

**T. C.  
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DIABETİK MAKÜLA ÖDEMİNDE İNTRAVİTREAL  
TRİAMSİNOLON VE BEVACİZUMAB  
ENJEKSİYONU İLE GRİD LAZER FOTOKOAGÜLASYON  
TEDAVİLERİNİN ETKİNLİKLERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. ÜMİT KAPLAN**

**AFYONKARAHİSAR 2006**

T. C.  
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DIABETİK MAKÜLA ÖDEMİNDE İNTRAVİTREAL  
TRİAMSİNOLON VE BEVACİZUMAB  
ENJEKSİYONU İLE GRİD LAZER FOTOKOAGÜLASYON  
TEDAVİLERİNİN ETKİNLİKLERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. ÜMİT KAPLAN**

**TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. ÜMİT ÜBEYT İNAN**

**AFYONKARAHİSAR 2006**

**T.C.**  
**AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Tez Başlığı** : Diabetik Maküla Ödeminde İntravitreal Triamsinolon ve Bevacizumab Enjeksiyonu ile Grid Lazer Fotokoagülasyon Tedavilerinin Etkinliklerinin Karşılaştırılması

**Tezi Hazırlayan** : Dr. Ümit KAPLAN

**Tez Savunma Tarihi** :

**Tez Kabul Tarihi** :

**Tez Danışmanı** : Doç. Dr. Ümit Übeyt İNAN

İş bu çalışma jürimiz tarafından GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI' nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

ÜYE

ÜYE

DEKAN  
Prof. Dr. Ahmet ÇEKİRDEKÇİ

## **Teşekkür...**

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıda bulunan ve başta değerli anabilim dalı başkanımız, hocam sayın Prof. Dr. Faruk ÖZTÜRK, çalışmamın planlanması ile yürütülmesinde değerli destek ve yardımlarını esirgemeyen değerli tez danışmanım Doç. Dr. Ümit Übeyt İNAN, uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde emeği geçen değerli hocalarım Doç. Dr. Sıtkı Samet ERMİŞ, Yrd. Doç. Dr. F. Güliz YAVAŞ, Yrd. Doç. Dr. Tuncay KÜSBECİ, manevi desteğini esirgemeyen yakın dostum ve mesai arkadaşım Dr. Mustafa ŞANLI ve tüm asistan arkadaşlarıma, Anabilim Dalı çalışanlarına, manevi desteklerini eksik etmeyen çok sevdiğim sayın Nilgün KALAYCI' ya ve ailesine, ayrıca anlayışları ve destekleri için sevgili aileme teşekkür ederim.

Dr. Ümit KAPLAN  
AFYONKARAHİSAR 2006

## İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
2.1. RETİNA ANATOMİSİ	3
2.1.1. RETİNANIN TOPOGRAFİK HARİTASI	6
2.1.2. RETİNANIN KAN DOLAŞIMI	8
2.2. RETİNA FİZYOLOJİSİ	10
2.2.1. GÖRME	10
2.2.2. RETİNA PİGMENT EPİTELİ	11
2.3. DİABETİK RETİNOPATİ	12
2.3.1. FİZYOPATOLOJİ	13
2.3.2. SINIFLANDIRMA	17
2.3.3. TEDAVİ	18
2.4. MAKÜLA ÖDEMİ	23
2.4.1. FİZYOPATOLOJİ	23
2.4.2. MAKÜLA ÖDEMİNİN ETYOPATOGENEZİ	23
2.5. DİABETİK MAKÜLA ÖDEMİ	25
2.5.1. DİFFÜZ DİABETİK MAKÜLA ÖDEMİ	26
2.5.2. FOKAL DİABETİK MAKÜLA ÖDEMİ	27
2.5.3. KLİNİK ANLAMLI MAKÜLA ÖDEMİ (KAMÖ)	27
2.5.4. EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ	27
2.5.5. MAKÜLA ÖDEMİNİN TANISI	29
2.5.6. TEDAVİ	31
2.5.7. DİABETİK MAKÜLA ÖDEMİ VE MİKROPERİMETRİ	38
2.5.8. DİABETİK MAKÜLA ÖDEMİ VE HRT-2	39
III. GEREÇ VE YÖNTEM	40
IV. BULGULAR	43
V. TARTIŞMA	56
VI. SONUÇLAR	66
VII. ÖZET	68
VIII. SUMMARY	70
IX. KAYNAKLAR	72

## TABLolar ÇİZELGESİ

TABLO - I.....	.43
Yaş ortalamaları	
TABLO - II.....	.45
Ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri	
TABLO - III.....	.47
Grup-1 hastalarında tedavi sonrası görme değişimi	
TABLO - IV.....	.48
Grup-2 hastalarında tedavi sonrası görme değişimi	
TABLO - V.....	.49
Grup-3 hastalarında tedavi sonrası görme değişimi	
TABLO - VI.....	.50
HRT-2 Ortalama santral ödem indeksleri	
TABLO - VII.....	.52
MP-1 Ortalama santral 4 derece maküla duyarlılıkları	
TABLO - VIII.....	.53
Ortalama göziçi basınçları	

## ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil - 1.....	43
Yaş ortalamaları	
Şekil - 2.....	44
Ortalama DM süresi	
Şekil - 3.....	46
Grup-1'den bir hastanın tedavi öncesi ve 1.ay FFA görüntüsü	
Şekil - 4.....	46
Grup-2'den bir hastanın tedavi öncesi ve 1.ay FFA görüntüsü	
Şekil - 5.....	46
Grup-3'ten bir hastanın tedavi öncesi ve 1.ay FFA görüntüsü	
Şekil - 6.....	51
Grup-2'den bir hastanın tedavi öncesi ve 1.ay HRT-2 görüntüsü	
Şekil - 7.....	52
Grup-2'den bir hastanın tedavi öncesi ve 1.ay MP-1 görüntüsü	
Şekil - 8.....	54
Grup-1 ortalama göziçi basıncı değişimi	
Şekil - 9.....	54
Grup-2 ortalama göziçi basıncı değişimi	
Şekil - 10.....	55
Grup-3 ortalama göziçi basıncı değişimi	

