMÖ oluşumunda endotel disfonksiyonu ve kronik düşük seviyeli bir inflamasyonun rolü olup, interlökin 6 ve 8 gibi inflamatuvar sitokinlerin, prostaglandinlerin ve vasküler endotelial growth faktörü (VEGF)'nün oküler sıvılarda artışı sonucu kan-retina bariyerinde bozulma ve sonuç olarak makülada ekstrasellüler lipid ve protein birikimi ortaya çıkmaktadır (2-4).

Maküla ödemi (MÖ) tedavisinde günümüzde en sık kullanılan ve etkinliği kanıtlanmış tedaviler lazer fotokoagülasyon (LFK), lokal uygulanan kortikosteroidler ve intravitreal anti-VEGF ajanlarıdır (5). DRP'de vasküler geçirgenliğin artmasına ve neovaskülarizasyon gelişimine neden olan VEGF, aynı zamanda makrofaj ve monositler için de kemoatraktandır. Ranibizumab, bevacizumab ve pegaptanib gibi anti-VEGF ilaçlar sadece VEGF salınımını inhibe etmektedirler. Kortikosteroidler ise prostaglandin ve lökotrien oluşumunu sağlayan araşidonik asit yolunu inhibe ederek antiinflamatuvar etki göstermekle birlikte VEGF üretimini de azalttıkları için anjiogenez ve vasküler geçirgenlik üzerinde de etkilidir (6). Bu nedenlerden dolayı kortikosteroidler birçok mekanizma üzerinde etkili oldukları için dirençli MÖ tedavisinde iyi bir seçenek olarak ön plana çıkmaktadır.

Potent bir steroid olan, suda çözünebilir ve MÖ tedavisinde kullanılan deksametazonun antiinflamatuvar etkisi prednisolon ve triamsinolondan yaklaşık altı kat, hidrokortizondan ise 25 kat daha fazladır (7). Deksametazonun vitreus içine

enjekte edilmesiyle düşük toksisite ve yüksek konsantrasyon elde edilmiştir. Fakat deksametazonun intravitreal yarı ömrünün kısa olması (yaklaşık 3 saat) amaçlanan uzun süreli etki açısından sorun oluşturmuştur (8,9).

Uzun süreli etki amaçlanarak geliştirilen İVD implantı olan Ozurdex (Allergan, Inc., Irvine, CA) ise yavaş salınımlı ve biyoçözünür bir ajandır (10). Yavaş salınımlı formülasyonun polimer yapısı glikolik ve laktik aside parçalanıp sonrasında su ve karbondioksit dönüşürken deksametazonun, implanttan 6 aya kadar salınmasını sağlayacak şekilde dizayn edilmiştir (11). Böylece sonraki implantasyonlar öncekinin cerrahi olarak çıkarılmasına gerek kalmadan güvenle yapılabilir. Bu nedenlerden dolayı İVD enjeksiyonu Anti-VEGF tedavisine dirençli diyabetik maküla ödemi tedavisinde alternatif tedavi olarak gündeme gelmiştir.

Çalışmamızda en az 3 doz ardışık ranibizumab tedavisine dirençli DMÖ'de İVD implantının etkinliğini ve olası komplikasyonlarını değerlendirmeyi amaçladık.

## **2.GENEL BİLGİ**

### **2.1 DİYABETES MELLİTUS**

DM, insülin sekresyonundaki defekt veya insülinin etkisine karşı oluşan direnç sonucunda ortaya çıkan metabolik bir hastalıktır (12).

#### **2.1.1 Diyabetes Mellitusun Sınıflandırılması**

-Tip I; insüline bağımlı DM: Endojen insülin salgısının çok az olması veya yokluğu ile karakterizedir. İnsülin dış kaynaklardan yerine konmalıdır (12). Beş yıl veya daha az süredir Tip I DM si olan hastalarda nadiren herhangi bir DRP bulgusu saptanır. Buna karşın, 5-10 yıllık diyabetli hastaların % 27'sinde, 10 yıldan uzun süre diyabeti olan hastaların % 71-90'ında DRP vardır. Yirmi-otuz yıldır diyabeti olanlarda ise insidans % 95'e yükselir ve bu hastaların yaklaşık % 30-50'sinde proliferatif diyabetik retinopati (PDR) bulunur (13).

-Tip II; insüline bağlı olmayan DM: Tip II DM'de insülinin etkisine karşı direnç mevcuttur. Bu direnç insülinin plazma membran reseptörüne az bağlanması ve reseptör sonrasındaki etki yetersizliğinden kaynaklanmaktadır. Hastalarda çoğunlukla insülin düzeyi normal sınırlar içinde olmasına karşın uyarılmış insülin salgısı yetersiz olmaktadır (14).

-İkincil DM: Ekzokrin pankreas hastalıkları (örn. pankreatit), ilaçlar (örn.glukokortikoidler), insülin etkisinde genetik defektler (örn. tip A insülin direnci),endokrinopatiler (örn. Cushing sendromu), enfeksiyonlar (örn. Konjenital rubella) gibi çeşitli nedenlere ikincil gelişen DM sebepleridir (15).

#### **2.1.2 Diyabetes Mellitusun Tanı Kriterleri**

Aşağıdaki kriterlerden birinin bulunması tanı için yeterlidir.

1. Açlık kan şekerinin 126 mg/dl nin üzerinde olması (En az 8 saatlik açlık sonrası)
2. DM semptomları + günün herhangi bir saatinde plazma glukoz konsantrasyonunu 200 mg/dl nin üzerinde olması

3. Oral glukoz tolerans testinde glukozun 200 mg/dl nin üzerinde olması (16).

### **2.1.3 Diyabetes Mellitusun Tedavisi**

Bütün DM olgularında tedavinin başlangıcındaki amacı, hiperglisemi sonucu gelişen semptomların giderilmesi ve komplikasyonların önlenmesidir. Kan şekeri yüksekliğinin zararlı olduğuna ait birçok klinik ve deneysel veri mevcuttur. Açlık kan şekerinin 100-140 mg/dl düzeyinde, tokluk kan şekerinin ise 100-200 mg/dl düzeyinde tutulması asıl hedef olmalıdır. DM tedavisinde diyet, oral hipoglisemik ilaçlar ve insülin kullanılır (17).

## **2.2 DİYABETİK RETİNOPATİ**

### **2.2.1 Diyabetik Retinopatinin Epidemiyolojisi**

Amerikan Hastalık Kontrol Merkezi'ne göre tahminen 18.2 milyon Amerikalı'nın DM hastası olduğu bilinmektedir. Bu kişilerin % 90'ı tip II DM hastasıdır. Teşhis edilen diyabetik olguların büyük çoğunluğu orta yaşlı erişkin popülasyondadır. Tip I DM'li olgularda göz tutulumu hastalık başlangıcından 3-5 yıl sonra gözlenir. Tip II DM teşhis edildiğinde % 15 'inde daha önceden DRP mevcut olduğu görülmüştür. Bazen DRP, Tip II DM'nin başlangıç bulgusu olabilir. Bununla birlikte özellikle PDR insidansında son yıllarda iyi glisemik kontrole bağlı olarak bir azalma görülmektedir (40,41). Ülkemizde 1997-1998 yıllarında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması verilerine göre 20-80 yaş arasındaki popülasyonda diyabet sıklığı % 7,2 oranında bulunmuştur (18). Wisconsin Diyabetik Retinopati Epidemiyoloji Çalışması (WESDR)'na göre, 30 yaş altı başlangıçlı Tip I DM'si olan, retinopatisi olmayan bireylerde DRP gelişimi, 4. yılda % 59; 10. yılda % 73; 20. yılda % 97 olarak saptanmıştır (19). Otuz yaş üstü Tip I DM'si olan, başlangıçta DRP'si olmayan bireylerde, 4. yılda DRP gelişim oranı % 47 olarak saptanmıştır. On yıl içinde DRP'lerin % 34'ünde ilerleme saptanmış ve % 7'sinde ise PDR gelişmiştir. Tip II DM olan bireylerde ise, 4. yılda DRP gelişimi % 34 olarak saptanmıştır. On yıllık takipte, DRP'lerin % 25'i ilerlemiş, % 2'sinde PDR gelişmiştir. DMÖ gelişimi, başlangıç nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR)'de % 3, orta-ciddi NPDR'de % 38; proliferatif diyabetik retinopati (PDR)'de % 71

oranında saptanmıştır (20).

### **2.2.2. Diyabetik Retinopati İçin Risk Faktörleri**

#### **\*Diyabetin Süresi**

Diyabetin süresi DRP gelişimi için en önemli faktördür. Diyabetin ortaya çıkışından itibaren 5 yıl içerisinde ve puberte öncesinde DRP gelişimi son derece nadir olmakla birlikte, insüline bağımlı olmayan diyabetiklerin yaklaşık %5'inin ilk muayenelerinde DRP gözlenebilir. Otuz yaşından önce diyabet tanısı konan hastalarda 10 yıl içinde DRP gelişme insidansı %50 iken, bu oran 30 yıl sonrasında ise %90'a yükselmektedir. DM'nin süresi uzadıkça DRP bulgularına rastlanma olasılığı artmaktadır (21,22).

#### **\*Diyabetin Türü ve Yaş**

Tip 1 DM'li hastalarda PDR, tip 2 DM'li hastalarda ise DMÖ gelişme sıklığı daha yüksektir (23).

#### **\*Diyabetin İyi Metabolik Kontrolü**

Metabolik durumun kontrolü DRP'yi önlemese de ortaya çıkışını geciktirmektedir. Glisemik kontrolün en önemli göstergesi Hemogloblin A1c (HbA1c) düzeyidir. Normal değer %4–6 arasındadır. Diyabet kontrolü ve komplikasyonları çalışmasında (DCCT); Tip 1 diyabetlilerde yoğun insülin tedavisi (günde üç veya daha fazla insülin enjeksiyonu) ve kan glukoz düzeylerinin yakın takibi yapılarak iyi glisemik kontrol sağlanan grupla, konvansiyonel insülin tedavisi (günde bir veya iki insülin enjeksiyonu) ve kan glukoz düzeylerinin yakın takibi yapılarak kontrol sağlanan grup, glisemik kontrol ve komplikasyonlar açısından karşılaştırılmış ve HbA1c yoğun tedavide %7,2 iken konvansiyonel tedavide %9,1 bulunmuştur. Bu durum yoğun tedavi ile daha iyi bir glisemik kontrol sağlandığını göstermektedir. Her %10'luk HbA1c düşüşü çalışma başlangıcında DRP'si olmayanlarda DRP gelişme riskini %39, DRP ilerleme riskini %43, çalışma başlangıcında DRP'si olanlarda ciddi derecede NPDR gelişme riskini %26 azalttığını göstermiştir. Sonuç olarak yoğun insülin tedavisi ile DRP gelişiminin azaldığı veya DRP'nin ilerlemesinin yavaşladığı



gösterilmiştir. Kötü metabolik kontrollü hastalar ise DRP geliştirmeye daha yatkın bulunmuşlardır (21, 24).

Amerikan Diyabet Cemiyeti, HbA1c nin %7' nin altında, açlık kan glukoz düzeyinin de 110 mg/dl'nin altında olmasını önermektedir (26, 27).

#### \*Hipertansiyon

Hipertansiyon hem tip 1, hem de tip 2 diyabet hastaları açısından bağımsız, önemli bir risk faktörüdür. DRP'nin progresyonunda ve DMÖ insidansında yükselmenin, yüksek diyastolik basınçla ilgili olduğu bilinmektedir. Özellikle kontrolsüz hipertansiyon varlığı, DRP'nin hızlı ilerleyişi ve PDR gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Önerilen kan basıncı düzeyi 130/85 mmHg'nin altındadır (21, 28, 29).

WESDR çalışmasında diyastolik kan basıncı DRP'nin ciddiyeti ile ilişkilidir ve sıkı kan basıncı kontrolü sağlanan diyabetiklerde retinopati ilerlemesinin ve diyabetle ilişkili komplikasyonların anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (29, 30).

#### \*Gebelik

Gebeliğe retinopatisiz başlayan kadınlarda, NPDR gelişim riski %10'dur. Gebelik başlangıcında NPDR'si olan sistemik hipertansiyonu olan veya gelişenler artmış hemoraji, atılmış pamuk tarzında eksüda ve maküla ödemiyle ilerleme göstermektedir. NPDR'li gebelerin %4'ü PDR'ye ilerler. Kötü kontrol edilmiş diyabetle gebeliğe başlayıp sonra hızlı bir şekilde kontrole alınan gebelerde ve ayrıca gebeliği sırasında preeklampsi geçirenlerde retinopatide kötüye gidiş görülür. Gebeliğin başlangıcında tedavi edilmemiş PDR'si olan gebeler LFK ile tedavi edilmelidir (21, 28, 31).

#### \*Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati, DRP'nin ilerlemesini hızlandırabilmektedir. Yüksek kan üre nitrojeni (BUN), kan kreatinini ve proteinüri DRP'nin bir öngörücüsüdür. Mikroalbuminüri olan hastalar dahi DRP gelişimi açısından risk altındadır. Benzer şekilde DRP'si olan hastaların %35'inde yüksek BUN, kan kreatinini ve proteinüri saptanmıştır. Buna karşılık; renal hastalığın örneğin böbrek nakli ile tedavisi de

retinopatide düzelmeye ve fotokoagülasyona daha iyi cevap alınmasına zemin hazırlayabilmektedir (21, 28, 32, 33).

#### \*Dislipidemi ve Obezite

Hiperlipidemi DRP için risk faktörüdür. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) ve WESDR çalışmalarında insülin kullanan DM'li hastalarda kolesterol düzeyindeki artış ile sert eksudanın sıklığında ve DRP'nin ciddiyetinde artış gösterilmiştir (34). Bazı çalışmalarda oral statinlerin (Atorvastatin), dislipidemili tip 2 DM'li hastalarda sert eksüdalara ve klinik anlamlı maküla ödemi (KAMÖ) azaltıcı etkileri gösterilmiştir (35). HMG-CoA redüktaz inhibitörü simvastatin DRP'nin ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir (36).

#### \*Anemi

Ağır anemi DRP'yi kötüleştirirken, aneminin tedavisi retinopatinin ilerlemesini yavaşlatır.

#### \*Sigara

Bazı çalışmalar sigara kullananlarda sigaranın retinopati riskini artıran etkisinin istatistiksel olarak önemli düzeyde olduğunu ve sigara içen toplumda %10 oranında görüldüğünü bildirirken, bazıları ise sigara-retinopati ilişkisinin çok kesin olmadığını bildirmiştir (37,38).

#### \*Alkol

DRP'de etkisiz bulunurken, Howard ve arkadaşları günde üç kadehten fazla alkol tüketiminin DRP riskini artırdığını bildirmişlerdir (39).

#### \*Puberte

IGF (insülin-like growth factor) yüksekliği erken DRP'ye neden olur (40).

#### \*Genetik faktörler

Siyah ırk, Amerika yerlileri ve Latin Amerikalılarda DRP prevalansı yüksektir (41).

