



**T.C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ ANABİLİM DALI**

**DİABETİK MAKULA ÖDEMİ OLAN OLGULARDA  
İNTRAVİTREAL TRİAMSİNOLON ENJEKSİYONU, LASER  
FOTOKOAGÜLASYON VE İNTRAVİTREAL TRİAMSİNOLON  
ENJEKSİYONU İLE KOMBİNE LASER FOTOKOAGÜLASYON  
TEDAVİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DR. ABDULHEKİM YARBAĞ**

**KAYSERİ – 2007**



T.C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ ANABİLİM DALI

**DİABETİK MAKULA ÖDEMİ OLAN OLGULARDA  
İNTRAVİTREAL TRİAMSİNOLON ENJEKSİYONU, LASER  
FOTOKOAGÜLASYON VE İNTRAVİTREAL TRİAMSİNOLON  
ENJEKSİYONU İLE KOMBİNE LASER FOTOKOAGÜLASYON  
TEDAVİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DR. ABDULHEKİM YARBAĞ**

**Tez Yöneticisi**

**DOÇ. DR. ABDULLAH ÖZKIRIŞ**

**KAYSERİ – 2007**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresi içinde ve tezimin hazırlanmasında, gerek teorik gerekse bilimsel alanda yetişmemde büyük emeği olan bana her türlü çalışma imkânını hazırlayan, bu konuda hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, bilgi, fikir ve tecrübeleriyle bana ışık tutan, yanında çalışmaktan gurur duyduğum, sayın hocam **Doç. Dr. Abdullah Özkırış'a** derin minnet ve saygılarımı sunuyorum.

Ayrıca yine uzmanlık eğitimim süresince yardımlarını esirgemeyen, yetişmemde ve çalışmalarım da emekleri geçen bilgi, fikir ve tecrübeleri ile bana ışık tutan başta Anabilim Dalı başkanımız ve hocamız sayın Doç. Dr. Cem Everekliolu'na, değerli hocalarım Prof. Dr. Ertuğrul Mirza, Prof. Dr. Hakkı Doğan, Prof. Dr. Kuddusi Erkılıç, Prof. Dr. Sarper Karaküçük, Yar. Doç. Dr. Ayşe Öner, Yar. Doç. Dr. Koray Gümüş, Dr. Hatice Arda ve kliniğimizin tüm doktorlara sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım. Uzmanlık eğitimim boyunca öğrenme hevesini birlikte paylaştığımız, zorlukları birlikte yendiğimiz asistan arkadaşlarıma, tüm hemşire arkadaşlara ve klinik personeline teşekkür ederim. Ayrıca hastaların tetkiklerinin yapılmasında ve takibinde emeği geçen teknisyen Öznur Köse, Yaşar Özsoy ve Buket Yancar hemşiremize içten teşekkür ederim.

Benim her zaman yanımda olup destekleyen sevgili eşim Gülnar'a, her zaman sevgisini eksik etmeyen annem ve kardeşlerime teşekkür ederim.

Dr. Abdulhekim YARBAĞ

# İÇİNDEKİLER

<b>TABLO VE ŞEKİL .....</b>	<b>iii</b>
<b>KISALTMALAR.....</b>	<b>iv</b>
<b>ÖZET .....</b>	<b>vi</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>viii</b>
<b>1. GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>4</b>
2.1. Retina .....	4
2.1.1. Santral Retina veya Arka Kutup (Makula).....	4
2.1.2. Ekvator (Periferik Retina) .....	5
2.1.3. Oraserrata .....	5
2.2. Retinanın Katları .....	5
2.3. Damarları.....	8
2.4. Kan – Retina Bariyeri.....	9
2.5. Diabetes Mellitus .....	9
2.6. Diabetik Retinopati .....	10
2.7. Diabetik Retinopati Risk Faktörleri .....	10
2.8. Diabetik Retinopatinin Patogenezi.....	11
2.9. Diabetik Retinopatinin Tipleri.....	12
2.9.1. Nonproliferatif Diabetik Retinopati (NPDR).....	12
2.9.2. Proliferatif Diabetik Retinopati (PDR).....	13
2.10. Diabetik Makula Ödemi (DMÖ) .....	14
2.10.1. Fokal Diabetik Makula Ödemi .....	15
2.10.2. Diffüz Diabetik Makula Ödemi .....	16
2.10.3. İskemik Diabetik Makulopati .....	18

2.10.4. Miks Tip Diabetik Makulopati .....	18
2.11. DMÖ'nin Değerlendirilmesi .....	19
2.12. Diabetik Makula Ödeminin Tedavisi .....	21
2.12.1. Fotokoagulasyon Tedavisi.....	21
2.12.2. Cerrahi Tedavi .....	22
2.12.3. Medikal Tedavi.....	23
2.12.4. Sistemik Faktörlerin Kontrolü.....	28
2.13. Diabetik Makula Ödeminde Laser Tedavisi .....	29
2.13.1. Fokal Eksüdatif Makula Ödemi Tedavisi.....	29
2.13.2. Diffüz Makula Ödemi Tedavisi.....	29
2.13.3. İskemik Diabetik Makulopati Tedavisi .....	30
2.13.4. Karma Tip Diabetik Makulopati Tedavisi .....	30
2.14. Laser Fotokoagulasyonun Yan Etkileri .....	30
2.14.1. Geçici Yan Etkileri .....	30
2.14.2. Kalıcı Yan Etkiler .....	31
2.15. Laser Tedavisi Komplikasyonları .....	32
<b>3. MATERYAL VE METOD .....</b>	<b>34</b>
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>37</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>44</b>
<b>6. SONUÇ .....</b>	<b>50</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>51</b>
<b>KABUL ONAY SAYFASI.....</b>	<b>64</b>

## TABLO DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Grup 1'in tedavi öncesi ve sonrası 1. 3. 6. ve 9. aylardaki DGK, PERG P50 amplitüdü ve HRTII ÖHD ortalamaları. ....	38
<b>Tablo 2.</b> Grup 2'in laser FK tedavisi öncesi ve sonrası 1. 3. 6. ve 9. aylardaki DGK, P50 amplitüdü ve HRTII ÖHD ortalamaları. ....	39
<b>Tablo 3.</b> Grup 3'ün tedavi öncesi ve sonrası 1. 3. 6. ve 9. aylardaki DGK, PERG P50 amplitüdü ve HRTII ÖHD ortalamaları.....	40
<b>Tablo 4.</b> Gruplarının tedavi öncesi ve sonrası 1. 3. 6. ve 9. aylardaki ortalama görme keskinlik değerleri (ek şekil).....	41
<b>Tablo 5.</b> Gruplarının tedavi öncesi ve sonrası 1. 3. 6. ve 9. aylardaki ortalama P50 amplitüdü değerleri (ek şekil).....	41
<b>Tablo 6.</b> Gruplarının tedavi öncesi ve sonrası 1. 3. 6. ve 9. aylardaki ortalama HRTII ÖHD değerleri (ek şekil).....	42
<b>Tablo 7.</b> Herbir grupta tedavi sonrası görme keskinliği değişimi. ....	42
<b>Tablo 8.</b> Herbir grupta ortaya çıkan komplikasyonlar.....	43

## KISALTMALAR

1. **DCCT:** Diabetes Control and Complications Trial
2. **DM:** Diabetes Mellitus
3. **DMÖ:** Diabetik Makula Ödemi
4. **DR:** Diabetik Retinopati
5. **ETDRS:** Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
6. **FAZ:** Foveal Avasküler Zon
7. **FFA:** Fundus Floresein Anjiyografi
8. **GİB:** Göz İçi Basınç
9. **HRTII:** Heidelberg Retina Tomograph II
10. **İRMA:** Retina İçi Mikrovasküler Anomali
11. **İVTA:** İntravitreal Triamsinolon Asetonid
12. **KAMÖ:** Klinik olarak Anlamlı Makula Ödemi
13. **LFK:** Laser fotokoagulasyon
14. **MGL:** Makula Grid Laser
15. **ML:** Makula Laser
16. **NV:** Neovaskularizasyon
17. **OCT:** Optical Cohorence Tomograph
18. **ODNV:** Optik Disk Neovaskularizasyonu
19. **ÖHD:** Ödem Harita Değeri
20. **PE:** Pigment Epiteli
21. **PERG:** Pattern Elektroretinografi
22. **PPV:** Pars Plana Vitrektomi

- 23. PRP:** Panretinal Fotokoagülasyon
- 24. RNV:** Retina Neovaskularizasyonu
- 25. TA:** Triamsinolon Asetonid
- 26. VEGF:** Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
- 27. VİH:** Vitre İçi Hemoraji
- 28. VPF:** Vasküler Permeabilite Faktörü
- 29. WHO:** Dünya sağlık örgütü



## ÖZET

### **DİABETİK MAKULA ÖDEMİ OLAN OLGULARDA İNTRAVİTREAL TRIAMSİNOLON ENJEKSİYONU, LASER FOTOKOAGÜLASYON VE İNTRAVİTREAL TRIAMSİNOLON ENJEKSİYONU İLE KOMBİNE LASER FOTOKOAGÜLASYON TEDAVİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Amaç:** Diabetik makula ödemi (DMÖ) olan olgularda intravitreal triamsinolon asetonid (İVTA), laser fotokoagülasyon (FK) ve laser FK ile kombine İVTA tedavilerinin etkinliğinin karşılaştırılması.

**Gereç ve Yöntem:** Yeni DMÖ tanısı konulan 65 olgunun 91 gözü çalışma kapsamına alındı. Olgular rastlantısal olarak üç ayrı gruba ayrıldı: Grup 1, 22 hastanın 30 gözünden oluşmakta olup yaş ortalaması 63.2 yıl idi. Grup 2, 22 hastanın 34 gözünden oluşmakta ve olup 59.9 yıl idi. Grup 3 ise 21 hastanın 27 gözünden oluşmakta olup yaş ortalaması 64.5 yıl idi. Olgulara tedavi öncesi ve sonrası 1. 3. 6. ve 9. aylarda en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, göziçi basınç (GİB) ölçümü ve fundus muayenesini içeren tam göz muayenesi yapıldı. PERG testi ile P50 amplitüdü, HRTII testi ile ÖHD ölçüldü.

**Bulgular:** Grup 1'de(İVTA+LFK) görme keskinliği 26 (%86.6) gözde artarken, 3 (%10) gözde değişmedi, 1(%3.3) gözde azaldı. PERG P50 amplitüdü, tedavi öncesine göre 1. 3. 6. 9. aylarda sırası ile %53.1, %88.8, %79.3, %71.4 oranında arttı. HRTII ÖHD tedavi öncesine göre 1. 3. 6. 9. aylarda sırası ile %33.9, %49.2, %46.4, %42.8 oranında azaldı. GİB ise 10 gözde (%33.3) 21 mmHg'ın üzerine çıkmış olup antiglokomatöz ilaç ile tedavi sonrası kontrol sağlandı.

Grup 2'de(LFK) görme keskinliği 18 (%52.9) gözde artarken, 10 (%29.4) gözde değişmedi, 6 (%17.6) gözde azaldı. PERG P50 amplitüdü tedavi öncesine göre 1. 3. 6. 9. aylarda sırası ile %19.7, %27.4, %21.1 ve %14 oranında arttı. HRTII ÖHD tedavi öncesine göre 1. 3. 6. ve 9. aylarda sırası ile %22.7, %26.2, %21.9, %19.1 oranında azaldı. Hiçbir olguda GİB'inde yükselme saptanmadı.

Grup 3'te(İVTA) görme keskinliği 20 (%74) gözde artarken, 7 (%25.9) gözde değişmedi, azalma hiçbir olguda gözlenmedi. PERG P50 amplitüdü tedavi öncesine göre 1. 3. 6. 9. aylarda sırası ile %51.8, %71.1, %55.5 ve %40 oranında arttı. HRTII ÖHD tedavi öncesine göre 1. 3. 6. 9. aylarda sırası ile %33.5, %39.6, %35.1 ve %25.9 oranında azaldı. GİB ise 12 gözde (%44.4) 21 mmHg'ın üzerine çıkmış olup(Trabekulektomi uygulanan bir olgu dışında) tümünde antiglokomatöz ilaç tedavi ile kontrol sağlandı.

**Sonuç:** DMÖ tedavisinde her üç grupta da başlangıç görme keskinliğine kıyasla başarı elde edilmesine karşın uzun dönem etkinliği gözönüne alındığında laser FK ile kombine İVTA uygulamasının sadece İVTA veya laser FK uygulanan olgulara kıyasla daha etkin olduğu gözlenmektedir. Bununla birlikte, bu konuda daha geniş katılımlı ve daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç bulunduğu aşıkardır.

## SUMMARY

### A COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS OF INTRAVITREAL TRIAMCINOLONE ACETONIDE INJECTION, LASER PHOTOCOAGULATION AND THE LASER PHOTOCOAGULATION COMBINED WITH INTRAVITREAL TRIAMCINOLONE ACETONIDE INJECTION IN PATIENTS WITH DIABETIC MACULAR EDEMA

**Purpose:** To compare the effectiveness of intravitreal triamcinolone acetonide (IVTA), laser photocoagulation (FK) and the laser FK combined with IVTA treatments in patients with diabetic macular edema (DME).

**Material and Methods:** Ninety-one eyes of 65 patients with newly diagnosed DME were enrolled in the study. The patients were randomly separated into three groups: Group 1(IVTA+LFK) consisted of 30 eyes of 22 patients, and the mean age was 63.2 years. Group 2(LFK) consisted of 34 eyes of 22 patients and the mean age was 59.9 years. Group 3(IVTA) consisted of 27 eyes of 21 patients with a mean age of 64.5 years. The complete eye examination including best-corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure (IOP) measurements and the fundus inspection was carried out before and 1., 3., 6. and 9. months after the treatment. P50 amplitudes were measured with PERG test, and edema map values (EMV) were measured with HRT II.

**Results:** In Group 1, the BCVA increased in 26 eyes (86.6%), did not change in 3 eyes (10%), and decreased in one eye (3.3%). The PERG P50 amplitudes increased at the 1., 3., 6. and 9. months after the treatment with a percentage of 53.1%, 88.8%, 79.3%, 71.4%, respectively. EMVs decreased at the 1., 3., 6. and 9. months after the treatment with a percentage of 33.9%, 49.2%, 46.4%, 42.8%, respectively, The IOPs were higher than 21 mmHg in 10 eyes (33.3%), but all eyes were under control with antiglaucomatous medications.

In Group 2, the BCVA increased in 18 eyes (52.9%), did not change in 10 eyes (29.4%), and decreased in 6 eyes (17.6%). The PERG P50 amplitudes increased at the 1., 3., 6. and 9. months after the treatment with a percentage of 19.7%, 27.4%,

21.1% and 14%, respectively. EMVs decreased at the 1., 3., 6. and 9. months after the treatment with a percentage of 22.7%, 26.2%, 21.9% and %19.1, respectively. No IOP elevations were observed during the follow-up period.

In Group 3, the BCVA increased in 20 eyes (74%) and did not change in 7 eyes (25.9%). The PERG P50 amplitudes increased at the 1., 3., 6. and 9. months after the treatment with a percentage of 51.8%, 71.1%, 55.5% and 40%, respectively. EMVs decreased at the 1., 3., 6. and 9. months after the treatment with a percentage of 33.5%, 39.6%, 35.1% and 25.9%, respectively, The IOPs increased in 12 eyes (44.4%) over 21 mmHg, but all eyes were under control with antiglaucomatous medications.

**Conclusions:** Although we observed a success in the treatment of DME in all groups when compared with baseline BCVA, when the long term effectiveness is taken into consideration, the using of the laser FK combined with IVTA seems to be more effective than using IVTA and laser FK solely. However, it is clear that it is necessary to conduct such studies with more patients and long-term follow-up time on this matter.

## 1. GİRİŞ

Diyabetes Mellitus insülinin biyolojik etkinliğinin veya miktarının azalması sonucu ortaya çıkan bir sistemik hastalıktır. Başlıca komplikasyonları damar endotelini direkt olarak etkilemesi ile böbrek, göz ve kalp üzerindedir (1). Körlüğe yol açan başta gelen sistemik hastalık olup aynı zamanda 20-65 yaşlardaki insanlarda görme fonksiyonlarını yitirmelerinin önde gelen sebebidir(2). Hastalığın prevalansı hasta yaşı ve hastalık süresi ile ilişkilidir. Tip1 Diabetes Mellitus (DM.)'da 20 yılda %99, Tip2 DM.'da 20 yılda %60 oranında değişik derecelerde retinopati bulunmuştur (3).

Diyabetes mellitusun tedavisinin gelişmesiyle, bu hastaların yaşam süresi uzamış ve hastalığın uzun seyri boyunca gelişen dejeneratif damar değişiklikleri öne çıkmaya başlamıştır. Diabetik mikroanjyopati ve nöropati adı altında böbrek, göz, uç kısım dokular gibi birçok doku ve organda başlayan değişiklikler ortaya çıkmakta; hastaların böbrek fonksiyonunun bozulmasına, görme fonksiyonunu kaybetmesine, cilt ve kas organlarının nekrozuna yol açmaktadır.

Diabetik bir kişi diyabet olmayan bir kişiye göre 50-80 kat daha fazla görme fonksiyonunu yitirme riskine sahiptir ve diyabet 30-60 yaş grubunda en yaygın körlük sebebidir (4).

Bu hastalarda körlük için önde gelen risk faktörü Diabetik makula ödemidir. Diabetik retinopatinin şiddeti artarken, Diabetik makulopatinin prevalansı da artmaktadır. Nonproliferatif Diabetik retinopatili hastaların %3'ünde makula ödemi

izlenirken, orta ve ağır nonproliferatif evrede bu oran %38, proliferatif retinopati evresinde %71'e ulaşmaktadır (5).

Makula ödemi, juvenil başlangıçlı DM ve insüline bağlı DM'de daha yaygın olarak görülmektedir. Dünya sağlık örgütüne (WHO) göre dünyada yaklaşık 150 milyon Diabetik hasta bulunmaktadır. WHO diabetiklerde makula ödemi (DMÖ) oranını %25-30 olarak vermektedir. Tedavi edilmediği takdirde yine %25-30'unda 3 yıl içerisinde 3 sıradan fazla görme azalması gerçekleşmektedir.

DMÖ gelişmesinde rolü olduğu anlaşılan biyokimyasal araçların sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) endotel, pigment epitelyumu (PE), Müller ve glial hücreler tarafından yapılmakta ve protein kinaz C izoformunun uyarılmasıyla damar geçirgenliğini arttırmakta, aynı zamanda retina iskemisine yol açmaktadır (6).

Diabetik retinada saptanan biyokimyasal değişiklikler; artmış oksidatif stres, protein kinaz C aktivasyonu, nonenzimatik glikolizasyon, poliyol yolu ve artmış nitrik oksit olarak özetlenebilir (7).

Son zamanlarda DMÖ'ye bağlı vizyon azalması için ispatlanmış tedavi seçenekleri, "Diabetes Control and Complications Trial" (DCCT) (8) ve U.K Prospective Diabetes Study(9) tarafından ispatlanan sıkı kan şekeri regülasyonu ve "Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (10) (ETDRS) grubu tarafından ispatlanan laser fotokoagülasyon (LFK) tedavisidir. ETDRS çalışmasında DMÖ için LFK uygulanan hastalarda 3 yıl süren takiplerde orta derecede görme azalmasının %50 oranında azaldığı bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre LFK retinanın diffüz şekilde etkilenmediği, sızdıran sınırlanmış ödemin bulunduğu fokal DMÖ'lü hastalara uygulanmıştır (11). Bu sonuçlar bazı gözler için laser FK tedavisinin etkili olduğunu göstermektedir. Fakat tedavi edilen gözlerin %12'sinde tedaviye rağmen orta derecede görme azalması görülmüştür. Bunun ötesinde tedavi gören gözlerin %40'ında 12 ay sonunda makula santralini içine alan ödem, 36 ay sonunda ise %25'inde aynı şekilde DMÖ'nün sebat ettiği görülmüştür (12).

Lee ve Olk yaptıkları çalışmada diffüz diabetik makula ödemli gözlerde grid laser fotokoagülasyon sonrasında %68 ile %94 oranında ödemde azalma olduğunu ve %61 vakada mevcut görme keskinliğinin korunduğunu göstermişlerdir (13). Fakat

%24.6 hastada tedaviye rağmen üç ve daha fazla satır kaybı olduğunu tespit etmişlerdir.

Değişik araştırmacıların yaptıkları çalışmalarda da grid laser fotokoagülasyonun etkinliğinin sınırlı olduğu görülmüş ve laser skarının progresif olarak büyümesi sonucu makulanın olumsuz etkilenebileceği gösterilmiştir (14).

Diabetik makula ödemli hastaların önemli bir kısmında laser fotokoagülasyonun yetersiz kalması araştırmacıları protein kinaz C inhibitörü, VEGF inhibitörü veya intravitreal kortikosteroid enjeksiyonu ile kortikosteroid salan intravitreal cihaz implantasyonu gibi yeni medikal veya pars plana vitrektomi (PPV) gibi cerrahi tedavi metodlarını araştırmaya yönelmiştir.