## KISALTMALAR

<b>DM</b>	: Diabetes mellitus
<b>DRP</b>	: Diabetik retinopati
<b>ETDRS</b>	: Erken tedavili diabetik retinopati çalışması
<b>DMÖ</b>	: Diabetik maküla ödemi
<b>VEGF</b>	: Vasküler endotelyal growth faktör
<b>PPV</b>	: Pars plana vitrektomi
<b>İVTA</b>	: İntravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonu
<b>RPE</b>	: Retina pigment epiteli
<b>PKC</b>	: Protein kinaz C
<b>ARİ</b>	: Aldoz redüktaz inhibitörleri
<b>AGEs</b>	: Advanced glycation end product
<b>TGF- <math>\beta</math></b>	: Transforming growth faktör- $\beta$
<b>PEDF</b>	: Pigment epiteli kökenli büyüme faktörü
<b>IGF-1</b>	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
<b>PDR</b>	: Proliferatif diabetik retinopati
<b>NPDR</b>	: Nonproliferatif diabetik retinopati
<b>DCCT</b>	: Diabet kontrolü ve komplikasyonları çalışması
<b>UKPDS</b>	: U.K prospektif diabet çalışması
<b>WESDR</b>	: Wisconsin epidemiyolojik diabetik retinopati çalışmasında
<b>PKC-DMES</b>	: PKC- $\beta$ inhibitörü diabetik maküler ödem çalışması
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>PRP</b>	: Panretinal fotokoagülasyon
<b>FAZ</b>	: Foveal avasküler zon
<b>İRMA</b>	: İntraretinal mikrovasküler anomaliler
<b>KAMÖ</b>	: Klinik anlamlı maküla ödemi
<b>PDGF</b>	: Platelet kökenli büyüme faktörü
<b>OCT</b>	: Optik koherens tomografisi
<b>MP-1</b>	: Mikroperimetri
<b>HRT-2</b>	: Heidelberg retina tomografisi
<b>FFA</b>	: Fundus floresein anjiografisi
<b>GİB</b>	: Göziçi basıncı



## 1.GİRİŞ

Diabetik retinopati (DRP) görme kayıplarının en önemli nedenlerinden biridir (1). Diabetik hastalardaki görme kaybının başlıca nedeni ise maküla ödemi (2). Bu hastaların %29'unda 20 yıl veya daha uzun süre sonunda maküla ödemi geliştiği gözlenmiştir. Maküla ödemi gelişen hastaların 2 yıllık takipleri sonucunda vakaların yarısından fazlasında iki veya daha fazla sıra görme kaybı tespit edilmiştir.

Erken Tedavili Diabetik Retinopati Çalışması'nda (The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS) klinik olarak belirgin maküla ödeminde fokal laser fotokoagülasyonun faydalı olduğu belirtilmiştir (3). Ne var ki zamanında laser fotokoagülasyon uygulanan hastaların %12'sinde 3 yıllık gözlem sonucunda ETDRS ölçeğine göre 15 harflik görme kaybı tespit edilmiş; öte yandan hastaların ancak %3'lük kısmında 15 harflik görme artışı izlenmiştir. Aynı zamanda, laser tedavisi uygulanan gözlerin %24'ünde 36 aylık takip sonrasında maküla merkezini içine alacak şekilde retina kalınlaşması gözlenmiştir. Tüm bunlar diabetik maküla ödemi (DMÖ) gelişen gözlerin bir bölümünün laser fotokoagülasyon tedavisine dirençli olduğunu göstermektedir.

Değişik araştırmacıların yaptıkları çalışmalarda da grid lazer fotokoagülasyonun etkinliğinin sınırlı olduğu görülmüş ve laser skarının progresif olarak büyümesi sonucu makülanın olumsuz etkilenebileceği gösterilmiştir (4-7).

Diabetik maküla ödemli hastaların bir kısmında laser fotokoagülasyonun yetersiz kalması araştırmacıları protein kinaz C inhibitörü, vasküler endotelial growth faktör (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 yöneltmiştir. 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 (8). Bir kortikosteroid süspansiyonu olan Triamsinolon asetonidin deneysel olarak retina damarlarını ve kan-retina bariyerini stabilize ettiği, kapiller geçirgenliğini azalttığı gösterilmiştir (9). İntravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonu (İVTA) ile maksimum biyoyararlanımla etki etmesi sağlanmaktadır. Subtenon uygulamaların yetersiz penetrasyon nedeniyle kan-retina bariyerine karşı etkisiz olduğu gösterilmiştir (9).

Bu araştırmada da diffüz diabetik maküla ödemi tedavisinde grid lazer fotokoagülasyon, intravitreal triamsinolon asetonid (Kenacort A) enjeksiyonu ve intravitreal bevacizumab (Avastin) enjeksiyonu tedavilerinin etkinliği ve olası komplikasyonları incelenmiştir.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. RETİNA ANATOMİSİ (10-17)

Retina, sklera ve koroidden sonra, göz küresinin en içteki üçüncü gömleğidir. Ora serratada 0,1 mm, ekvatorunda 0,2 mm, optik sinir yakınında 0,5 mm kalınlığı olan ince saydam bir dokudur. İç yüzeyi vitreus yüzeyi ile temasta olup dış yüzeyi ise retina pigment epitelinden (RPE) retina içi mesafe denilen potansiyel bir boşluk ile ayrılmıştır. Periferde sensoriyel retina ora serrataya uzanır ve pars plana pigmentsiz siliyer epitel ile devam eder. Retina komşu pigment epiteli ve altındaki skleranın şeklini alsa bile pigment epiteline sadece iki bölgede, optik disk ve ora serratada sıkı yapışıklık gösterir. Diğer bölgelerde yapışıklık zayıftır. Pigment epiteliyle sensoriyel retina arasında anatomik bağ yoktur. Birbirlerine sadece yaslanmışlardır. Retina dekolmanı, santral seröz koryoretinopati gibi hastalıklarda sensoriyel retina pigment epitelinden ayrılır.

Mikroskopik olarak retinanın on katı vardır.

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

**Retina pigment epiteli**, tek sıralı, 4-6 milyon hücreden oluşmuştur. Bu hücreler koroidin Bruch zarına yapışık, küboid yapıda melanin pigmenti içeren hücrelerdir. Bu hücreler arasında zonula oklüdens denen sıkı bağlantılar vardır. Bu özelliğiyle ışığın koroide geçmesini engellerler. Bu bağlantılar suyun ve iyonların serbest geçişini engellediğinden sıvının

subretinal alana pompalanması için metabolik enerji kullanılır. Hücreler arasındaki bağlantıların çok sıkı olması, retina damarlarıyla birlikte, pigment epitelinin ikinci kan-retina bariyerini oluşturmasına yol açar.