### **2.2.3 Diyabetik Retinopatinin Patogenezi**

DRP, retinanın prekapiller arteriyol, kapiller ve venüllerini etkileyen bir mikroangiopatidir. Bugün için mikrovasküler hastalığın nedeni tam olarak bilinmemektedir. Gerek DRP gerekse diğer komplikasyonlara yol açan etkenin kronik hiperglisemi olduğu sanılmaktadır. Uzun süreli hiperglisemide retinada aldoz redüktaz enzim yolu (sorbitol yolu) veya proteinlerin enzimatik olmayan glikozilasyonu gibi metabolik anomaliler oluşmaktadır (42,43). Diyabetik retinadaki metabolik anomaliler sonucunda şu patolojik değişiklikler ortaya çıkmaktadır;

- 1- Kapiller endotelial bazal membran kalınlaşması,
- 2- Kapiller endotel perisit hücre hasarı ve endotelial proliferasyon
- 3- Defektif oksijen transportu
- 4- Trombosit fonksiyon bozukluğu (agregasyon ve adezyon artışı)
- 5- Eritrositlerde rulo formasyonu, lökositlerde agregasyon

Gerek damar yapısında, gerekse kan hücrelerindeki değişiklikler ve diyabetiklerde kan vizkozitesindeki artış sonucunda retinada, “fokal intraretinal kapiller tikanıklıklar” ile “vasküler permeabilite artışı ve sızıntılar” ortaya çıkar (44). Hipoksik retinanın cevabı iki türlü olur; birinci cevap beslenemeyen alanları kanlandırmak için normalde bulunmayan kollateral damarlar oluşturmak, ikinci cevabı ise hipoksik retinadan açığa çıkan maddelerin yeni damar oluşumunu başlatmasıdır. Patogeneze sorumlu faktörler retina damarlarından, retina pigment epitelinden ve retinanın kendisinden salınırlar. Bilinen faktörlerin en önemlisi VEGF'dir (45). Yapılan araştırmalarda PDR'li hastaların vitreusunda VEGF, NPDR'li hastaların vitreusuna göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Diğer faktörler IGF-I, IGF-II ve Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF)'dür (46).

### **2.2.4 Diyabetik Retinopatinin Sınıflandırılması**

Sınıflandırma intra ve preretinal mikrovasküler değişikliklere göre yapılmaktadır. Kabaca NPDR ve PDR diye ikiye ayrılmaktadır. NPDR sadece retinada mikrovasküler değişiklikleri içerirken, PDR retina yüzeyinden vitreus boşluğuna

doğru yeni damarlanmaları içerir (40).

NPDR'de görölen klinik bulgular mikroanevrizma, yuvarlak şekilli hemorajiler, mum alevi şeklindeki mikrohemorajiler, sert eksudalardır. Mikroanevrizma, DRP'nin ilk bulgusudur ve en çok arka kutupda bulunur. Mikroanevrizmaların boyutları 15-60 µm arasındadır. Bozulmuş vasküler geçirgenlik maküla ödemi ve sert eksudaların birikimine sebep olur. Sert eksudalar, lipid depozitleri olup retinanın dış pleksiform tabakasında birikir. Klinik olarak sert eksudalar sarı görünümündedir ve intraretinal depositler olarak kolayca tanımlanır. Sert eksudaların birikimi iç kan-retina bariyerinde bir hasarla ilişkili olabilir (endotelyal sıkı bağlantıların bozulması). İntraretinal lipid birikim yoğunluğu serum lipid düzeyi ile ilişkili olabilir (40, 47). Yumuşak eksudalar ise atılmış pamuk görünümündedir. Sinir liflerindeki küçük infarktları gösterir. Arteriolar tıkanma veya staz sonucu oluşurlar.

DRP'nin ciddi bir sonucu retinal kapillerlerin tıkanması ve sonuçta nonperfüze retinal alanlara sebep olabilmesidir. İskemik alanların varlığı retinal iskemi, intraretinal hemorajiler, intraretinal mikrovasküler anomaliler (İRMA) ve venöz kanamalarla ilişkilidir.

PDR, şiddetli NPDR'de görölen kapiller tıkanıklık ve retinadaki hipoksiyi kompanse etmek için ortaya çıktığı düşünölen optik disk, retina ve/veya irisin neovaskülarizasyonudur. Yeni damarlar retina düzlemine dik şekilde vitreusa doğru tipik olarak perfüzyon ve nonperfüzyon sınırındaki venüllerden oluşurlar. PDR, yara iyileşmesinde olduğu gibi önce anjiyogenez ile başlar. Sonra fibröz dokunun yer aldığı yaranın yeniden şekillenmesi ortaya çıkar ve sonuçta vasküler doku kollajen dokusu ile yer değiştirir. Tedavi edilmemiş PDR fibrozis ve neovaskülarizasyon üzerinde traksiyonların oluşumuyla sonuçlanır. Kontraksiyona bağlı preretinal hemoraji, intravitreal hemoraji ve traksiyonel retina dekolmanı gelişebilir. Panretinal LFK, iyileşme sürecini modifiye ederek neovasküler proliferasyonu ve fibrotik elemanların oluşumunu azaltır (48).

NPDR hafif, orta, şiddetli ve çok şiddetli olarak dört dereceye ayrılır. NPDR'nin şiddetini belirleyen faktörler; intraretinal hemoraji ve mikroanevrizma yoğunluğu, İRMA ve midperiferal kadradaki venöz boğumlanmadır. Sınıflandırmadaki

problemlerden bir tanesi İRMA ve venöz boğumlanmanın klinik muayenede tanımlanma güçlüğüdür. Bunlar, Fundus Floresein Anjiografi (FFA) ile kolayca tanımlanabilir (40). İlerlemiş NPDR'si olan olguların % 50,2'si bir yıl içinde PDR' ye dönüşebilir ve % 14,6'sı da yüksek riskli PDR karakteristiği gösterir. Çok şiddetli NPDR olan olguların % 45'inde yüksek riskli PDR gelişebilir (15).

1.Retinopati yok: Retina normal görünümde.

2.Hafif NPDR: Seyrek mikroanevrizma ve/veya mikrohemoraji

3.Orta Evre NPDR: Yaygın retinal hemorajiler ve/veya mikroanevrizma, iki kadrandan az venöz boncuklanma, yumuşak eksuda, hafif İRMA

4.İleri Evre NPDR:

A. Şiddetli NPDR: 4-2-1 kuralına göre aşağıdaki özelliklerden herhangi birinin olmasıdır.

4 kadranda yoğun retinal hemoraji

2 veya daha fazla kadranda venöz boncuklanma

1 veya daha fazla kadranda İRMA

B. Çok şiddetli NPDR: Bu özelliklerin birden fazlasının olması.

5.PDR:

A. Erken PDR: Retinal neovaskülarizasyon (NV) veya 1/4-1/3 disk çapından küçük veya eşit optik disk neovaskülarizasyonu (NVD)

B. Yüksek riskli PDR: Aşağıdaki özelliklerden herhangi birisinin olması

- 1/4-1/3 disk çapından daha büyük NVD

- 1/4-1/3 disk çapından küçük veya eşit NVD ile birlikte preretinal hemoraji veya vitreus hemorajisi (VH)
- Retinal NV ile birlikte preretinal hemoraji veya VH (49)

### **2.2.5.Diyabetik Maküla demi**

Diyabetik makulopati, NDRP'de en büyük görme kaybı nedeni iken, tüm DRP'lilerde vitreus hemorajisi ile birlikte en sık görme kaybı nedenidir. Tüm diyabetik hastaların %10'unda maküla ödemi vardır ve bu olguların %40'ında maküla merkezi tutulur. Maküla ödemi nonproliferatif DRP'de %3, preproliferatif DRP ve erken proliferatif retinopati evresinde %38, proliferatif DRP aşamasında %71 oranında bildirilmiştir (50).

Maküla ödemi, genç başlangıçlı diyabetlilerde daha seyrek iken, erişkin başlangılılarda daha sıktır. Erişkin başlangılılardan insüline bağımlı olanlarda makulopati görülme ihtimali en yüksek olup, tanı sırasında %5 oranında makulopati görülür (50,51). İnsüline bağımsız olanlarda makülopati riski biraz daha düşüktür. Diyabetik makulopati aşağıda belirtilen formlarda gelişir (53):

\*Lipid birikintisiyle birlikte ya da lipid olmaksızın makülada sıvı birikimi.

\*İntraretinal sıvı birikimiyle birlikte ya da sıvı olmaksızın kapiller nonperfüzyon

\*Makülada fibröz traksiyonun yol açtığı retina kırıklıkları

\*Retina hemorajileri

\*Maküla deliği

\*Bunların kombinasyonları

DMÖ'nn  klinik belirtisi vardır: Retina kalınlaşması, sert eksuda birikintileri ve floresein sızıntıları. Maküla merkezinden itibaren bir disk çapı uzaklıktaki bir alanda yerleşmiş bulunan herhangi bir retina kalınlaşması ya da sert eksuda oluşumları, tek

başına diyabetik maküla ödemi belirtisi sayılır. Ancak anjiografide saptanan her floresein sızıntısı, tek başına maküla ödemi bulgusu olarak kabul edilemez. Floresein sızıntıları, retina kalınlaşması ya da sert eksuda oluşumlarına eşlik ettiği takdirde maküla ödeminin klinik bir belirtisi olabilir (52).

DMÖ'nün 3 farklı klinik şekli vardır:

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

#### **2.2.5.1. Diffüz Diyabetik Maküla Ödemi:**

Maküla merkezini, yani foveal avasküler zonuda içine alan, iki ya da daha fazla disk çapı büyüklükteki retina kalınlaşması diffüz DMÖ olarak tanımlanır.

Diffüz DMÖ, kontrolsüz hiperglisemi, renal yetmezlik ya da yüksek diyastolik kan basıncı gibi sistemik faktörlerle yakından ilişkilidir. Diffüz ödem gelişiminde iç kan-retina bariyerindeki yaygın bir bozukluğun yanı sıra, retina pigment epiteli bariyer ve pompa fonksiyonlarındaki bir anomalinin; yani dış kan-retina bariyerindeki bir bozukluğun da katkısı olduğu sanılmaktadır. Bu tür ödemde sızıntıların kaynağı, mikroanevrizmalara ek olarak, retina içine diffüz olarak sızıntı yapan genişlemiş retina kapillerleri ve arteriyoller ile İRMA'lardır (52).

Diffüz DMÖ'yü fokal ödemden ayıran önemli bir özellik, kan-retina bariyerindeki seçici difüzyon anomalisinin, dolaşımdaki lipoprotein gibi büyük moleküllerin geçişine izin vermemesi nedeniyle, sert eksuda birikintilerinin bu tür ödemde nadiren ortaya çıkmasıdır (53). Diffüz ödemin diğer bir özelliği, makülada çoğu kez kistoid değişikliklerin varlığıdır. Farklı özelliklerinden birisi de, erken faz anjiogramda retina kapiller yatağının görünürlüğünün artmış olmasıdır. Anjiogramda tıkalı kapillerlerin yanı sıra, bu alanlara komşu dilate kapillerler de belirginleşmiş olarak görünürler.

Diffüz ödemde kendiliğinden gerileme ihtimali hemen hiç yoktur (52,54).

### **2.2.5.2.Fokal Diyabetik Maküla Ödemi:**

Maküla merkezinden itibaren bir disk çapı (1500 mikron) uzaklıktaki bir alanda yer alan, herhangi bir retina kalınlaşması ya da sert eksuda oluşumları fokal DMÖ olarak adlandırılır. Başlıca mikroanevrizmalardan ve İRMA'dan kaynaklanır; yani iç kan-retina bariyerinin yıkılması sonucu ortaya çıkar (55).

Fokal ödem alanı, çevrede normal retina alanlarıyla çevrilidir. Bazen nonödematöz alanlardan sert eksudalarla ayrılır. Bilindiği gibi bu sert eksudalar, daire şeklinde dizilirlerse sirsine retinopati oluşur. Sirsine retinopatinin merkezinde her zaman yoğun sızıntı veren mikroanevrizma kümesi bulunur.

Mikroanevrizmalardan sıvı ile birlikte sızan lipoprotein kristalleri, retinanın dış pleksiform tabakasında birikir. Lipoprotein kristalleri, bazen fotoreseptörler tabakasına doğru yayılır. Uzun süre fotoreseptör tabakasında birikmiş olarak kalan lipoprotein kristalleri, fibrozise yol açar ki; bu olgularda prognoz en kötüdür (56).

Klinik uygulamada fokal bir ödemin şiddetini belirlemek ve tedavi kriterlerini daha kolay saptayabilmek amacıyla, ilk kez 1987 yılında ETDRS tarafından KAMÖ terimi tanımlanmıştır. KAMÖ, görme kaybı tehdidi taşıyan maküla ödemidir. Fokal tipteki bir diyabetik maküla ödeminin, KAMÖ olarak kabul edilebilmesi için, aşağıdaki 3 ödem türünden birine uyması gerekir:

1-FAZ merkezinde ya da 500 mikron çevresinde retina kalınlaşması.

2-FAZ merkezinde ya da 500 mikron çevresinde, bitişiğindeki retinanın kalınlaşmasıyla birlikte olan sert eksudalar.

3-Herhangi bir bölümü, FAZ merkezinden bir disk çapı uzaklıktaki bir alanda yerleşmiş, bir disk çapı ya da daha büyük retina kalınlaşması (53,55).

### **2.2.6.Diyabetik Maküla Ödeminde Tanı Yöntemleri**

Günümüzde tanı ve takip amacı ile kullanılan yöntemler şunlardır:



### \*Oftalmoskopi

Maküla ödemi tanısında önemli olan makülanın stereoskopik olarak değerlendirilmesidir. Direkt oftalmoskopi yüksek büyütmeli bir görüntü sağlamasına rağmen stereoskopik görüntü elde edilemediğinden en ideal yöntem biomikroskopik indirekt oftalmoskopidir. Biomikroskopik indirekt oftalmoskopi fundus kontakt lensleri ile (Goldman, Hruby Lensi ) veya 60 D, 78 D, 90 D asferik lenslerle yapılabilir. Bu muayenede maküla ödemeine ilişkin elde edilecek temel bulgu retina kalınlaşmasıdır. Retina ödem geliştikçe gri beyaz bir görünüm alır (57). KAMÖ tanısı tamamıyla oftalmoskopi ile konan bir tanıdır. Retinanın FFA görüntüsünün bu tanıda yeri yoktur. Ancak tanı konulduktan sonra FFA, santral iskeminin varlığını ekarte etmek amacı ile kullanılır. KAMÖ tanısında görme keskinliği de bir kriter değildir. Görme keskinliği tam olsa bile KAMÖ tanısı konulabilir (58).

### \*Fundus Floresein Anjiografi (FFA)

Floresein anjiografi vasküler sızıntı alanlarını saptamakta kullanılan kalitatif ve fonksiyonel bir görüntüleme sistemidir. Diyabetik maküla ödeminde floresein anjiografi; fokal, diffüz ve diffüz kistoid floresein sızıntısı; kapiller kayıplar; kapiller dilatasyonlar; iskemi gibi patolojiler hakkında bilgi verir (59). FFA'da saptanan sızıntı tek başına ödem bulgusu değildir. Ancak retinal kalınlaşmaya eşlik ettikleri takdirde anlamlıdır. Bu nedenle FFA tek başına yeterli değildir ve kontakt lens muayenesi eşliğinde değerlendirme yapılmalıdır. Bunun yanı sıra FFA maküla ödemi tiplerinin tanısında tek ve en önemli muayene aracıdır. Özellikle maküler iskemi ve buna bağlı olarak gelişen iskemik ödemi diğer maküla ödemlerinden ayırmaya yardımcı olur (60,61).

### \*Optik Kohorens Tomografi (OCT)

OCT retinal kalınlaşmayı objektif bir şekilde ortaya koyan yeni geliştirilmiş bir tekniktir. Retinanın iki boyutlu görüntülerini oluşturarak 10 µm'lik yüksek çözünürlüklü çapraz kesitlerini alır ve kalınlık ölçümleri ile niceliksel olarak değerlendirme yapar. Maküla ödemi tanısı, takibi ve uygulanan tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde son derece başarılıdır (62). Otani ve ark. DMÖ'de sünger

benzeri retina şişkinliği, kistoid maküla ödemi, seröz retina dekolmanı gibi OCT paternleri tanımlamışlardır (63).

#### \*Retina Kalınlık Analizatörü

Retina yüzeyine oblik bir açıyla lazer sliti gönderir ve vitreoretinal, korioretinal yüzeyden yansımaları değerlendirerek retina kalınlığı hakkında bilgi verir.

#### \*Fundus Fotoğraflama

Renkli fundus fotoğraflaması için stereoskopik veya non stereoskopik 20-35-50 derecelik kameralar kullanılmaktadır. Hastalığın ilerleyişinin takibi ve tedavinin etkinliğini değerlendirmek için gereklidir (64).