Machemer ve arkadaşları göz içinde aylarca kalabilen kristalin kortizon kullanılmasını önermişlerdir(15). Ödematöz ve neovasküler hastalıklarda kullanılacak seçenek olabileceğini öne süren klinik çalışmalarda kristalin triamsinolon asetonid (TA) DMÖ'de(16), kalıcı psödofakik kistoid MÖ'de (17), üveitik kistoid DMÖ'de (18), santal retinal ven oklüzyonu sonrası gelişen kistoid MÖ'de (19), eksudatif yaşa bağlı makula dejeneresansında(20) kullanılmıştır. Yapılan bir çok çalışmada İVTA'nın prezervan madde içermeyen preparatları tavşanlara uygulanmış ve belirgin bir toksisiteye rastlanmamıştır (21). Silikon yağı içeren tavşan gözlerinde biriken 1-4 mg İVTA'nın bile toksik olmadığı elektro fizyolojik ve histopatolojik bulgularla ispatlanmıştır (22). Kortikosteroidler prostoglandin ve lökotrien oluşumunu sağlayan araşidonik asit yolunu inhibe ederek antienflamatuar etki göstermektedirler. Ayrıca vasküler permeabilite faktörü olarak da bilinen VEGF üretimini de azaltmaktadır (23). Bir kortikosteroid süspansiyonu olan triamsinolon asetonidin deneysel olarak retinal damarlar ve kan-retina bariyerini stabilize ettiği, kapiller geçirgenliğini azalttığı gösterilmiştir(24). Triamsinolon asetonidin intravitreal enjeksiyonu ile maksimum biyoyararlanımla etki etmesi sağlanmaktadır. Subtenon uygulamaların yetersiz penetrasyon nedeniyle kan-retina bariyerine karşı pek etkili olmadığı gösterilmiştir (24).

Bu çalışmada Nisan 2006 - Haziran 2007 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Göz Kliniğinde DMÖ tanısı konulan hastalara İVTA + laser FK, laser FK, İVTA şeklinde üç çeşit tedavi uyguladık ve tedavilerin görme keskinliği, PERG(P50) ve HRTII(ÖHD) üzerindeki etkisini karşılaştırdık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Retina

Sklera ve koroidden sonra, retina, göz küresinin en içteki üçüncü gömleğidir. Retina, pigment epitel ve sensoriyel retinadan oluşmakta olup optik sinirden ora serrataya kadar uzanır. İçte vitre, dışta koroid ile komşudur. Pigment epiteli koroide sıkıca yapışmıştır. Pigment epiteli ile sensoriyel retina arasında anatomik bağ olmayıp birbirlerine sadece yaslanmışlardır. Retina dekolmanında bu iki tabaka birbirinden ayrılır. Retina oftalmoskopik ve mikroskopik olarak incelenebilir. Oftalmoskopik olarak retina, arka kutup (makula), ekvator (periferik retina) ve ora serrata olarak 3 bölgeye ayrılır. Mikroskopik olarak retinanın 10 katı vardır.

#### 2.1.1. Santral Retina veya Arka kutup (Makula)

Makula: Optik disk merkezinden 4mm temporalde ve 0.8mm inferiorda bulunan, 5–6 mm çapında, üst ve alt retinal temporal arter ve venlerle çevrelenmiş alana arka kutup veya makula adı verilir. Makula histolojik olarak gangliyon hücre tabakasında iki veya daha fazla gangliyon hücre sırası içeren alan olarak da tanımlanır (25) Makula merkezden perifere doğru foveola, fovea, parafovea ve perifovea bölgelerine ayrılmıştır.

a) Foveola: Foveanın merkezindeki 0.35mm'lik alandır. Foveanın en ince yeridir.

b) Fovea: 1.5mm çapında, papillanın 4mm temporalinde ve 0.5mm aşağısındadır. Bipolar hücreler ve gangliyon hücrelerinin yanlara itilmiş olmasından ötürü, retina foveada incelmistir ve iç yüzü iç bükeydir. Foveanın 0.4–0.5 mm'lik merkez alanında kapillerler yoktur. Burası damarsız bölgedir (FAZ) ve beslenmesi koroiddendir.



c) Parafovea: Foveanın 0.5mm dış alanıdır. Burada bipolar ve gangliyon hücreleriyle sinir lifleri katı vardır. Koni ve basil hücrelerinin sayısı yarı yarıyadır.

d) Perifovea: Makulanın en dıştaki 1.5mm alanıdır. Bu bölgede retinanın diğer katlarında olduğu gibi, gangliyon hücreleri tek katlıdır.

### **2.1.2. Ekvator (Periferik Retina)**

Arka kutup ile ora serrata arasında kalan bölgedir. Burada karanlık adaptasyonunu sağlayan basiller çoğunluktadır. Perifere doğru ora serratayla devam eder.

### **2.1.3. Ora serrata**

Retinanın en periferindeki bölgedir. Daha periferde, korpus siliyarenin pars planasında sonlanır. Sensoriyel retina, korpus siliyare epitelinin iç katıyla, pigment epiteli de dış katıyla devam eder. Ora serratada fotoreseptörler yok olmuşlardır.

## **2.2. Retinanın Katları**

Ektoderm kökenli retina, embriyolojide gördüğümüz gibi, optik çanağın (ikincil optik vezikül) dış ve iç katlarından kaynaklanır. Dış kattan retina pigment epiteli, iç kattan da sensoriyel retina gelişir. Pigment epitelinin tek katlı kalmasına karşılık sensoriyel retinada mitozlar sonucu, fotoreseptör, bipolar ve gangliyon hücreleri ile bağlantı hücreleri olan amakrin, yatay ve destek hücreleri olan Müller hücreleri gelişir. Sensoriyel retinada, birinci nöron fotoreseptörlerin (koni ve basil hücreleri) bölgesi nöroepitel, ikinci nöron bipolarlar ile üçüncü nöron gangliyon hücreleri bölgesi nöroserebral olarak adlandırılır.

Fotoreseptörlerin ışık ile uyarılmasıyla gelişen stimulus, bipolar ve gangliyon hücrelerinden geçerek sinir lifleri ve görme yollarıyla oksipital kortekse ulaşır.

Retinada dıştaki koroidden içteki vitreusa kadar 10 kat vardır:

1. Pigment epiteli katı
2. Fotoreseptörler katı (koni ve basil hücrelerinin dış segmentleri tarafından oluşturulmuştur)
3. Dış limitans zarı
4. Dış nükleer kat (koni, basil hücrelerin çekirdeklerinin bulunduğu bölgedir)
5. Dış pleksiform kat (fotoreseptörler ile bipolar hücreleri sinapslarının bulunduğu bölge)

6. İç nükleer kat (bipolar, amakrin, yatay ve Müller hücrelerin çekirdeklerinin bulunduğu bölge)
7. İç pleksiform kat (bipolar ve gangliyon hücreleri arasındaki sinapsların bulunduğu yer)
8. Gangliyon hücreleri katı
9. Sinir lifleri katı (gangliyon hücreleri aksonları)
10. İç limitans zarı katı

### **2.2.1. Pigment Epiteli Katı**

Retina pigment epiteli, tek sıralı, 4-6 milyon hücreden oluşmuştur. Papilladan ora serrataya kadar uzanır. Ora serratada korpus siliyare epitelinin dış katı retina pigment epiteliyle devam eder ve arkasındaki koroidin Bruch zarına yapışır. Önündeki sensoriyel retina ile anatomik bağlantısı yoktur. Pigment epitelinde bulunan hücre içi melanin, organizmada ilk ortaya çıkan pigmenttir (birinci ayda). Pigment epiteli hücreleri foveada, periferdekilere göre daha yüksek, dar ve pigmentlidir. Bu nedenden floresein anjiyografisinde fovea, koroid floresansının maskelenmesine bağlı olarak daha karanlık görülür.

Hücreler arasında zonula ocludens ve zonula adherens'lerin çok sıkı olması, retina damarlarıyla birlikte, pigment epitelinin 2. kan retina bariyerini oluşturmasına yol açar.

### **2.2.2. Fotoreseptörler Katı**

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

Foveolada sadece koniler vardır. Basil hücreleri foveoladan 0,5 mm uzaklıkta ortaya çıkarlar. 5-6 mm uzaklık, en yoğun oldukları bölgedir. Konilerin sayısında merkezden perifere doğru hızlı bir düşüş gözlenir. Basillerin dış segmentleri konilerinkinden daha uzundur.

### **2.2.3. Dış Limitans Zarı**

Koni ve basillerin dış ve iç segmentlerinin arasından geçer. Gerçek bir zar değildir, fotoreseptörlerin iç segmentleriyle müller hücrelerinin dış uzantılarının aralarındaki bağdan oluşmuştur.

### **2.2.4. Dış Nükleer Kat**

Fotoreseptörlerin çekirdek ve sitoplazmalarının bulunduğu bölgedir.

### **2.2.5. Dış Pleksiform Katı**

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

### **2.2.6. İç Nükleer Kat**

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

a) Bipolar hücreler : Bu hücreler iki çeşittir. Basiller ile bağlantılı bipolar hücreleri, 1-4 basil ile sinaps yaparlar. Konilerin bipolar hücreleri kısıdırlar. Dendritleri bir koni ile aksonları da bir gangliyon hücresi ile sinaps yaparlar.

b) Bağlantı hücreleri: Yatay hücreler iç nükleer katın dış kısmında, amakrin hücreleri dış kısmında bulunurlar. Işık stimulusunun iletişimde rol oynarlar.

c) Destek hücreleri: Müller gliyal hücreleri, retinanın iskeletini oluştururlar. Dış limitans zardan iç limitans zara kadar uzanan büyük hücrelerdir. Çekirdekleri iç nükleer katta bulunur.

### **2.2.7. İç Pleksiform Katı**

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

### **2.2.8. Gangliyon Hücreleri Katı**

Üçüncü nöron, gangliyon hücreleri katıdır. İç pleksiform katı gibi, foveolada bulunmaz. Gangliyonlar, bipolarlar gibi iki çeşittirler. Merkezdekiler küçüktürler ve dendritleri konilerle sinaps yapan bir bipolar hücreyle sinaps yaparlar. Periferdekiler daha büyüktürler ve birkaç bipolarla sinaps yaparlar.

### **2.2.9. Sinir Lifleri Katı**

Korpus genikulatum lateralede sonlanan 1.2 milyon dolayındaki gangliyon hücresi aksonları, sinir lifleri katını oluşturur. Burada ayrıca retina arter ve venleri, astrositler, mikroglial hücreler ile oligodendrisitler de vardır. Gangliyon hücrelerinin aksonları; makuladakiler düz çizgi şeklinde, temporaldekiler makula çevresinden ark şeklinde dolanarak, nazaldekiler de yelpaze gibi toplanarak papilladan (optik diskten) itibaren optik siniri oluştururlar. Anomaliler dışında, retinada miyelinsiz olan aksonlar, papilladan itibaren miyelinlenirler. Retina beslenmesinde rolü olan astrosit, mikroglia ve oligodendrisitler retinanın arter, ven ve kapillerleri çevresinde kümelenmişlerdir.

### **2.2.10. İç Limitans Zarı Katı**

Retinanın en iç katı iç limitans zarı, retinayı vitreden ayırır. Vitre ile temas halinde olan iç yüzünün düzgün olmasına karşılık, dış yüzü müller hücrelerinin uçlarından ötürü pürüklüdür.

### **2.3. Damarlar**

Retinanın birinci nöronunun bulunduğu nöroepitel katı damarsızdır ve koroidin koriyokapillarisinden beslenir. Retina damarları ikinci ve üçüncü nöronların bulunduğu nöroserebral katın beslenmesinde rol oynarlar. Retina arter ve venaları sinir lifleri katındadırlar.

#### **2.3.1. Arterler**

Retina nöroserebral katı retina santral arterinden, var olduğunda siliyoretinal arterden beslenir.

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

b) Siliyoretinal arter: Koroidden gelen, papilla çevresindeki Zinn arter çemberinden kaynaklanır. Papilla temporal kenarından çıkarak makula bölgesini

sular. Floresein anjiyografisinde, retina arterlerinden önce, koroid ile beraber boyanır. Siliyoretinal arter, olguların ancak %6-20'sinde bulunur.

### **2.3.2. Venler**

Ora serratada venler, arterlere göre daha perifere kadar giderler. Ekvatordan itibaren arterlerle birlikte seyrederek ve papillada toplanarak retina santral venini oluştururlar. Arter ve venler sık sık çaprazlaşırlar. Çaprazlaşma bölgelerinde aynı kılıf içinde olduklarından arteriyosklerozda venayı ezer (Gunn belirtisi). Retina santral veni, vena oftalmikaya sonra da kavernoza sinusa dökülür. Venlerin çapları arterlere göre daha geniştir. Normalde arter çapının venaya oranı 2/3'tür.

### **2.3.3. Kapillerler**

Retina arteriyolları ile venülleri arasında kapillerler bulunur. Koriyokapillerlerin duvarlarında geniş pencereleme bulunmasına ve geçirgen olmalarına karşılık retina kapillerlerinin duvarları sızdırmazdır. Retina pigment epiteli dış; retina kapillerleri de iç kan-retina bariyerini oluştururlar.

Kapillerlerin bazal zarının içinde, birbirlerine zonula occludenslerle sıkıca yapışık endotel hücreleri, duvarlarında da, kasılmalarını sağlayan çizgisiz kas lifleri, perisitler vardır. Normalde perisit /endotel hücresi oranı 1/1'dir.

### **2.3.4. Lenfatik Damarlar ve Sinirler**

Retinada lenfatik damar ve sinir yoktur.

## **2.4. Kan – Retina Bariyeri**

1. Dış Kan-Retina Bariyeri: Komşu retina pigment epiteli ( RPE ) hücreleri arasındaki sıkı bağlantı komplekslerinden ( zonula occludens ve zonula adherens ) oluşmaktadır.

2. İç Kan-Retina Bariyeri: Retinadaki kapiller endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılardan oluşmaktadır.

## **2.5. Diabetes Mellitus**

Diabetes mellitus insülinin biyolojik etkinliğinin veya miktarının azalması sonucu ortaya çıkan bir sistemik hastalıktır. Başlıca komplikasyonları damar endotelini direkt olarak etkilemesi ile böbrek, göz ve kalp üzerindedir. İki tipi vardır.

Tip I DM: Pankreas B hücrelerinden çok az insülin salgısı vardır veya hiç yoktur.

Tip II DM: Salgılanan insüline doku duyarsızlığı gelişmiştir.

## **2.6. Diabetik Retinopati**

DR retinadaki prekapiller, arteriyoller, kapiller ve venülleri etkileyen bir mikroanjyopatidir. Batı ülkelerindeki 20-74 yaş arası körlüğün en sık sebebidir. Bu ülkelerde körlerin en az % 12'si DR'lidir. ABD'de DM'li hastalarda körlük riski sağlıklı bireylere göre yirmi kat daha fazladır.

## **2.7. Diabetik Retinopati Risk Faktörleri**

Yaş: Tip I DM'lilerde DR 0-9 yaş arası % 4, 30-44 yaş arası % 83 oranında görülür. Tip II DM'de oran buna benzese de bu kadar dramatik değildir.

Cins: Tip I diabetli erkeklerde proliferatif retinopati kadınlara oranla daha fazla görülmektedir. Hamilelikte retinopati ağırlaşmaktadır.

Diabet Süresi: Tek başına retinopati ve körlük gelişimi açısından en önemli faktördür.

Diabet tipi: Tip I diabette retinopatinin bütün formları Tip II den önce ortaya çıkar. Burada TipII Diabetin teşhisinin daha gecikmeli olarak ortaya çıktığı da akılda tutulmalıdır.

Diabet kontrolü: Kötü diabet kontrolü ile risk artmaktadır. HbA1c üç ay öncesine kadar olan diabetin durumu hakkında bilgi verdiği gibi fazlalığı retinopati ve makulopatinin görülmesi ve ilerlemesi için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Proteinüri: Nefropatinin göstergesi olan proteinüri DM'nin geç dönemidir ve protein olduğu anda genellikle retinopatinin başlamış olduğu akılda tutulmalıdır.

HT: DR hipertansiyonla arttığı muhakkaktır, ancak bu HT'nin kendine bağlı sebeplerinden mi yoksa ikisinin bir arada bulunmasıyla mı bu etki değişiyor henüz netliğe kavuşmamıştır.

Sigara: Genç diabetiklerde sigara içimi ile körlüğün ilişkisi gösterilmiştir.

Diabetik kataraktın bulunması ile sigara beraberliğinde ölüm riski arttığı bildirilmiştir. DM coğrafik faktörlerle dağılımının ilişkili olduğu bulunmuştur. Bunun yanında genetik analizlerle spesifik HLA-DR antijenlerin diabet gelişim riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

## **2.8. Diabetik Retinopatinin Patogenezi**

Retinopatide hem mikrovasküler oklüzyona hem de sızıntıya bağlı bulgular yer almaktadır.

### **2.8.1. Mikrovasküler Oklüzyon**

Bazal membranın kalınlaşmasıyla endotel hücre hasarı ve proliferasyonu sonucu kapiller değişiklikler oluşur. Kırmızı kan hücrelerinde de deformasyon transportunda azalma, trombositlerde adezyon ve agregasyon artışına sebep olur. Retinada kapiller perfüzyon kapanmasının neticesi retina iskemisi olup bu da retina hipoksisine sebep olur. Retina hipoksisi arteriyo-venöz şantlara yol açar, bu lezyonların yeni intraretinal damarları temsil edip etmediği kesinlik kazanmadığından daha çok İRMA (intraretinal mikrovasküler anormallikler) olarak adlandırılırlar.

Neovaskülarizasyon (NV): İskemik alanların oluşumu ile hipoksik retina dokusundan bir veya birden fazla kimyasal mediyator salgılanmasını uyarır bunlar yeni damar oluşumu başlatan mediyatörlere bağlanır. Bu mediyatörler direkt veya indirekt etkilidir. Bunlardan VEGF üzerinde son yıllarda en çok durulan faktördür, vazopermeabilite ve anjiogenezis oluşumundan sorumlu tutulmaktadır. Sonuç olarak retina NV, optik disk NV ve irisde neovaskularizasyonlara (İNV) bu faktörlerin sebebi olduğu ileri sürülmektedir.

### **2.8.2. Mikrovasküler Sızıntı**

Retina kapillerlerinin selüler elemanları endotel ve perisitler denilen damar duvarı hücreleridir. Kan retina bariyeri endotel hücrelerin sıkı bağlantılarını meydana getirirler. Perisitler ise kapiller etrafını çepeçevre sararak yapısal bütünlüğünü sağlar. Her endotele bir perisit düşmesi gerekirken diabetlilerde bu sayı azalır ve plazma elemanlarının retinaya sızmasına neden olur. Perisit azalması DR'nin ilk patolojik sonucudur. Mikroanevrizmalar lokal kapiller distansiyon neticesinde meydana gelebilen kese şeklinde küçük ceplerdir bunlar ya sızdırırlar yada tromboze olurlar. Vasküler permeabilite neticesi ya intraretinal hemoraji ya da diffüz veya lokalize olabilen retinal ödemdir. Diffüz retinal ödem ileri derecede kapiller dilatasyon ve sızıntı sebebiyle meydana gelir. Lokalize retinal ödem mikroanevrizmalardan veya dilate kapiller segmentlerden kaynaklanan fokal sızıntı

sebebiyle meydana gelir. Kronikleşmiş lokalize retinal ödem sağlıklı ve ödemli retinanın ayırım hattında sert eksüdaların birikmesine yol açar. Lipoprotein ve lipidle dolu makrofajlardan meydana gelen eksüdalar sızdıran mikrovasküler lezyonları çevreleyerek tipik biçimde sirsine patern oluştururlar. Bu lezyonların bazıları aylar yıllar sonra absorbe olurken bazıları damar dışına çıkararak eksüdaların genişlemesine ve kolesterol birikimine yol açar.