**Fotoreseptör hücreleri**, gözün kırıcı ortamı tarafından yönlendirilen görüntüyü nöral sinyallere çevirerek görme olayını başlatan özelleşmiş hücrelerdir. Retinada koniler ve basiller olmak üzere iki tip fotoreseptör hücresi vardır. Basiller karanlıkta, koniler aydınlıkta işlev yaparlar. Foveada hiç basil bulunmazken koniler en yüksek konsantrasyonu sahiptir. İnsan koni pigmentleri 419 nm (mavi), 531 nm (yeşil), 558 nm (kırmızı) olmak üzere ışık spektrumunun üç bölgesindeki fotonları maksimum olarak absorbe ederler. Koniler ışıkta renk ayırımı, aydınlıkta görme ve keskin görmeden sorumludur. Koniler horizontal ve bipolar hücrelerle olduğu kadar diğer basiller ve konilerle de sinaps yaparlar. Konilerin toplam sayısı yaklaşık 6,5 milyondur. Basil hücreleri foveoladan 0,5 mm uzaklıkta ortaya çıkarlar. 5-6 mm uzaklık, en yoğun oldukları bölgedir. Konilerin sayısında merkezden periferiye doğru hızlı bir düşüş gözlenir. Basiller konilerden daha dar ve uzun yapıdadırlar. Periferik retinada basillerin çapı 25 mikrondur. Basiller alacakaranlıkta ve karanlıkta görmeden sorumludurlar. Bir basilde ortalama 6.000-10.000 disk bulunur. Basil iki horizontal hücre dentriti ile bir ya da daha çok bipolar hücre dentriti ile sinaps yapmaya uyumludur. Retinada toplam basil sayısı yaklaşık 120 milyondur. Koni ve basil hücrelerinin dış segmentleri mukopolisakkarid bir örtüyle kaplıdır ve pigment epiteli ile temas halindedir.

**Dış limitans zarı**, fotoreseptörlerin iç segmentleriyle Müller destek hücrelerinin dış uzantılarının aralarındaki bağdan oluşmuştur. Gerçek bir membran değildir. Koni ve basillerin dış ve iç segmentlerinin arasından geçer. Periferik retinada bu membran ora serrata pigment epiteli ile birleşir.

**Dış nükleer tabaka**, fotoreseptörlerin çekirdek ve sitoplazmalarının bulunduğu bölgedir.

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

**İç nükleer tabaka**, ikinci nöron bipolar hücreleri, bağlantı hücreleri, amakrin ve yatay hücreler ile destek hücreleri Müller hücrelerinin çekirdeklerinin bulunduğu bölgedir.

**İç pleksiform tabaka**, foveolada bulunmayan iç pleksiform kat ikinci nöron bipolarlar ile üçüncü nöron gangliyonlar ve amakrin hücreleri arasındaki sinapsların bulunduğu bölgedir.

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

**Sinir lifleri tabakası**, korpus genikulatum lateralede sonlanan 1,2 milyon dolayındaki gangliyon hücresi aksonları, sinir lifleri katını oluşturur. Burada ayrıca retina arter ve venleri, astrositler, mikrogliyal hücreler ile oligodendrositler de vardır. Retina beslenmesinde rolü olan astrosit, mikrogliya ve oligodendrositler retinanın arter, ven ve kapillerleri çevresinde kümelenmişlerdir.

**Retinanın en iç katı olan iç limitans zarı**, retinayı vitreustan ayırır. Vitreus ile temas halinde olan iç yüzünün düzgün olmasına karşılık, dış

yüzü Müller hücrelerinin uçlarından ötürü pürtüklüdür. Yazarların bir kısmına göre gerçek bir zardır. Diğerlerine göre de Müller hücrelerinin uçları tarafından oluşturulmuştur.

### 2.1.1. RETİNANIN TOPOGRAFİK HARİTASI

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

#### 2.1.1.1 MAKULA

Santral retina ya da maküla bölgesi, histolojik olarak ganliyon hücre tabakasında en az iki nükleus tabakası içeren bölge şeklinde tanımlanır. Topografik olarak maküla 4 kısımdan oluşur.

##### a) Fovea

Fovea, santral retinanın iç, yani vitreusa bakan yüzünde hafif bir çöküklük veya ekskavasyondur. Fovea, optik sinir başı merkezinin 4,0 mm temporalinde ve 0,8 mm aşağısında yaklaşık 1,5 mm çaplı alandır. Foveanın derinliği kişiden kişiye değişmekle birlikte, ortalama 0,25 mm'dir. Foveada ikinci ve üçüncü nöronların kenara doğru itilmesine bağlı olarak 22 derecelik bir çukurluk oluşur. Foveada sinir lifleri, ganglion hücreleri ve iç pleksiform tabakaları yoktur. Foveanın santral 0,57 mm çaplı bölgesi fotoreseptör olarak sadece konileri içerir.

##### b) Foveola

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

hücrelerin uzantıları ile sinaps yapmadan önce iç limitans membrana paralel seyrederek.

**c) Parafovea**

Parafovea foveayı çevreleyen, 0,5 mm genişliğindeki bölgedir. İç retina tabakasında, özellikle iç nükleer ve ganglion hücre tabakasında belirgin hücre artışı ile karakterizedir. Retinanın bu bölgesinde tabakalar düzenlidir. 4-6 tabaka ganglion hücresi, 7-11 tabaka bipolar hücre içerir. Hücreler bu bölgenin periferinde sayı bakımından azalma gösterir. Her 100 mikronda yaklaşık 100 koni, komşu koniler arasındaki boşlukta ise bir tek basil bulunur.

**d) Perifovea**

Perifovea 1,5 mm genişliğindedir ve dış sınırı fovea merkezinden 2,75 mm uzaktadır. Çok sayıda ganglion hücre tabakası ve 6 bipolar hücre tabakası içerir. Burada her 100 mikronda ortalama 12 koni ve komşu koniler arasında iki rod hücresi bulunur.

**2.1.1.2. PERİFERİK RETİNA**

Periferik retina yakın perifer ve uzak perifer olarak iki bölge halinde incelenmektedir.

**a) Ekvator**

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

### **b) Ora serrata**

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

### **c) Pars plana**

Uzak periferin ikinci kısmı pars plana bölgesi olup, uç perifer bölgesi olarak da tanımlanmaktadır. Pars plana, retinanın ora serratası ile silyer cismin pars pilikatası arasında bulunur. Silyer cisim pars pilikata ve pars plana olarak iki kısımdan oluşur. Pars pilikata silyaris, iris kökünden arkaya doğru uzanan yaklaşık 2,5 mm kalınlığındaki bölgedir. Silyer cismin oblik ve dairesel uzanan kasları ve 70-80 adet silyer uzantıları bulunur. Pars plana silyaris, globun temporal ve nazal yarılarında farklı genişliklerde çepeçevre uzanan, silyer cismin ikinci kısmıdır. Nazalde yaklaşık 3 mm, temporalde ise yaklaşık 4,5 mm genişliktedir.

## **2.1.2. RETİNANIN KAN DOLAŞIMI**

Gözün arteriyel beslenmesi internal karotid arterin ilk dalı olan oftalmik arter tarafından sağlanır. Oftalmik arterden çıkan retina santral arteri, retinanın iç 2/3'ündeki tabakaları besler. Retinanın dış 1/3'ü ise (retina pigment epiteli, fotoreseptörler) koroidden difüzyonla beslenir. Oftalmik arterin santral retina arterinden sonraki dalları olan kısa ve uzun arka silyer arterler optik sinir etrafından globa girerler. Posterior koriokapillaris kısa arka silyer arterlerden, anterior koriokapillaris ise uzun



arka siliyer arterlerden ve ön siliyer arterlerden beslenir. Retinanın venöz drenajı santral retina veniyle sağlanır. Optik sinirden çıkan venöz drenaj direkt olarak kavernöz sinüse ulaşır. Koroidin venöz drenajı ise vorteks venleri ile üst ve alt oftalmik venler aracılığıyla kavernöz sinüste sonlanır.