### **2.2.7.Diyabetik Maküla Ödemi Tedavisi**

Günümüzde maküla ödemi tedavilerinin etkinliğini artırmak için bazı tedbirlerin alınmasının yararlı olduğu bilinmektedir. Tedavi öncesinde kan şekeri regüle edilmeli, HbA1c seviyesi normale düşürülmelidir (51). Yoğun sert eksudalarla gelişen eksudatif makülopatilerde kan lipid seviyesini düşürmek progresyonu yavaşlatacağı gibi, bu tedavinin LFK ile kombinasyonu daha iyi sonuçlar vermektedir (47, 65, 66). Diffüz MÖ'lü olgularda gerekli sistemik kontroller sağlanmadan yapılacak LFK tedavisi yeterli gelmeyebilir (56).

#### **2.2.7.1.Fotokoagulasyon Tedavisi:**

KAMÖ tanısı konduğunda LFK tedavisine başlanmalıdır. Maküla merkezinin tehdit edilmediği DMÖ'de fotokoagulasyonun kontrol grubuna üstünlüğü gösterilememiştir. Bu olgularda yakın takip gerekir (59). KAMÖ'de, maküla merkezinin tehdit altında olduğu olgularda ve diffüz maküla ödeminde LFK endikasyonu vardır. Eğer yüksek risk karakteri göstermeyen DRP, KAMÖ ile birlikte ise grid veya fokal tedavi ile başlamalı, 6 hafta sonra periferik LFK yapılmalıdır. Eğer yüksek risk karakterli DRP varsa makülaya LFK uygulanmalı, aynı seansta nazal kadrandan başlayarak periferik tedaviye geçilmelidir. Çünkü periferik tedaviler makulopatiyi şiddetlendirir.

İskemiden kaynaklanan makulopatilerin tedavisinde ciddi güçlükler görülür. FFA'da geniş kapiller kayıplarının bulunuşu iskemiyi işaret eder. İskemiden kaynaklanan bir ödem varsa, görme kaybının ne oranda ödemden ne oranda iskemiden kaynaklandığı bilinemez. FAZ çapı 1000 µm'yi bulmadıkça bu bölgedeki iskemi görmeyi ileri derecede bozmaz. Bu gibi olgularda LFK uygulanıp uygulanmaması geniş tartışmalara yol açmıştır. Neticede LFK'nın yararlı olacağına karar verilmiştir. Ancak görme prognozunun iyi olmadığı konusunda hastalar uyarılmalıdır (56).

### **2.2.7.2.Cerrahi Tedavi**

Eksudatif makülopati ile seyreden olgularda, en ideal tedavi protokollerinden sonra dahi sert eksudaların kaybolmadığı görülmüştür. LFK tedavisinden ortalama 6 hafta sonra makülada sıvı rezorbe olurken, sert eksuda miktarında artış görülebilmektedir (56). Refrakter olgularda eksudatif makülopati tedavisinde üç ayrı cerrahi müdahale modelinden bahsedilmiştir.

1- Maküladaki sert eksudaların cerrahi eksizyonu denenmiş (46,67); fakat destekleyici yayınlar ortaya çıkmamıştır.

2 -Kalınlaşmış posterior hyaloid membranın gerek sıvı akışını engellemedeki rolü, gerek makülaya uyguladığı traksiyon, gerek LFK başarısını engellediği düşüncesi ile vitrektomi ve posterior hyaloid soyulması ameliyatları uygulanmıştır. Bu operasyonlar sonucunda görmeye artış olmasa bile sert eksudaların kaybolduğunu söyleyenlerin yanı sıra, görmenin arttığını bildiren yayınlar da vardır (68, 69, 70, 71). Operasyonun kistoid MÖ'de dahi etkili olduğunu, ayrıca sadece vitreo-retinal separasyonun sağlanmasının bile DMÖ'nün spontan rezorpsiyonunu sağlayacağını bildiren yayınlar mevcuttur (72).

3-Son cerrahi müdahale modeli hyaloid membran ile birlikte internal limitan membranın da soyulmasıdır. Bu araştırma 12 gözde gerçekleştirilmiştir. On altı aylık takiple MÖ'de artış ve epiretinal membran izlenmemiştir. Traksiyon güçlerinin serbestleştirilmesi ve fibröz astrositlerin proliferasyonunun engellenmesinin bu başarıyı sağladığı ileri sürülmüştür (73).

### 2.2.7.3. Medikal Tedavi

DMÖ tedavisi üzerindeki çalışmalar 1990'lerden sonra nonenzimatik glikozilasyon, büyüme faktörleri, protein kinaz C inhibitörleri üzerine yönelmiştir. Günümüzde ise intravitreal anti-VEGF ve steroid uygulamaları büyük merak uyandırmıştır.

#### A-İntravitreal Steroidler

##### a) Triamsinolon Asetonid -Tarihçe:

Oftalmolojide kortikosteroidler (KS) yıllardır sızdıran vasküler yapılardan ektravazasyonun engellenmesi ve inflamasyonun baskılanması amacıyla kullanılmıştır. KS'nin antiproliferatif, antiödematöz, antiinflamatuvar ve anjiyostatik etkileri hayvan deneylerinde ispatlanmış ardından oküler inflamasyon ve neovaskülarizasyonda kullanılmaya başlanmıştır. Yüksek doz KS'nin sistemik yan etkilerinden korunmak için hayvan ve insanlarda intravitreal uygulamalar yapılmıştır (74,75). Fakat suda çözünen kortizonun 24 saat içinde intraoküler dokulardan elimine olduğu görülmüştür. Bunun sonucunda, Machemer ve diğerleri göz içinde aylarca kalabilen kristalin kortizon kullanılmasını önermişlerdir (76).

Kristalin triamsinolone asetonid (TA)'in ödematöz ve neovasküler hastalıklarda kullanılabilir bir seçenek olabileceği öne sürülmüş olup; çeşitli klinik çalışmalarda DMÖ'de (77, 78), kalıcı psödo fakik kistoid MÖ'de (79), üveitik kistoid MÖ'de (80), santral retinal ven oklüzyonu sonrası gelişen kistoid MÖ'de (81, 82) eksudatif yaşa bağlı maküla dejeneresansında (58,70) kullanılmıştır.

Yapılan birçok çalışmada intravitreal triamsinolon (İVTA)'un prezervan madde içermeyen preparatları tavşanlara uygulanmış ve belirgin bir toksisiteye rastlanmamıştır (76, 83, 84). Silikon yağı içeren tavşan gözlerinde biriken 1-4 mg İVTA'nın bile toksik olmadığı elektrofizyolojik ve histopatolojik bulgularla ispatlanmıştır (85).

İnsanlardaki erken sonuçlar, iyatrojenik intraoküler enjeksiyonların uzun dönem takipleri sonucunda ortaya çıkmıştır (86). Modarres ve ark. 40 mg TA içeren 1/3 lük ampülün iyatrojenik subretinal enjeksiyonu sonrasında gelişen belirgin retina

pigment epitel atrofisini tariflemişlerse de, hastanın en son görme keskinliğini 20/40 olarak bildirmişlerdir (87).

#### İntravitreal Triamsinolone Asetonidin Komplikasyonları

1-Göz içi basınç artışı: İVTA sonrası görülen en sık komplikasyondur (77-80).

2-Katarakt: Yapılan bir randomize çalışmada istatistiksel olarak kontrol grubundan daha yüksek oranda bildirilmese de (88), katarakt gelişimi ikinci sıklıkta gelişen komplikasyondur (78,89).

3-Psödohipopiyon: İVTA'nın ön kamaraya migrasyonu sonucu görülen komplikasyondur. En sık psödo fak ve afak hastalarda görülür ve enjeksiyondan hemen sonra ortaya çıkması steril vitrit ve endoftalmi tanısından uzaklaştırır. Periferik iridektomisi olan 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 (90).

5-Endoftalmi: İVTA sonrası kültür pozitif endoftalmi insidansı, %0,87'dir (93). Görme keskinliği sonuçları yüz güldürücü değildir. Sekiz hastanın 3'ünde ışık hissi negatif olmuştur (91).

b)İntravitreal Fluosinolon Asetonid : Fluosinolon asetonid (FA) implantı rezervuar niteliğindedir. Yavaş salınımlıdır. Etkinliği 1000 güne kadar sürmektedir. DMÖ'sü olan hastada multisentrik çalışma yapılmıştır. Olgular 2:1 oranında tedavi ve kontrol grupları olarak ayrılmıştır. Tedavi grubuna 0,5 mg'lık implant yerleştirilmiştir. On ikinci takip ayında, hasta grubunda % 68,7, kontrol gurubunda ise %27,5 oranında maküler kalınlaşmada azalma saptanmıştır. Buna karşın ilaç grubunda % 43 katarakt, % 8,7 glokom saptanmıştır (27, 92, 93). DMÖ tedavisinde 2 adet intravitreal FA implantı geliştirilmiştir (Retisert®; Bausch and Lomb Inc, Illuvien®; Alimera Sciences, Inc.). Ancak henüz bu 2 ilacın da DMÖ tedavisinde FDA onayı bulunmamaktadır (94).

c)İntravitreal “Biodegradable” Deksametazon İmplant: İVTA enjeksiyonlarının yan etki ve komplikasyonların riskini azaltmak için yavaş salımlı intravitreal deksametazon (Ozurdex; Allergan, Irvine, CA) implantı geliştirilmiştir. FDA tarafından DRP, retinal ven oklüzyonu ve üveitlere sekonder MÖ tedavisi için onaylanmıştır (95). İmplant 0,7 mg deksametazon içerir ve etki süresi yaklaşık 6 aydır. İlk iki ay hızlı salınım ile daha sonra yavaş salınım ile ilacın etkinliği 6 aya kadar uzayabilmektedir (121). İlacın intravitreal biyoyararlanımı son derece yüksek olup sistemik etkinliği son derece düşüktür (25).

## B)VEGF İnhibitörleri

VEGF, ilk kez 1983'te izole edilerek, vasküler permeabilite faktörü olarak tanımlanmış olup 46 kDa homodimer bir glikoproteindir. VEGF; 121, 165, 189 ve 206 aminoasitten oluşan 4 peptidlik bir ailedir. VEGF, kapiller kaybından ve/veya mikroanevrizma formasyonundan hipoksiye cevap olarak üretilir. VEGF anjiyonezisin anahtar mediyatörüdür ve iskemik retinada kan-retina bariyerini bozar. Böylelikle VEGF aktivitesinin inhibisyonu PDR'nin önlenmesinde çok önemli bir rol oynayabilir. Halen 3 preparat üzerinde çalışmalar yoğun olarak sürmektedir.

I- Pegabtanib sodium ( Macugen; Eyetech Pharmaceuticals Inc, New York and Pfizer Inc, New York, US) .

Pegabtanib, ekstrasellüler VEGF 165'e yüksek spesifite ve afinite ile bağlanarak aktivitesini inhibe eden değiştirilmiş oligonükleotiddir. Pegabtanib, neovasküler yaşa bağlı maküler dejenerasyon tedavisi için endikedir. Pegabtanib, ayrıca diyabetik maküler ödemde de denenmektedir. 0,3 mg olarak intravitreal olarak uygulanmaktadır. Pegabtanibin faz II klinik çalışmasında 36 hafta takip edilen DMÖ'lü hastalarda sonuçta sham enjeksiyonu uygulanan hastalara göre daha iyi sonuç görme keskinliği, santral maküla kalınlığında azalma ve ek fotokoagülasyon tedavisine ihtiyaçta azalma tespit edilmiştir (96).

II-Ranibizumab (Lucentis; Genentech Inc, South San Francisco, CA, US)

Ranibizumab, VEGF'in bütün izoformları için spesifik bir rekombinant insan monoklonal antikor fragmanıdır. DMÖ'lü hastalarda yapılan bir pilot çalışmada

Lucentis ile tedavi edilen hastalarda görme keskinliğinde artma ve retinal kalınlıkta azalma tespit edilmiştir. (97).

III-Bevacizumab (Avastin; Genentech, South San Francisco, CA, US/ Altuzan; Roche, San Francisco, ABD)

Bevacizumab, VEGF'in tüm izoformlarına karşı etkili insan monoklonal antikorudur. Diyabete sekonder iris ve/veya retinal neovaskülarizasyonu bulunan 32 hastanın 45 gözünde yapılan bir çalışmada intravitreal Avastin enjeksiyonu yapılan hastalarda retinal ve iris neovaskülarizasyonunda hızlı gerileme tespit edilmiştir (98).

### C) Sistemik Faktörlerin Kontrolü:

#### a) Glisemik Kontrol:

Metabolik durumun kontrolü, diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının önlenmesinde mutlak gereklidir. Glisemik kontrolün en önemli göstergelerinden birisi HbA1c'dir. Normal değer %3-6 arasındadır (27). United Kingdom Prospective Diabetes Study Group (UKPDS) ise tip 2 diyabette, sıkı glisemi kontrolünün, yeni tanı almış 5102 hastada, retinopati olasılığını belirgin şekilde azalttığını göstermiştir (27, 99). UKPDS'de her % 1'lik HbA1c düşüşü ile mikrovasküler komplikasyonların %35 oranında azaldığı ortaya konulmuştur. Amerikan Diyabet Cemiyeti, HbA1c'nin % 7'nin altında, açlık kan glukoz düzeyinin de 110 mg/dl'nin altında olmasını önermektedir (26).

#### b) Kan Basıncı Kontrolü:

DRP'nin progresyonunda ve DMÖ insidansında yükselmenin yüksek diastolik basınçla ilgili olduğu bilinmektedir (29). Önerilen, kan basıncı düzeyi 130/85 mmHg'nin altıdır.

#### c) Dislipidemik Kontrol

ETDRS çalışmasında , total kolesterol seviyesi 240 mg/dl'nin üzerinde olan hastalarda, sert eksuda görülme olasılığı 200 mg/dl 'nin altında total kolesterol düzeyi olan hastalara göre 2 kat daha fazladır (27).

### 3-GEREÇ VE YÖNTEM

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği Retina Birimi'nde Ocak 2014-Ağustos 2016 tarihleri arasında DMÖ teşhisiyle takip edilen 38 hastanın 50 gözü çalışmaya alındı. Oftalmoskopik muayenesinde ETDRS kriterlerine göre KAMÖ mevcut olan, çekilen FFA'sında ve OCT'sinde maküla ödemi tesbit edilip İVR yapılmış olgular çalışmaya alındı. Bir ay aralıklarla en az 3 doz İVR yapılmasının ardından son enjeksiyondan 1 ay sonra OCT'sinde maküla ödemi devam edip, SMK 250 µ ve üzeri olan hastalar ranibizumab tedavisine dirençli olarak kabul edilip İVD tedavisi uygulandı.

Maküla ödemine neden olabilecek retinal vasküler tıkanıklığı veya üveit gibi inflamatuvar hastalığı; görme azlığına neden olabilecek yoğun kataraktı, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, epiretinal membranı, vitremaküler traksiyonu; FFA'da maküler nonperfüzyonu, glokomu, oküler hipertansiyonu; son 6 ay içerisinde katarakt veya vitroretinal cerrahi öyküsü, son 3 ay içerisinde LFK öyküsü, daha önceden intravitreal, perioküler, sistemik steroid tedavi öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen hastalara DRP ve hastalıklarının olası seyri ile ilgili bilgi verildi. Gözlerinin tedavi öncesindeki durumu, o ana kadar uygulanan tedavilerin etkinliği ve tedavi seçenekleri anlatıldı. Hastalar İVD enjeksiyonu, uygulanış biçimi, beklenen etkisi ve olası komplikasyonları hakkında bilgilendirildi ve işlemin gerçekleştirilmesi için tüm hastalardan bilgilendirilmiş yazılı onam formu alındı.