## **2.9. Diabetik Retinopatinin Tipleri**

### **2.9.1. Nonproliferatif Diabetik Retinopati (NPDR)**

Nonproliferatif Diabetik retinopati (NPDR), oftalmoskopik olarak mikroanevrizmalar, intraretinal hemoraji ve vazodilatasyon gibi vasküler lezyonların görülmesiyle değerlendirilir ve derecelendirilir. Retinal depresyon bulgusu biyomikroskopta ve kırmızıdan yoksun olarak çekilen fundus fotoğrafında görülebilir. İncelme retinal iskemiden ve/veya noniskemik nöroretinal dejenerasyondan (apoptozis) kaynaklanabilir. Bu bulgu parasantral skotomları açıklayabilir ve epiretinal membranlar ve makula ödemiyle karışabilir (26). FFA'da midperiferal retinada görülen vasküler sızıntı ve kapiller kapanma, DMÖ gelişimi eğilimini arttıracak şekilde, retinal kan akımının arka kutba doğru şant oluşturduğunun göstergesi olabilir (35). Kapiller tıkanıklık progresif NPDR'nin karakteristik elementi olabilir, fakat eritrosit, lökosit ve platelet gibi vasküler elemanların kapiller tıkanma sürecini başlatıp başlatmadığı kesin olarak bilinmemektedir. Histpatolojik çalışmalar DR'de glial hücrelerin damar duvarına doğru göç ederek lümeni tıkadığını ortaya koymaktadır (27). Bu olayın primer olarak glial hücre proliferasyonu sonrası mı yoksa intralüminal kapiller tıkaç sekonder mi geliştiği bilinmemektedir. Bazal membranın kalınlaşması karakteristik bir histopatolojik bulgu olmakla birlikte nedeni bilinmemektedir. Perisitlerin diyabetin etkilerine karşı fazlaca duyarlı olduğu ve endotel hücrelerinden daha hızlı kaybedildiği uzun zamandır bilinmektedir. Perisitlerin ölümünün apoptozis ile gerçekleştiği aşıkır olmasına rağmen (28),  $\beta$ -perisitlerin özellikle diyabete duyarlı olup olmadığı kesin değildir (26). "Cotton-wool spot"lar sinir tabakasının fokal infarktı olarak bilinmesine rağmen (29) bu lezyonlar FFA'da damar oklüzyonu görülmeyen alanlarda da görülebilmektedir ve sinir hasarı olmadan kaybolabilmektedir (30). Bundan dolayı bu lezyonlar özellikle kötü Diabetik regülasyona sahip hastalardaki zayıf aksonal transporttan kaynaklanabilirler (26) .



DR ile sonuçlanan metabolik yollar: Polyol yolun aktivasyonu, nonenzimatik glikolizasyon ve protein kinaz C'nin beta 2 izoformunun aktivasyonu (PKC- $\beta$ 2) olarak sayılabilir (31). Polyol yolu aracılığıyla artmış glukoz metabolizması, ilk olarak diyabet katarakt gelişimindeki neden olarak ileri sürülmüş (32), aynı zamanda periferik nöropati ve DR'ye sebep olduğu ileri sürülmüştür. Hipoteze göre artmış glukoz metabolizması, sorbitol birikimine, miyoinositolun azalmasına ve/veya sodyom-potasyum ATPase enzim aktivitesinin azalmasına, sonuç olarak da damarsal disfonksiyona neden olmaktadır. Aldoz redüktaz polyol yolundaki anahtar enzimdir. Fakat bu hipotezle bariyer yıkımı ve kapiller tıkanıklık gibi spesifik vasküler anomaliler tam olarak açıklanmamıştır (26). Başka bir teori ise ileri glikolizasyon son ürünlerinin birikiminden kaynaklanan vasküler hasardır. Nonenzimatik glikozilasyon görüşüne göre (33) şeker molekülleri reaktif moleküllere kovalent şekilde bağlanıp proteinlerin, nükleer asitlerin ve makrofaj gibi hücrelerin fonksiyonlarında değişikliğe neden olmaktadır. Bu reaksiyonlar 2-3 aylık Diabetik kontrolün göstergesi olan glikohemoglobin (hemoglobin A1C) testinin temelini oluşturur. Başka bir metabolik mekanizma ise sinyal transdüksiyon zincirindeki spesifik bir molekülü içermektedir. Protein kinaz C, sitoplazma proteinlerinin kalıntılarından serin veya treonine fosfat ekler (26). Diabetik farelerde (31) yapılan deneylerde VEGF ve "vascular permeability factor" (VPF)'e cevap olarak PKC- $\beta$ 2'nin aktive olduğu gözlemlenmiştir (34). Bu enzim aynı zamanda VEGF/VPF ve histaminin sinyal transdüksiyon zincirindeki diğer proteinlerinin de fosforilasyonunu sağlayarak, retinal kan akımında değişikliğe ve kan-retina bariyerinde yıkıma neden olmaktadır (35). PKC-  $\beta$ 2'nin oral ajanlarla inhibisyonu, deneysel Diabetiklerde retinal ve renal vasküler disfonksiyonda azalma sağladığı gösterilmiş (36) olup şu anda faz III klinik çalışma aşamasındadır. VEGF/VPF, primer olarak nonvasküler retina hücreleri olan gangliyon hücreleri, Müller hücreleri ve astrositler tarafından üretilir (37). Bu bulgular artmış damar geçirgenliğinin nöral retinadan gelen vazoaaktif ajanların mikrovasküler yapılara sekonder etkileri sonucu oluşmakta olduğunu ve DR'nin sadece primer vasküler hastalık olmadığını desteklemektedir (26).

### **2.9.2. Proliferatif Diabetik Retinopati (PDR)**

PDR, şiddetli NPDR'de görülen kapiller tıkanıklık ve retinadaki hipoksiyi kompanse etmek için ortaya çıktığı düşünülen optik diskin, retinanın ve/veya irisin

neovaskularizasyonudur. Yeni damarlar retina düzlemine dik şekilde vitreus korteksine doğru tipik olarak perfüzyon ve nonperfüzyon sınırındaki venüllerden oluşurlar. Normal retina damarları glial hücrelerle çevriliyken; NV damarları endoteller arası sıkı bağlantılarındaki yetersizlik sonucu FFA’da sızıntıya neden olan reaktif glial hücrelerle çevrilidirler. PDR, yara iyileşmesinde olduğu gibi önce anjiyogenez ile başlar. Sonra fibröz dokunun yer aldığı yaranın yeniden şekillenmesi ortaya çıkar ve sonuç olarak vasküler doku kollajen dokusu ile yer değiştirir. Tedavi edilmemiş PDR fibrozis ve NV üzerinde traksiyonla sonuçlanır. Kontraksiyon sonucunda preretinal hemoraji, intravitreal hemoraji, traksiyonel retinal dekolmanı gelişebilir. Panretinal FK, iyileşme sürecini modifiye ederek neovasküler proliferasyonu ve fibrotik elemanların gelişimini azaltır (26).

NV’yi indükleyen hücrel olaylar; retinal hipoksi, endotel hücre proliferasyonunu stimüle eden faktörler ve vitreus kontraksiyonu olarak sıralanabilir (38). Retinal NV’nin oluşumuna neden olan faktörler; büyüme (growth) hormonu, “insülinli growth factor 1”(IGF-1), “basic fibroblast growth factor” (bFGF) ve VEGF/VPF olarak sayılabilir. NV gelişen gözlerin vitreusunda VEGF/VPF düzeylerinde artış görülürken, panretinal FK sonrası bu faktörler azalır. Vitreusta kollajen çapraz bağlarının nonenzimatik glikolizasyon nedeniyle oluşması vitreus kontraksiyonunun mekanizmasını oluşturabilir (26).

## **2.10. Diabetik Makula Ödemi**

Diabetik makula ödemi, makulayı tutan sert eksuda ve retina kalınlaşmasıdır. Ödem, retina damarlarından veya retina pigment epitelindeki ( RPE) sızıntılardan kaynaklanır. DMÖ’nün fizyolojik nedeni artmış intravasküler hidrastatik basınç, sıvının damar duvarından geçmesine, arterlerin ve venüllerin boyutlarının artmasına neden olur (39). Bununla birlikte kan-retina bariyerindeki bütünlüğü de etkilemektedir. Deneysel oluşturulmuş diyabetlerde endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantıları içeren proteinlerde azalma olduğu izlenmiş olup bu da damar geçirgenliğine katkı sağlar (40). Makula ödemi olan hastalar çoğunlukla, insüline bağımlı olmayan erişkin başlangıçlı (Tip 2) diyabetes mellitusu olan hastalardır ve makula ödemi bu hastalarda görme kaybının başlıca nedenidir (41). İnsüline bağımlı juvenil başlangıçlı (Tip 1) diyabetes mellituslu hastalarda da makula ödemi görülebilir ve bu bazen eşlik eden periferik kapiller tıkanmanın bir belirtisidir. Bu hastalarda, makula değişiklikleri neovaskularizasyonun başlangıcından önce gelir.

Makula ödemi başlatan faktörler; diyabetin süresi, kötü diyabet kontrolü, arteriyel hipertansiyon, hiperlipidemi ve Diabetik nefropati olarak sayılabilir.

Histopatolojik olarak iki formda gelişir:

1) İç veya dış kan-retina bariyerinin yıkılması sonucu retina katlarında sıvı birikimi.

2) Yaygın iske mi sonucunda ortaya çıkan kapiller dilatasyon, permeabilite bozukluğu ve iske mi soncu ortaya çıkan maddelerin yol açtığı retinal ödem.

DMÖ dört grupta incelenir.

1) Fokal makula ödemi      2) Diffüz eksüdatif makula ödemi

3) İske mik makulopati      4) Miks tip makulopati

### **2.10.1. Fokal Makula Ödemi**

FMÖ'de sızıntı, net sınırlı fokal retina kalınlaşmaları şeklindedir ve bu alanlar sıklıkla halka şeklinde yerleşimli sert eksüdalarla çevrelenmiştir. Eksudalar perifoveal alanda bulunma eğilimindedirler. Sızıntı retinadaki mikroanevrizmalardan veya dilate retina kapiller alanlarından oluşur . Damar değişikliklerinin boyutu, bir iki mikroanevrizmanın eşlik ettiği ufak retina kalınlaşmalarından, yaygın hemoraji ve intraretinal sert eksüda oluşumuna kadar değişebilir. Kapiller sızıntısı, retinadaki derin veya yüzeysel kapiller ağ tabakalarından olabilir. Sızıntının yol açtığı intraretinal ödem sağlam kapillerlere doğru sıvı akımına sebep olur. Ekstraselüler boşluktaki sıvı nisbi olarak sağlamlığını sürdüren kapiller tarafından absorbe edildikçe protein ve lipidler gibi büyük moleküller birikir ve eksüda olarak izlenir (42) . Eksüdanın şekli sızıntının derecesi ve yerine, aynı zamanda sızıntının hareket ve emilim özelliklerine bağlıdır. Bazı alanlardaki 10 mikrondan küçük noktalar lipoproteinle dolu makrofajlardır. Bu gözlerde foveadaki sert eksüdalar halka şeklinde veya düzensiz yerleşimli, çizgisel dağılım gösterir. İntraretinal eksüda döngüsü yavaştır ve aylar, hatta yıllar sürebilir.

Fokal eksüdatif makula ödeminin olduğu birçok hastada sızıntı foveadan uzakta ve merkezi görme korunmuştur. Bu grupta, bazen görme keskinliğinde göllenme veya parasantral skotomlardan şikayet edilse de hastalar genelde semptomsuzdur. Merkezi görmenin bozulduğu hastalarda görme kaybının derecesi ödemin ve sert eksüda oluşumunun boyutuna bağlıdır.

Klinik uygulamalarda fokal bir ödemin şiddetini ve tedavi kriterlerini saptamak, 1987 yılında "The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group" (ETDRS) tarafından " Klinik Olarak Anlamlı Makula Ödemi (KAMO)" terimi tanımlanmıştır . Fokal tipteki makula ödeminin bu tanıma uygun olabilmesi için;

1. Fovea merkezinde veya 500 mikron çevresinde bir retina kalınlaşması,
2. Fovea merkezinde veya 500 mikron çevresinde, bitişiğindeki retinanın kalınlaşmasıyla birlikte olan sert eksüdalar (retina kalınlaşması kaybolduktan sonra devam eden sert eksüdalar bunun dışındadır)
3. Herhangi bir bölümü fovea merkezinden bir disk çapı uzaklıktaki bir alanda yerleşmiş, en az bir disk çapı büyüklükte retina kalınlaşması şeklinde olmasıdır (43).

#### **2.10.2. Diffüz Diabetik Makula Ödemi**

Makula merkezini, yani fovea avaskuler zonu da içine alan iki veya daha fazla disk çapı büyüklükteki retina kalınlaşmaları diffüz diabetik makula ödemi olarak adlandırılır.

Perifoveal bölgedeki kapiller yatakta tıkanma geriye kalan vasküler yapılarda diffüz dilatasyon ve permeabilite artışına neden olur ve iç kan-retina bariyeri diffüz olarak yıkılır. Bu tıkanma alanları ve diffüz sızıntı FFA ile belirlenebilir (44). Dış kan-retina bariyerini oluşturan yapılardan diffüz sızıntı meydana gelir, hem iç hem dış kan-retina bariyerindeki hasarla ortaya çıkan diffüz permeabilite bozukluğu gösterirler.

Kalınlaşmış arka hyaloidin sıvı akımı üzerindeki olumsuz etkisi ile hyaloid membranın makulaya uyguladığı gerek tanjansiyel gerek vertikal traksiyonun da diffüz MÖ üzerinde etkisi vardır (45). Aynı zamanda böbrek yetmezliği ve preeklampsi gibi sistemik nedenler, kardiyovasküler ve sistemik ödematöz hastalıklar, diffüz MÖ'nün oluşumunda, kaybolmasında ve nüksetmesinde etkilidir (46).

Bazı Diabetik hastalarda sızıntı yaygın olur. Bu hastalarda retina mikroanevrizmaları sayıca azdır ve sızıntı retina kapiller kaynaklıdır. Benzer olarak bu tip ödemde sert eksüda ve intraretinal hemorajiler hem sayıca çok daha azdır hem

de çok daha küçüktürler. Kan-retina bariyerindeki seçici diffüzyon dolaşımdaki büyük moleküllerin geçişine izin vermemesinden dolayı sert eksüdaların bu ödem tipinde nadir ortaya çıktığı düşünülmektedir. Hastalar sıklıkla yakın zamanda gelişmiş ani görme kaybı şikâyetiyle doktora başvururlar. Açıklaması güç olsa da bu özellikle retina kapillerlerinin ani dekompanasyonu sonucu olabilir. Diffüz makula ödemi olan hastalar hemen hemen her zaman erişkin başlangıçlı diyabeti ve eşlik eden arteriyel hipertansiyonu olan hastalardır. Diffüz makula ödemi olan hastalarda, ödemin boyutu değişkendir. Arka kutbun çoğunu etkileyebilirken, makulanın çok daha küçük bir kısmını da tutabilir. Çoğu vakada kistoid makula ödemi başlıca özelliktir ve az miktardaki hemorajiyle birliktedir. Bazen kistoid boşluklara hemoraji olabilir. Sert eksüda normal ve anormal retina kapillerlerinin kesişme alanlarında görülebilse de karakteristik değildir. Diffüz makula ödemi, sızıntının yerine ve derecesine göre merkezi diffüz ve jeneralize diffüz olmak üzere ikiye ayrılır. Bu sınıflandırmanın nedeni uygun tedavi için gerekli mantığı sağlamaktır.

(1) Merkezi diffüz Diabetik makula ödemi: Bu tip ödem, foveal arkada hemen bitişikte bulunan kapillerlerden sızıntıyla karakterizedir. Ödemin derecesi değişkendir, ancak foveaya sınırlı kalır. Kistoid ödem sıklıkla görülür. Floresein anjiyografide tipik olarak foveayı çevreleyen dilate kapillerlerden sızıntı izlenir. Fluoresein kistoid makula ödeminin petaloid şekli tarzında birikebilir (47).

(2) Jeneralize diffüz Diabetik makula ödemi: Bu tip ödem bütün arka kutup boyunca, foveanın çok daha ötesine uzanan yaygın retina kalınlaşmasıyla karakterizedir. Bu tip ödem iki taraflı olma eğilimindedir. Bu hastalarda görme keskinliği 3-4/10'den kötüdür. Yarı opak sıvı görünürlüğü daha fazla azalttığından, retinal mikroanevrizmalar, intraretinal hemorajiler ve sert eksüdalar bu grupta çok daha az sıklıkta görülür. Floresein anjiyografi klinik olarak görünenden daha fazla mikroanevrizma ortaya çıkarabilir. Fakat yine de baskın özellik kapiller dilatasyon ve bunu izleyen yoğun sızıntıdır. Bazen, FFA'nın erken (46) safhalarında RPE seviyesinde hiperflorasans tesbit edilebilir. Bu bulgu, ödemin en azından bir kısmının koroid kaynaklı olabileceğini düşündürmektedir (48). Bu ödem tipindeki sızıntı, merkezi retinal venin tıkanması, retinal telenjektazi sonrası gelişen makula ödemi ve afakik kistoid makula ödemi gibi makulopatilerle benzer özellikler taşır. Bu nedenle bu tip ödemde, tedaviye başlamadan önce bu gibi ikincil makula ödemi sebepleri elenmelidir. Diffüz ödem ayrıca, panretinal fotokoagülasyon sonrası da olabilir.

İskemik Diabetik makulopatide parafoveal kapillerin kapanması gangliyon hücre ve sinir lifi tabakasında şişmeye, dolayısıyla diffüz ödemden klinik olarak ayırt edilemeyecek bir tabloya yol açabilir. Bütün bu nedenlerden ötürü, jeneralize diffüz makula ödemi teşhisi, tam bir anamnez ve muayene sonrası ve bütün olgularda floresein anjiografi yapılarak konulmalıdır. Erken faz anjiogramda, retina kapiller yatağın görünürlüğü artmıştır. Tıkalı kapillerlerin yanı sıra, bu alanlara komşu dilate kapillerler de belirginleşmiş olarak görülür.

### **2.10.3. İskemik Diabetik Makulopati**

Bu hastalarda belirgin klinik bulgu makular kapiller nonperfüzyondur. Çoğunlukla insüline bağımlı olmayan hastalarda olur. Kalan kapillerlerin yeterliliğine bağlı olarak eşlik eden bir ödem olabilir. Eğer foveada hiçbir sağlam kapiller yatak yoksa ve dış kan retina bariyeri sağlamsa, fovea kuru olabilir. Dikkatli bir muayenede, fovea etrafında radyal yerleşimli küçük beyaz damarlar ve sıklıkla derin leke hemorajiler görülebilir. Temporal arkadlar arasındaki yumuşak eksüdalar iskemi gösterir, ancak foveaya kadar uzanmayabilir. Aynı şekilde DNV veya RNV bulunması, yaygın periferik iskemi alanlarının foveayı da tutabileceğini akla getirmelidir. İskemik Diabetik makulopati, merkezi ve periferik olmak üzere ikiye ayrılabilir.

(1) Merkezi iskemik Diabetik makulopati: Bu tipte iskemi foveada başlar ve giderek retinanın daha fazla kısmını tutmak üzere santrifüjal olarak ilerler. Hastalarda genelde çok şiddetli olmamakla birlikte erken görme kaybı mevcuttur. Kapiller kapanmanın periferik sınırında sıklıkla mikroanevrizmalar izlenir (49)

(2). Periferik iskemik Diabetik makulopati: Bu tipte periferik kapiller nonperfüzyon arka kutba kadar uzanır. Foveanın temporalindeki alan sıklıkla tutulmuştur ve iskemi juxtafoveanın etrafında çok daha düzensizdir. Görme keskinliği kötü olmaya eğilimlidir ve NVD veya NVE riski yüksektir.

### **2.10.4. Miks Tip Diabetik Makulopati**

Çoğu hasta bir tip makulopatiden ziyade birden fazlasının özelliklerini taşır. Genellikle değişik derecede sert eksüda, retina kalınlaşması, mikroanevrizmalar, derin ve yüzeysel hemorajiler mevcuttur. Yumuşak eksüdalar bulunabilir. Görme keskinliği genellikle düşüktür. Floresein anjiografide multifokal sızıntı, kapiller nonperfüzyon alanları asında dağılmış diffüz sızıntı alanları görülebilir. Tedaviden

önceki kesin değerlendirme için floresein anjiyografi gerekir. Erken fazlar çok önemlidir. Çünkü geç fazlarda boya geçişinde sızıntılar mikrovasküler detayların izlenmesini engeller. Fovea kapiller arkadının genişlemesi veya yoğun kistoid makula ödeminin sonucu olarak laser tedavisinin değeri azalmıştır. Eğer foveada sert eksüda plağı veya pigmentli bir skar varsa laser tedavisinin etkinliği çok daha azalmıştır. Bununla birlikte bazı hastalar sızıntı alanlarının fokal tedavisinden, makula ödeminin bir miktar azaltabileceğinden, fayda görebilir. Ayrıca bu tipte eşlik eden periferik kapiller nonperfüzyon olabileceği akılda tutulmalı ve panretinal tedavi gerektirecek neovaskülarizasyon ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır. Retina pigment epiteli, retina ekstraselüler boşluğundaki büyük molekülleri ve elektroliti aktif olarak retina dışına pompalar. İç veya dış kan-retinal bariyerinin bozulması durumunda, plazmadaki proteinlerin ve diğer moleküllerin retina ekstraselüler boşluğa geçişi artar ve bu ekstraselüler boşluğu genişletir. Makulanın özel anatomik yapısı hem gevşek lif çatısına hem de parafoveal bölgedeki retina katlarının kalınlığına bağlı olarak dış pleksiform ve iç nükleer katlarda sıvı birikmesini kolaylaştırmaktadır. Makulanın damarlanması da zayıf olduğundan biriken sıvının rezorpsiyonu da zor olmaktadır. İlk histopatolojik çalışmalarda eozinofilik yapıda bir sıvının iç nükleer ve dış pleksiform katlarda toplandığı ve bunların ışık mikroskopuyla izlenebilen, foveaya yerleşmiş veya onu çevreleyen kistler oluşturduğu gösterilmiştir (50).