#### 2.1.2.1. ARTERLER

Retina nöroserebral katı retina santral arterinden ve var olduğunda, siliyoretiniyen 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, sonra da temporal ve nazal dallara ayrılarak retinaya yayılır. Retina yüzeyinde sinir lifleri ve iç limitans zarı katında seyrederek. Retina santral arteri dallanmaları ikiye ayrılma şeklinde olur. Periferiye doğru arterler, arteriyol ve kapillerlere dönüşürler.

##### b) Siliyoretinal arter

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

#### 2.1.2.2. 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 arter veni ezer (Gunn belirtisi). Retina santral veni, oftalmik vene, sonra da kavernöz sinüse dökülür. Venlerin çapı arterlere göre daha geniştir. Normalde arter çapının ven çapına oranı 2/3'tür.

### 2.1.2.3. KAPİLLERLER

Retina arteriyolleri ile venüleri arasında kapillerler bulunur. Koriyokapillerlerin duvarlarında geniş pencerelemeler 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. Retina kapillerleri yüzeysel ve derin olmak üzere, iki ağ şeklindedirler.

#### a) Yüzeysel kapillerler

Retinanın sinir lifleri katındadırlar.

#### b) Derin kapillerler

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

## 2.2.RETİNA FİZYOLOJİSİ

### 2.2.1. GÖRME

Işığın görmeye dönüşmesi, retinadaki fotoreseptör hücrelerinin dış segmentlerindeki fotokimyasal reaksiyonların fotoelektriksel akıma dönüşerek bipolar ve gangliyon hücrelerinden geçmesi ve optik sinir yoluyla oksipital kortekse ulaşmasıyla gerçekleşir. Fotoreseptörlerin dış segmentlerindeki protein kökenli görme pigmentleri, iyonlara karşı selektif bariyer niteliğindeki çift katlı lipid ile sarılmışlardır. Basillerin görme pigmenti rodopsin, konilerinki ise opsindir. Basiller, bir foton ile dahi uyarılabilirlerinden karanlıkta görmeyi sağlarlar. Konilerin uyarılabilmesi için daha fazla ışığa gereksinimleri vardır. Koniler, keskin görme ile renkli görmeyi gerçekleştirirler. Koniler üç farklı grupta toplanmışlardır. Her

birinde, değişik dalga boyundaki ışıklara duyarlı görme pigmentleri bulunur. 419 nm dalga boyuna duyarlı koniler mavi, 531 nm'ye duyarlı koniler yeşil, 558 nm'ye duyarlı koniler ise kırmızı ışık ile uyarılırlar. Üç grup koninin aynı anda uyarılmasıyla renkli görme gerçekleşir. Bir veya daha fazla grup koninin bulunmaması, renk körlüğüne yol açar.

#### **a) Fotokimyasal reaksiyonlar**

Fotokimyasal reaksiyonların oluşmasında fotoreseptörlerin dış segmentinde bulunan A vitamini türevleri retinal (retinaldehit) ve retinol'ün (A vitamini alkol şekli) önemli rolü vardır. Bir foton, basil hücrelerinde rodopsinin beyazlaşmasına ve opsin+retinal'e dönüşmesine neden olur. Retinal, pigment epiteline geçerek retinol şekline girer. Kandan ve fotoreseptörlerden gelen retinol, karanlıkta fotoreseptörlere retinal şeklinde geri dönerek opsin ile birleşir ve pembe renkli rodopsini oluşturur. A vitamini, sentezi yapılamadığından, organizmaya besinlerle gelir. Karaciğerde depolanır ve kan yoluyla retina pigment epiteline ulaşır. Fotokimyasal reaksiyonların gerçekleşebilmesi için fotoreseptörler ile pigment epitelinin sıkı temas halinde bulunmaları gereklidir.

#### **b) Fotoelektriksel akım**

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

### **2.2.2. RETİNA PİGMENT EPİTELİ**

Fotoreseptör hücrelerin dış segmentlerini oluşturan diskler, tabanda sürekli yenilenirler, dışta pigment epiteline doğru kayarak ilerlerler ve uçta düşerek pigment epiteli tarafından fagosite edilirler. Fotoreseptörlerin artıkları, retina pigmentinden koriyokapillarisine geçerek kan dolaşımı

yoluyla gözü terk ederler. Herhangi bir nedenle koroide geçemeyen ve pigment epitelinde biriken artık maddeler, maküla dejeneresansına ve drusenlere neden olurlar. Retinitis pigmentosa gibi hastalıklarda da artıkların pigment epitelinde fagosite edilememesi, bunların fotoreseptörlerin arasında birikmelerine ve pigment epitelinde dejenerasyona yol açar. Retina pigment epiteli, retina damarlarıyla birlikte kan-retina bariyerini oluşturur. Pigment epiteli ayrıca, koriyokapillaristeki oksijeni fotoreseptörlere aktarır, görme pigmentini depolar ve fotoreseptörlerin tekrar yapılanmalarını sağlar. Pigment epitelindeki melanin, ışığın koroide ve göz dışına geçmesini engellemesi yanında, fotoreseptörlerdeki fotokimyasal reaksiyonlar sonucu açığa çıkan ısıyı emerek termostat görevini de yapar. Pigment epiteli, retina altı oluşan sıvıları emmesi, fotokimyasal reaksiyonlar ve metabolizma aktiviteleri nedeniyle sensoriyel retinaya yapışık kalır. Bu yapışıklıkta pigment epitelinin iç yüzündeki mikrovillozitelere, fotoreseptörlerin dış segmentlerini sarmasının da rolü vardır.

### 2.3.DİABETİK RETİNOPATİ

Diabetik retinopati, diabetes mellitus (DM) hastalığının en sık rastlanan mikrovasküler komplikasyonu olup her yıl 10.000'den fazla kişide körlükle sonuçlanmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar, diabetik retinopatinin doğal seyrini ve tedavisini açıklamış bulunmaktadır. Retinopatinin, tip 2 diabet tanısının konmasından en az 7 yıl önce gelişmeye başladığını gösteren kanıtlar mevcuttur (18).

Tüm dünyada 135 milyon kişi diabetten etkilenmiş durumdadır. Klinik çalışmalar fotokoagülasyonun, vitrektominin ve hipertansiyon ile hiperglisemi kontrolünün diabetik retinopati için etkinliğini demonstre etmiş bulunmaktadır (18).