Olguların EİDGK, GİB, slit lamba ile biyomikroskopik muayenesi ve dilate fundus muayenesini içeren detaylı oküler muayeneleri yapıldı. EİDGK Snellen eşeli ile değerlendirildi. İstatistik yapılırken görme keskinlikleri LogMAR birimine dönüştürüldü. Hastaların GİB'i Goldmann Aplanasyon Tonometri'si ile ölçüldü. Fundus muayeneleri pupilla dilatasyonu sonrasında +90 diyoptri non-kontakt lens kullanılarak yapıldı. Her olguya FFA ve renkli fundus fotoğrafı çekildi. Hastaların FFA değerlendirmeleri intravenöz 4 ml % 10'luk sodyum floresein uygulamasını takiben fundus kamera (Kowa VX-10İ fundus kamera; Kowa Optimed Inc, JAPAN) ile yapıldı. Her olguda SMK pupilla dilatasyonu sonrası OCT (Carl Zeiss Meditec,



Dublin, CA, USA) cihazı ile maküler kalınlık tarama protokolü kullanılarak değerlendirildi.

İntravitreal enjeksiyonlar ameliyathane koşullarında yapıldı. Göz kapakları % 10'luk povidon-iyodin emdirilmiş steril gazlı bezle silindi. Topikal anestezi için proparakain hidroklorid (Alcain, Alcon Pharmaceuticals Switzerland) damlatıldı. Steril kapak ekartörü yerleştirildikten sonra, göz yüzeyine % 5'lik povidon-iyodin dökülerek 3 dakika bekletildi. Göz yüzeyi daha sonra steril izotonik solüsyonla yıkandı. Fakik gözlerde limbustan 4,0 mm, psödo-fakik gözlerde 3,5 mm geriden İVR enjeksiyonu 30-gaugelik iğne ile, İVD implantasyonu ise kendi aplikatörü ile midvitreusa dik olarak girilerek yapıldı (Resim 1). Enjeksiyon sonrası iğne geri çekildikten hemen sonra ilacın ya da vitrenin geri sızmasını ve konjonktiva kanamasını önlemek için enjeksiyon noktasına pamuk ile hafifçe, kısa süreli basınç uygulandı. Topikal antibiyotik ve pomad uygulandıktan sonra göze kapama uygulandı. Olgulara 5 damla/gün ofloksasin (Exocin oftalmik solüsyon, Allergan Pharma ) topikal damla tedavisi 1 hafta süre ile verildi. Enjeksiyon sonrası 1. günde olgular kontrole çağrıldı ve olguların biomikroskopik ön ve arka segment muayeneleri yapıldı, herhangi bir problemi olmayan olgular 1. hafta kontrollerine çağrıldı.



**Resim 1: İntravitreal enjeksiyon yapılışı**

Olguların enjeksiyon sonrası 1. hafta kontrollerinde ön segment muayenesi, fundus muayenesi yapıldı, GİB'leri ölçüldü. Enjeksiyon sonrası 1.ay, 2.ay, 4.ay ve 6.ay kontrollerinde detaylı oftalmolojik muayeneleri yapıldı. Görme keskinliği, GİB değerleri, OCT çekilerek SMK değerleri kaydedildi.

İstatiksel analizler SPSS 21.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL ,USA) istatistik

paket programı ile yapıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart Sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin 2 grup karşılaştırmalarında student t test ve normal dağılım göstermeyen parametrelerin 2 grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında paired sample t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p<0.05$  düzeyinde değerlendirildi.



## 4-BULGULAR

Çalışmaya 38 hastanın 50 gözü dahil edildi. Hastaların 20'si (% 52.63) kadın, 18'i (% 47.36) erkek olup yaş ortalaması  $64.63 \pm 7.15$  (52-83) yıl idi.

Çalışmaya alınan 19 hastanın (%50) sağ gözü, 7 hastanın (%18) sol gözü, 12 hastanın (%32) ise her iki gözü değerlendirildi.

Enjeksiyondan en az 3 ay önce 16 (%32) göze panretinal LFK, 12 (%24) göze fokal LFK, 1 (%2) göze grid LFK uygulanmış ve 21 göze LFK uygulanmamış idi (Tablo 1)

Tablo 1: Hastalara önceden uygulanmış olan LFK tipleri dağılımı

| LFK Tipleri      | N         | %          |
|------------------|-----------|------------|
| Panretinal LFK   | 16        | 32         |
| Fokal LFK        | 12        | 24         |
| Grid LFK         | 1         | 2          |
| LFK Uygulanmayan | 21        | 42         |
| <b>Toplam</b>    | <b>50</b> | <b>100</b> |

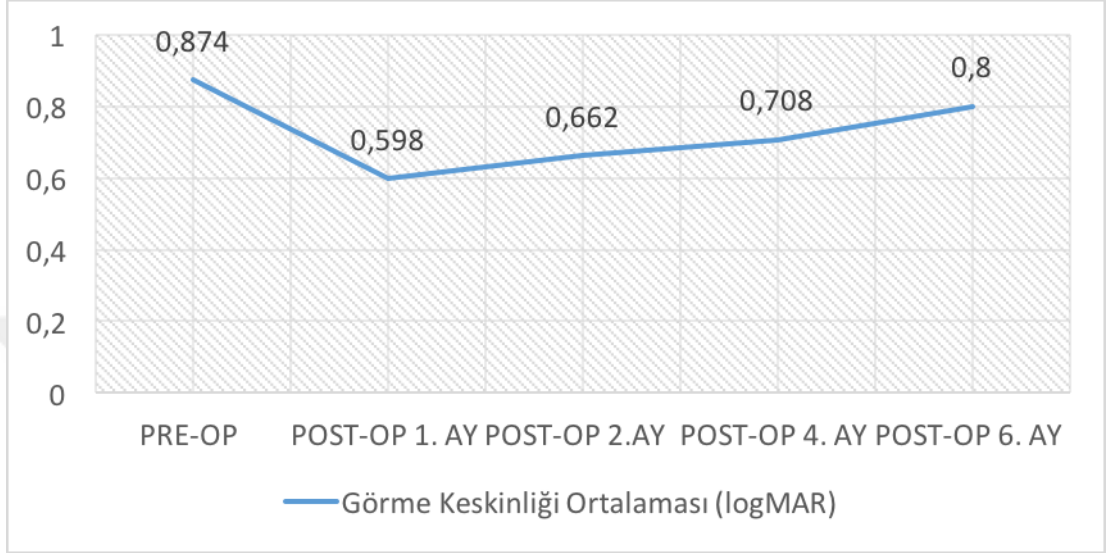
*LFK: Lazer fotokoagülasyon*

Çalışmaya alınan 28 göz (%56) psödo fak, 22 göz (%44) fakikti. Fakik olan gözlerin hiçbirinde belirgin katarakt mevcut değildi.

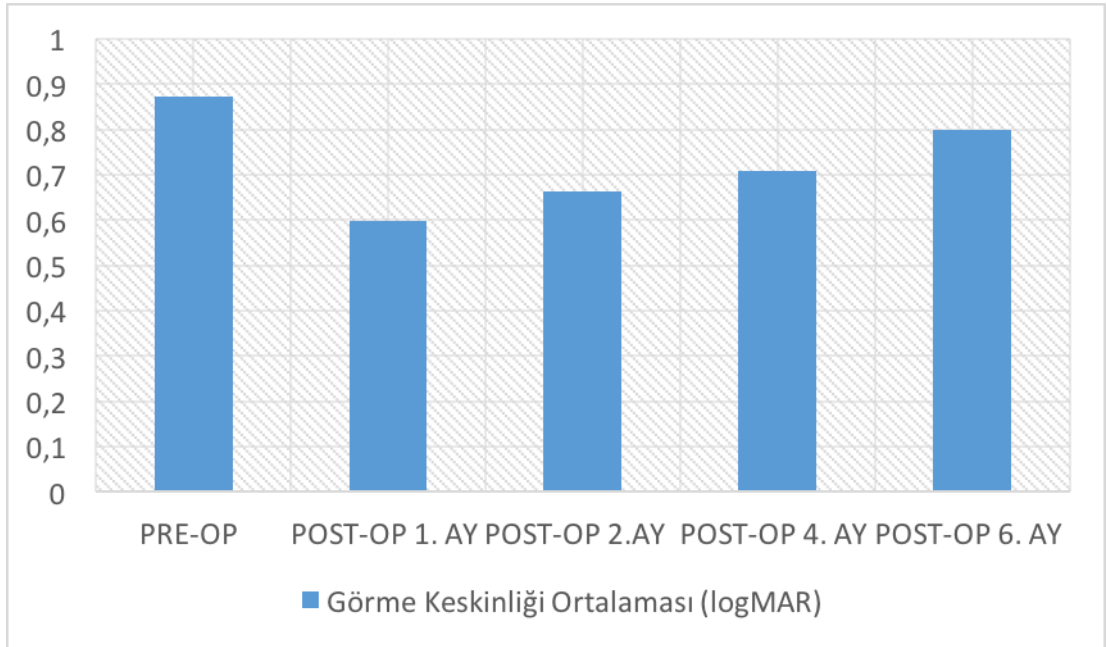
Hastalara İVD enjeksiyonu öncesi yapılan İVR sayısı ortalama 3.4 idi.

Hastaların İVD enjeksiyonu öncesi görme keskinliği ortalaması  $0.874 \pm 0.398$  LogMAR olup, enjeksiyonu takiben 1. ayda  $0.598 \pm 0.306$  LogMAR, 2. ayda  $0.602 \pm 0.340$  LogMAR, 4. ayda  $0.708 \pm 0.359$  LogMAR ve 6. ayda  $0.800 \pm 0.370$  LogMAR idi (Şekil 1a-1b).

Preoperatif görme keskinliğine göre 1. ay, 2. ay, 4. ayda görme keskinliklerinde görülen artışlar istatistiksel anlamlı ( $p < 0.05$ ) iken, 6. ayda görme keskinliğinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 2) (Şekil 2).



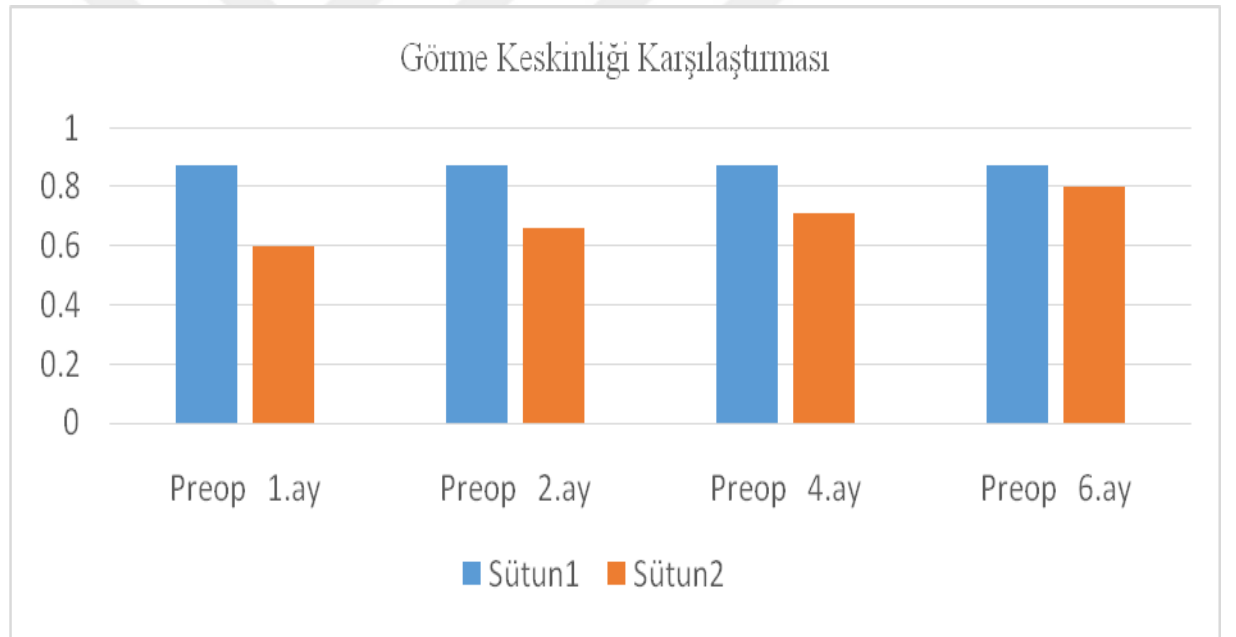
Şekil 1a: Görme keskinliği değişiklikleri



Şekil 1b: Görme keskinliği değişiklikleri

Tablo 2: Görme keskinliklerindeki değişimlerin karşılaştırılması

|              | Ortalama(LogMAR) | ss    |             | Ortalama(LogMAR) | ss    | P      |
|--------------|------------------|-------|-------------|------------------|-------|--------|
| <b>Preop</b> | 0.874            | 0.398 | <b>1.ay</b> | 0.598            | 0.306 | 0.000* |
| <b>Preop</b> | 0.874            | 0.398 | <b>2.ay</b> | 0.662            | 0.340 | 0.000* |
| <b>Preop</b> | 0.874            | 0.398 | <b>4.ay</b> | 0.708            | 0.359 | 0.000* |
| <b>Preop</b> | 0.874            | 0.398 | <b>6.ay</b> | 0.800            | 0.370 | 0.06   |



Şekil 2: Görme keskinliklerindeki değişimlerin karşılaştırılması

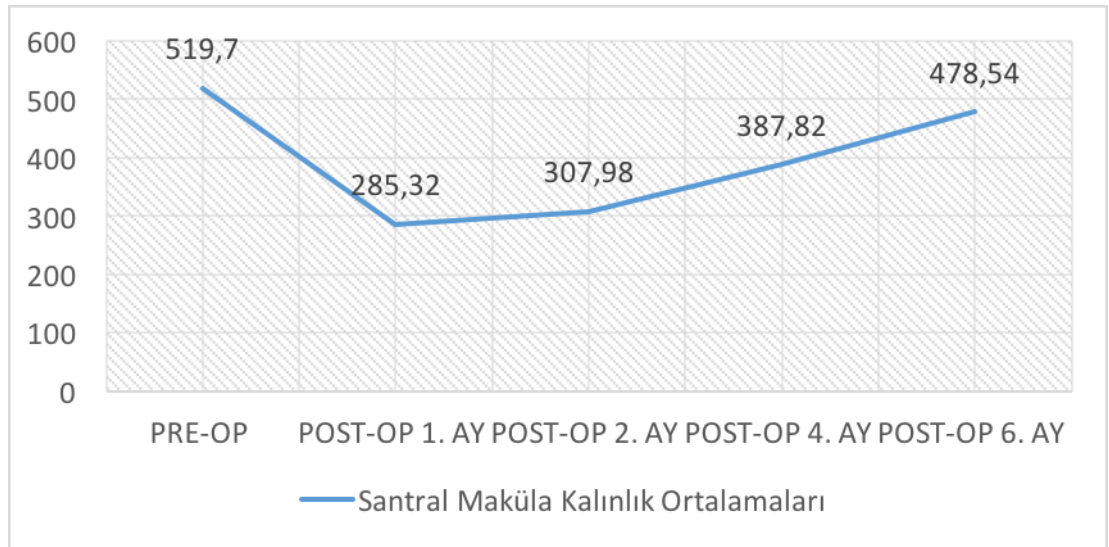
Enjeksiyon sonrası 1. ayda tedavi öncesine göre İVD yapılan 42 (%84) gözde görme keskinliğinde artış saptanmış, 1 (%2) gözde görme keskinliğinde azalma saptanmış olup, 7 (%14) gözde ise görme keskinliği aynı kalmıştır. Enjeksiyon sonrası 2. ayda tedavi öncesine göre 34 (%68) gözde görme keskinliğinde artış saptanmış, 3 (%6) gözde görme keskinliğinde azalma saptanmış olup, 13 (%26) gözde ise görme

keskinliği aynı kalmıştır. Enjeksiyon sonrası 4. ayda tedavi öncesine göre 28 (%56) gözde görme keskinliğinde artış saptanmış, 4 (%8) gözde görme keskinliğinde azalma saptanmış olup, 18 (%36) gözde ise görme keskinliği aynı kalmıştır. Enjeksiyon sonrası 6. ayda tedavi öncesine göre 13 (%26) gözde görme keskinliğinde artış saptanmış, 31 (%62) gözde görme keskinliğinde azalma saptanmış olup, 6 (%12) gözde ise görme keskinliği aynı kalmıştır (Tablo 3).