Scheie Göz enstitüsündeki çalışmalar ise Müller hücrelerindeki intraselüler değişiklikler üzerinde durmaktadır (51). En son çalışmalarda ise özellikle Diabetik makula ödeminin başlangıçta intraselüler veya ekstraselüler retina sıvı artışına bağlı olabileceği, intraselüler sıvı artışının sitotoksik bir ödem, ekstraselüler sıvı artışının ise kan-retina bariyerindeki değişikliklere bağlı vazojenik bir ödem olduğuna üzerinde durulmaktadır (52). Retina kalınlık analizörü ve retina sızıntı analizörüyle yapılan çalışmalar, Diabetik retina hastalığının başlangıç safhalarında her iki tip ödem mekanizmasının Diabetik makula ödeminde rol oynadığını göstermiştir (53).

### **2.11. DMÖ'nün Değerlendirilmesi**

DMÖ tanısının konması ve tedavi protokolünün belirlenmesi için stereoskopik fundus muayenesi ve fundus fotoğrafları kullanılır. Ancak FFA ile yapılan değerlendirmelerin daha sağlıklı olduğuna bildirilmiştir (54). Diabetik

makulopatinin erken tanısı ve uygun tedavisi kalıcı görme kaybının önlenmesi açısından çok önemlidir.

Bu aşamada ilk yöntem iyi bir fundus muayenesidir. Biyomikroskopide kontakt veya nonkontakt lensler ile retina kalınlaşması, sert eksüdaların takibi ve iskemik alanların bulunması yapılabilir. FFA ise Diabetik makulopatinin sınıflanması ve sızıntı kaynaklarının kesin şekilde tanımlanmasını sağlar.

OCT Diabetik makulopatinin tanımlanması ve tedavisinin planlanması ile takibinde çok yararlı yeni bir görüntüleme yöntemidir. Retina yapılarından yansıyan ışığı yakalayarak ışık mikroskobundaki histolojik kesitler ile karşılaştırılabilen retinanın yatay kesitlerini oluşturur. Klinik çalışmalarda retina kalınlığı ile görme keskinliği arasında orta derece bir korelasyon olduğu gösterilmiştir.

DMÖ'deki OCT bulguları preretinal (vitreomakular traksiyonlar ve epiretinal membranlar), intraretinal (kistoid makula ödemi, kistoid dejenerasyon, sert eksüdalar) ve subretinal (seröz makula dekolmanı, subretinal fibrozis ve sert eksüdalar) olarak 3 ayrı bölümde incelenebilir.

DMÖ ile vitreomakular traksiyon veya epiretinal membranın birlikte oluşu, OCT'de gösterildiği takdirde tedavi yöntemi cerrahidir. Bir başka önemli nokta ise kistoid MÖ ile kistoid dejenerasyon arasındaki farkın görüntülenebilmesidir. Kistoid MÖ uzun sürdüğünden. boşluklar arasındaki septalar parçalanmakta ve boşluklar birbiriyle birleşerek kistoid dejenerasyonu oluşturmaktadır. Böyle olgularda intravitreal steroid ile makulanın yatışması sağlansa bile görme artışı muhtemelen buna eşlik etmeyecektir. OCT ayrıca sert eksüdaların retina katlarındaki yeri ve gerilemesinin takibi açısından da önemli bilgiler vermektedir. Seröz makula dekolmanı da kistoid makula ödemi gibi intravitreal steroid tedavisinin başarısına işaret eden bir bulgudur, tedavi ile kistoid boşluklar kaybolup makula dekolmanı yatıştığında görme çok artmaktadır. Bazı olgularda görülen subretinal fibrozis ise kötü prognoza işaret etmektedir. Tedavi ile intraretinal sıvı ve kistoid makula ödemi gerilese bile böyle olgularda genellikle görme artışı olmamaktadır (55).

OCT klinik kullanıma girmesi ve giderek aşmasıyla makula ödeminin kantitatif değerlendirilmesi de mümkün olmaktadır. Bu teknik yüksek rezolüsyonlu kesit imajlarını elde etmeye yarayan invazif olmayan bir yöntemdir. Makula ödeminin tanı ve takibinde fundus floresein anjiografinin yeri az olmakla birlikte



bize daha çok kalitatif bilgi sağlamaktadır. OCT ise görme keskinliği ile yakın ilişki gösteren bir parametre olan makula kalınlaşmasını duyarlı ve kantitatif olarak ortaya koyabilmekte, gerekse makula. takibinde gerekse uygulanan tedavinin değerlendirilmesinde değerli bir teknik olarak kabul edilmektedir (53).

Otani ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmayla diabetik makula ödeminin OCT paternleri ortaya konmuştur (56). Diabetik makula ödemi olan 42 hastanın 59 gözü ile 10 normal göze OCT uygulanmış ve Diabetik ödeminde 3 değişiklik paterni tanımlanmıştır.

Bunlar; 1. Sünger benzeri retina şişliği. 2. Kistoid makula ödemi. 3. Seröz retina dekolmanı. Kistoid makula ödemi gözlenmeyen gözlerde, merkezi fovea seviyesindeki retina kalınlığı ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır.

## **2.12. Diabetik Makula Ödeminin Tedavisi**

DMÖ tedavilerinin etkinliğini artırmak için bazı tedbirlerin alınmasının yararlı olduğu bilinmektedir. Tedavi öncesinde kan şekeri regüle edilmeli, HbA1c seviyesi normale düşürülmelidir (57). Yoğun sert eksüdalarla gelişen eksüdatif makulopatilerde kan lipid derecesini düşürmek progresyonu yavaşlatacağı gibi, bu tedavinin koagülasyon ile kombinasyonu daha iyi sonuçlar vermektedir (58). Diffüz DMÖ'lü olgularda gerekli sistemik kontroller sağlanmadan yapılacak FK tedavisi yeterli gelmeyebilir (59).

### **2.12.1. Fotokoagülasyon Tedavi**

DMÖ tanısı konduğunda FK tedavisine başlanmalıdır. Makula merkezinin tehdit edilmediği DMÖ'de fotokoagülasyonun kontrol grubuna üstünlüğü gösterilememiştir. Bu olgularda yakın takip gerekir (60).

DMÖ'de, makula merkezinin tehdit altında olduğu olgularda ve diffüz MÖ'de FK endikasyonu vardır.

ETDRS kurallarına göre aşağıda sıralanan lezyonların tedavi edilebilirlik kriterleri vardır:

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

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

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

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

b) Kalınlaşma FAZ merkezinden 300-500 mikro mesafede olunca FK perifoveal kapiller halkayı tahrip etme riski taşır. Bu nedenle, görme keskinliği 0.5'in altındaysa FK uygulanır. Tedavi kalan görmeyi tahrip etmeyecekse FK uygulanır. Aksi halde takip edilir. Takip esnasında, eğer görme daha azalır ya da, ödemde artış görülürse FK kararı verilir.

4. IRMA'lardan diffüz sızıntı alanlar gelişirse,

5. Makulada FAZ dışında kapiller kaybı gösteren alanlar gelişirse, FK kararı verilir. FK kararı verilen olgulara fokal (direkt), grid veya kombine (fokal+grid) tedavi protokollerinden biri uygulanır (55). Eğer gerekirse scatter FK, grid FK ile kombine edilebilir. Eğer yüksek risk karakteri göstermeyen DR ve DMÖ ile birlikte ise grid veya fokal tedavi ile başlamalı, 6 hafta sonra periferik FK yapılmalıdır. Eğer yüksek risk karakterli DR varsa makulaya FK uygulanmalı, aynı seansta nazal kadrandan başlayarak periferik tedaviye geçilmelidir. Çünkü periferik tedaviler makulopatiyi şiddetlendirir. İskemiden kaynaklanan makulopatilerin tedavisinde ciddi güçlükler görülür. FFA'da geniş kapiller kayıplarının bulunuşu iskemiye işaret eder. İskemiden kaynaklanan bir ödem varsa, görme kaybının ne oranda ödemden ne oranda iskemiden kaynaklandığı bilinemez. FAZ çapı 1000 mikronu bulmadıkça bu bölgedeki iskemi görmeyi ileri derecede bozamaz. Bu gibi olgularda FK uygulanıp uygulanmaması geniş tartışmalara yol açmıştır. Neticede FK'nın yararlı olacağına karar verilmiştir. Ancak görme prognozunun iyi olmadığı konusunda hastalar uyarılmalıdır (61)

### **2.12.2. Cerrahi Tedavi**

Eksüdatif makulopati ile seyreden olgularda, en ideal tedavi protokollerinden sonra dahi sert eksüdaların kaybolmadığı görülmüştür . Makula FK tedavisinden

ortalama 6 hafta sonra makulada sıvı rezorbe olurken, sert eksüda miktarında artış görülebilmektedir (61).

Refrakter olgularda eksüdatif makulopati tedavisinde üç ayrı cerrahi müdahale modelinden bahsedilmiştir .

1. Makuladaki sert eksüdaların cerrahi eksizyonu denenmiş (62) fakat destekleyici yayınlar ortaya çıkmamıştır.

2. Kalınlaşmış posterior hyaloid membranın gerek sıvı akışını engellemedeki rolü, gerek makulaya uyguladığı traksiyon, gerek FK başarısını engellediği düşüncesi ile vitrektomi ve posterior hyaloid soyulması ameliyatları uygulanmıştır. Bu operasyonlar sonucunda görmede artış olmasa bile sert eksüdaların kaybolduğunu söyleyenlerin yanı sıra (63) görmenin arttığını bildiren araştırmacılar da vardır (64). Hyaloid membranda astrosit birikiminin engellenmesinin de ameliyatın başarısında bir faktör olduğu ileri sürülmüştür (65). Bazı araştırmacılar, bu operasyonun kistoid MÖ'de dahi etkili olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca DMÖ tedavisinde sadece vitreo-retinal separasyonun sağlanmasının DMÖ'nün spontan rezorpsiyonunu sağlayacağı bildirilmiştir (66).

3. Son cerrahi müdahale modeli hyaloid membran ile birlikte internal limitan membranın da soyulmasıdır. Bu araştırma 12 gözde gerçekleştirilmiştir. 16 aylık takiplerde MÖ'de artış ve epiretinal membran izlenmemiştir. Traksiyon güçlerinin serbestleştirilmesi ve fibröz astrositlerin proliferasyonunun engellenmesinin bu başarıyı sağladığı ileri sürülmüştür (67).

### **2.12.3. Medikal Tedavi**

DMÖ tedavisi üzerindeki çalışmalar nonenzimatik glikozilasyon, büyüme faktörleri, protein kinaz C inhibitorleri üzerine yönelmiştir. Günümüzde ise intravitreal steroid uygulamaları ve steroid içeren implantlar kullanılmaktadır. Çünkü intravitreal steroid enjeksiyonu ile steroidlerin sistemik yan etkileri azaltılır, göz içi konsantrasyonu artar ve enflamasyonu baskılama, damarlarda ekstrasvazasyonu engelleme özelliğinden yararlanır.

#### **2.12.3.1. İntravitreal steroidler**

a. Triamsinolon Asetonid

Kortikosteroidler sızdıran vasküler yapılardan ekstravazasyonun engellenmesi ve inflamasyonun baskılanması amacıyla kullanılmıştır. Kortikosteroidlerin antiproliferatif, antiödematöz, antienflamatuar ve anjiyostatik etkileri hayvan deneylerinde ispatlanmış (68), oküler inflamasyon ve NV'de kullanılmaya başlanmıştır. Yüksek doz KS'nin sistemik yan etkilerinden korunmak için hayvan ve insanlarda intravitreal uygulamalar yapılmıştır (69). Fakat suda çözünen kortizonun 24 saat içinde intraoküler dokulardan elimine olduğu görülmüştür. Bunun sonucunda Machemer ve ark.ları göz içinde aylarca kalabilen kristalin kortizon kullanımını önermişlerdir (70) .

Ödematöz ve neovasküler hastalıklarda kullanılabilir seçeneğinin önüne sürülen klinik çalışmalarda kristalin triamsinolon asetonid (TA); DMÖ'de (71), kalıcı psödofakik kistoid MÖ'de (72), üveitik kistoid MÖ'de (73), santral retinal ven oklüzyonu sonrası gelişen kistoid MÖ'de (74), eksüdatif yaşa bağlı makula dejeneresansında (75) kullanılmıştır. Yapılan birçok çalışmada İVTA'nın prezervan madde içermeyen preparatları tavşanlara uygulanmış ve belirgin bir toksisiteye rastlanmamıştır (76). Silikon yağı içeren tavşan gözlerinde biriken 1-4 mg TA'nın bile toksik olmadığı elektrofizyolojik ve histopatolojik bulgularla ispatlanmıştır (77). İnsanlardaki erken sonuçlar, iyatrojenik intraoküler enjeksiyonların uzun dönem takipleri sonucunda ortaya çıkmıştır (78). Modarres ve arkadaşları, 40 mg TA içeren 1/3'lük ampülün iyatrojenik subretinal enjeksiyonu sonrasında gelişen belirgin RPE atrofisini tariflemişlerse de, hastanın en son görme keskinliğini 20/40 olarak bildirmişlerdir (79).

**Intravitreal Triamsinolon Asetonidin Uygulaması:** Genellikle steril oda şartlarında topikal anestezi altında uygulanacak göz lokal saha ve glob batikonla temizlendikten sonra, TA insülin enjektörüne çekilerek, 27 gauge iğneyle, limbusa 3-4 mm uzaklıktan, temporal veya inferotemporal kadrandan vitreus kavitesine enjekte edilir. Bazı cerrahlar her enjeksiyon sonrası, bazıları ise gerektiğinde parasentez yaparlar. Postoperatif antibiyotik damla ve pomad verilir.

**İVTA' nın Komplikasyonları:**

1.Göz İçi Basınç(GİB) artışı: GİB artışı, İVTA enjeksiyonu sonrası görülen en sık komplikasyondur (80,81). Yapılan geniş serilerde GİB artışı %25-%41

arasında verilmiş ve topikal medikasyonla kontrol altına alınmıştır (82). Artmış GİB'dan dolayı bir hastada trabekülektomi uygulanmıştır (83).

2- Katarakt: Yapılan bir randomize çalışmada istatistiksel olarak kontrol grubundan daha yüksek oranda bildirilmese de katarakt gelişimi ikinci sıklıkta gelişen komplikasyondur (84).

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

4-Steril endoftalmi: Vitritis ve hipopiyonla seyreden, kültür negatif inflamatuvar olaydır. Sadece izlemek yeterlidir. Bu durumu gerçek endoftalmiden ayırmak güçtür. Oranı yalaşık %0.87 dir (85).

5-Endoftalmi: İVTA sonrası kültür pozitif endoftalmi insidansı, %0,87'dir (86). Görme keskinliği sonuçları yüz güldürücü değildir. Sekiz hastanın 3'ünde ışık hissi negatif olmuştur (86).

#### b) İntravitreal Fluosinolon Asetonid

Fluosinolon asetonid implantı rezervuar niteliğindedir. Yavaş salınımlıdır. Etkinliği 1000 güne kadar sürmektedir. 197 DMÖ olan hastada multisentrik çalışma yapılmıştır. Olgular 2:1 oranında tedavi ve kontrol gruplarıolarak ayrılmıştır.Tedavi gurubuna 0,5 mg'lık implant yerleştirilmiştir.12-ayında ,hasta gurubunda % 68.7 ,kontrol gurubunda ise %27.5 oranında makuler kalınlaşmada azalma saptanmıştır. Buna karşın ilaç gurubunda % 4.3 katarakt, % 8.7 glokom saptanmıştır (87).

#### c) İntravitreal "Biodegradable" Deksametazon Uygulaması

"Biyodegradbl" deksametazon (Posurdex-Oculex DOS) 700mikrogram olarak uygulanmaktadır. Laser uygulanmasına rağmen MÖ sebat eden 165 hastaya 700 veya 350mikragramlık biodegradbl deksametazon intravitreal olarak tatbik edilmiştir. Uygulamada ilacın en az 3 ay MÖnin yol ispatlanmıştır (88).

### **2.12.3.2. VEGF İnhibitörleri**

#### **ANTI VEGF İLAÇLAR**

Oftalmik hastalıklar için en az 3 VEGF inhibitörü ileri klinik geliştirme aşamasında bulunmaktadır: Lucentis (Ranibizumab, rhuFab V2; Genentech Inc) ve Macugen (Pegaptanib sodium, Eyetech Pharmaceuticals) ve Avastin (bevacizumab).

#### **1- LUCENTİS(RANİBİZUMAB):**

Yüksek affiniteli bir antikor fragmanıdır. AMD için bir antikor fragmanı tercih edilmektedir çünkü bu ilaç intravitreal olarak uygulanabilmektedir. Bu şekilde verildiğinde ilacın internal limitan membranı geçerek subretinal boşluğa ulaşabilmesi için 50 – 70 kDa'dan daha küçük olması gerekmektedir. Genentech'in ürettiği ürün, rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiş olan humanize edilmiş bir fare antikorudur. Lucentis bütün VEGF isoformlarını inhibe etmektedir ve AMD denemelerinde 4 haftada bir vitröz içine enjekte edilmiştir.

#### **2- MACUGEN (PEGAPTANİB SODYUM)**

VEGF165 isoformunu spesifik bir şekilde bloke eden bir aptamerdir. Aptamer'ler, spesifik bir şekilde kıvrılmış olan ve ekstrasellüler hedeflere çok yüksek bir affinite ile bağlanan birer antikor şeklinde hareket eden kimyasal olarak sentezlenmiş oligonukleotidlerdir. Eyetech firmasının ürettiği bu aptamer 28 baz uzunluğundadır ve vitröz içindeki yarı ömrünü arttıracak 2 tane polietilen glikol grubuna sahiptir. Bu aptamer VEGF165 isoformuna çok yüksek bir affinite ve spesifite ile bağlanır ve böylece söz konusu isoformun reseptörlerine bağlanmasını önler. AMD denemelerinde Macugen 6 haftada bir vitröz içine enjekte edilmiştir.

#### **3- BEVACİZUMAB (AVASTİN)**

Farelerdeki asıl Bevacizumab antikoru olan muMAbA.4.6.1 ilk olarak, abdomyosarkom neovaskularizasyonunu tamamen suprese ettiği fare modellerinde değerlendirilmiş. Bu modellerde vasküler permeability, damar çapını ve turtositesini azaltmıştır. muMAbA.4.6.1  $\geq 2.5$  mg/kg dozlarda tümör büyümesini suprese edebilmekteydi. Bunun ardından, humanize (insanlaştırılmış) antikor olan Bevacizumab'ın antitümöral etkileri olduğu ve in vitro koşullarda endotel

hücrelerinin VEGF ile indüklenen büyümesini farelerdeki asıl antikora benzer bir şekilde inhibe ettiği saptanmıştır.

Hayvan xenograft modellerinde Bevacizumab'ın tümör vaskulatürü üzerinde şiddetli etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Kolon Tümör damar dansitesi belirgin bir şekilde azalıp intersiyel basınç %75 oranında azalırken , atimik sıçanlarda meme tümöründe vaskuler permeabilite azalmaktadır. Bevacizumab in vitro koşullarda, kemoterapiyle yada radyoterapiyle yapılan kombinasyonda sinerji göstermektedir. Bevacizumab, endotel hücrelerinin docetaxel tedavisine karşı VEGF ile indüklenen korunmalarını yenmekte ve in vivo koşullarda hayvanların cisplatin (Platinol), topotecan (Hycamtin), capecitabine (Xeloda) veya radyasyon eklenmesi durumunda ortaya çıkan endotel hücre korunmasını ortadan kaldırmaktadır.

Bevacizumab'ın güvenliği ve farmakokinetik özellikleri genç erişkin cynomolgus maymunlarında değerlendirilmiştir. 50 mg/kg'a varan dozlarda haftada 2 kez uygulanan Bevacizumab tedavisinin ardından görülen yan etkiler sadece epifizyal displazi ve over ve uterusda ağırlık azalması olmuştur. Bu etkilerin her ikisi de tedavinin kesilmesiyle geriye dönmüştür. Bevacizumab'ın farmakokinetik özellikleri 1 – 2 haftalık terminal bir yarılanma ömrü, 5 ml/gün/kg'lık bir klerens değeri ve %100'lük bir biyoyararlanımla ön görülebilir niteliktedir. Bu prelinik çalışmalardan sağlanan cesaret verici veriler; metastatik CRC tedavisi için kemoterapiyle kombinasyon halinde Bevacizumab uygulanmasının onaylanmasına yol açan sebepler bu antikorum diğer solid tümörlerde ve hematolojik malignitelerde ve neovaskularizasyon ile yıkıcı etkiler oluşturan hastalıklarda gösterdiği anlamlı ve olumlu sonuçlardır.