### 2.3.1.FİZYOPATOLOJİ

Hiperglisemi ile mikrovasküler komplikasyonlar arasında bağlantı kurabilmek için çeşitli biokimyasal olaylar öne sürülmüştür. Bunlar arasında polyol akümülyasyonu, Nonenzimatik Glikolizasyon, oksidatif stress ve protein kinaz C (PKC) aktivasyonu bulunmaktadır. Bu süreçlerin, sellüler metabolizma, sinyalleme ve büyüme faktörleri üzerindeki etkiler aracılığıyla hastalık proçesini modüle ettiği düşünölmektedir.

#### 2.3.1.1. POLYOL AKÜMÜLYASYONU

Vücutta glikoz, aldoz redüktaz enzimi yardımıyla sorbitole dönüşür. Sorbitol ise sorbitol dehidrogenaz yardımıyla fruktoza dönüşür ve enerji kaynağı olarak kullanılır. İşlemin birinci kısmında glikoz sorbitole dönüşürken, NADPH tüketilir ve myoinositol ortaya çıkar. Myoinositol ise vasküler disfonksiyona neden olur (19). Fazla miktarda glikoz alındığında NADPH fazla miktarda tüketilir. Ayrıca aşırı miktarda sorbitol ortaya çıkar. NADPH'nin aşırı tüketimi ve sorbitol birikimi, sorbitol dehidrogenazı etkisizleştirerek, işlemin ikinci kısmını bloke eder ve fruktoza dönüşüm engellenir. Bunun sonucunda sorbitol birikimi daha da artar ve kısır döngü, aşırı sorbitol ve myoinositol birikimi ve NADPH tüketimi aracılığıyla, yaygın vasküler disfonksiyonla sonuçlanır (19,20). Sıçanlarda ve köpeklerde basal membran kalınlaşması, perisit kaybı ve mikroanevrizma formasyonu ile birlikte görölen deneysel hiperglisemide polyol akümülyasyonu meydana gelmektedir (21,22). Aldoza redüktaz inhibitörleri (ARI) Diabette retinal ve nöral hasarın önlenmesi konusunda değerlendirilmektedir. Ancak insanlarda ARI'lerle yapılan klinik denemeler, bu ilaçların retinopati insidansını ya da progresyonunu önlemede etkin olduklarını göstermemektedir (23,24). Klinik denemelerde yeni, daha potent ARI'lerin etkinliği değerlendirilmeyi beklemektedir.

#### 2.3.1.2. NONENZİMATİK GLİKOLİZASYON

İyi karakterize edilmiş bir diğer yolak, AGEs'lerin (advanced glycation end product) akümülyasyonundan kaynaklanan hasardır. Yüksek serum

glukozu, glukozun protein yan zincirlerine non-enzimatik bir şekilde bağlanmasına yol açarak AGEs olarak adlandırılan bileşiklerin formasyonu ile sonuçlanır (25,26). İndüklenmiş hiperglisemiden sonraki 26.haftadan itibaren, diabetik sıçanların retinal kapillerlerinde belirgin bir AGEs akümülyasyonu ve ayrıca perisitlerde belirgin bir kayıp olmaktadır. Ayrıca, aminoguanidine (AGEs formasyonunun inhibitörü olan bir ilaç) ile tedavi edilen diabetik sıçanlarda azalmış AGEs oluşumu ve daha az histolojik değişiklikler olmaktadır (mikroanevrizma formasyonunda ve perisit kaybında azalma gibi) (27). Halen devam etmekte olan bir klinik deneme/çalışma, aminoguanidine'in insanlardaki etkisini incelemektedir (28). Ön-değerlendirme sonuçları aminoguanidine'in retinopati progreyonunu yavaşlattığını ancak anemi ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (29).

#### 2.3.1.3. OKSİDATİF HASAR

Diabet ve retinopati, vasküler hasara yol açan reaktif oksijen gruplarının formasyonuna ve oksidatif strese de neden olabilmektedir. Serbest radikal oluşumu glukozun oto-oksidasyonundan, protein glikasyonundan, polyol yolağından artmış hücre içi glukoz akımından ve prostanoid üretiminden kaynaklanabilir (30). Glukoz ile uyarılmış superoksid üretiminin normale döndürülmesinin, birbirinden bağımsız en az 3 tane hiperglisemi ile indüklenmiş vasküler hasar yolağını bloke ettiği saptanmıştır (31). Üstelik hayvan çalışmaları da E vitamini gibi çeşitli anti-oksidanların diyabetle birlikte görülen bazı vasküler disfonksiyonları önlediğini düşündürmektedir (32). Minimal retinopatisi olan ya da hiç olmayan diabetli hastalarla ilgili olarak yapılan bir çalışmada, yüksek doz E vitamini (1600 IU/gün) ile yapılan 4 ay süreli tedavinin retinal kan akımı anomalilerini belirgin bir şekilde tersine çevirdiği tespit edilmiştir ( $P < 0.001$ ) (33,34). Glisemik kontrol düzeylerinin değişmemesine rağmen retinal kan akımının %88 oranında normale döndüğü görülmüştür.

#### 2.3.1.4. PROTEİN KİNAZ C AKTİVASYONU

PKC aktivasyonunun, diabette hiperglisemi ile indüklenmiş mikrovasküler hasar ile ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar giderek artmaktadır (35). PKC aktivasyonu; kollajen ve fibronektin gibi matriks proteinlerinin ve endothelin gibi vasoaktif mediatörlerin artmış ekspresyonu gibi çok sayıda sellüler değişiklik ile sonuçlanmaktadır. Bu değişiklikler basal membran kalınlaşması, artmış retinal damar permeabilitesi ve retinal kan akımında değişiklikler şeklinde görülmektedir. Diabetik durumda vasküler dokularda pek çok PKC isoformunun ( $\alpha$ ,  $\beta$ 1,  $\beta$ 2, ve  $\epsilon$  isoformlarının) aktivitesinin artmasına karşın çeşitli çalışmalar, hiperglisemi ile ilişkili patolojik komplikasyonlara tercihen (selektif olarak) PKC- $\beta$ 2 isoformunun aracılık ettiğini düşündürmektedir (36,37). Dahası, PKC- $\beta$ 'nın vasküler endotelial büyüme faktörleri (VEGF'ler) tarafından hücrel sinyalleme integral bir komponenti olduğu da gösterilmiştir (38). Bu VEGF'ler, retinal iskemiye ve diabetik maküler ödeme (DMÖ) sekonder okuler neovaskularizasyonun önemli mediatörleridir (39,40).

#### 2.3.1.5. BÜYÜME FAKTÖRLERİ

Yukarıda açıklanan biokimyasal yollar VEGF, büyüme hormonu, IGF-1, Transforming growth faktör- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) ve pigment epiteli kökenli büyüme faktörü (PEDF) gibi büyüme faktörlerinin üretilmesi ve sinyallemesi ile ilişkilidir.