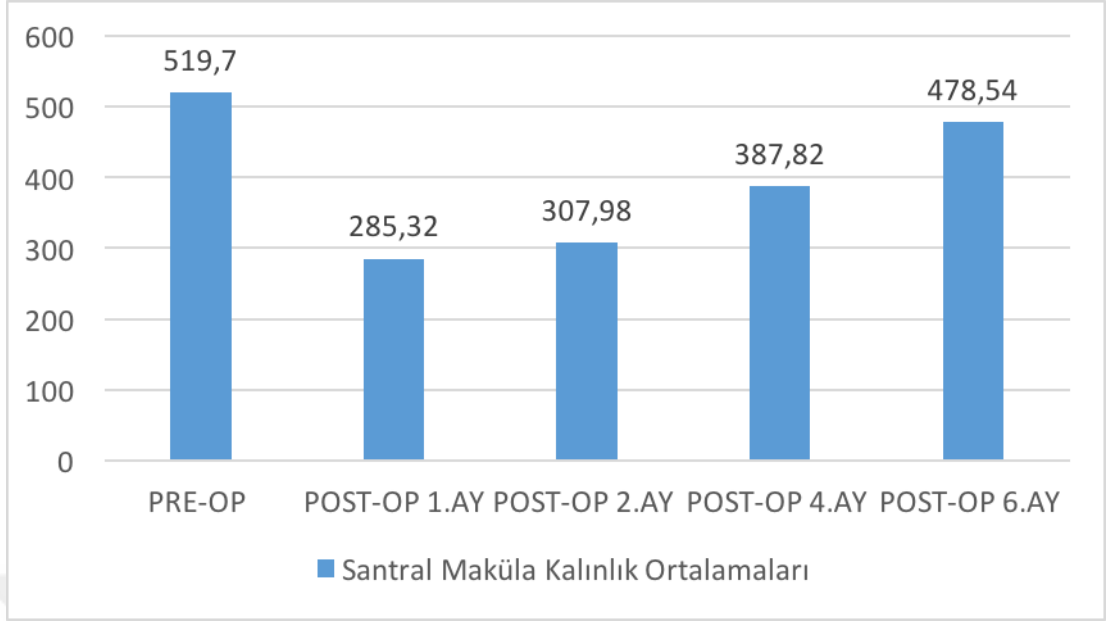
Tablo 3: Görme keskinliğindeki değişimler

|                            | <b>Artan</b> | <b>Azalan</b> | <b>Aynı Kalan</b> |
|----------------------------|--------------|---------------|-------------------|
| <b>Preop - 1. ay görme</b> | 42(%84)      | 1(%2)         | 7(%14)            |
| <b>Preop - 2. ay görme</b> | 34(%68)      | 3(%6)         | 13(%26)           |
| <b>Preop - 4. ay görme</b> | 28(%56)      | 4(%8)         | 18(%36)           |
| <b>Preop - 6. ay görme</b> | 13(%26)      | 31(%62)       | 6(%12)            |

Hastaların İVD enjeksiyonu öncesi SMK ortalaması  $519.700 \pm 155.802 \mu$  iken; 1.ayda  $274.000 \pm 73.112 \mu$ , 2. ayda  $307.98 \pm 87.869 \mu$ , 4. ayda  $387.82 \pm 110.503 \mu$ , 6. ayda  $478.54 \pm 163.743 \mu$  olarak saptandı (şekil 3a-3b).



şekil 3a: OCT ile ölçülen santral maküla kalınlık değişiklikleri

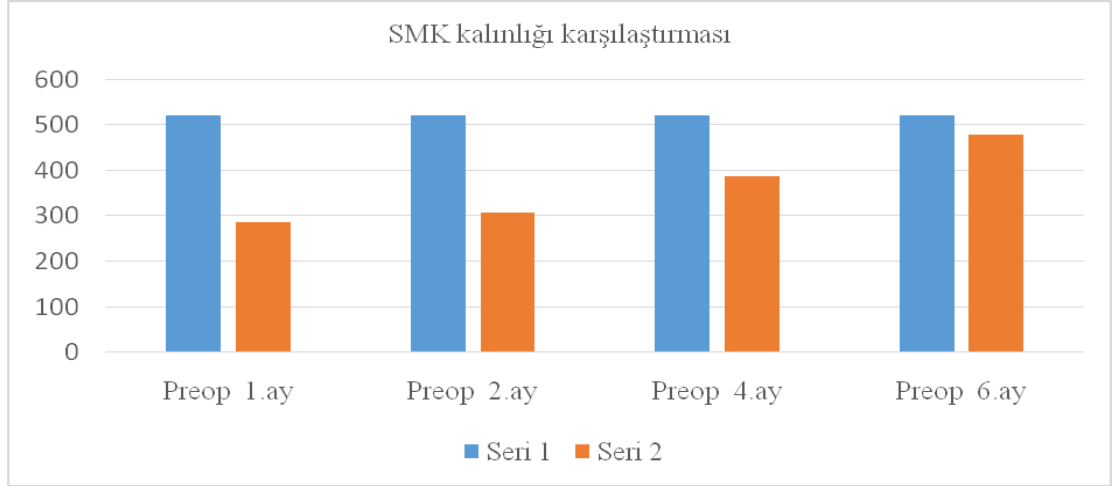


Şekil 3b: OCT ile ölçülen santral maküla kalınlık değişiklikleri

İVD enjeksiyon öncesine göre SMK'deki azalma 1. ay, 2. ay ve 4. aylarda istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen, 6.aydaki azalma anlamlı saptanmamıştır (Tablo 4) (Şekil 4).

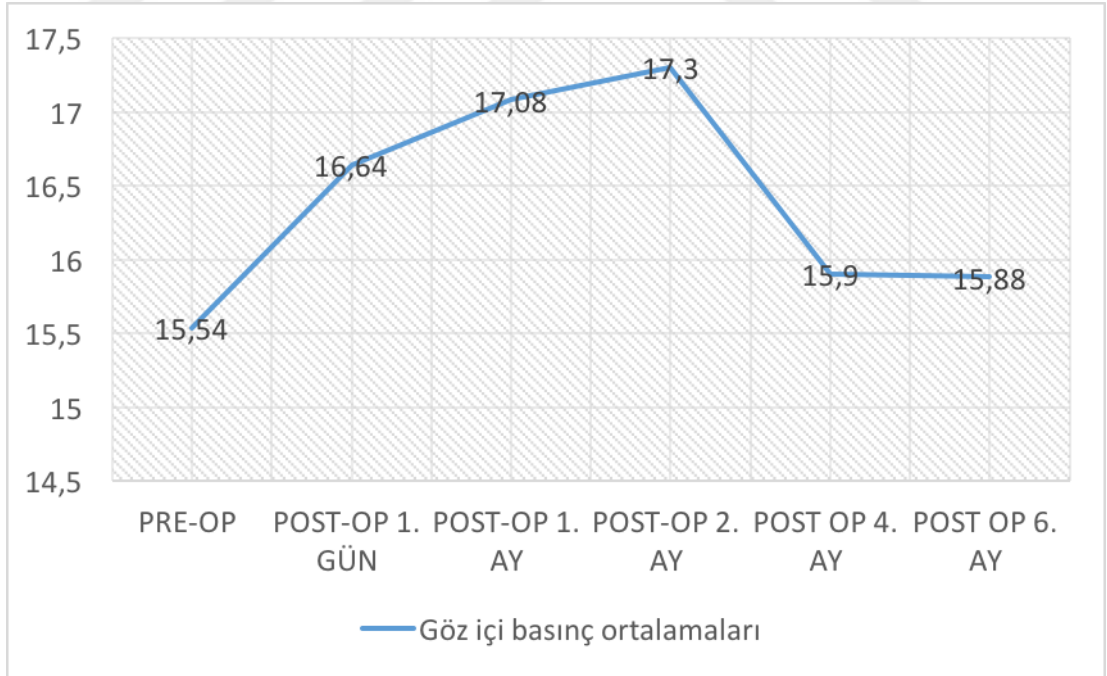
Tablo 4: İVD enjeksiyon öncesi ve sonrası santral maküla kalınlık değişiklikleri

| SMK              | Ortalama( $\mu$ ) | ss      |                 | Ortalama( $\mu$ ) | ss      | P      |
|------------------|-------------------|---------|-----------------|-------------------|---------|--------|
| <b>Preop SMK</b> | 519.700           | 155.802 | <b>1.ay SMK</b> | 285.320           | 73.112  | 0.000* |
| <b>Preop SMK</b> | 519.700           | 155.802 | <b>2.ay SMK</b> | 307.980           | 87.869  | 0.000* |
| <b>Preop SMK</b> | 519.700           | 155.802 | <b>4.ay SMK</b> | 387.820           | 110.503 | 0.000* |
| <b>Preop SMK</b> | 519.700           | 155.802 | <b>6.ay SMK</b> | 478.540           | 163.743 | 0.114  |



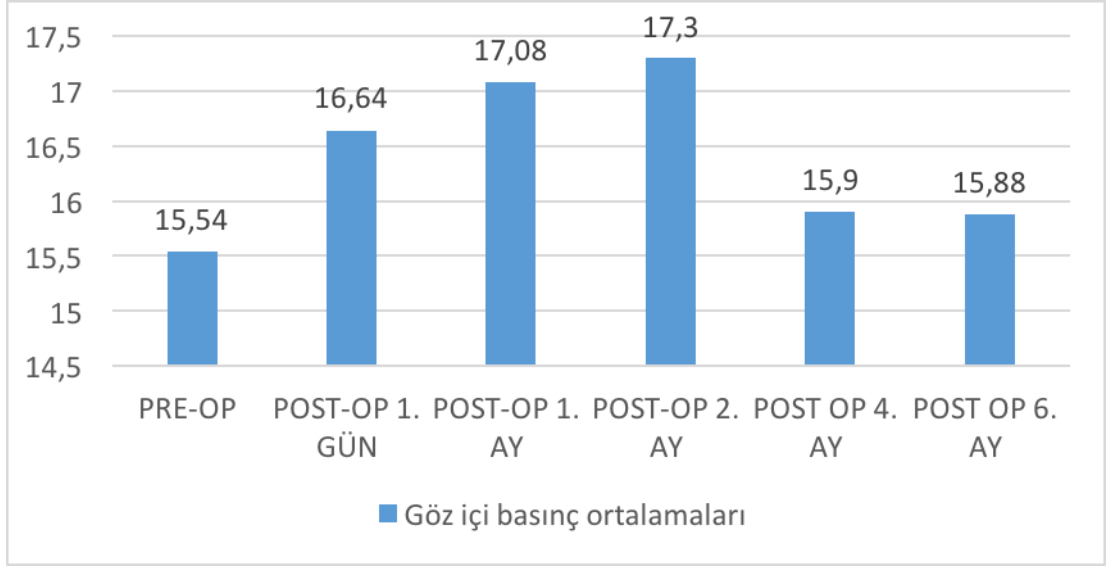
Grafik 4: SMT kalınlık değerlerinin karşılaştırması

Enjeksiyon öncesi göz içi basıncı ortalaması  $15.54 \pm 2.476$  mmHg iken enjeksiyon sonrası birinci gün  $16.64 \pm 2.738$  mmHg, birinci ay  $17.08 \pm 2.988$  mmHg, ikinci ay  $17.30 \pm 2.97$  mmHg, dördüncü ay  $15.90 \pm 2.922$  mmHg ve altıncı ay  $15.88 \pm 2.576$  mmHg olarak ölçüldü (Şekil 5a-5b).



Şekil 5a: Göz içi basınç değişiklikleri



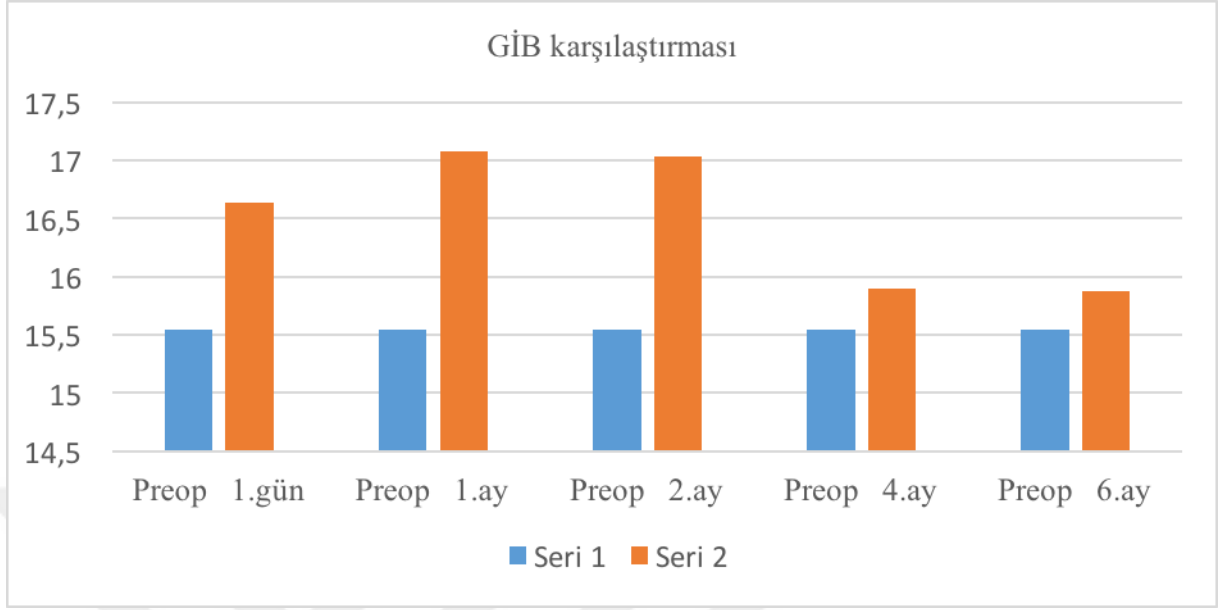


Şekil 5b: Göz içi basınç değişiklikleri

İVD enjeksiyonu öncesi GİB ile enjeksiyon sonrası GİB karşılaştırıldığında; 1. gün, 1. ay ve 2. ay istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Enjeksiyon öncesi GİB ve enjeksiyon sonrası GİB 4. ay ve 6. ay arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır(Tablo 5)(Şekil 6).

Tablo 5: İVD öncesi ve sonrası GİB değerlerindeki değişiklikler

| GİB          | Ortalama(mmHg) | ss    |              | Ortalama(mmHg) | ss    | p      |
|--------------|----------------|-------|--------------|----------------|-------|--------|
| <b>Preop</b> | 15.54          | 2.476 | <b>1.gün</b> | 16.64          | 2.738 | 0,002* |
| <b>Preop</b> | 15.54          | 2.476 | <b>1.ay</b>  | 17.08          | 2.988 | 0,000* |
| <b>Preop</b> | 15.54          | 2.476 | <b>2.ay</b>  | 17.30          | 2.970 | 0,000* |
| <b>Preop</b> | 15.54          | 2.476 | <b>4.ay</b>  | 15.90          | 2.922 | 0,348  |
| <b>Preop</b> | 15.54          | 2.476 | <b>6.ay</b>  | 15.88          | 2.576 | 0,325  |



Şekil 6: GİB değerlerinin karşılaştırması

Enjeksiyon sonrası kontrollerde GİB'i 21 mmhg üzerinde olan 3 (%6) hastaya 1. ay kontrolünde, 2 (%4) hastaya 2. ay kontrolünde topikal antiglokomatöz ilaç başlandı. Üç hastanın 1 molekül ilaçla, bir hastanın 2 molekül ilaçla ve bir hastanın da 3 molekül ilaçla GİB'leri kontrol altına alındı. Hiçbir hastaya trabekülektomi uygulanmadı.