### **PDR DE KULLANIMI**

Prelinik çalışmalarında, VEGF'ye karşı geliştirilmiş antikorumların uygulanmasıyla, deneysel olarak indüklenmiş olan rubeosisin kaybolduğu bildirilmektedir. Pegaptanib'in (Macugen, Eyetech Pharmaceuticals Inc, New York) de ufak retinal neovaskularizasyon alanlarının regresyonuna neden olduğu bildirilmiştir. Bevacizumab ile görülen çok hızlı, dramatik yanıt, bu antikorum VEGF'nin tüm izoformlarına karşı olan aktivitesiyle ilişkili olabilirken pegaptanib sadece VEGF165'i inaktive etmektedir. Bevacizumab'ın modifiye edilmiş bağlanma yerinden ibaret olan Ranibizumab (Lucentis, Genentech Inc, South San Fransisco,

CA) daha küçük boyutta olması nedeniyle daha iyi bir retinal penetrasyon amacıyla geliştirilmiştir. Ancak, proliferatif diabetik retinopatide neovaskularizasyonun preretinal lokalizasyonda olduğu düşünüldüğünde daha iyi bir retinal penetrasyon çok da faydalı olmayabilir. Aslında, daha büyük boyuttaki Bevacizumab daha avantajlı olabilir çünkü Bevacizumab gözde, Ranibizumab'dan daha uzun bir ön görülen yarı-ömre sahip bulunmaktadır.

İntravitreal Bevacizumab'un proliferatif diabetik retinopatiye sekonder neovaskularizasyonun regresyonuna neden olabileceği çalışmalarda gösterilmiştir. Bu regresyonun ne kadar süre persistan kalacağı (devam edeceği) bilinmemektedir ancak geçici bir etki bile çeşitli klinik durumlarda faydalıdır. Örneğin PRP'ye engel olan media opasitelerinin varlığında uygulanan avastin hemoraji ve vaskuler yapıların çekilmesini artırarak faydalı olabilmektedir.

İntravitreal Bevacizumab için yayınlanmış uzun-dönemli güvenlik raporlarının mevcut olmamasına rağmen bugüne dek yayınlanan kısa süreli çalışmalarda bu ilaç iyi tolere ediliyor gibi görünmektedir.

İntravitreal Bevacizumab'ın proliferatif diabetik retinopati tedavisindeki rolünü muhtemelen, bu ilacın uzun dönemdeki güvenliği ve etki süresi belirleyecektir. Bevacizumab yine de, etkisi geçici bile olsa, hızlı ve dramatik biyolojik etkisi nedeniyle en azından PRP'ye adjuvan (yardımcı) bir role sahip olabilir. PDR tedavisinde İntravitreal Bevacizumab'ın güvenliği ve etkinliği ile ilgili olarak daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

### **2.12.3.3. 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 (89). Konvansiyonel tedavide HbA1c ortalama %9.1 iken, bu oran yoğun tedavide % 7.2'dir. Her % 10'luk HbA1C düşüşü retinopatinin ilerleme riskini %35-40 azaltır. Amerikan Diyabet Cemiyeti, HbA1c'nin % 7'nin altında, açlık kan glukoz düzeyinin de 110 mg/dl'nin altında olmasını önermektedir (90).



## b) Kan Basıncı Kontrolü

DR'nin progresyonunda ve DMÖ insidansında yükselmenin, yüksek diastolik basınçla ilgili olduğu bilinmektedir (91). Önerilen, kan basıncı düzeyi 130/85 mmHg'nin altıdır.

Avrupa'da 354 hastada multisentrik olarak insüline bağlı diabetik olgularda Lisinopril (ACE inhibitörü) kullanımı ile retinopati ilerlemesi arasındaki ilişki araştırılmıştır (EURODIAB) (92). Hastalar hipertansif olmayıp, %85'i normoalbuminemik, % 15'i ise mikroalbuminemiktir. 24 aylık takip sonrası, retinopati progresyonunda %73 oranında risk azalması, proliferatif evreye geçişte %82 oranında risk azalması saptanmıştır. ACE inhibitörlerinin sadece hipertansiyonu kontrol altına alarak mı retinopati üzerinde olumlu etki ettiği, yoksa direkt etkilerinin de olup olmadığı halen belirsizdir (89).

## c) Dislipidemik Kontrol

Özellikle, kötü glisemik kontrolü olan hastalarda total kolesterol, LDL ve trigliserid düzeyleri genellikle artmış, HDL düzeyleri ise düşmüştür. ETDRS çalışmasında (93) total kolesterol seviyesi 240 mg/dl'nin üzerinde olan hastalarda, sert eksüda görülme olasılığı 200 mg/dl 'nin altında total kolesterol düzeyi olan hastalara göre 2 kat daha fazladır .

## 2.13. Diabetik Makula Ödeminde Laser Tedavisi

### 2.13.1. Fokal Makula Ödemi Tedavisi

Sızdıran mikroanevrizmalann direkt tedavisi: Amaç sızıntıyı durdurmak ve sert eksüda ve sıvının absorpsiyonuna imkan tanımaktır. Eğer sert eksüda veya retinal kalınlaşma foveaya 500 mikron kadar yaklaşmışsa, görme kaybı yapsın veya yapmasın tedavi edilmelidir (94). Tedavi, sızdıran mikrovasküler lezyonlara uygulanmalı ve hastanın floresein anjiyografisi bulunmalıdır.

Ayarlanabilir dye laser düşük güçlerde yeterli yanık oluşturabilir. Argon yeşili ve doubled frekanslı Nd- YAG laser (532nm) ve 577nm sarı dye laser, mikroanevrizmanın ideal beyazlaşması için tercih edilecek laserlerdir (95). Bu tip ödemde fotokoagulasyon için iki birbirini tamamlayıcı teknik mevcuttur: Biri damar lezyonunun direkt beyazlaştırılması, diğeri ise alttaki RPE'nin tedavisidir. Mikroanevrizmanın direkt tedavisi için 50-100 mikronluk küçük spot çapı kullanılır.

Mikroanevrizmada görülebilir değişiklik yapacak reaksiyon yoğunluğu yeterlidir. Mikroanevrizma ya koyulaşır ya da beyazlaşır. Mikroanevrizmanın altındaki RPE'nin diod laser ile tek bir yanıkla tedavisi de mikroanevrizmanın ilerlemesine ve haftalar içinde sızıntının durmasına yol açar. Bu teknik sensoryal retinaya daha az zarar verir. Kesin olarak etki mekanizması bilinmemekle birlikte, RPE'den bırakılan vazoinhibitör faktörlerin mikroanevrizmanın kapanmasına yol açtığı ileri sürülmektedir.

### **2.13.2. Diffüz Makula Ödemi Tedavisi**

Grid ve modifiye grid laser yönteminin, diffüz tip makula ödeminin kontrolünde etkili olduğu gösterilmiştir (96). Laser, 100-200 mikronluk spotlarla, arka kutuptaki ödemli alan üzerine uygulanır. Makula merkezine 300 mikrondan daha fazla yaklaşılmaz. RPE seviyesinde hafif bir yanık oluşturacak kadar kısa süreli ve düşük şiddette yanıklar tavsiye edilir. Güç, ödemli sıvının miktarına ve opaklığına, kullanılan laser dalga boyuna ve sıvının saçılma yapma derecesine göre ayarlanır. Grid tedavinin kesin konfigurasyonu sızıntı alanının şekline bağlıdır. Diffüz jeneralize makula ödemi olan hastalarda, 100-200 kadar, bir spot aralıklı yanık gerekecektir. Bir göze uygulanacak grid tedavinin tamamını tek bir seansta yapmak uygundur. Retina kalınlaşmasının takibiyle 1 ay sonra tedaviye yanıt değerlendirilir. Ödem devam ederse benzer şekilde tedavi tekrarlanmalıdır. Bazen ödem kaybolursa da fotoreseptörlerde oluşan geri dönüşümsüz hasar nedeniyle görme keskinliği artmayabilir.

Makulada grid tedavi sonrası, tedavi şekline uyan skotomlar hasta tarafından tarif edilebilir. Hastalarda subretinal neovaskularizasyon ve preretinal traksiyon membranları oluşabilir. Bütün bunlar diğer göz için kötü prognoz işaretleridir.

### **2.13.3. İskemik Diabetik Makulopati Tedavisi**

Bu grupta tedavi tartışmalıdır. Bu hastalarda sadece yeni damarlanma gelişmiş veya gelişmek üzere olan hastalarda panretinal fotokoagulasyon düşünölmelidir.

### **2.13.4. Karma Tip Diabetik Makulopati Tedavisi**

Bu grupta tedavi sızıntının yeri ve boyutuna bağlıdır. Sızdıran retinal mikroanevrizma varsa fokal tedavi, yaygın kapiller sızıntı alanları varsa grid tedavi

uygulanmalıdır. Bu tip makulopatide ödem faktörünün tedavisi, görme keskinliğinin korunmasını sağlayabilir.

## **2.14. Laser Fotokoagulasyonun Yan Etkileri**

### **2.14.1. Geçici Yan Etkileri**

Görmede bulanıklık: Hekimin yaptığı midriyazis, pigment dağılımı sonucu olan ön kamara reaksiyonu veya irise kazara yapılan hasarlar nedeniyle oluşan inflamatuvar cevabın sonucu olabilir. Makula ödemi görmede bulanıklığın bir diğer sebebidir.

Koroid dekolmanı: Tam yoğun dozda panretinal fotokoagulasyonu takiben periferik koroid dekolmanı gelişebilir. Daha önceden sıg ön kamarası olan hastalarda akut açılı kapanmasına yol açabileceğinden önemlidir. Koroid dekolmanı genellikle 10 günden fazla devam etmez, kendiliğinden düzelir (97)

Makula ödemi: Laser yanıkları kan-retina bariyerini bozduğu için, özellikle parafoveal bölgeye yapılan laser uygulamalarında veya panretinal fotokoagulasyonu takiben makula ödemi ve buna bağlı görme kaybı gelişebilir (98). Jüvenil başlangıçlı Diabetik hastalarda 4 hafta içinde makula ödemi ve buna bağlı görme kaybı düzelerken, erişkin başlangıçlı Diabetik hastalarda, özellikle zaten makula ödemi bulunanlarda, panretinal fotokoagulasyon sonucu makula ödemi artıp kalıcılık kazanarak geri dönüşümsüz görme kayıplarına yol açmaktadır.

Aksoplazmik akımın engellenmesi: Retinadaki mikroanevrizmalara direkt tedavi uygulandığında, ısı mikroanevrizmadan horizontal olarak çevreleyen sinir lifi tabakasına yayılır ve beyaz aksoplazminin birikmesi izlenir.

Baş ağrısı: Bir çok hasta laser tedavisi sonrası başağrısından şikayet eder. Ağrı künt ve zonklayıcı olabildiği gibi, bazen başdönmesi ve oryantasyon bozukluğu da ağrıya eşlik edebilir. Ağrının sebebi bilinmemektedir. Laserin veya işlemin hastada yarattığı endişenin bir sonucu olabilir. Basit aneljeziklerle düzelir. 24 saatten daha uzun sürdüğünde ve şiddetli olduğunda açılı kapanması glokomu akla getirilmelidir.

### **2.14.2. Kalıcı Yan Etkiler**

Görme keskinliğinde azalma: Özellikle panretinal fotokoagulasyonu takiben hastaların bir kısmında bir veya daha fazla sırayla görme kaybı olabilir(99).

Mekanizması tam olarak bilinmese de periferik yanıklardan yansıyan ışığın sebep olduğu fotokimyasal hasarın bir sonucu olabilir.

Akomodasyon kaybı veya azalması: Horizontal meridyenlerdeki fotokoagulasyon esnasında, uzun siliyer sinirlere hasar verilmesinden oluşur (100).

Suluk görme: Doz ile ilgili bir yan etkidir. 2000 atımdan daha az atımlarla tedavi edilen hastalarda nadir görülmektedir (101).

Gece görme güçlüğü: Periferdeki geniş retina alanlarının tedavisi sonucu basil fotoreseptör sayılarında azalmanın sonucu olduğu düşünülebilirse de bu yan etkiyi tam olarak açıklayamamaktadır.

Renk görme kaybı: Diabetik retinopatisi olup tedavi edilmemiş hastalarda zaten mevcut olan zayıf renk görme, panretinal tedavi sonrası artmaktadır(102). Direkt koni tahribatına veya mavi koni sinir lifi harabiyetine bağlanmaktadır. Yanık süresi ve yoğunluğuyla ilişkilidir. Argon dalgaboyları ile sarı, kırmızı ve diod laserlere göre daha fazla bu etkiye rastlanmıştır.

Fotofobi: Doz ile ilgili bir yan etkidir. Panretinal fotokoagulasyon sonrası RPE azalmasına ve ışığın parlak retina skarlarınınca yansıtılmasından dolayıdır.

Görme alanı kaybı: Laser skarları geniş ve bitişik olduğunda en fazladır. Yanıkların miktarına ve yoğunluğuna bağlıdır. Diffüz makula ödemi için grid tedavi yapıldığında hasta sıklıkla parlak ışık içinde grid kalıbı görmekten şikayet eder (103).

### **2.15. Laser Tedavisi Komplikasyonları**

Kornea, iris ve lenste yanıklar: Laserin fokuslanmasında bir bozukluktan veya kontakt lens veya aradaki sıvıdaki partiküllerden meydana gelir (104).

Göz içi basıncı yükselmesi: Koroid dekolmanı sonucu açığı kapanması, pigment dağılımı, laser tedavisi sonrası verilen steroidlere bağlı olarak veya rubeosis iridis sonucu hastada laser tedavisi sonrası göz içi basıncı yükselebilir (105)

Arka vitreus dekolmanı: Panretinal fotokoagulasyon sonrası posterior hyaloidin tam veya kısmi ayrılması sık karşılaşılan ve çoğu hastada yararlı bir durumdur. Bununla birlikte, retina yırtığı olasılığı da akıldan çıkarılmamalıdır.

Foveanın laserlenmesi: Bu komplikasyonu önlemek için tedavi öncesi laserlenecek ve tedavi edilmeyecek bölgelerin iyi belirlenmesi önemlidir.

Retinal, subretinal ve koroidal hemoraji: Yoğun güç ile tedavi bu komplikasyonlara yol açabilir. Bir hemoraji olduğu zaman kontakt lensi nazikçe bastırarak göziçi basıncı yükseltilir ve hemoraji durdurulmaya çalışılır.

Bruch membran yırtığı ve koroid neovaskülarizasyonu: Bruch membranının rüptürü koroid neovaskülarizasyonuna neden olabilir. Uzun dalga boylu laserler gereğinden daha yüksek şiddette uygulandıkları zaman daha sıklıkla karşılaşılr.

Sert eksüda presipitasyonu: Tedavinin ilk haftası içinde görülür. Foveolar alanda olursa belirgin görme kaybına neden olabilir. Bu komplikasyon sızıntının azalması ve sıvı absorbe edildikten sonra lipid ve proteinin kalması sonucu oluşur.

Yanıkların genişlemesi: Retina fotokoagülasyonunu takiben, orjinal RPE yanığını gösteren atrofik alanın yavaşça genişlediği görülebilir. Bu gecikmiş reaksiyon, fotokimyasal ve fotoradyasyon hasarın bir sonucudur. Foveayı tutmadıkça büyük bir önem taşımamaktadır (106).

Epiretinal ve subretinal fibrozis: Yoğun yanıklar sonucu oluşur. Makulada, retina önü membran yapabilir (107).

İskemik papillit: Papilla birkaç şekilde zarar görebilir. Termal zarar, optik sinir başı üzerindeki neovaskülarizasyonların direkt tedavisinde görülür ve optik sinir başının koagülasyon nekrozuna yol açacak büyük miktarda ısı oluşumuna neden olur (108). Peripapiller bölgenin yoğun koagülasyonunda koroidal kan akımı veya optik sinirin anterior kısmının direkt ve devamlı fotokoagülasyonunda retinal damarlarla olan beslenme engellendiğinden iskemik optik nöropati meydana gelebilir.

### 3. MATERYAL VE METOD

Bu prospektif çalışma Nisan 2006-Haziran 2007 tarihleri arasında, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde yapıldı. Fundus muayenesi ve FFA ile, yeni DMÖ tanısı konan 65 hastanın 91 gözü çalışmaya dahil edildi. Takip süresi 6-13 ay, ortalama 9.3 ay idi.

Çalışmaya yeni DMÖ tanısı konan veya daha önceden DMÖ nedeniyle herhangi bir tedavi uygulanmamış olgular dahil edildi. Görme keskinliği 3 mps'nin altında, glokom veya kataraktı olan, tedavi sonrası takibi mümkün olmayacak sistemik hastalığı olanlarla, kontrol altına alınamayan HT ve DM'u olan olgular çalışma kapsamına alınmadı. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, preoperatif görme keskinliği, kan şekeri düzeyleri, kan basınçları açısından anlamlı fark yok idi ( $p>0.05$ ).

Helsinki deklarasyonuna uygun şekilde yerel etik kurul kararından sonra her hastadan bilgilendirilmiş onam formunu imzalamaları istendi, imzalamayanlar çalışmaya alınmadı. Preoperatif dönemde olguların sistemik ve oftalmolojik hikayeleri alındı, detaylı oftalmolojik muayene yapıldı. Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (logMAR değerine çevrildi), aplanasyon tonometresi ile göz içi basınçları ölçüldü, fundus lensiyle fundus muayenesi yapıldı. FFA, PERG, HRTII ödem haritası değeri ile DMÖ tipi ve derecesi belirlendi.

Bunu takiben olgular randomize olarak üç gruba ayrıldı:

Grup 1: İVTA ve LFK (İVTA'dan 6 hafta sonra) uygulanan olgular,

Grup 2: LFK uygulanan olgular,

Grup 3: İVTA uygulanan olgular.

Makula laser tedavisinde fokal, grid ve modifiye grid tarzında yeşil argon laser (532nm dalga boyu) kullanıldı. Teknik olarak, FAZ kenarından itibaren 50–100 mikron spot çapıyla, 50–100 mw güç ile 0,1sn ile aralarında bir spot çapı boşluk bırakarak ters (c) şeklinde dairesel 2–3 sıra yanık oluşturuldu. Daha sonra bunun etrafına, 200 mikron spot çapıyla arada bir spot çapı boşluk bırakarak her yöne doğru, makula merkezinden itibaren 3000 mikron uzaklığa kadar yanık oluşturulacak şekilde yapıldı.

İVTA enjeksiyonu öncesi her göz povidon-iyodin ile yıkandı, kapak ekartörü yerleştirildi. Tüm hastalara topikal anestezi uygulandı, retrobulber anesteziye ihtiyaç duyulmadı. Topikal anestezi sonrasında insülin enjektörü ile 4 mg/ 0,1 ml triamsinolon asetonid, üst temporal kadrandan limbusa 3–4 mm uzaklıktan intravitreal olarak ameliyathane koşullarında enjekte edildi. Enjeksiyon sonrası indirekt oftalmoskop ile optik sinir arter beslenmesi gözlendi. Enjeksiyon sonrası kontrolde göz içi basıncı yüksek olan her hastaya medikal (akut dönemde mannitol daha sonra da + kullanıldı) tedavi ile göz içi basıncı düşürüldü. Enjeksiyon uygulanan göz antibiyotikli pomad ile kapatıldı ve komplikasyon açısından değerlendirilmek üzere 1 gün, 1 hafta, 2 hafta aralıklarla kontrole çağrıldı.

Olgular tedaviden sonra 1. 3. 6. 9. aylarda kontrole çağrılarak oftalmolojik muayeneleri yapıldı. FFA ile MÖ tipi ve derecesi aynı kişi tarafından değerlendirildi. Tüm kontrollerde DGK, GİB değeri, fundus muayenesi, PERG, HRTII, ve FFA yapıldı.

PERG Primus2.5 Tomey Primus elektrofizyoloji cihazı ile kayıtları alındı. Pupil dilate edilmeden, cilt elektrodu olarak gümüş-gümüş klorür kaplı elektrodlar kullanılarak referans elektrodlar dış kantüsün iki santimetre dışına, topraklama elektrodu iki kaşın orta noktasından 2cm yukarıya alına yerleştirildi. Cilt elektrodları yerleştirilirken Ten 20 kondüktif krem kullanıldı. Korneal elektrod olarak HK-loop elektrodlar (teflon ile kaplı 7 adet gümüş telden oluşmakta) kullanıldı. Üzerindeki küçük pencereler bulber konjonktivaya gelecek şekilde alt fornikse yerleştirilerek kornea ile temas etmemesi sağlandı. Topikal anestezi (%0.5proprakain hidroklorür) her iki göze damlatıldıktan sonra alt fornikse yaklaşık limbustan 5mm alta HK-loop elektrodlar yerleştirilerek cilde tespit edildi. Hastanın gözlüklerini takması sağlanarak refraksiyonu düzeltildi. Kayıtlar alınırken Uluslararası Oküler

Klinik Elektrofizyoloji Topluluğu (ISCEV:International Society of Electrophysiology of Vision) standartlarına göre ayarlamalar yapıldı.