VEGF'ler, vasküler endotel hücreleri için mitogenik olan ve vasküler permeabiliteyi arttıran bir proteinler ailesidir. VEGF fetal vasküler gelişimde önemli olup VEGF düzeyleri doğumdan sonra azalmaktadır. Ancak diabetik retinopatide artmış VEGF ekspresyonu tespit edilmektedir (41). Ayrıca, VEGF'nin hipoksi tarafından upregüle edildiği ve artan retina iskemiyle birlikte vitrözde VEGF düzeylerinin arttığı da saptanmıştır.

PKC- $\beta$  inhibisyonunun hayvanlarda VEGF'nin neovasküler ve permeabiliteyi arttırıcı etkilerini önleyebildiğini gösteren kanıtlar her geçen gün artmaktadır (42).

Büyüme hormonunun ve IGF-1'in diabetik retinopati progresyonunda rol oynadıklarından şüphelenilmektedir. Önceki dönemlerde 100 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, hipofizektomi'nin proliferatif retinopati regresyonuna yol açtığı gösterilmiştir (43). Benzer şekilde, büyüme hormonu eksikliğine bağlı olarak düşük sistemik IGF-1 düzeyleri bulunan diabetik cücelerde proliferatif diabetik retinopati (PDR) insidansı, yaşa ve cinsiyete göre eşleştirilmiş olan diabetik hastalarla karşılaştırıldığında daha düşüktür. Diğer kanıtlar arasında yükselmiş IGF-1 durumlarında (44) ve metabolik kontrolün hızlı bir şekilde iyileştirilmesinden sonra (45) diabetik retinopati progresyonunun gözlenmesi yer almaktadır. Bu tür gözlemler, büyüme hormonu inhibitörlerinin ve antiproliferatif somatostatin analoglarının şiddetli PDR'yi tedavi etmek için kullanılması konusuna duyulan ilgiyi arttırmıştır (46). Ancak, diyabetli ve PDR'li erişkin hastalar üzerinde yapılan küçük ölçekli yeni bir çalışmada, büyüme hormonu reseptör antagonistlerinden biri olan pegvisomant neovaskularizasyon indüksiyonunu önleyememiştir (47). Bu olumsuz sonuç, tedaviye çok geç başlanmış olması sebebiyle ortaya çıkmış olabilir. Tedavinin, PDR gelişmesinden önce başlatılması gerekirdi. Küçük ölçekli başka bir çalışmada (23 hastalık), somatostatin analoglarından biri olan octreotide ile yapılan tedavi, şiddetli nonproliferatif diabetik retinopatisi (NPDR) ya da erken PDR'si bulunan hastalarda geleneksel tedavi ile karşılaştırıldığında laser fotokoagülasyon gereksinimini azaltmıştır (48). 15 aylık tedavi boyunca, octreotide ile tedavi edilen 22 hastanın sadece birinde fotokoagülasyon gerekirken konvansiyonel tedavi ile tedavi edilen 24 hastanın 9'unda fotokoagülasyon gerekmiştir. Octreotide ile ilgili olarak büyük bir klinik çalışma halen sürmektedir. TGF- $\beta$  Perisitler tarafından üretilir ve endotel proliferasyonunu inhibe edebilir. Aktif PDR'de ve rubeosis'li hastalarda düşük TGF- $\beta$  düzeyleri bulunmaktadır (49). Düşük düzeyler, bir inhibitörün ortamdan uzaklaşmasıyla angiogenezi hızlandırabilir. Normal gözlerin vitrözünde TGF- $\beta$  düzeyleri genellikle yüksektir (50).



PEDF, retina pigment epiteli tarafından üretilir ve neovaskularizasyonu inhibe eder (51). Bir prematürite modelinin fare retinopatisinde sistemik PEDF enjeksiyonu retinal neovaskularizasyonu azaltabilmektedir (52). Azalmış PEDF düzeylerinin diabetik retinopatiye katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür.

### 2.3.2. SINIFLANDIRMA

- **Retinopati yok**

- **Başlangıç DR**

**Hafif NPDR** Seyrek dağıntık mikroanevrizma ve / veya mikrohemoraji

**Orta NPDR** Daha yaygın retinal hemorajiler ve / veya mikroanevrizmalar,

2 kadrandan az venöz boncuklanma, yumuşak eksuda

- **Preproliferatif DR**

**Şiddetli NPDR** Aşağıdaki özelliklerden birinin bulunması : 4-2-1 kuralı

\*4 kadranda yoğun retinal hemoraji ve mikroanevrizmalar

(Her kadranda 20-25 lezyon) \*2 veya daha fazla kadranda venöz boncuklanma

\*1 veya daha fazla kadranda IRMA

**Çok şiddetli NPDR** Bu özelliklerden birden fazla bulunması

- **Proliferatif DR**

**Erken PDR** Aşağıdaki özelliklerden herhangi birinin bulunması:

\*Retinal neovaskularizasyonlar \*1/4 -1/3 disk çapından küçük veya eşit optik disk neovaskularizasyonu (Preretinal veya vitreus hemorajisi mevcut değil)

**Yüksek riskli PDR** Aşağıdaki özelliklerden birinin bulunması:

\*1/4-1/3 disk çapından daha büyük optik disk neovaskularizasyonu

\*1/4-1/3 disk çapına eşit veya küçük optik disk neovaskülarizasyonu ile birlikte preretinal hemoraji veya vitreus hemorajisi \*Retinal neovaskülarizasyonlar ile birlikte preretinal veya vitreus hemorajisi varlığı (53).

### 2.3.3. TEDAVİ

#### 2.3.3.1. GLİSEMİ KONTROLÜ

Şu an için diabetik retinopati progresyonunu yavaşlatacak en etkili tıbbi tedavi glisemi kontrolüdür. Hiperglisemi ile retinopati arasındaki ilişki, iyi yürütülmüŐ gözlemsel çalışmalarda bildirilmektedir (54). Diabet Kontrolü ve Komplikasyonları alıŐması (DCCT) ve U.K Prospektif Diabet alıŐması (UKPDS), diabetik retinopatinin önlenmesinde glisemi kontrolünün önemini göstermiş olan 2 randomize klinik çalıŐmadır (55,56).

#### 2.3.3.2. KAN BASINCI KONTROLÜ

Epidemiyolojik gözlemler, hipertansiyonun diabetik retinopati ve makuler ödem riskini ve progresyonunu arttırdığını göstermektedir. Wisconsin Epidemiyolojik Diabetik Retinopati alıŐmasında (WESDR) retinopati progresyonu, başlangıçtaki yüksek diastolik kan basıncı değerleriyle ve 4-yıllık takip dönemleri boyunca diastolik kan basıncında görülen artıŐlarla iliŐkiliydi (57). WESDR'de yer alan yaŐlı hastalarda, yükselmiş diastolik kan basıncı daha yüksek bir makuler ödem insidansı ile iliŐkiliydi (58).