Fakik olan 22 göz (%44) den sadece 1 göz (%2) de İVD enjeksiyon sonrası katarakt oluşumu gözlemlendi. Bu hastanın 4. ay kontrolünde katarakt ekstraksiyonu ve intraoküler lens implantasyonu ameliyatı yapıldı. Operasyon sırasında ve sonrasında bir komplikasyona rastlanmadı.

## 5-TARTIŞMA

Diyabetik retinopati sürecinde görme düşüklüğünün en önemli nedenlerinden biri diyabetik maküla ödemidir (100). Günümüzde halen difüz DMÖ'nün patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak iskemik retina tarafından salınan endojen faktörlerin kan-retina bariyerinin bütünlüğünü etkiledikleri düşünülmektedir. Endojen faktörlerin başında gelen prostaglandinler, damar geçirgenliğinde artışa neden olmaktadır. DMÖ'de vasküler permeabilededeki artışa bağlı intraretinal ve subretinal diffüz maküler sıvı birikimi ile karakterize kistoid değişiklikler izlenmektedir (101). ETDRS çalışma sonuçlarına göre maküla diffüz olarak etkilenmedikçe retinadaki fokal vasküler sızdırmalar için fokal lazer fotokoagülasyon önerilmektedir. Lazer fotokoagülasyonu maküla ödeminin neden olduğu görme kaybı riskini %50 azaltmaktadır. Ancak diffüz DMÖ'deki LFK tedavi sonuçları, fokal DMÖ'deki sonuçlar kadar başarılı değildir. Maküla merkezinin tutulmadığı olgularda 3 yıllık lazer tedavi sonuçlarına göre görme kaybı oranları tedavi gören grupta %13,2 iken tedavisiz grupta %22,12'dir. Maküla merkezi tutulumu olan olgularda ise bu oran sırası ile %13,8 ve %33 olarak verilmiştir (102). Lee ve Olk, diffüz DMÖ olan hastalarda grid lazer ile olguların yaklaşık %68 ile %94'ünde ödemde gerileme gözlemişlerdir. Hastaların %61'inde görme keskinliğinde azalma olmaz iken %24,6'sında tedaviye rağmen 3 sıra görme kaybı görülmüştür (103).

LFK'nın görme keskinliği artışında yetersiz kalmasından dolayı intravitreal anti-VEGF enjeksiyonları ön plana çıkmış olup, anti-VEGF enjeksiyonların DMÖ'deki etkinliği bir çok çalışmada gösterilmiştir.

RESOLVE çalışmasında 3 doz aylık ranibizumab yapılan hastalara gerektiğinde lazer fotokoagülasyon uygulanmıştır. Üç doz tamamlandıktan sonra pro-re-nata prosedürü gereği enjeksiyonlara devam edilmiştir. On iki aylık takip sonrası ranibizumab alan grupta 10,3 harf kazanımı olurken, sham enjeksiyon grubunda 1,4 harf kazanımı olmuştur. SMK; ranibizumab grubunda 194 µ, sham grubunda 48 µ azalmıştır (104).

Son zamanlarda yapılmış olan RESTORE çalışmasında ise DMÖ'sü olup intravitreal

ranibizumab ve lazer tedavisi veya tek başına intravitreal ranibizumab tedavisi alan gruplardaki görme keskinliğindeki artış, tek başına lazer tedavisi alan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (105).

Anti-VEGF enjeksiyon tedavisinin DMÖ'deki etkinliği açık bir şekilde gösterilmesine rağmen bazı hastalarda fonksiyonel ve anatomik cevap yetersiz kalmakta, tedaviye direnç gelişmektedir. Bunun yanı sıra yakın zamanda myokard enfarktüsü geçiren, geçirilmiş serebrovasküler hastalık öyküsü, kontrolsüz hipertansiyonu ve ciddi maküler iskemisi olan hastalarda anti-VEGF enjeksiyon kullanımı sınırlıdır. Bu sonuçlar DMÖ tedavisinde yeni arayışlara yol açmıştır. Bu amaçla kortikosteroidlerin kullanımı gündeme gelmiştir. Kortikosteroidler uzun yıllardır intraoküler inflamasyonu baskılamak ve damarlardan ekstravazasyonu engellemek için kullanılmaktadır. Olası sistemik yan etkilerinden kaçınmak ve etki etmesi istenen alanda maksimum konsantrasyonu sağlamak amacıyla subkonjonktival, subtenon ve intravitreal enjeksiyon şeklinde kullanılmışlardır. İntravitreal kortikosteroid enjeksiyonu olarak triamsinolon, flusosinolon ve deksametazon kullanılmıştır. İlk olarak 1979 yılında Machemer ve ark. tarafından triamsinolon proliferatif vitreoretinopati tedavisinde kullanılmıştır (106). Mc Cuen ve ark. da (107), yaptıkları çalışmada 21 tavşan gözüne 1mg intravitreal triamsinolon asetonid enjekte etmişler ve oküler toksisitesinin olmadığını göstermişlerdir.

Steroidler, kana geçtiklerinde serum albüminine bağlanır ve hedef bölgeye bu şekilde ulaşırlar. Orada hücre membranından basit difüzyon ile geçerek sitoplazmadaki özel reseptörüne bağlanarak nukleusa taşınırlar. Birçok steroid karaciğer hücresi tarafından lipid ve suda çözünen metabolitlere değiştirilir ve suda çözünmüş olarak idrarla atılır. Bu nedenle steroidin suda çözünürlük özelliği; emilim, dağılım ve atılım açısından önemlidir. Suda çözünmeyen maddeler için alkol ya da özel çözücüler kullanılmakta ve bunların birçoğu da oküler toksisite göstermektedir. Bu nedenle deksametazonun suda eriyebilir olması gibi önemli bir üstünlüğü bulunmakta olup triamsinolon ve flusosinolona göre oftalmik toksisitesi daha azdır. Deksametazonun, vitreus içindeki yarı ömrü aslında 5,5 saat dolayındadır ve bu süre, bir çok açıdan yeterli bir etkinlik süresi değildir. Vitreus içinde birdenbire çok yüksek etkinliğe ulaşıp kısa zamanda etkisini yitiren deksametazon için, etki süresini

uzatacak yollar aranmaya başlanmıştır (108).

Novadur isimli platform 1990'lı yıllarda geliştirilmiş ve biodegradable drug delivery technology (BDD) olarak tanımlanmaya başlanmıştır. Yapısal olarak (D-L-Lactide-co-glycolide) polimer bir matriks geliştirilmiş ve 0.5 mm çapında ve 6 mm boyda bir mikrorod haline getirilmiştir. Bu yapısı ile Novadur platformu, vitreus içine verildiğinde zaman içinde önce laktik asit ve glycolic aside, daha sonra da su ve karbondioksit d6n6şerek, t6m6yle yok olacak bir kimyasal yapıya sahiptir (109).

Novadur platformu 6zerinde konumlanmış uzun etkili (6 ay) deksametazon, Ozurdex olarak FDA onayı almıştır. Ozurdex, intravitreal olarak, tek kullanımlık 6nceden y6klenmiş, oda ısısında saklanabilir 6zellikte ve 22 G u6lu intravitreal enjekt6r sistemi ile piyasaya verilmiştir ve toplam olarak 0.7 mg deksametazon taşır ve etki s6resi 6 aydır. İlk iki ay i6inde hızlı salınım olur ve daha sonra daha yavaş salınım ile 6 aylık ila6 etkisi elde edilmeye 6alışılmıştır. Bu s6renin sonunda, deksametazon biter ve platform yani Novadur su ve karbondioksit d6n6şerek kaybolur (11).

Ozurdex implant etkinliğini g6stermek i6in bir6ok 6alışma yapılmıştır. Callanan ve ark. nin yaptığı 6ok merkezli 253 hastanın değerlendirildiği 6alışmada lazer tedavisi almış olup deksametazon implant yapılanlarla sadece lazer yapılan hastalar karşılaştırılmıştır. G6rme keskinliği deksametazon implant uygulanan grupta anlamlı olarak artış g6stermiştir(110).

Haller ve ark. hem retina ven dal tıkanıklığına hem de diyabete bağlı mak6la 6deminde 0,7 mg ve 0,35 mg deksametazon implantı birbirleriyle ve izlem grubu ile karşılaştırmışlardır. Doksanıncı g6nde g6rme keskinliği artışı en 6ok 0,7 mg deksametazon implant yapılan grupta olmuştur. Ancak 180. g6nde her 3 grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (111). Yine aynı şekilde 66 grubun karşılaştırıldığı 1048 hastayı i6eren MEAD 6alışmasında; 0,7 mg deksametazon alan grupta %22, 0,35 mg deksametazon alan grupta %18, sham enjeksiyon grubunda ise %12 hastada 15 harf veya 6zeri g6rme artışı saptanmıştır. Deksametazon alan gruplardaki g6rme keskinliği artışı sham enjeksiyonu grubuna g6re anlamlı y6ksek bulunmuştur (112).

CHAMPLAIN 6alışmasında tedaviye diren6li DM6's6 olan 55 vitrektomize g6z

değerlendirilmiştir. Hastalara tek doz 0,7 mg deksametazon implant uygulanmış ve 26 hafta takip edilmiştir. Bu hastaların 26. hafta sonunda görme keskinliğinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır. Sekizinci haftada %30,4 hastada 10 harf ve üzeri görme düzeyi artışı sağlanmıştır (113). Nil ve ark. 5 doz intravitreal ranibizumab tedavisine dirençli santral maküla kalınlığı 300 µ ve üzeri olan 24 DMÖ' lü hastanın 25 gözüne 0,7 mg intravitreal deksametazon uygulayıp 6 ay gözlemişlerdir. Görme keskinliği bütün hastalarda artmış olup 22 (%88) hastada 1-2 sıra, 3 (%22) hastada 3-4 sıra artış gözlenmiştir (114).

Alshahrani ve ark. tedaviye dirençli maküla ödemi olan retinal vasküler hastalığa sahip hastalara intravitreal deksametazon tedavisi uygulamışlardır. Çalışmaya alınan 53 gözden 13'ünde santral retinal ven tıkanıklığı, 14'ünde retina ven dal tıkanıklığı, 26'sında ise diyabetik retinopatiye sekonder maküla ödemi mevcuttu.. Enjeksiyon öncesi görme keskinliği ortalaması 20/160 olan hastaların; enjeksiyon sonrası 1. ay 20/80, 3. ay 20/60 ve 6. ay 20/100 saptanmış olup 1. ve 3. aydaki görme düzeylerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (115).

Altı konsekütif ranibizumab enjeksiyonuna rağmen dirençli DMÖ'sü olan 12 hastanın 13 gözüne deksametazon implant enjeksiyonu uygulayan Zhioua ve ark. nın yaptığı çalışmada hastaların enjeksiyon öncesi görme keskinliği ortalaması 20/250 saptanmış olup enjeksiyon sonrası 20/200'e yükselmiştir (116).

Zucchiatti ve ark. persistan DMÖ'sü olan daha öncesinde LFK, anti-VEGF ve steroid tedavileri uygulanmış 9 hastaya İVD tedavisi uygulamışlar, görme keskinliğinde ilk 4 ayda iyileşme olduğunu 6. aydan itibaren ise preoperatif değerlere geri döndüğünü belirtmişlerdir (117). Lazic ve ark. 3 konsekütif 1,25 mg bevacizumab enjeksiyonuna dirençli 15 hastanın 16 gözüne İVD implant uygulamış olup enjeksiyon sonrası 2. ayda görme düzeyinin anlamlı olarak arttığını göstermişlerdir (118).

LFK veya intravitreal triamsinolon veya intravitreal ranibizumab gibi tedavilere dirençli DMÖ ve retina ven tıkanıklığına sekonder maküla ödemi olan 10 hastanın 11 gözüne İVD tedavisi uygulayan Yıldırım ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların İVD enjeksiyonu öncesi görme keskinliği 0.17 iken, enjeksiyon sonrası 0.25'e yükselmiştir; ama bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (119).

Kılıç ve ark., kronik DMÖ sebebiyle daha önce en az üç doz anti-VEGF tedavi yapılmasına rağmen maküla ödemi sebat eden 28 hastanın 36 gözüne İVD implant uygulamışlardır. Hastaların başlangıçta; ortalama görme keskinliği  $0.65 \pm 0.30$  LogMAR iken, tedaviden sonra; 1.ay, 2.ay, 3.ay kontrollerinde sırasıyla  $0.53 \pm 0.27$  ( $p=0.002$ ),  $0.46 \pm 0.27$  ( $p=0.000$ ),  $0.54 \pm 0.31$  LogMAR bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir ( $p=0.014$ ) (121).

Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz bulgular, literatürle benzerlik göstermekte olup, görme keskinliğindeki artış ilk iki ay en fazla olmuştur. Çalışmamızdaki hastaların İVD enjeksiyonu öncesi görme keskinliği ortalaması  $0.874 \pm 0.398$  LogMAR olup, enjeksiyonu takiben 1. ayda  $0.598 \pm 0.306$  LogMAR, 2. ayda  $0.602 \pm 0.340$  LogMAR, 4. ayda  $0.708 \pm 0.359$  LogMAR ve 6. ayda  $0.800 \pm 0.370$  LogMAR idi. Preoperatif görme keskinliğine göre 1. ay, 2. ay ve 4. ayda görme keskinliklerinde görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlı iken, 6. ayda görme keskinliğinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamızda görme keskinliği artışı İVD sonrası 1. ayda maksimum düzeyde izlenmiştir. Altıncı ayda deksametazonun etkinliğinin azalmasına bağlı olarak maküla ödemi artmış ve buna ikincil olarak görme keskinliği düşmeye başlamıştır; ancak hastaların çoğunluğunda enjeksiyon öncesi değerlere gerilememiştir. Görme keskinliği İVD enjeksiyonu öncesine göre daha düşük bulunan hastalarda görme azlığına; sebat eden sert eksuda plaklarının, maküler ödemin oluşturduğu hasarın ve retina pigment epitelinde oluşan dejeneratif değişikliklerin sebep olduğu düşünülmektedir (100).

Üç yıllık sonuçları yayınlanan MEAD çalışmasına göre ortalama SMK azalması  $0,7$  mg ve  $0,35$  mg İVD ile sham gruplarında sırası ile  $111 \mu$ ,  $108 \mu$  ve  $42 \mu$  seviyesinde olmuştur. SMK;  $0,7$ mg ve  $0,35$  mg deksametazon implant uygulanan hastalarda, sham enjeksiyon grubuna göre anlamlı olarak azalmıştır (112).

Başka bir çalışmada İVD enjeksiyon öncesi SMK ortalaması  $496 \mu$  olan hastaların enjeksiyon sonrası 1. ay, 2. ay, 3. ay ve 4. ay SMK ortalamaları  $346 \mu$ ,  $232 \mu$ ,  $296 \mu$  ve  $371 \mu$  saptanmış olup SMK'deki azalma enjeksiyon öncesine göre anlamlı olarak azalmıştır (114). Alshahrani ve ark. yaptığı çalışmada enjeksiyon öncesi SMK  $569 \mu$  olan hastaların enjeksiyon sonrası 1. ay  $305 \mu$ , 3. ay  $386 \mu$  ve 6. ay  $446 \mu$

saptanmıştır. Enjeksiyon sonrası SMK kalınlığındaki düşüş, bütün aylarda anlamlı bulunmuştur. (115). Zhioua ve ark. nin yaptığı çalışma da diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Çalışmalarında hastaların enjeksiyon öncesi SMK ortalaması 594  $\mu$  olan hastaların; 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 9. ay SMK ortalamaları 401  $\mu$ , 428  $\mu$ , 459  $\mu$  ve 428  $\mu$  ' e düşmüştür ve bütün aylardaki azalma anlamlı bulunmuştur. (116). Lazic ve ark. nin çalışmasında ise başlangıç maküla kalınlığı ortalaması 462  $\mu$  olan hastaların maküla kalınlıklarındaki azalma; 1, 2 ve 3. aylarda anlamlıdır (366  $\mu$ , 346  $\mu$ , 355  $\mu$ ) (118).