PERG yanıtını kaydetmek için düşük eşik filtresi 30 Hz olacak şekilde ayarlama yapıldı. Stimulus şekli dama tahtası, kontrast%99, stimulus frekansı 1.02, dakikadaki stimulus sayısı 73.2, kazanç zamanı 204, alınacak stimulus sayısı 150 olarak belirlendi.

P50 dalgasının amplitüdü saptanırken izoelektrik hat ile ilk büyük pozitif dalga P50'nin tepe noktası arasındaki değer ölçüldü. N95'in amplitüdü ölçülürken ise izoelektrik hat ile ikinci negatif dalga N95'in tepe noktası arasındaki değer ölçüldü. Makula ödemi analizi, HRTII makula ödemi modülü kullanılarak gerçekleştirildi. Makula görüntülemesinde 670 nm dalga boylu diod laser ve 15°x15°'lik görüntü alanı kullanıldı. Total tarama derinliği ise bölgenin kalınlığına göre 0.50 ile 4.00mm. arasında değişmekte idi. HRTII ile yapılan ölçümlerde bir noktadaki lokal sinyal genişliğinin lokal yansıma şiddetine bölümünden o bölgenin ödem indeksi, bu ölçümlerin tüm noktalara uyarlanmasıyla da ödem haritası değeri (ÖHD) ortaya çıkmakta olup makula ödemi değerlendirilmesinde bu değer kullanıldı.

İstatistiksel analiz: Ölçülebilen verilerin normal dağılıma uygunluğuna bakıldı. Dağılım  $x \pm SD$  olarak tanımlandı. Gruplar arasındaki farklılığa **One Way Anova** testi, zamanlar arasındaki farklılığa ise **Tekrarlı Varyans analizi** kullanıldı. Normal dağılıma uymayan verilerde gruplararası **Kruskal- Wallis** Varyans analizi, zamanlar arasındaki farklılığa ise **Friedman testi** kullanıldı. İstatistik anlamlılık  $P < 0.05$  olarak alındı.



## 4. BULGULAR

Çalışmaya yeni DMÖ'ü olan ve önceden herhangi bir tedavi almamış 65 olgunun 91 gözü alındı. Olguların 32'si erkek, (%49.2), 33'ü bayan (%50.8) olup yaş ortalaması 62.5 yıl (49-80 yıl arasında) idi. Ortalama diyabet süresi 16.5 yıl (8-30 yıl) idi. HT bulgusu 38 (%58.4) hastada mevcut olup,olguların tümünde medikal tedavi ile regüle idi. Hastalar en az 6 ay olmak kaydı ile ortalama 9.3 ay (6-13 ay arası) takip edildi.

Grup 1, 22 olgunun 30 gözünden oluşmakta olup olguların 10 (%45.4)'u erkek, 12 (%55.6)'si bayan olup yaş ortalaması 63.2 yıl (52-76 yıl arası) idi. Olgulara İVTA enjeksiyonundan 6 hafta sonra laser FK uygulandı. DMÖ'sü nüks eden 2 olguya tekrar İVTA ve sonrası 6. haftada laser FK uygulandı. Tedavi öncesi ve sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 9. ay kontrollerinde saptanan ortalama görme keskinliği, GİB değerleri, PERG P50 değeri ve HRTII ile saptanan ortalama ÖHD'leri Tablo 1'de gösterilmiştir. Tedavi öncesi ile sonrası kontrollerinde saptanan ortalama görme keskinliği, PERG P50 değeri ve ÖHD'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut iken (herbiri için,  $P < 0.05$ ) GİB değerleri tedavi öncesine göre 1. ay ve 3. ayda istatistiksel olarak yüksek iken 6. ay ve 9. ayda anlamlı fark gözlenmedi (herbiri için,  $P > 0.05$ ). Tedavi sonrası ortalama ÖHD'leri, başlangıç değerlerine göre 1. ay %33.9, 3. ay %49.2, 6. ay %46.4 ve 9. ay %42.8 azalmış olarak saptandı. Birinci, üçüncü, altıncı ve 9. aylar arasında saptanan ÖHD'leri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamasına rağmen ( $P > 0.05$ ) ÖHD'deki maksimum azalma 3. ayda gözlemlendi. Bu grupta DGK, P50 amplitüdü ve HRTII ÖHD'i açısından tedaviden önceki ve sonraki değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu

(Herbiri için,  $p < 0.05$ ). Tedaviden sonra görmede anlamlı artış sağlanmış olup P50 amplitüdündeki artış ile birliktelik gösterdi. PERG ile saptanan P50 değerlerinde tedavi öncesi değer ile karşılaştırıldığında 1. ayda %53.1, 3. ayda %88.8, 6. ayda %79.3 ve 9. ayda %71.4 oranında artış tespit ettik ve bu değerler başlangıç değerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi.

Grup 1’de tedavi sonrası 26 gözde (%86.6) görme artışı sağlanırken 3 gözde (%10) görme keskinliği değişmedi, 1 gözde (%3.3) ise görme keskinliğinde azalma tespit edildi. Takip muayeneleri esnasında GİB değerleri, 10 gözde (%33.3) 21 mmHg’in üzerine çıkmış olup tümünde antiglokomatöz ilaç tedavi sonrası kontrol sağlandı. Son kontrollerde sadece bir olguda GİB’inin yüksek olması nedeni ile tek antiglokomatöz ilaç almakta idi. Enjeksiyon sonrası ortalama GİB değişikliği, başlangıç değerlerine göre 1. ay %20.7, 3. ay %27.8, 6. ay %9.2 ve 9. ayda %8.6 artmış olarak saptandı ve tedavi öncesi ve sonrası 1. ay ve 3. ay GİB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut idi ( $P < 0.05$ ).

**Tablo 1.** Grup 1’in tedavi öncesi ve sonrası 1. 3. 6. ve 9. aylardaki DGK, PERG P50 amplitüdü ve HRTII ÖHD bulguları.

	TÖ	TS 1.ay	TS 3.ay	TS 6.ay	TS 9.ay	P
DGK	1.30± 0.32	0.94 ±0.36	0.70± 0.26	0.72± 0.31	0.78± 0.35	0.019
P50	1.26 ±0.99	1.93 ±1.40	2.38± 1.20	2.26± 1.30	2.16 ±1.23	0.028
HRTII-ÖHD	2.80± 0.90	1.85 ±0.53	1.42 ±0.30	1.50 ±0.38	1.60± 0.46	0.04
GİB (mmHg)	14.67± 2.85	17.72 ±3.97	18.75 ±3.22	16.03 ±3.56	15.94± 3.11	

TÖ: Tedavi öncesi TS: Tedavi sonrası

Grup 2, 22 olgunun 34 gözünden oluşmakta olup olguların 13 (%59.0)’ü erkek, 9 (%41.0)’i bayan olup yaş ortalaması 59.9 yıl (49-73 arasında) idi. Olgulara DMÖ nedeni ile fokal, grid veya modifiye grid laser FK uygulandı. Tedavi öncesi ve sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 9. ay kontrollerinde saptanan ortalama görme keskinliği, GİB değerleri, PERG P50 değeri ve HRTII ile saptanan ortalama ÖHD’leri Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tedavi öncesi ile sonrası 1. ay, 3. ay, 6.ay ve 9. ay kontrollerinde saptanan ortalama görme keskinliği, PERG P50 değeri ve ÖHD’leri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut iken (herbiri için,  $P < 0.05$ ), GİB değerleri tedavi öncesine

göre 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 9. ayda anlamlı fark göstermedi (herbiri için,  $P>0.05$ ). Tedavi sonrası ortalama ÖHD'leri, başlangıç değerlerine göre 1.ay %22.7, 3.ay %26.2, 6.ay %21.9 ve 9.ay %19.1 azalmış olarak saptandı. Birinci, üçüncü, altıncı ve 9. aylar arasında saptanan ÖHD'leri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı ( $P>0.05$ ). Grup 2'de DGK, P50 amplitüdü ve HRTII ÖHD'i açısından tedaviden önceki ve sonraki değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (Herbiri için,  $p<0.05$ ). PERG ile saptanan P50 değerlerinde tedavi öncesi değer ile karşılaştırıldığında 1. ayda %19.7, 3. ayda %27.4, 6. ayda %21.1 ve 9.ayda %14.0 oranında artış tespit ettik ve bu değerler başlangıç değerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi.

Laser FK sonrası, 18 gözde (%52.9) görme artışı sağlanırken 10 gözde (%29.4) görme keskinliği değişmedi, 6 gözde (%17.6) ise laser FK sonrası görme azalması saptandı. Olguların laser FK öncesi ve sonrası kontrollerinde saptanan görme keskinlikleri, tablo 2'de gösterilmiştir. Takip muayeneleri esnasında GİB değerleri, hiçbir gözde 21 mmHg'in üzerine çıkmamış olup laser FK tedavisi sonrası ortalama GİB değişikliği, başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ( $P>0.05$ ).

**Tablo 2.** Grup 2'in laser FK tedavisi öncesi ve sonrası 1. 3. 6. ve 9. aylardaki DGK, P50 amplitüdü ve HRTII ÖHD ortalamaları.

	TÖ	TS 1.ay	TS 3.ay	TS 6.ay	TS 9.ay	P
DGK	1.20±0.32	1.05±0.45	0.98±0.42	1.06±0.50	1.10±0.54	0.043
P50	1.42±0.95	1.70±1.35	1.81±1.43	1.72±1.44	1.62±1.40	0.027
HRTII-ÖHD	2.51±0.72	1.94±0.56	1.85±0.60	1.96±0.63	2.08±0.72	0.03
GİB (mmHg)	14.68±3.42	14.46±3.73	15.04±2.82	14.85±2.90	14.73±3.05	0.18

TÖ: Tedavi öncesi TS: Tedavi sonrası

Grup 3 ise 21 olgunun 27 gözünden oluşmakta olup olguların 9 (%42.8)'u erkek, 12 (%57.1)'si bayan olup yaş ortalaması 64.5 yıl (55-80 arasında) idi. Olgulara sadece İVTA enjeksiyonu uygulanmış olup ödem nüküs eden 4 olguya tekrar intravitreal enjeksiyon yapıldı. Tedavi öncesi ve sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 9. ay kontrollerinde saptanan ortalama görme keskinliği, GİB değerleri, PERG P50 değeri ve HRTII ile saptanan ortalama ÖHD'leri Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tedavi öncesi ile sonrası kontrollerinde saptanan ortalama görme keskinliği, PERG P50 değeri ve ÖHD'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut olup

(herbiri için,  $P < 0.05$ ) GİB değerleri tedavi öncesine göre 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 9. ayda istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $P > 0.05$ ). Tedavi sonrası ortalama ÖHD'leri, başlangıç değerlerine göre 1. ay %33.5, 3. ay %39.6, 6. ay %35.1 ve 9. ay %25.9 azalmış olarak saptandı. Birinci, üçüncü, altıncı ve 9. aylar arasında HRTII ile saptanan ÖHD'leri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamasına rağmen ( $P > 0.05$ ) ÖHD'deki maksimum azalma grup 1'e benzer şekilde 3. ayda gözlemlendi. Bu grupta DGK, P50 amplitüdü ve HRTII ÖHD'i açısından tedaviden önceki ve sonraki değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ( $p < 0.05$ ). Tedaviden sonra görmede anlamlı artış sağlanmış olup P50 amplitüdündeki artış ile birliktelik gösterdi. PERG ile saptanan P50 değerlerinde tedavi öncesi değer ile karşılaştırıldığında 1. ayda %51.8, 3. ayda %71.1, 6. ayda %55.5 ve 9. ayda %40 oranında artış tespit ettik ve bu değerler başlangıç değerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi.

**Tablo 3.** Grup 3'ün tedavi öncesi ve sonrası 1., 3., 6. ve 9. aylardaki DGK, PERG P50 amplitüdü ve HRTII ÖHD bulguları.

	TÖ	TS 1.ay	TS 3.ay	TS 6.ay	TS 9.ay	P
DGK	1.23± 0.26	0.89 ±0.30	0.77± 0.33	0.82± 0.36	0.87± 0.38	0.02
P50 (µV)	1.35 ±0.82	2.05 ±1.20	2.31± 1.13	2.10± 1.03	1.89 ±1.15	0.019
HRTII-ÖHD	2.62± 0.64	1.74 ±0.42	1.58 ±0.36	1.70 ±0.46	1.94± 0.51	0.03
GİB (mmHg)	14.82± 3.15	17.37 ±4.51	19.02 ±2.95	16.68 ±3.82	17.0± 3.56	

TÖ: Tedavi öncesi TS: Tedavi sonrası

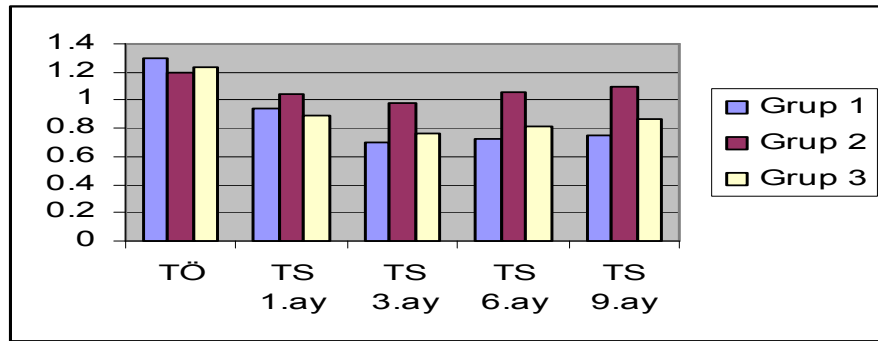
Grup 3'te intravitreal triamsinolon enjeksiyonu sonrası 20 gözde (%74.0) görme artışı sağlanırken 7 gözde (%25.9) görme keskinliği değişmedi. Hiçbir gözde enjeksiyon sonrası görme keskinliğinde azalma gözlenmedi. Takip muayeneleri esnasında GİB değerleri, 12 gözde (%44.4) 21 mmHg'in üzerine çıkmış olup bir olgu dışında tümünde antiglokomatöz ilaç tedavi ile kontrol sağlandı. Son kontrollerde maksimal antiglokomatöz ilaç tedavisine rağmen GİB'ı yüksek seyreden bir olguya trabekülektomi uygulandı ve cerrahi sonrası GİB değeri normal değerlere düştü.

Tüm grupların tedavi öncesi ve sonrası 1. 3. 6. 9. aylardaki görme keskinlikleri tablo 4'te, PERG P50 değerleri tablo 5'te, HRTII ÖHD'leri tablo 6'da ve GİB değerleri ise Tablo 7'de ve Şekil 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.** Gruplarının tedavi öncesi ve sonrası 1. 3. 6. ve 9. aylardaki ortalama görme keskinlik değerleri.

	TÖ	TS 1.ay	TS 3.ay	TS 6.ay	TS 9.ay
<b>Grup 1</b>	1.30± 0.32	0.94 ±0.36	0.70± 0.26	0.72± 0.31	0.75± 0.35
<b>Grup 2</b>	1.20± 0.32	1.05 ±0.45	0.98± 0.42	1.06± 0.50	1.10± 0.54
<b>Grup 3</b>	1.23± 0.26	0.89 ±0.30	0.77± 0.33	0.82± 0.36	0.87± 0.38

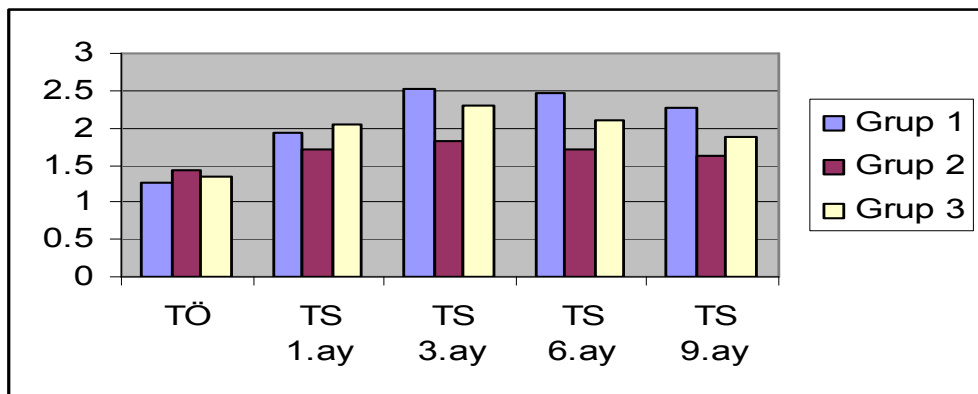
TÖ: Tedavi öncesi TS: Tedavi sonrası



**Tablo 5.** Gruplarının tedavi öncesi ve sonrası 1. 3. 6. ve 9. aylardaki ortalama P50 amplitüd değerleri.

	TÖ	TS 1.ay	TS 3.ay	TS 6.ay	TS 9.ay
<b>Grup 1</b>	1.26 ±0.99	1.93 ±1.40	2.52± 1.20	2.47± 1.30	2.26 ±1.23
<b>Grup 2</b>	1.42 ±0.95	1.70 ±1.35	1.81± 1.43	1.72± 1.44	1.62 ±1.40
<b>Grup 3</b>	1.35 ±0.82	2.05 ±1.20	2.31± 1.13	2.10± 1.03	1.89 ±1.15

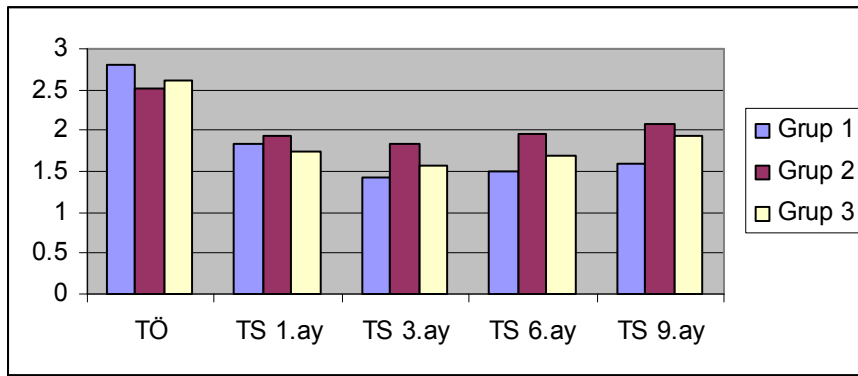
TÖ: Tedavi öncesi TS: Tedavi sonrası



**Tablo 6.** Gruplarının tedavi öncesi ve sonrası 1. 3. 6. ve 9. aylardaki ortalama HRTII ÖHD verileri.

	TÖ	TS 1.ay	TS 3.ay	TS 6.ay	TS 9.ay
<b>Grup 1</b>	2.80± 0.84	1.85 ±0.53	1.42 ±0.30	1.50 ±0.38	1.60± 0.46
<b>Grup 2</b>	2.51± 0.72	1.94 ±0.56	1.85 ±0.60	1.96 ±0.63	2.08± 0.72
<b>Grup 3</b>	2.62± 0.78	1.74 ±0.42	1.58 ±0.36	1.70 ±0.46	1.94± 0.51

TÖ: Tedavi öncesi TS: Tedavi sonrası



Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında tedavi öncesi ve sonrası görme keskinliği, P50 amplitüd değerleri ve HRT II ÖHD'leri 1. ayda belirgin fark gözlenmez iken ( $p>0.05$ ), 3. ay, 6. ay ve 9. ay kontrollerinde grup 1'te saptanan görme keskinliği, P50 amplitüd değerleri ve HRT II ÖHD'leri grup 2'e göre istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdi (Herbiri için,  $p<0.05$ ). Grup 3'te saptanan görme keskinliği grup 2'e kıyasla 3. ay, 6. ay ve 9. ayda istatistiksel olarak anlamlı iken, P50 amplitüd değerleri ve HRT II ÖHD'leri ise grup 2'e göre sadece 3. ay ve 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdi (Herbiri için,  $p<0.05$ ). Grup 1, grup 3 ile karşılaştırıldığında 9. ayda saptanan görme keskinliği, P50 amplitüd değerleri ve HRT II ÖHD'leri istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdi (Herbiri için,  $p<0.05$ ).

Her grupta tedavi sonrası görme keskinliğindeki değişim tablo 7'de sunulmuştur.