UKPDS alıŐma grubu 1998 yılında, sıkı kan basıncı kontrolünün etkinliğini bildirmiŐtir (59-61). UKPDS, tip 2 diabeti bulunan 1148 hastayı bir ACE inhibitörü yada bir b-bloker ile az sıkı (< 180/105 mmHg) yada sıkı (<150/85 mmHg) kan basıncı kontrolü uygulanacak Şekilde 2 gruptan birine randomize etmiştir. Medyan olarak 8.4 yıllık bir takip sresinde, sıkı kontrol grubunda bulunan hastalarda ortalama 144/82 mmHg'lık ve daha az sıkı kontrol grubunda bulunan hastalarda ortalama 154/87 mmHg'lık bir kan basıncı saęlanmıŐtir. Az sıkı kontrol grubunda yer alan hastalarla

karşılaştırıldığında, sıkı kontrol grubunda bulunan hastalarda retinopati progresyonunda %34'lük bir azalma ve görme keskinliğinde 3 satırlık bir bozulma riskinde %47'lik bir azalma söz konusuydu. Ayrıca, diabet ve stroke'la ilişkili ölümlerde de bir azalma vardı.

### 2.3.3.3. BOZULMUŞ BÖBREK FONKSİYONLARININ TEDAVİSİ

Hiperglisemili ve hipertansiyonlu diabetik hastalarda 2 önemli mikrovasküler komplikasyon retinopati ve nefropatidir (62). Mikroalbuminüri İşbirliği Çalışma Grubu retinopatinin bağımsız bir albuminüri prediktörü olmadığını saptamıştır ancak WESDR çalışması retinopati varlığının ve şiddetinin proteinüri gelişme riskinin hala önemli indikatörleri olduğunu saptamıştır (63). Tam tersine, proteinüri tip 1 diabetik kişilerde PDR gelişiminin iyi bilinen bir prediktörüdür (64) ve tip 1 diabetik kişilerde şiddetli proteinüri, %95 oranında artmış bir DMÖ gelişme riski ile birlikte bulunmaktadır (65). Bu ilişkinin hiperglisemiye mi bağlı olduğu yoksa nefropatinin diabetik retinopati için bağımsız bir risk faktörü mü olduğu konusunda halen tartışmalar mevcuttur.

ACE inhibitörleri nefropati progresyonunu yavaşlatırlar. Son zamanlarda, serum prorenin konsantrasyonları ile diabetik retinopati şiddeti arasında korelasyon kurulmuştur ve göz içinde renin-angiotensin sisteminin komponentleri saptanmıştır. Bu gözlemler, ACE inhibitörlerinin kullanılmasının aynı zamanda diabetik retinopati gelişmesine ve progresyonuna karşı da koruma sağlayabileceği anlamına gelmektedir (66). Ancak, renin-angiotensin sistemi ile diabetik retinopati gelişimi ve progresyonu arasındaki ilişki doğrusal bir ilişki değildir ve normotansif diabetik hastalarda ACE inhibitörlerinin diabetik retinopati üzerindeki etkisini inceleyen ilk sonuçlar kesin olmayan neticeler vermiştir. Vitreus ve serum VEGF konsantrasyonları ile ACE inhibitörlerinin kullanımı arasındaki ilişkinin incelendiği 2 yeni çalışma farklı sonuçlar demontre etmiştir (67,68). Bir çalışmada, ACE inhibitörlerinin kullanımının vitrözdeki VEGF konsantrasyonlarını azalttığı ve muhtemelen PDR gelişimine karşı

koruma sağladığı saptanırken diğer çalışmada dolaşımdaki VEGF konsantrasyonları ACE inhibitörlerinden etkilenmemektedir.

En yeni randomize klinik çalışma olan EUCLID çalışması, normotansif tip 1 diabetik kişilerde lisinopril kullanımının retinopati progresyonunu azalttığını saptamıştır (69). Tip 1 diabetik olgularda ACE inhibitörleri kullanımını inceleyen diğer çalışmalar, bu ilaçların diabetik retinopati progresyonu üzerinde istatistiksel açıdan anlamsız olan faydalı etkilerini göstermiş bulunmaktadır (70,71).

#### 2.3.3.4. SERUM LİPİD KONTROLÜ

Bazen unutulmuş bir sistemik risk faktörü lipid kontrolüdür. Dislipidemi diabetik renal hastalık gelişimi için bilinen bir risk faktörüdür ancak serum lipidlerinin diabetik retinopati ve maküla ödemi üzerindeki etkileri halen araştırılma aşamasında bulunmaktadır (72-76). Yükselmiş serum lipidlerinin maküler ödem morbiditesini arttırabileceğini ve diabetik retinopati şiddetini etkileyebileceğini gösteren bazı gözlemsel kanıtlar mevcuttur. WESDR çalışmasında insülin kullanan diabetik olgularda retinal sert eksüdaların varlığı serum kolesterol düzeyleri ile anlamlı bir ilişki göstermekteydi (77). Benzer şekilde, ETDRS çalışmasında yer alan ve başlangıçta yükselmiş serum LDL kolesterol düzeyleri bulunan hastalarda retinal sert eksüda bulunma olasılığı, LDL kolesterol düzeyi normal olan kişilere göre daha fazlaydı (78). Yükselmiş serum total kolesterol ve trigliserid düzeyleri bulunan hastalarda retinal sert eksüda gelişme olasılığı %50 oranında daha fazlaydı. Görme keskinliğinde kayıp riski retinal sert eksüdaların derecesi ile ilişkili olduğu için, diabetik ve retinopatili hastalarda serum lipid düzeylerinin düşürülmesi özellikle önemli olabilir. Ayrıca, şiddetli sert eksüdalar kalıcı görme kaybına yol açabilen bir komplikasyon olan subretinal fibrosis gelişimine de neden olabilmektedir (79). Yoğun lipid düşürücü tedavinin retinopati şiddetini azaltıp azaltmayacağı ya da sonuçta meydana gelen görme keskinliği kayıplarını azaltıp azaltmayacağı prospektif çalışmalarda test edilmeyi beklemektedir.