Yıldırım ve ark.nin yaptığı çalışmada SMK enjeksiyon öncesi 510  $\mu$ , enjeksiyon sonrası 363  $\mu$  saptanmış olup bu düşüş anlamlı bulunmuştur (119). Kılıç ve ark.'nin yaptığı çalışmada hastaların başlangıçta; ortalama SMK'sı 501.2  $\mu$  iken, İVD enjeksiyonu sonrası; 1.ay, 2.ay, 3.ayda sırasıyla 293.7 (p=0.000), 273.3 (p=0.000), 351.0  $\mu$  (p=0.000) bulunmuş olup takiplerinde fonksiyonel veya yapısal kötüleşme görülen gözlere ek tedavi yapılmıştır. Bu amaçla 3. ay sonunda 16 göze, 4. ay sonunda 17 göze, 5. ay sonunda da 16 göze intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapılmış ve enjeksiyon sonrası ortalama SMK sırasıyla 353.7 (p=0.000), 381.8 (p=0.001), 360.2  $\mu$  (p=0.000) olarak saptanmıştır (120).

Çalışmamızda hastaların İVD enjeksiyonu öncesi SMK ortalaması 519.7  $\pm$  155.802  $\mu$  iken; 1.ayda 274.0  $\pm$  73.1, 2. ayda 307.9  $\pm$  87.8  $\mu$ , 4. ayda 387.8  $\pm$  110.5  $\mu$ , 6. ayda 478.5  $\pm$  163.7  $\mu$  olarak saptanmış olup enjeksiyon öncesine göre SMK'deki azalma 1. ay, 2. ay ve 4. aylarda istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen, 6.aydaki azalma anlamlı bulunmamıştır. İVD enjeksiyonu sonrası maküla kalınlığında gözlediğimiz değişimler daha önce yapılan çalışmalarla benzer özellik göstermekteydi. Enjeksiyondan sonra özellikle 1. aydan itibaren SMK'da azalma ve anatomik düzelme izlenmekle birlikte 6. ayda belirgin derecede SMK'da artış saptanmıştır.

Yapılan hayvan çalışmalarında deksametazon implantın intravitreal uygulanmasının ardından deksametazon düzeyinin retina ve vitrede ilk iki ayda pik yaptığı gözlenmiştir. Sonra kademeli olarak deksametazon dozunun azaldığı, yaklaşık olarak 6. aydan sonra etkin dozunun altına indiği gösterilmiştir (11). Altı aya kadar gözde etkisi süren bir implantın güvenilir oluşu ve iyi tolere edilebilmesi önemlidir.



Çalışmamızda görme keskinliğindeki artma ve SMK'deki azalma ilk iki ayda en fazla olmakla birlikte zamanla görme keskinliğinde düşme ve SMK değerlerinde artış gözlenmiştir. İVD implantın bilinen en sık komplikasyonu GİB artışı ve katarakt gelişimidir. Bu oran triamsinolon ve FA enjeksiyonuna göre daha azdır. DMÖ nedeniyle 4mg/0.1 ml triamsinolon kullanılan çalışmalarda Martidis %36, Massin %50, Sutter %30, Karaçorlu %25, Batıoğlu %28 oranlarında medikal tedavi ile kontrol edilebilen GİB artışı olduğunu bildirmiştir (78,121,122,123,124).

Triamsinolonun suda çözünürlüğü minimaldir ve steroid salan kristal deposu olup yarı ömrü uzundur. GİB yükselmesine aköz dışı akımına karşı artmış direncin neden olabileceği düşünülmüş ve bunu açıklayacak bir çok teori öne sürülmüştür. Trabeküler ağda glikozaminoglikan (GAG) birikiminin aköz dışı akım direncini arttırdığı düşünülmektedir. Trabeküler ağ hücrelerinde bulunan steroid spesifik reseptörlerin varlığı nedeni ile steroidler lizozomal membran stabilizasyonu ile GAG birikimine; kollajen, elastin veya sialoglikoprotein gibi ekstrasellüler matriks proteinlerinde artışa ve dolayısıyla dışı akım direncinin artmasına neden olmaktadır. Ayrıca trabekül hücrelerince yapılan fagositozda zayıflamanın da trabeküler bölgede debris birikimine yol açtığı öne sürülmüştür. Ek olarak schlemm kanalı endoteli altında amorf, fibröz ve lineer materyal birikiminin, daha alkali bir aköz üretiminin, askorbik asit miktarında azalmanın ve dışı akımda önemli rol oynayan prostaglandin sentezinde azalmanın da steroide bağlı glokom gelişimine neden olabileceği bildirilmiştir (125,126). Deksametazonun asetonid kısmına iki adet hidroksil grubu eklenmesiyle triamsinolon ve fluosinolona göre daha hidrofilik hale gelmiştir. Suda çözünürlüğün iyi olması yarı ömrü kısaltmakta, daha kontrollü ve sürekli bir ilaç dağılımını sağlamakla beraber trabeküler ağ gibi yapılarda daha az birikime sebep olmaktadır. Bu nedenlerden dolayı deksametazonun GİB oranları daha düşük bulunmuştur.

MEAD çalışmasında GİB yüksekliği nedeniyle glokom cerrahisi geçiren hasta oranlarına bakıldığında; 0,7 mg İVD implant uygulanan hastalarda %0,6; 0,59 mg FA yapılan hastalarda %33,8; 0,19 mg FA yapılan hastalarda %4,8; 4 mg TA yapılan hastalarda ise %1,2 oranlarında glokom cerrahisine gidiş saptanmıştır(112).

Kiddee ve ark. tarafından yapılan bir metaanalizde intravitreal FA ile deksametazon

implant karşılaştırılmış olup; 0,59 mg ve 2,1 mg FA implant uygulanan hastalarda GİB yüksekliği %66 ve %79 hastada gelişmiştir. 0,7 mg ve 0,35 mg deksametazon implant uygulanan hastalarda bu oran ise %15,7 ve 14,9 saptanmıştır. Sonuç olarak FA implant uygulanan hastalarda GİB yüksekliği, deksametazon uygulanan hastalara göre anlamlı yüksek bulunmuştur (127).

Haller ve ark. 0,7 mg ve 0,35 mg deksametazon alan grupta da 10 mmHg ve üzeri GİB artışını 15 % oranında saptamıştır. İzlem grubunda bu oran % 2 de kalmıştır (111). Nil ve ark.nın yaptığı çalışmada GİB, 3 hastada (%12) 25 mmHg üzerine çıkmıştır (114). Ayrıca Alshahrani ve ark %26, Zhioua ve ark. %15, Zucchiatti ve ark. ise %11 oranlarında medikal tedavi ile kontrol altına alınabilen GİB artışı olduğunu bildirmişlerdir (115,116,117).

Çalışmamızda enjeksiyon öncesi göz içi basıncı ortalaması  $15.54 \pm 2.4$  mmHg iken enjeksiyon sonrası birinci gün  $16.64 \pm 2.7$  mmHg, birinci ay  $17.08 \pm 2.9$  mmHg, ikinci ay  $17.30 \pm 2.97$  mmHg, dördüncü ay  $15.90 \pm 2.9$  mmHg ve altıncı ay  $15.88 \pm 2.5$  mmHg olarak ölçüldü. GİB yüksekliği 1. gün, 1. ay ve 2. ay istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Dördüncü aydan sonra GİB değerleri azalmaya başlamış olup 4. ay ve 6. aydaki ölçümler ile enjeksiyon öncesi GİB değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. GİB'i 21 mmHg üzerinde olan 3 (%6) hastaya 1. ay kontrolünde, 2 (%4) hastaya 2. ay kontrolünde topikal antiglokomatöz ilaç başlamıştır. Üç hastanın 1 molekül ilaçla, bir hastanın 2 molekül ilaçla ve bir hastanın da 3 molekül ilaçla GİB'leri kontrol altına alındı. Hiçbir hastaya glokom cerrahisi uygulanmadı. İVD'ye bağlı GİB yüksekliği 6-8. haftalarda olmakta, 3. veya 4. aydan sonra eski değerlere dönmesi beklenmektedir. Çalışmamızda GİB artışı %10 oranında saptanmış olup; en yüksek değerlere 1. ve 2. ay ulaşılmış, 4. aydan sonra GİB değerleri düşmeye başlamıştır. Bu sonuçlar literatürle benzerlik göstermektedir.

Deksametazonun bilinen diğer sık komplikasyonu katarakt progresyonudur. Steroid enjeksiyonlarını takiben arka subkapsüller katarakt gelişebilmektedir. Bu konuda; epitelyal Na/K-ATP az pompasının inhibisyonu ve lens içi su birikimi, steroidlerin lens proteinlerindeki lizin artıklarına yapışması, lizin ketosteroid artıkları üzerindeki sülfür başında oksidasyona sekonder kristal formasyonunun oluşumu, aköz sıvısında

glikoz artışı, Glikoz 6-fosfat enziminin inhibisyonu ve katyon geçirgenliğinin artması gibi çeşitli teoriler öne sürülmüştür (125,128,129).

Katarakt gelişme oranları her çalışmada farklı bulunmakla birlikte %1,8 ile %67,9 arasında değişmektedir. Bizim çalışmamızda 22 fakik gözden sadece 1 (%2) tanesinde katarakt progresyonu gözlenmiştir. Boyer ve ark. nın 0,7 mg, 0,35 mg deksametazon alan hasta grubu ve kontrol grubunda katarakt gelişme oranı sırasıyla %67,9, %64,1 ve %20,4 bulunmuştur. Bu 3 yıllık çalışmada katarakt cerrahisi uygulanma oranları %59,2, %52,3 ve %7,2 olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada katarakt cerrahisi geçiren hastaların %75'i 18-30. aylar arasında opere olmuşlardır (112). Literatüre göre katarakt cerrahisi olan hasta oranlarımızın düşük olmasını takip süresinin kısa olmasına bağlayabiliriz.

## 6-SONUÇLAR

İntravitreal ranibizumab tedavisine dirençli diyabetik maküla ödeminde uygulanan İVD implant tedavisi ile görme keskinliğinde ve SMK'de önemli değişimler izlenmiştir.

1-Görme keskinliği İVD sonrası bütün aylarda artış göstermekle beraber 1., 2. ve 4. aylardaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

2-SMK ortalaması İVD sonrası, İVD öncesine göre düşük bulunmuştur. SMK'deki azalma 1., 2. ve 4. aylarda istatistiksel olarak anlamlıdır.

3-Deksametazon enjeksiyonun en sık görülen komplikasyonu göz içi basınç artışı ve katarakt progresyonudur. Çalışmamızda 5 (%10) hastada medikal tedavi ile kontrol altına alınan GİB artışı olmuştur. 22 fakik hastadan sadece birinde katarakt progresyonu izlenmiş olup katarakt cerrahisi uygulanmıştır.

4-Deksametazonun vitre içi etkisi geçicidir, ortalama 3-6 ay içinde etkinliği geçmekte olup tekrar enjeksiyon ihtiyacı gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

- 1-Yıldırım Y, Ayata A, Ünal M, Sönmez M, Karadayı K, Gülecek O. Klasik Tedaviye Dirençli Diffüz Diyabetik Maküla Ödeminde ntravitreal Triamsinolon Asetonid Etkinli i. *Ret-Vit* 2005; 13: 261-266.
- 2-Robin Roberts, Hongmei Luan and Bruce A. Berkowitz. Blocking ET-1 Receptors Does Not Correct Subnormal Retinal Oxygenation Response in Experimental Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:3550–3555.
- 3-Grant MB, Afzal A, Spoerri P, et al. The role of growth factors in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Expert Opin Inves- tig Drugs* 2004;13:1275–1293.
- 4-Miyamoto, K., Khosrof, S., Bursell, S.E., Rohan, R., Murata, T., Clermont, A.C., Aiello, L.P., Ogura, Y., Adamis, A.P., 1999. Prevention of leukostasis and vascular leakage in streptozotocin-induced diabetic retinopathy via intercellular adhesion molecule-1 inhibition. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 96, 10836–10841.
- 5-Photocoagulation for diabetic macular edema: Early Treatment diabetic retinopathy study report no. 4. the early treatment dia- betic retinopathy study research group. *Int Ophthalmol Clin.* 1987;27:265- 72.
- 6-Aiello LP, Bursell SE, Clermont A, Duh E, Ishii H, Takagi C, et al. Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated protein kinase C in vivo and supressed by an orally effective b-isoform-selective inhibitor. *Diabetes.* 1997; 46 (9):1473-80.
- 7-Hardman JG, Limburd LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG, editors. Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics.9th ed. New York, NY, USA: McGraw-Hill; 1996
- 8-Kwak HW, D'Amico DJ. Evaluation of the retinal toxicity and pharmacokinetics of dexamethasone after intravitreal injection. *Arch Ophthalmol.* 1992;110:259-66.

- 9-Maxwell DP Jr, Brent BD, Diamond JG, Wu L. Effect of intravitreal dexamethasone on ocular histopathology in a rabbit model of endophthalmitis. *Ophthalmology*. 1991;98:1370-5.
- 10-Ozurdex (dexamethasone intravitreal implant 0.7 mg). [Package insert]. Irvine, CA, USA. Allergan, Inc; 2014.
- 11-Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:80-6.
- 12-Hother-Nielsen O, Faber O, Sørensen NS, Beck-Nielsen H. Classification of newly diagnosed diabetic patients as insulin-requiring or non-insulin-requiring based on clinical and biochemical variables. *Diabetes Care* 1988;11:531-37.
- 13-Rosenblatt B. J., Benson W.E. Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology*. Second ed. Eds: Yanoff M, Duker J. By Mosby, 2003:877-886
- 14-Lillioja S, Mott DM, Spraul M, et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes. Prospective Study of Pima Indians *N Engl J Med* 1993;329:1988-92.
- 15-Gedik O. Diabetes mellitus. Yasavul Ü, Çelik İ, Arıcı M (ed). Hacettepe İç Hastalıkları Kitabı . 2 Baskı. Ankara, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 2004: 495-529.
- 16-Wing RR, Blair EH, Bononi P, et al. Caloric restriction per se is a significant factor in improvements in glycemic control and insulin sensitivity during weight loss in obese NIDDM patients *Diabetes Care* 1994;17:30-6.
- 17-Cheng AY, Fantus IG. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *CMAJ*. 2005;172:213-26.
- 18-Satman İ. Diabetes Mellitus'un epidemiyolojisi, Her Yönüyle Diabetes Mellitus, Yenigün M, 2. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri., İstanbul, 2001; 69-84.

- 19-Klein R, Moss SE, Klein BE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Arch Ophthalmol, 1984; 102: 520-6.
- 20-Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis 30 or more years. Arch Ophthalmol, 1984; 102: 527-32.
- 21-J.J. Kanski Retinanın Vasküler Hastalıkları Klinik Oftalmoloji 4. Baskı 2001 Nobel Tıp Kitapevleri 12. Bölüm s:463–79.
- 22-J.J. Kanski Retinal Vascular Disease Clinical Ophthalmology 6th 2007 Elsevier Limited. 16. s:566–84.
- 23-Karaçorlu M: Diyabetik Retinopati. Đ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fak. Diyabetes Mellitus Sempozyumu 18–19 Aralık 1997 Đstanbul s:61–7.
- 24-Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med 329(14):977-86.
- 25-UK Prospective Diabetes Study Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) Lancet 1998; 352:854-65.
- 26-American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. Diabetes Care 1998;21:23–31.
- 27-Saatci A.O. Diyabetik Makülopatide Medikal Tedavi. Ret-Vit 2004;12:267–70.
- 28-Rosenblatt B.J. Benson W .E. Diabetic retinopathy Đn: Yanoff M, Duker JS, Editor. Ophthalmology Đkinci Basım 2004 Mosby, 117. Kısım. s: 877–886.
- 29-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;317:703-13.

30-Klein R, Klein BEK, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type1 diabetes. Ophthalmology 1998;105:1801-5.