**Tablo 7.** Herbir grupta tedavi sonrası görme keskinliği değişimi.

	Göz sayısı	Artan	Korunan	Azalan
<b>Grup 1</b>	30	26 (%86.6)	3 (%10)	1 (%3.3)
<b>Grup 2</b>	34	18 (%52.9)	10 (%29.4)	6 (%17.6)
<b>Grup 3</b>	27	20 (%74)	7 (%25.9)	0 (%)

Gruplarda tedavi sonrası saptanan komplikasyonlar ise tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Herbir grupta ortaya çıkan komplikasyonlar

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
GİB artışı (21 mmHg↑)	10 göz (%33.3)	0	12 göz (%44.4)
Katarakt	5 göz (%16.6)	3 göz (%8.8)	9 göz (%33.3)
Endoftalmi	0	0	0
Pseudo-endoftalmi	0	0	0
Retina dekolmanı	0	0	0
Vitre içi hemoraji	0	0	0
Psödohipopyon	0	0	0

## 5. TARTIŞMA

Diabetik makula ödemi (DMÖ) DM'un en ağır komplikasyonlarından biri olup diabetik hastalarda önde gelen körlük nedenidir (2). DMÖ hiperglisemi etkisiyle vasküler endotelin bozulması, mikroanevrizma oluşumu, kan-retina bariyerinin bozulması ve vasküler geçirgenliğin artması sebebiyle, damardaki sıvının intraretinal ve subretinal boşluğa birikmesi sonucunda oluşur. DMÖ tedavisinde klasik yöntem makular laser fotokoagulasyon olup, fokal, grid ve modifiye grid olarak yapılmaktadır. Yapılan çalışmalar, laser fotokoagulasyon tedavisinin görmeyi koruma ve ödemi tedavi etmede etkili olduğunu göstermiştir (109). Bir kısım çalışmalarda MFK'un makula ödeminde etkili olsa bile bazı olgularda laser tedavisine rağmen görme prognozunun kötüleştiği belirtilmiştir (110).

Erken Tedavi Diyabetik Retinopati İnceleme Grubu'nun (ETDRS) yaptığı prospektif çalışmada, klinik olarak anlamlı makula ödeminin makula merkezini tutmadığı olgularda, belirgin görme kaybı, tedavi edilmiş olguların %6'sında izlenirken, tedavi edilmemiş olguların %16'sında görülmüştür (111).

Olk ve arkadaşları (112) tarafından yapılan çalışmalarda makula LFK tedavisinin makula ödeminin etkili olarak azalttığı tespit edilmiştir. Tedavi edilmeyen gözlerin hiçbirinde ödem azalma göstermezken tedavinin etkili olarak görme kaybını önlediği, görme keskinliğini koruduğu hatta artmaya yol açabildiği görülmüştür. Tedavi edilen hastaların 2. yıl sonunda % 45'i görme keskinliğinde artma, % 45'i görme keskinliğini koruma, % 4'ü ise azalma gösterirken, bu tedaviyi görmemiş grupta sırasıyla artma % 8, durumunu koruma % 49 ve azalma % 43 olmuştur (112) Bizim çalışmamızda sadece LFK uygulanan grupta tedaviden sonra 9. ayda 18



(%52.9) olguda DGK'de artma, 10(%29.4) olguda durumunu koruma, 6(%17.6) olguda azalma görüldü. Hee ve arkadaşları, klinik olarak anlamlı makula ödemi olan iki olguda optik koherens tomografi (OCT)'de retina kalınlaşması izlemişler, olgulardan birine fokal diğerine grid laser ile tedavi uyguladıktan sonra her iki olguda ödemin gerilediğini ve retina kalınlığının azaldığını, ancak olgulardan birinde görme keskinliği artarken diğerinde sabit kaldığını vurgulamışlardır (113).

Fokal fotokoagulyasyonda amaç, fokal olarak sızıntı yapan, klinik ve anjiyografik olarak ayırt edilebilen mikroanevrizmaların hemen altındaki retina pigment epiteli (RPE)'nin ve mikroanevrizmanın kendisinin direkt tedavisidir. Mikroanevrizmanın koagulyasyonu ile sızıntı engellenir (108).

Diffüz ödemde retina kapillerlerinden, arteriyollerinden ve mikroanevrizmalardan sızıntılara sebep olan yaygın bir iç kan-retina bariyeri bozukluğuna ek olarak dış kan-retina bariyerinde de bir bozukluk olduğu düşünülmektedir. Diffüz makular ödemin tedavisinde kullanılan teknik olan grid fotokoagulyasyonun etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Maymun ve tavşanlarda yapılan deneysel çalışmalar, RPE bariyerinin ortadan kaldırılmasıyla, subretinal boşluktaki ve retinadaki sıvının yeni bir çıkış yolu bulduğunu göstermiş; işaretli maddelerin koriyokapillaristen subretinal boşluğa ve retinaya geçişinin izlenmesiyle bu mekanizma desteklenmiştir (114). Fotokoagulyasyonun hastalıklı retina pigment epitelini ortadan kaldırıp yerini daha genç ve işlevsel hücrelerin almasını sağlayarak etki ettiğini ileri süren yazarlar da vardır (115). Ayrıca grid laser fotokoagulyasyonun yüksek oksijen tüketicisi fotoreseptörleri tahrip ettiği için iç retina tabakalarındaki oksijen miktarını arttırdığı ve böylece buraya olan kan akımını azalttığı da ileri sürülen bir başka etki mekanizmasıdır (115).

Clover ise, retina pigment epitelinde laserle meydana gelen değişiklikler sonucu iç kan-retina bariyerini oluşturan endotel hücrelerinde çoğalmanın meydana gelebileceğini belirtmiştir (116). Fotoreseptörler tarafından laserin termal enerjisinin etkisiyle bazı özel proteinlerin üretilmesi ve bu proteinlerin, dış ve iç kan-retina bariyerinin onarımı dışında fotoreseptörlerin korunmasına da yol açtığına dair görüşler vardır. Bir kısım çalışmalarda fokal ve grid laser tedavisinin yan etkileri gösterilmiştir. Özellikle grid ve modifiye grid tedavi uygulanan hastalar, parasantral skotomlardan şikayet edebilirler. Makular fotokoagulyasyonun diğer yan etkileri

subretinal ve epiretinal fibrozis, koroidal veya retinal hemorajiler, subretinal neovasküler membranlardır (117).

Fokal veya grid argon laser fotokoagulasyon uygulanan gözlerde yapılan postmortem histopatolojik bir çalışmada, iç retinal katlar genellikle korunurken, yanıklar arasında Müller hücrelerinin katkıda bulunduğu ve vasküler komponenti olmayan fibröz subepitelyal membranlar geliştiği ve bu membranların laser skarlarının ilerleyici genişlemesine yol açtığı gösterilmiştir (118). Bizim çalışmamızda, subretinal ve epiretinal fibrozis, koroidal veya retinal hemorajiler görülmez iken, yalnızca bir hastada subretinal neovasküler membran ve 3 hastanın makulasında plak tarzında sert eksüda artışı gözlemlendi.

Bazı DMÖ'li olguların LFK tedavisine dirençli olması, son zamanlarda İVTA enjeksiyonu üzerinde çalışmaların artmasına yol açmıştır. Mc Cuen ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada 21 tavşan gözüne 1 mg İVTA etmişler ve bu enjeksiyonun oküler toksisitesinin olmadığını göstermişlerdir (119). Bu sonuçlar yanlılıkla göz içine enjekte edilen steroidlerin retinada toksik etki yaratmadığını bildiren yayınlarla uyumludur (120).

Jonas ve arkadaşları, diffüz diyabetik makula ödemli gözlere 25 mg/0.1 ml. İVTA enjekte etmişler ve takip süresinde %84.5 gözde görme keskinliğinde artış elde etmişlerdir. Görme keskinlikleri 6. aydan sonra azalsa da başlangıç görme keskinliklerinden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (121). Özkırış ve arkadaşları, diyabetik makula ödemli olgulara 8mg/0.2 ml İVTA enjeksiyonu yapmışlar, görme keskinliği tedavi öncesi 1.14+/-0.16 iken 3. ayın sonunda 0.73+/-0.30 (logMAR) olarak saptamışlardır (122). Karaçorlu ve arkadaşları, daha önceden laser fotokoagulasyon uygulanmamış, diffüz diyabetik makula ödemli olgulara 4mg/0.1 ml İVTA enjeksiyonu yapmışlar, 3. ayda %66 ve 6. ayda %83.2 oranında görme keskinliğinde artış saptamışlardır. Çalışma kapsamında hiçbir gözde görme keskinliğinde azalma olmamış ve 10 gözde 20/100 ve üzerinde görme keskinliğinde artma elde etmişlerdir. Santral makula kalınlığı ise tedavi öncesine göre 1. ayda %40.8, 3. ayda %66.6, 6. ayda ise %58.3 oranında azalmıştır (123).

Görme keskinliğinde artış, İVTA sonrası 4 hafta içinde gerçekleşmektedir. Plato değerine 1-7 ay arasında ulaşır, preop. değerine 6-9 ay arasında gerilemektedir. Bu İVTA'nın 6-9 ay sonra tekrar enjekte edilebileceğini

göstermektedir (124). Bizim çalışmamızda İVTA uygulanan grupta 1. 3. 6. 9. aylardaki düzeltilmiş görme keskinlikleri ise  $0.89\pm 0.30$ ,  $0.77\pm 0.33$ ,  $0.82\pm 0.36$ ,  $0.87\pm 0.36$  (logMAR) olarak bulunmuş olup tedavi öncesi değere ( $1.23\pm 0.26$  (logMAR)) göre anlamlı olarak yüksek idi ( $p<0.05$ ). Bu çalışmada da gösterildiği gibi, görme keskinliklerinde başlangıçtaki artış, enjeksiyondan sonra yaklaşık 6 aylardan itibaren azalmaktadır. Bunun da triamsinolon asetonidin vitre içinden kaybolma zamanı ile uyumlu olduğu görünmektedir. Beer ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada 4 mg/0.1 ml İVTA enjeksiyonundan sonra ön kamaradan aldıkları humör aközdeki triamsinolon asetonid seviyelerini ölçmüşler ve bulunan değerlerden farmakokinetik parametreleri kullanarak vitredeki yarı ömrünü hesaplamışlardır. Vitrektomi yapılmamış olan gözlerde triamsinolon asetonidin yarılanma zamanı  $448 \pm 136$  saat (18.6 gün) olarak bulunmuştur. İlacın 5 yarı ömür sonunda temizleneceği düşünülürse triamsinolon asetonidin yaklaşık 3 ay ( $93\pm 28$  gün) boyunca vitreusta ölçülmesinin mümkün olduğu bildirilmiştir. Vitrektomi geçirmiş gözlerde ise yarılanma süresi 32 gün olarak ölçülmüştür (125).

Inoue ve arkadaşları daha önceden vitrektomi yapıp makula ödemi nedeniyle 4mg/0.1 ml İVTA enjekte edilen gözlerden 2. ile 19. günler arasında vitreden aldıkları materyelde ortalama  $1.22\pm 0.41$  µg/ml triamsinolon asetonid tespit etmişlerdir (126). Subtenon TA enjeksiyon yapılan gözlerde ise, vitrektomi sonrasında vitrede  $0.20\pm 0.11$  µg/ml düzeyinde triamsinolon asetonid tespit ederek intravitreal enjeksiyonla aralarında anlamlı fark olduğunu bildirmişlerdir.

Degenring ve arkadaşları, İVTA'nın sistemik dolaşıma geçiş oranını ve olası yan etki gösterebilecek dozda olup olmadığını araştırmak için 20–25 mg/0.1 ml İVTA enjeksiyonundan sonra serum triamsinolon asetonid seviyelerini incelemiş, serumdaki postoperatif triamsinolon asetonid konsantrasyonu  $0.065\pm 0.21$  µg/l bulunmuş ve preoperatif değerlerle aralarında anlamlı fark bulunmamıştır. Elde edilen sonuçlara göre intravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonunun sistemik yan etki yapmasının beklenmediğini bildirmiştir (126).

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda İVTA enjeksiyonu sonrası bildirilen en sık komplikasyon göz içi basınç artışı olup, görülme oranı %25-%41 arasında değişmektedir (128, 129, 130). Bizim çalışmamızda Grup 3'te 27 gözün 12'inde (%44.4), Grup 1'de 30 gözün 10'ünde (%33.3) 21 mmHg ve üzerine göz içi basıncı görülmüş olup, grup 3'teki bir olgu dışında tümünde antiglokomatöz ilaç tedavi ile

kontrol sağlandı. Son kontrollerde maksimal antiglokomatöz ilaç tedavisine rağmen GİB'ı yüksek seyreden grup 3'teki bir olguya trabekülektomi uygulandı ve cerrahi sonrası GİB değeri normal değerlere düştü. Tedavi sonrası birinci hafta ve birinci aydaki göz içi basınç değerleri tedavi öncesine göre anlamlı olarak yüksekti ( $p<0.05$ ). Üçüncü, altıncı, dokuzuncu aylardaki göz içi basınç değerlerinde ise tedavi öncesine göre anlamlı olarak fark yoktu ( $p>0.05$ ). Yapılan alışmalarda Özkırış %20.8, Karaçorlu %25, Sutter % 30, Martidis %36, Ciardella %40 ve Massin %50 oranlarında medikal tedavi ile kontrol edilebilen göz içi basınç artışı bildirmişlerdir (128).

İVTA enjeksiyonu sonrası en ağır komplikasyon kültür pozitif endoftalmidir. Görülme sıklığı %0.87'dir ve görme açısından prognozu iyi değildir (131). Özkırış ve arkadaşlarının daha önce yaptığı 270 olgu üzerindeki çalışmada, 9. ayın sonunda 21mmHg üzerinde GİB artışı %20.8, endofthami %0.5, pseudoendofthalmi 0.5, pseudohypopyon %0.9, katarakt oluşumu 6.6% oranında bulunmuştur (132 ). Bu çalışmada hiçbir gözde kültür pozitif endoftalmi gelişmedi. Tersio ve arkadaşlarının çalışmasında psödohipopiyon 828 enjeksiyonda 7 olguda görülmüştur (133). Bu çalışmada hiçbir hastamızda psödohipopiyon, steril endoftalmi, vitre içi hemoraji veya retina dekolmanı görülmeydi. Bu durum olgu sayımızın az olmasına bağlı olabilir.

Literatürde İVTA sonrası arka subkapsüler katarakt oranı %6–10 arasında bildirilmektedir (134). Bizim alışmamızda grup1'de 5 (%16.6), grup2'de 3(%8.8), grup3'te 9 gözde (%33.3) katarakt görüldü. Son zamanlarda yazarlar dirençli DMÖ tedavisinde İVTA ve laser FK'nin görmeyi artırma ve koruma özelliklerini göz önünde bulundurarak, İVTA ile kombine LFK uygulamayı önermektedirler. Se Woong Kang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, diffüz DMÖ'de İVTA ilave olarak LFK uygulamasının görmeyi artırdığını ve makula ödeminin tekrarlamasını azalttığını göstermişlerdir (135). Tersio ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada İVTA ilave olarak ML'den sonra 45. gün, 3. 6. ve 9. aylarda görme  $0.83\pm 0.22$ 'den sırasıyla 0.26, 0.24, 0.19, 0.20 logMAR yükseldiği görülmüştur. Makula kalınlığı yine sırasıyla %36, %34, %28, %29 oranında azalmıştır (133).

Tomohiro'nun yaptığı çalışmada, İVTA'nın MÖ tedavisinde primer bir yöntem olmak yerine ML ile kombine yapılmasının daha avantajlı olduğunu öne sürmüştur (136). Roy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ağır PDR ve MÖ'de İVTA

ile PRP kombine uygulamasının, PRP'nin oluşturacağı foveal kalınlaşma ve görmedeki azalmayı önleyeceği öne sürülmüştür (137). Krieglstein ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada İVTA'nın görmeyi artırmada önemli olduğunu, laser tedavisinin ise retinayı uzun süre stabil tuttuğunu öne sürmüştür (138).

Bizim yaptığımız çalışmada İVTA'ya ilave olarak LFK uygulanan hastalarda tedaviden önce ortalama logMAR görme  $1.30 \pm 0.32$  iken tedaviden sonra 1. 3. 6 9. aylarda  $0.94 \pm 0.36$ ,  $0.70 \pm 0.26$ ,  $0.72 \pm 0.31$ ,  $0.78 \pm 0.35$  olarak bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0.05$ ). PERG ile ölçülen P50 amplitüdü, tedaviden önce  $1.26 \pm 0.9$  iken tedavi sonrası 1. 3. 6. 9. aylarda sırasıyla  $1.93 \pm 1.40$ ,  $2.38 \pm 1.20$ ,  $2.26 \pm 1.30$ ,  $2.16 \pm 1.23$  bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0,05$ ). HRTII ile elde ettiğimiz ÖHD tedaviden önce  $2.80 \pm 0.90$  iken tedavi sonrası 1. 3. 6. 9. aylarda sırasıyla  $1.85 \pm 0.53$ ,  $1.42 \pm 0.30$ ,  $1.50 \pm 0.38$ ,  $1.60 \pm 0.46$  bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0,05$ ). Otuz olgunun 26 (%86.6)'sında görmede artma, 3 (%10)'inde görme keskinliğini koruma, 1 (%3.3) olguda görmede azalma izlendi.

Bizim çalışmamızda DMÖ hastalarına uygulanan, İVTA ile kombine LFK, LFK ve İVTA tedavi yöntemlerini tüm grupların tedavi öncesi ve sonrası görme keskinlikleri gözönüne alınarak karşılaştırdığımızda, İVTA ile kombine LFK grubu, en yüksek ve stabil görme keskinliği göstermekteydi. Yalnızca LFK uygulanan grupta görme keskinliğinde artış daha düşük olarak saptandı. Sadece İVTA uygulanan grupta 1. ve 3. aylarda anlamlı şekilde artma mevcut ise de 6. ve 9. aylarda azalma olduğu görüldü.

Sonuç olarak, İVTA ile kombine LFK tedavisinin düzeltilmiş görmeyi anlamlı şekilde artırdığı ve bu tedavi ile makular ödemin nüks oranının düşük olduğu tespit edilmiştir. Yalnız LFK uygulamasında, düzeltilmiş görme korunmakta ise de görme keskinliğinde artma oranı düşük olarak bulunurken makula ödeminin uzun süre nüks etmediği görülmüştür. Sadece İVTA uygulamasında ise ilk dönemlerde görme anlamlı oranda artmakta, ancak MÖ nüks oranı yüksek olması nedeniyle tekrarlayan enjeksiyonlara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 6. SONUÇ

- 1) DMÖ tedavisinde her üç grupta da başlangıç görme keskinliğine kıyasla başarı elde edilmesine karşın uzun dönem etkinliği gözönüne alındığında laser FK ile kombine İVTA uygulamasının sadece İVTA veya laser FK uygulanan olgulara kıyasla daha etkin olduğu gözlenmektedir.
- 2) PERG P50 amplitüdü ve HRTII-ÖHD, DMÖ'ü olan olgularda uygulanan tedavinin etkinliğini değerlendirmede kullanılabilir olan testlerdir.

## **7.KAYNAKLAR**

1. Ozkiris A, Evereklioglu C, Erkilic K, Tamcelik N, Mirza E. Intravitreal triamcinolone acetonide injection as primary treatment for diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol* 2004;14:543-9.
2. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD. The Wisconsin Epidemiologic Study Of Diabetic Retinopathy. Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 1984;91:1464-74.
3. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD. The Wisconsin Epidemiologic Study Of Diabetic Retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmology* 1984;102:520-6.
4. Kaln HA, Hiller R. Blindness caused by diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1974;78:58- 67.
5. Bresnick GR. Diabetic macular edema. A review. *Ophthalmology* 1986;93: 989-997.
6. Tolentino MJ, Millet JW, Gragoudas ES. Intravenous injections of vascular endothelial growth factor produce retinal ischemia and microangiopathy in an adult primate. *Ophthalmology* 1996;103:1820-8.
7. Ciulla TA, Amodor AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema. Pathophysiology, screening and novel therapies. *Diabetes Care* 2003;26:2653-2664.

8. Diabetes Control and Complication Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
9. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. UKPDS 33. *Lancet* 1998;352: 837-853.
10. *The Eye: Fundamentals and Principles of Ophthalmology, Section II, USA, American Academy of Ophthalmology: LEO 2000, 68-88.*
11. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema: ETDRS Report Number 1. *Arch Ophthalmol* 1985;103: 1796- 1806.
12. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy: ETDRS Report Number 9. *Ophthalmology* 1991;98:766-785.
13. Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. long-term visual results. *Ophthalmology* 1991;98:1594-602.
14. Blakenship GW. Diabetic macular edema and argon laser photocoagulation. A prospective randomized study. *Ophthalmology* 1979;86:69-75.
15. Schindler RH, Chandler DB, Thresher R. The clearance of intravitreal triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 1982;93:415-417.
16. Jonas JB, Kreissig I, Degenring RF, Kampeter BA. Repeated intravitreal injection of triamcinolone acetonide for diffuse diabetic. *Br J Ophthalmol* 2005;89:122-5.
17. Conway MD, Canakis C, Livir-Rallatos C, Peymen GA. Intravitreal triamcinolone acetonide for refractory chronic pseudophakic cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg* 2003;29:27-33.
18. Antcliff RJ, Spalton DJ, Stanford MR, Graham EM, Fytche TJ, Marshall J. Intravitreal triamcinolone for uveitic cystoid macular edema. An optical coherence tomography study. *Ophthalmology* 2001;108:765-772.