31-Rosenn B, Miodovnik M, Kraniak G, et al. Progression of diabetic retinopathy in pregnancy: association with hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1992;114:1219-28.

32-Klein R, Klein B. Epidemiology of diabetic retinopathy. Diabetes Care 1992;15:1875-91

33-Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age is less than 30 years. Arch Ophthalmol 1984;102:520-6.

34-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.

35-Gupta A, Gupta V, Thapar S, Bhansali A. Lipid -lowering drug atorvastatin as an adjunct in the management of diabetic macular edema. Am J Ophthalmol 2004;137:675-682.

36-Sen K, Misra A, Kumar A, Pandey RM. Simvastatin retards progression of diabetic retinopathy in diabetic patients with hypercholesterolemia. Diabetes Res Clin Pract 2002;56:1-11.

37-Krishnaiah S, Das T, Nirmalan PK, Shamanna BR, Nutheti R, Rao GN, Thomas R Risk factors for diabetic retinopathy: Findings from The Andhra Pradesh Eye



Disease Study Clin Ophthalmol 2007;1:475-82.

38-Muhlhauser I. Cigarette smoking diabetes:an update. Diabet Med 1994;11: 36-3

39-Howard A, Arnsten J, Gourevitch M. Effect of alcohol consumption on diabetes mellitus. Ann Int med 2004;3:211-6.

40-Lang GE. Laser Treatment of Diabetic Retinopathy. Dev Ophthalmol 2007; 39: 48-68.

41-Harris M, Flegal KM, Cowie CC, et al: Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in US adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Diabetes Care 1998;21:518-24.

42-Frank NR. On the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. Ophthalmology 1984; 91: 626- 34.

43-Buzney SM, Frank RN, Varna SD, et al. Aldose reductase in retinal muracells. Invest Ophtalmol Vis Sci.1977; 16:392-6.

44-Frank RN. Etiologic mechanism in diabetic retinopathy. In: Ryan S S, ed. Retina Vol: 2 Medical retina St. Louis CV Mosby 1989; pp 301-26.

45-Pierce E, Foley E, Smith L, Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. Ophthalmology. 1996; 114:1219-28.

46-Aiello L, Avery R, Arrigg P, et al. Vascular endothelial growt factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. N Engl J Med.1994; 331:1480-7

47-Chew EY, Klein ML, Ferris FL 3rd, et al: Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol 1996;114:1079-84.

48-Camera A, Hopps E, Caimi G Diabetic microangiopathy. physiopathological,

clinical and therapeutic aspects. *Minerva Endocrinol.*2007;32:209-29

49-Casey R, Li WW. Factors controlling ocular angiogenesis. *Am J Ophthalmol* 1997;124:521-9.

50-American Academy of Ophthalmology: Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale. 2002. Available from [http://www.aao.org/aao/education/library/internationale\\_DR.cfm](http://www.aao.org/aao/education/library/internationale_DR.cfm).

51-Vitale S, Maguire MG, Murphy RP, et al. Clinically significant macular edema in type I diabetes. Incidence and risk factors. *Ophthalmology* 1995;102:1170-1176.

52-Bayraktar MZ, Ergin MM, Or M, Subaşı M, Menteş J, Özkan SS, Müftüoğlu G, Akar S. Diyabetik Makülopati ve Tedavisi. *Diyabetik retinopati*. Özkan Ş, Akar S. İstanbul. Dilek Ofset. 2000:23-36.

53-Aiello LM, Covallareno JD, Aiello LP. Diabetic Retinopathy. *Retina. Vitreous. Macula*. WB Saunders Co. Toronto, 1999:316-344.

54-Gandorfer A, Messmer EM, Ulbig MW. Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. *Retina* 2000;20:121-125.

55-Bresnick GH. Background diabetic retinopathy. *Retina. The CV Mosby Company*, St Louis, Baltimore, Toronto. 1994:1277-1318.

56-Bayraktar MZ. Diyabetik maküla ödemi ve tedavisi. *Maküla hastalıkları. TOD Ankara Şubesi XXI. Ulusal Oftalmoloji Kursu*. 2001:119-128.

57-Mente J. Diffüz iskemik tip diyabetik maküla ödemi ve tedavisi. *Ret-vit* 2002; 10: 113- 138.

58-Mente J. Diyabetik makülopati ve tedavisi. Ed: Özkan Ş, Akar S, *Diyabetik Retinopati. Türk Oftalmoloji Derneği, İstanbul*, 2000.

59-ETDRS Research Group: Focal photocoagulation treatment of diabetic macular

edema: Relationship of treatment effect to fluorescein angiography and other retinal characteristics at baseline. ETDRS Report Number 19. Arch Ophthalmol. 1995; 113: 1144-1155.

60-S. W. Kang, C.Y. Park, D. Ham. The correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema. Am J Ophthalmol. 2004 ;137: 313-322.

61-Conway MD, Olk Joseph R. Diabetic maculopathies. Diagnosis and Treatment Ophthalmology Clinics of North America. 1993; 6(2): 213-230.

62-Kloizman TP, Pakter HM, Schuman JS. Ophthalmic diagnosis using optical coherence tomography. In Schuman MD: Ophthalmic Imaging and Diagnostics. Ophthalmology Clinics of North America. 1998; 11: 3.

63-Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with OCT. Am J Ophthalmol. 1999; 127: 688-693.

64-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.

65-Davis D., Fisher MR., Gangnon RE., at al.: Risk factors for high risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: ETDRS Report 18. Invest. Ophthalmol Vis. Sci. 1998. Feb. 39 (2): 233-52

66-Browning, DJ., Zhang Z., Benfield, J.M. and Scott, AO.: The effect of patient characteristics on response to focal laser treatment for diabetic macular edema. Ophthalmology. 1997. Mar. 104 (3): 466-72. ,

67-Takagi H., Otani A, Kiryu J. at el.: New surgical approach for removing massive foveal hard exudates in diabetic macular edema. Ophthalmology, 1999. feb. 106 (2): 249-56.

68-Chung May Y ong: Surgical Treatment for severe Diabetic Macular Edema with

Massive Hard Exudates Retina: 2000, Vol. 20, Number 2: 121-5.

69-Pandergast, S.D., Hassan, T.S., Williams, at el.: Vitrectomy for diffuse diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaloid. *AMJ. Ophth.* 2000. Aug.130 (12):175-86

70-Zewis, H., Abrams, G.W., Blumenkranz, M.S.et al.: Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloid traction. *Ophthalmol.* 1992,99: 753-59.

71-Pandergast. S.D.: Vitrectomy for diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaloid. *Curr. Opin.* 1998, 9: 71-75.

72-Hikichi, T., Fujio, N., Akiba, J., Azuma, Y., Takahashi, M. and Yoshida, A: Association between the short term natural history of diabetic macular edema and the vitreomacular relationship in type II diabetes mellitus. *Ophthalmol.* 1997. Mar. 104(3): 473-8.

73-Gandorfer, A, Messmer, E.M., Ulbig, at el.: Resolution of Diabetic Macular Edema After Surgical Removal of the Posterior Hyaloid and the Inner Limiting Membrane. *Retina.* 2000, vol. 20, Number 2: 126-133.

74-Machemer R, Sugita G, Tano Y. Treatment of intraocular proliferations with intravitreal steroids. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1979;77:171-180.

75-Tano Y, Sugita G, Abrams G, Machemer R. Inhibition of intraocular proliferation with intravitreal corticosteroid. *Am J Ophthalmol.* 1980;89:131-136.

76-Schindler RH, Chandler DB, Thresher R, at el.: The clearance of intravitreal triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol.* 1982;93:415-417.

77-Jonas JB, Kreissig I, Soefker A, at el.: Intravitreal injection of triamcinolone acetonide for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol.* 1003;121:57-61.

78-Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, at el.: Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002;109:920-927.

79-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.

80-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.

81-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.

82-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.

83-Perry HD, Nauheim JS, Cameron CD. Intravitreal injections by a Dermojet syringe. *Ann Ophthalmol.* 1977;9:737-740.

84-Hida T, Chandler D, Arena IE, Machemer R. Experimental and clinical observations of the intraocular toxicity of commercial corticosteroid preparations. *Am J Ophthalmol.* 1986;101:190-195.

85-Kivilcim M, Peyman GA, El-Dessouky ES, et al.: Retinal toxicity of triamcinolone acetonide in silicone-filled eyes. *Ophthalmic Surg Lasers.* 2000;31:474-478.

86-Perry HT, Cohn BT, Nauheim IS. Accidental intraocular injection with Dermojet syringe. *Arch Dermatol.* 1977;113:1131.

87-Modarres M, Parvaresh MM, Peyman GA. Accidental subretinal injection of triamcinolone acetonide. *Ophthalmic Surg Lasers.* 1998;29:935-938.

88-Klein R, Klein BEK: Vision disorders in diabetes. In: *Diabetes in America*. 2nd ed. NIH Publication 95-1468. Bethesda MD: National Institute of Health; 1995:311-338.

89-Danis RP, Ciulla TA, Pratt LM, et al.: Intravitreal triamcinolone acetonide in exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2000;20:244-250.

90-Moshfeghi DM: Complications of Intravitreal Steroids, *The Retina Debates* 2003, AAO Subspecialty Day, 2003, 65-68

91-Moshfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU, et al.: Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am J Ophthalmol*. Forthcoming

92-Pearson PA: The steroid device: The CDS study. AAO Subspecialty Day Anaheim, California, 2003; 14-15.

93-Ip MS. Fluocinolone implant for DME. 5th International Symposium on ocular therapeutics (ISOPT) Monte Carlo, Monaco, 2004; 11 -14.

94-Messenger WB, Beardsley RM, Flaxel CJ. Fluocinolone acetonide intravitreal implant for the treatment of diabetic macular edema. *Drug Des Devel Ther* 2013;7:425-34.

95-Al Dhibi HA, Arevalo JF. Clinical trials on corticosteroids for diabetic macular edema. *World J Diabetes* 2013;4(6):295-302.

96-Cunningham ET Jr, Adamis AP, Altaweel M, et al. A phase II randomized double masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005; 112: 1747-57

97-Chun DW, Heier JS, Topping TM, Duker JS, Bankert JM. A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2006; 113:1706-12

98-Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006;113:1695.e1-15

99-UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes( UKPDS

34). Lancet 1998; 21: 23-31.

100-Klein R, Moss S. A Comparison of the study populations in the diabetes control and complications trial and the wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy Arch Intern Med. 1995; 10: 155: 745-754.

101-Bresnick GH. Diabetic maculopathy: a critical review highlighting diffuse macular edema. Ophthalmology 1983; 90: 1301-17.

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

103-Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema: long-term visual results. Ophthalmology 1991; 98: 1594-1602.

104-Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. Diabetes Care 2010;33:2399–2405.

105-Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al; RESTORE Study Group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. Ophthalmology 2011;118: 615–625.

106-Machemer R, Sugita G, Tano Y. Treatment of intraocular proliferations with intravitreal steroids. Trans Am Ophthalmol Soc. 1979;77:171-80.

107-McCuen BW II, Besler M, Tano Y, et al. The lack of toxicity of intravitreally administered triamcinolone acetonide. Am J Ophthalmol 1981;91:785-88.

108-Kuppermann BD et al. Retinal Physician 2008; Issue: January 2008.

109-Kwak HW, D'Amico DJ. Evaluation of the retinal toxicity and pharmacokinetics of dexamethasone after intravitreal injection, Arch Ophthalmol 1992;110:259-66.

110-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;120:1843–1851.

111-Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Williams GA, Weinberg DV, Chou C, Whitcup SM. Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2010;128:289-296.

112-Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, et al. Ozur- dex MEAD Study Group. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014;121(10):1904-14.

113- Boyer DS, Faber D, Gupta S, Patel SS, Tabandeh H, Li XY, et al. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina* 2011;31:915-23.115

114- Nil Irem Ucgun, Mehmet Onen, Zeliha Yazar and Cenk Zeki Fifret on Jul 22, 2015 in Diabetes mellitus, Intravitreal injection, Macular Edema

115-Alshahrani ST1, Dolz-Marco R, Gallego-Pinazo R, Diaz-Llopis M, Arevalo JF; KKESH International Collaborative Retina Study Group.

116- Zhioua I, Semoun O, Lalloum F, Souied EH. Intravitreal Dexamethasone Implants in Patients With Ranibizumab Persistent Diabetic Macular Edema. *Retina*. 2015;35(7):1429-1435.

117-Ilaria Zucchiatti; Rosangela Lattanzio; Maria Lucia Cascavilla; Querques Lea; Del Turco Claudia; Querques Giuseppe; Francesco Bandello. Dexamethasone Intravitreal Implant In Patients With Refractory Diabetic Macular Edema. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* March 2012, Vol.53, 404

118-Lazic R, Lukic M, Boras I, et al. Treatment of anti-vascular endothelial growth factor-resistant diabetic macular edema with dexamethasone intravitreal implant. *Retina* 2014;34: 719–724.

119-Yıldırım H, Turgut B, Kobat S. Diyabetik Retinopati ve Retinal Ven Tıkanıklığına Bağlı Maküla Ödemi Tedavisinde İntravitreal Deksametazon



İmplantasyonunun Erken Dönem Sonuçları. F.Ü.Sağ.Bil.Tıp Derg. 2015; 29 (3): 113 - 116

120-Kılıç Ş, Seymenoğlu R. Dirençli diyabetik makuler ödemde intravitreal yavaş salımlı deksametazon implantın etkinliği, Celal Bayar Üniversitesi / Tıp Fakültesi / Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

121-Massin P, Audren F, Haouchine B, et al. Intravitreal triamcinolone acetate for diabetic diffuse macular edema. Preliminary results of a prospective controlled trial. *Ophthalmology* 2004;111:218-25.

122-Sutter FKP, Simpson JM, Gillies MC. Intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema that persists after laser treatment. *Ophthalmology* 2004;111:2044-49.

123-Karaçorlu M, Özdemir H, Karaçorlu S, et al. Intravitreal triamcinolone as a primary therapy in diabetic macular edema. *Eye* 2005;19:382-86.

124-Batioğlu F, Özmert E, Parmak N, Çelik S Two-year results of intravitreal triamcinolone acetate injection for the treatment of diabetic macular edema *Int Ophthalmol* DOI 10.1007/s10792-007-9072-7

125-Carnahan MC, Goldstein DA. Ocular complications of topical, periocular and systemic corticosteroids. *Current Opinion Ophthalmology* 2000; 11: 478-483.

126-Skuta GL, Morgan RK. Corticosteroid-induced glaucomas. *Ritch Shields Kurupin The Glaucomas: Glaucoma Therapy. Second edition; Volume II; Chapter 55: 1177-1188.*

127-Kiddee W, Trope GE, Sheng L, Beltran-Agullo L, Smith M, Strungaru MH, et al. Intraocular pressure monitoring post intravitreal steroids: A systematic review. *Surv Ophthalmol* 2013;58(4):291-310.

128-Urban CR, Cotlier E. Corticosteroid-induced cataracts. *Surv Ophthalmol.* 1986; 31: 102- 110.

129-Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Engl J Med.* 1997; 337: 8-14.

## ÖZGEÇMİŞ

### I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Kübra ÖZATA GÜNDOĞDU

Doğum yeri ve tarihi: 13.09.1988

Uyruğu: Türk

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu: İnönü Mah. Cumhuriyet Cad. No:30 Daire:2

Ferizli/ SAKARYA Tel: 0 505 9407477

Yabancı dili: İngilizce

### II- Eğitimi

2013-Halen Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

2006-2012 Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

2002-2006 Karabük 75. Yıl Anadolu Lisesi

2001-2002 Karabük Aydınlikevler İlköğretim Okulu

1994-2001 Karabük Şehit Mehmet Dinçel İlköğretim Okulu

### III- Ünvanları

2012-Tıp Doktoru

2013-Araştırma Görevlisi

### IV- Mesleki Deneyimi

2012-2013 Karabük Devlet Hastanesi Pratisyen

2013-Halen Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Araştırma Görevlisi