19. Greenberg PB, Martidis A, Rogers AH, Duker JS, Reichel E. Intravitreal triamcinolone acetonide for macular edema due to central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2002; 86:247- 8.
20. The ETDRS Group. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiography and other retinal characteristic at baseline. Report No.19 *Arch Ophthalmol* 1995;113:1144-55.
21. Schindler RH, Chandler DB, Thresher R. The clearance of intravitreal triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 1982;93: 415-7.
22. Kivilcim M, Peyman GA, El-Dessouky ES. Retinal toxicity of triamcinolone acetonide in silicone-filled eyes. *Ophthalmic Surg Lasers* 2000;31:474-8.
23. Edelman J, Lutz D, Castro MR. Corticosteroids inhibit VEGF induced vascular leakage in a rabbit model of blood-aqueous barrier breakdown. *Exp Eye Research* 2005;80:249-58.
24. Wilson CA, Berkowitz BA, Sato Y, Ando N, Handa JT. Treatment with intravitreal steroid reduces blood-retinal barrier breakdown due to retinal photocoagulation. *Arch Ophthalmology* 1992;110:1155-9.
25. Barishak RY, Ofri R. Embryogenetics: gene control of the embryogenesis of the eye. *Vet Ophthalmol* 2007;10:133-6.
26. Camera A, Hopps E, Caimi G Diabetic microangiopathy. physiopathological, clinical and therapeutic aspects. *Minerva Endocrinol.* 2007;32:209-29.
27. Bek T. Glial cell involvement in vascular occlusion of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1997;75:239-43.
28. Cogan J, Toussaint D, Kuwabara T. Retinal vascular patterns. In diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1961;66:366-78.
29. Yanoff M, Fine BS, Brucker AJ, Eagle RC . Pathology of human cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol* 1984;28:505-11.
30. Roy MS, Rick ME, Higgins KE, McCulloch JC. Retinal cotton-wool spots: An early finding in diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1986;70: 772-8.

31. Koya D, King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes* 1998;47:859-66.
32. Greene DA, Lattimer SA, Sima AA. Sorbitol, phosphoinositides, and sodiumpotassium- ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1987;316:599-606.
33. Brownlee M, Hirsch IB. Glycemic variability: A hemoglobin A1C-independent risk factor for diabetic complications. *JAMA* 2006;295:1707-8.
34. Aiello LP, Bursell SE, Clermont A, Duh E, Ishii H, Takagi C, Mori F, Ciulla TA, Ways K, Jirousek M, Smith LE, King GL. Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated protein kiase C in vivo and supressed by an orally effective b-isoform-selective inhibitor. *Diabetes* 1997;46:1473-80.
35. Clermont AC, Aiello LP, Mori F, Aiello LM, Bursell SE. Vascular endothelial growth factor and severity of NPDR mediate retinal hemodynamics in vivo: a potential role for vascular endothelial growth factor in the progression of nonproliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1997;124:433-46.
36. Ishii H, Jirousek MR, Koya D, Takagi C, Xia P, Clermont A, Bursell SE, Kern TS, Ballas LM, Heath WF, Stramm LE, Feener EP, King GL. Amelioration of vascular dysfunctions in diabetic rats by an oral PKC  $\beta$  inhibitor. *Science* 1996;272:728-31.
37. Luty GA, McLeod DS, Merges C, Diggs A, Plouet J. Localization of vascular endothelial growth factor in human retina and choroid. *Arch Ophthalmol* 1996;114:971-7.
38. Casey R, Li WW. Factors controlling ocular angiogenesis. *Am J Ophthalmol* 1997;124: 521-9.
39. Lieth E, Barber AJ, Xu B, Dice C, Ratz MJ, Tanase D, Strother JM. Penn State Retina Research Group. Glial reactivity and impaired glutamate metabolism in short-term experimemal diabetic retinopathy. *Diabetes* 1998;47:815-20.
40. Antonetti DA, Barber AJ, Lieth E. Vascular permeability in experimental diabetes is associated with reduced endothelial occludin content: occludin

- expression is decreased in experimental diabetic retinopathy. *Diabetes* 1998; 47:1953-9.
41. Ferris, FL and Patz, A. Macular edema a complication of diabetic retinopathy. *Survey Ophthalmol* 1984;28:452-61.
  42. Bresnick, GR, Davis MD, Myers, FL, DeVenecia G. Clinicopathologic correlations in diabetic retinopathy II. Clinical and histologic appearances of retinal capillary microaneurysms. *Arch Ophthalmol* 1977;95:1215-18.
  43. Sidikaro Y. Laser photocoagulation in diabetic retinopathy. *Ophthalm Clin North Am* 1993;6:473-7.
  44. Sussman EJ, Tsiaras WG, Soper KA. Diagnosis of diabetic eye disease 1982;18:3231-4.
  45. Gandorfer, A, Messmer E, Ulbig M. Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. *Retina* 2000;2:126-133.
  46. Aiello LM. Preserving human vision: eliminating blindness from diabetes mellitus. *J Am Ophthalmology* 1998;69:690-2.
  47. Bresnick, GR. Diabetic maculopathy. A critical review highlighting diffuse macular edema. *Arch Ophthalmology* 1983;12:1301-17.
  48. Tso, MOM, Cunha JG, Shih CY, Jones CW. Clinicopathologic study of blood-retinal barrier in experimental diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 1980;98:2032-5.
  49. Ferris FL, Patz A. Macular edema. A complication of diabetic retinopathy. *Survey Ophthalmol* 1984;28:452-61.
  50. Gass MM, Norton EWD. Cystoid macular edema and papilledema following cataract extraction. A funduscopy and fluorescein angiographic study. *Arch Ophthalmol* 1966;76:646- 61.
  51. Fine BS, Brucker AL. Macular edema and cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 1981;92:466-81.
  52. Cunha-Vaz J. Diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol* 1998;8:127-30.

53. Witkin AJ, Ko TH, Fujimoto JG, Chan A, Drexler W, Schuman JS, Reichel E, Duker JS Ultra-high resolution optical coherence tomography assessment of photoreceptors in retinitis pigmentosa and related diseases. *Am J Ophthalmol* 2006;142:945-52.
54. Kylstra JA, Brown JC, Jaffe E. The importance of fluorescein angiography in planning laser treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1999;102:35-9.
55. Karaçorlu SA. Diyabetik Makülopatide Klinik ve Tanı. *Ret-Vit* 2004;12:263-6.
56. Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 1999;83:688-93.
57. Vitale S, Maguire MG, Murphy RP. Clinically significant macular edema in type I diabetes incidence and risk factors. *Ophthalmology* 1995;34:1170-6.
58. Davis D, Fisher MR, Gangnon RE. Risk factors for high risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss. ETDRS Report 18. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 233-52.
59. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema: ETDRS Report No. 1. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796- 1806.
60. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiography and other retinal characteristic at baseline. Report No.19 *Arch Ophthalmol* 1995;13:1144-55.
61. Parmak, Neslihan; Batıoğlu, Figen; Özdemir, Emin; Çelik, Selcen. The efficacy of intravitreal triamcinolone injection in diabetic macular edema: Results of long-term follow-up. *Retina Vitreus*, 2006,14:123-6.
62. Takagi H, Otani A, Kiryu J. New surgical approach for removing massive foveal hard exudates in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1999;106: 249-56.
63. Chung May Yong. Surgical treatment for severe diabetic macular edema with massive hard exudates. *Retina* 2000;20:121-5.

64. Pandergast SD, Hassan TS, Williams JS. Vitrectomy for diffuse diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaloid. *Am J Ophthalmol* 2000;130:175-86.
65. Pandergast SD. Vitrectomy for diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaloid. *Curr Opin* 1998;9:71-5.
66. Hikichi T, Fujio N, Akiba J, Azuma Y, Takahashi M, Yoshida A. Association between the short term natural history of diabetic macular edema and the vitreomacular relationship in type II diabetes mellitus. *Ophthalmol* 1997;104:473-8.
67. Gandorfer A, Messmer EM, Ulbig S. Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. *Retina* 2000;20:126-33.
68. Ishibashi T, Miki K, Sorgente N. Effects of intravitreal administration of steroids on experimental subretinal neovascularization in the subhuman primate. *Arch Ophthalmol* 1985;103:708-11.
69. Tano Y, Sugita G, Abrams G, Machemer R. Inhibition of intraocular proliferation with intravitreal corticosteroid. *Am J Ophthalmol* 1980;89:131-6.
70. Schindler RH, Chandler DB, Thresher R. The clearance of intravitreal triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 1982;93:415-7.
71. Jonas JB, Kreissig I, Soefker A. Intravitreal injection of triamcinolone acetonide for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2003;121:57-61.
72. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002;109:920-7.
73. Conway MD, Canakis C, Livir-Rallatos C. Intravitreal triamcinolone acetonide for refractory chronic pseudophakic cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg* 2003;29: 27-33.
74. Lubczyńska A, Kociecki J. [Intravitreal triamcinolone acetonide injections in treatment of cystoid macular edema due to diabetic maculopathy] *Klin Oczna* 2007;109:165-8.

75. Greenberg PB, Martidis A, Rogers AH. Intravitreal triamcinolone acetonide for macular edema due to central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2002;86:247-8.
76. 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;40:782-3.
77. The ETDRS Group. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiography and other retinal characteristic at baseline. Report No: 11. *Arch Ophthalmol* 1995;13:1144-55.
78. Perry HD, Nauheim JS, Cameron CD. Intravitreal injections by a Dermojet syringe. *Ann Ophthalmol* 1977;9:737-40.
79. Kivilcim M, Peyman GA, Dessouky ES. Retinal toxicity of triamcinolone acetonide in silicone-filled eyes. *Ophthalmic Surg Lasers* 2000;31:474-8.
80. Perry HT, Cohn BT, Nauheim JS. Accidental intraocular injection with Dermojet syringe. *Arch Dermatol* 1977;113:31.
81. Modarres M, Parvaresh MM, Peyman GA. Accidental subretinal injection of triamcinolone acetonide. *Ophthalmic Surg Lasers* 1998;29:935-8.
82. Danis RP, Ciulla TA, Pratt LM. Intravitreal triamcinolone acetonide in exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2000;20:244-50.
83. Benhamou N, Massin P, Haouchine B. Intravitreal triamcinolone for refractory pseudophakic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2003;135:246-9.
84. Gillies MC, Simpson JM, Luo W, Penfold P, Hunyor AB, Chua W, Mitchell P, Billson F. A randomized clinical trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular age-related macular degeneration: one-year results. *Arch Ophthalmol* 2003;121:667-73.
85. Antcliff RJ, Spalton DJ, Stanford MR, Graham EM, Ffytche TJ, Marshall J. Intravitreal triamcinolone for uveitic cystoid macular edema. An optical coherence tomography study. *Ophthalmology* 2001;108:765-72.

86. Paccola L, Costa RA, Folgosa MS, Barbosa JC, Scott IU, Jorge R. Intravitreal Triamcinolone versus Bevacizumab for treatment of Refractory Diabetic Macular Edema (IBEME Study). *Br J Ophthalmol* 2007;21.
87. Moshfeghi DM, Blumenkranz MS. Role of genetic factors and inflammation in age-related macular degeneration. *Retina* 2007;27:269-75.
88. Kaiser PK, Scott IU, Sears JE, Benz M, Sinesterra JP, Kaiser RS, Bakri SJ, Maturi RK, Belmont J, Beer PM, Murray TG, Quiroz-Mercado H, Mieler WF. Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am J Ophthalmol* 2003;136:791-6.
89. Kupperman BD, Holler JA, Williams GA. A phase 2 randomized, multicenter, dose-ranging, controlled, parallel-group trial to assess the safety and efficacy of dexamethasone posterior segment drug delivery system (DEXPS DDS, Posurdex) in the treatment of persistent macular edema. 5th international symposium on ocular pharmacology and therapeutics (ISOPT) Monte Carlo, Monaco, 2004; 11-4.
90. Saatçi AO. Diabetik Makulopatiye Medikal Tedavi. *Ret-Vit* 2004;12:267- 70.
91. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998;21: 23-31.
92. 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.
93. Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM, Abrahamian H, Keipes M, Castellarin A, Rogulja-Pepeonik Z, Fuller JH. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Lancet* 1998;351:28-31.
94. Chew EY, Klein ML, Ferris FL, Remaley NA, Murphy RP, Chantry K, Hoogwerf BJ, Miller D. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1079-84.

95. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group report number 2. *Ophthalmology* 1987;94: 761-74.
96. Trempe CL, Mainster MA, Pomerantzeff O, Avila MP, Jalkh AE, Weiter JJ, Mc Meel JW, Schepens CL. Macular photocoagulation: Optimal wavelength selection. *Ophthalmology* 1982;89:721-28.
97. Donald BR, Schatz H. Grid photocoagulation for diffuse macular edema. *Ophthalmology* 1986;93:938-48.
98. Gentile RC, Stegman Z, Liebmann JM, Dayan AR, Tello C, Walsh JB, Ritch R. Risk factors for ciliochoroidal effusion after panretinal photocoagulation. *Ophthalmology* 1996;103:827-32.
99. Blankenship G. A clinical comparison of central and peripheral argon laser panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1988;95:170-7.
100. Meyers SM. Macular edema after scatter laser photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1980;90:210-6.
101. Schiodte SN. Effects on choroidal nerves after panretinal xenon arc and argon laser photocoagulation. *Acta Ophthalmol* 1984;62:244-55.
102. Khosla PK, Rao V, Tewari HK, Kumar A. Contrast sensitivity in diabetic retinopathy after panretinal photocoagulation. *Ophthalmic Surg* 1994;25:516-20.
103. Ogden TE, Callahan F, Riekhof FT. The electroretinogram after peripheral retinal ablation in diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1976;81: 397-402.
104. Frank RN. Visual fields and electroretinography following extensive photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 1975;93:591-8.
105. Irvine WD, Smiddy WE, Nicholson DH. Corneal and iris burns with the laser indirect ophthalmoscope. *Am J Ophthalmol* 1990;110:311-3.
106. Blondeau P, Pavan PR, Phelps CD. Acute pressure elevation following panretinal photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 1981;99:1239-41.



107. Morgen CM, Schatz H. Atrophic creep of the retinal pigment epithelium after focal macular photocoagulation. *Ophthalmology* 1989;96:96-103.
108. Zweng HC, Liille HL, Hammond AH. Complications of argon laser photocoagulation. *Trans Am Acad Ophthalmol OtolaryngoI* 1974;78:195-204.
109. Little JL, Zweng HC, Jack RL, Vassiliadis A. Techniques of argon laser photocoagulation of diabetic disk new vessels. *Am J Ophthalmol* 1976;82:675-83.
110. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. *Int. Ophthalmol Clin* 1987;27:265-72.
111. McDonald HR, Schatz H. Grid photocoagulation for diffuse macular edema. *Retina* 1985;5:65-72.
112. Olk RJ. Modified grid argon (blue-green) laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1986;93:938-50.
113. Lee CM, Alk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse macular edema: Long term visual results. *Ophthalmology* 1991;98:1594-1602.
114. Hee MR, Puliafito CA, Duker JS, Reichel E. Topography of diabetic macular edema with optical coherens tomography. *Ophthalmology* 1998;105:360-70.
115. Peyman GA, Spitznaz M, Straatsma BR. Peroxidase diffusion in the normal and photocoagulated retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1971;10:181-9.
116. Clover GM. Bresnick, GR. Diabetic maculopathy: A critical review highlighting diffuse macular edema. The effects of argon and krypton photocoagulation on the retina: Implications for the inner and outer blood retinal barriers. In: Gitter KA, Schatz H, Yanuzzi LA, eds. *Laser Photocoagulation of Retinal Disease*. San Francisco: Pacific Medical Press, 1988, p: 11-7.
117. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Focal Photocoagulation treatment of diabetic macular edema: relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal charecterisrics at baseline: ETDRS report no.19. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1144-55.

118. Rutlee BK, Wallow IH, Poulsen GL. Subpigment epithelial membranes arter photocoagulation for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 1993;11:608-13.
119. Cuen BW II, Besler M, Tano Y. The lack of toxicity of intravitreally administered triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 1981;91:785-8.
120. Giles CL. Bulbar perforation during periocular injection of corticosteroids. *Am J Ophthalmol* 1974;77:438-41.
121. Jonas JB, Akkoyun Kreissig I, Degenring RF. Diffuse diabetic macular edema treated by intravitreal triamcinolone acetonide. A comparative, non-randomised study. *Br J Ophthalmol* 2005;89:321-6.
122. Ozkiris A, Evereklioglu C, Oner A, Erkilic K. Pattern electroretinogram for monitoring the efficacy of intravitreal triamcinolone injection in diabetic macular edema. *Doc Ophthalmol* 2004;109:139-45.
123. Ozdemir H, Karacorlu M, Karacorlu SA. Regression of serous macular detachment after intravitreal triamcinolone acetonide in patients with diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2005;140:251-5.
124. Kang SW, Park SC, Cho HY, Kang JH. Triple Therapy of Vitrectomy, Intravitreal Triamcinolone, and Macular Laser Photocoagulation for Intractable Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol* 2007;13.]
125. Beer PM, Bakri SJ, Singh RJ, Liu W, Peters GB 3rd, Miller M. Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection. *Ophthalmology* 2003;110:681-6.
126. Inoue M, Takeda K, Morita K, Yamada M, Tanigawara Y, Oguchi Y. Vitreous concentrations of triamcinolone acetonide in human eyes after intravitreal or subtenon injection. *Am J Ophthalmol* 2004;138:1046–8.
127. Degenring RF, Jonas JB. Serum levels of of triamcinolone acetonide after intravitreal injection. *Am J Ophthalmol* 2004;137:1142-3.
128. Sutter FKP, Simpson JM, Gillies MC. Intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema that persists after laser treatment. *Ophthalmology* 2004;111:2044–9.

129. Young S, Larkin G, Branley M, Lightman S. Safety and efficacy of intravitreal triamcinolone for cystoid macular oedema in uveitis. *Clin Exp Ophthalmol* 2001;29:2-6.
130. Ranson NT, Danis RP, Ciunna TA, Pratt L. Intravitreal triamcinolone in subfoveal recurrence of choroidal neovascularisation after laser treatment in macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2002;86:527-9.
131. Ramezani A, Tabatabaie H, Ahmadi H. Diabetic macular edema before and after intravitreal triamcinolone injection. *Korean J Ophthalmol*. 2007 ;21:95-9.
132. Ozkiris A, Erkilic K. Complications of intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Can J Ophthalmol* 2005;40:63-8.
133. Tersio A, Antonio L, Alfredo R. Intravitreal triamciolone compared with macular laser grid photocoagulation for the treatment of cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 2005;5:695-8.
134. Özkırış A, Evereklioğlu C, İlhan Ö, Erkılıç K, Mirza E, Doğan H. Diabetik makula ödemi olan olgularda tek doz intravitreal triamsinolonun göz içi basıncına etkisi *Türk Oftalmoloji Gazetesi* 2005;35:426-30.
135. Se Woong Kang, Ho-Seok Sa, Hee Yoon Cho, Jong Kim. Macular grid photocoagulation after intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2006;93:653-8.
136. Lida T. Combined triamcinolone acetonide injection and grid laser photocoagulation:a promising treatment for diffuse diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2007;91:407-8.
137. Margolis R, Singh RP, Bhatnagar P, Kaiser PK. Intravitreal triamcinolone as adjunctive treatment to laser panretinal photocoagulation for concomitant proliferative diabetic retinopathy and clinically significant macular oedema. *Acta Ophthalmol Scand* 2007.
138. Krieglstein TR, Kampik A, Ulbig M. Intravitreal triamcinolone and laser photocoagulation for retinal angiomatous proliferation. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1357-60.

T.C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

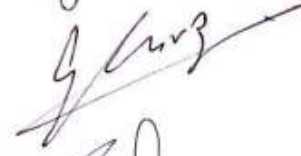
Dr. Abdulhekim YARBAĞ'ın Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı "Diabetik Makula Ödemi Olan Olgularda İntravitreal Triamsinolon Enjeksiyonu, Laser Fotokoagülasyon ve İntravitreal Triamsinolon Enjeksiyonu ile Kombine Laser Fotokoagülasyon Tedavilerinin Karşılaştırılması" adlı uzmanlık tezi, jürimiz tarafından Göz Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 25/12/2007

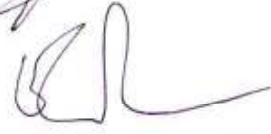
Başkan : Doç. Dr. Cem EVEREKLIÖĞLU



Üye : Prof. Dr. G. Ertuğrul MİRZA



Üye : Prof. Dr. Kuddusi ERKILIÇ



Üye : Prof. Dr. Sarper KARAKÜÇÜK



Üye : Doç. Dr. Abdullah ÖZKIRIŞ