### 2.3.3.5. PKC İNHİBİTÖRLERİ

Diabetik hastalarda mikrovasküler komplikasyonları azaltacak 2 PKC inhibitörü geliştirilmektedir. Bunlardan biri olan Ruboxistaurin (LY333531), spesifik bir PKC- $\beta$  inhibitörüdür (80) ve diabette rastlanan vasküler komplikasyonları, örneğin retinal kan akımındaki anomaliler, neovaskularizasyon ve hayvan modellerinde permeabilite üzerinde ortaya çıkan VEGF aracılı etkiler gibi vasküler komplikasyonları bloke ettiği saptanmıştır (81-83). Minimal retinopatisi olan yada hiç retinopatisi olmayan diabetik hastalar üzerinde yapılan 29 hastalık bir çalışmada bu ilaç, bildirilen yan etkiler olmadan iyi bir şekilde tolere edilmiş ve ortalama dolaşım süresini ve retinal kan akımı anomalilerini normale döndürmüştür (84). PKC- $\beta$  İnhibitörü Diabetik Maküler Ödem Çalışması (PKC-DMES) çok-merkezli, çok-uluslu, çift-maskeli, plasebo-kontrollü bir çalışma olup bu çalışmada hastalar 52 aya kadar varan süreler boyunca takip edilmişlerdir. Çalışmada, DMÖ'sü ve hafif-orta dereceli NPDR'si bulunan 686 hasta yer almıştır. Bu çalışmada, retinopati progresyonunda yada maküler ödem insidansında saptanan istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık söz konusu değildi. Ancak Ruboxistaurin 32 mg dozda verildiğinde, maküla merkezini etkileyen ya da ciddi bir şekilde tehdit eden DMÖ oluşumundan ibaret olan sekonder sonuç üzerinde pozitif bir etki gösterme yönünde bir eğilim göstermiştir (P = 0.041). Başlangıçta glisemik kontrolü kötü olan hastalar (HbA1c düzeyleri >%10 olan) analizlerden çıkartıldığında Ruboxistaurin, maküla merkezini etkileyen ya da tehdit eden DMÖ oluşumu üzerinde sınırlı bir pozitif etki göstermiştir (P = 0.019). LY333531'in diabetik retinopatiyi ve maküler ödemi en erken evrelerinde durdurup durduramayacağını ya da progresyonu yavaşlatıp yavaşlatmayacaklarını değerlendirecek diğer çalışmalar halen sürmektedir.

Diğer ikinci bir PKC inhibitörü olan PKC412, diabetik retinopati tedavisi ve diğer endikasyonlar için halen geliştirilme döneminindedir. Bu bileşik pek çok PKC isoformunu ( $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$  isoformlarını) ve en azından diğer 2 reseptör kinazı daha inhibe etmektedir (85). Oral yoldan uygulanan

PKC412 bir fare modelinde retinal ve koroidal neovaskularizasyonu efektif bir şekilde inhibe etmiştir (86). Ancak bu ilacın daha geniş olan inhibitör potansiyeli, diğer fizyolojik süreçleri engelleyebileceğini düşündürmektedir. Kanser hastaları üzerinde yapılan bir faz-1 denemesinde PKC412'nin, test edilen dozlarda genelde tolere edilebildiği tespit edilmiştir (87) ancak diyabetik retinopatiden ve maküler ödemden korunmada PKC412'nin kullanılmasını incelemek için başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### 2.3.3.6. LAZER FOTOKOAGÜLASYON

ETDRS ve diğer klinik çalışmalarda fotokoagülasyon yüksek riskli PDR ve KAMÖ için önerilmiştir. Panretinal fotokoagülasyon'un (PRP) amacı mevcut neovasküler dokunun regresyonu ve progresif neovaskularizasyonun ve dolayısıyla vitreus hemorajisine bağlı görme kaybının önlenmesidir (88). İstenen etkiye ulaşmak için gerekli tedavi miktarı klinik cevaba göre belirlenir. Tedavinin yoğunluğu PDR nin şiddetine göre ayarlanır.

Full PRP:

\*Spot çapı : 200-500 µm

\*Süre : 0.05-0.10 sn

\*Güç : RPE de beyazlık oluşturacak kadar

\*1200–5000 arası yanık oluşturulabilir.

\*Tedavi 2 veya daha fazla seansa bölünür

\*İlave tedavi uygulanabilir

\*Fibrovasküler membran, vitreoretinal traksiyon alanına yapılmamalı

\*Karanlık adaptasyonu, renk görmede bozulma, perifer görme alanı kaybı, glare, geçici akomodasyon kaybı, fotopsi,

\*Maküler ödemi artırabilir

## 2.4. MAKÜLA ÖDEMİ

### 2.4.1. FİZYOPATOLOJİ

Normalde ekstraselüler boşluk, retinanın toplam hacminin küçük bir bölümünü oluşturmaktadır. Bu durum, elektrolit ve daha büyük moleküllerin aktif olarak retina pigment epitelinden kana verilmesi ile sürdürülür. İç ya da dış kanretina bariyerinin bozulması halinde, plazma bileşiminin daha büyük bölümünün, özellikle proteinlerin geçişi artarak ekstraselüler hacim genişler. Makülanın özel anatomik yapısı, gerek gevşek lif çatısına, gerekse parafoveal bölgede retina katmanlarının kalınlığına bağlı olarak, dış pleksiform ve iç nükleer katlarda sıvı birikmesini kolaylaştırmaktadır. Makülanın zayıf damarlanması nedeniyle de biriken sıvının emilimi zorlaşmaktadır. Sonuçta, makülaya yerleşik olarak oluşan retina ödeme maküla ödemi denir (89). İlk histopatolojik çalışmalarda, eozinofilik yapıda bir sıvının iç nükleer ve dış pleksiform katlarda toplandığı gösterilmiştir. Kistler ışık mikroskopu ile rahatlıkla görülebilirler. Bunlar, foveayı çevreleyen kistler ya da foveaya yerleşen tek kist şeklindedirler. Zaman geçtikçe, daha iç katlara ilerleyerek lameller ya da tam kat maküla deliğiyle sonuçlanabilirler (90). Daha sonraki çalışmalar, kan-retina bariyerinin bozulması sonucu artmış ekstraselüler sıvı hacminin, kistoid maküla ödeme neden olduğu görüşünü desteklemiştir.

### 2.4.2. MAKÜLA ÖDEMİNİN ETYOPATOGENEZİ

Kan-retina bariyerlerinin bozulmasına yol açan mekanizmalar (91-93) şunlardır:

A. Metabolik Faktörler: Glikoz homeostazının değişmesi sonucu, iç kan-retina bariyerinin bozulması ile fokal mikroanevrizmalardan ve anormal retina kapillerlerinden sıvı sızarak, makülada fokal ya da diffüz kalınlaşmaya neden olurlar. Tso ve arkadaşları, bu olgularda retina pigment epitelinden de sızıntı olabileceğini göstermişler ve dış kanretina bariyerinin rolünü tartışmaya açmışlardır (94).

B. İskemik Faktörler: Bir retina ven ya da ven dalının tıkanıklığı sonucu iç kan-retina bariyerinin bozulması ile distal kapiller yataktan sızma olur ve maküla ödemi oluşur. Koroidin iskemik hastalıklarında ise, koroidal nonperfüzyon sonucu retina pigment epitelyum hasarına, yani dış kan-retina bariyerinin bozulmasına bağlı olarak, maküla ödemi oluşur. Retina ven tıkanıklıkları, HT, gebelik toksemisi, Coats hastalığı, kollajen vasküler hastalıklar, koroid tümörleri gibi hastalıklarda görülen maküla ödeminde bu mekanizmanın rolü vardır.

C. Mekanik Faktörler: Epiretinal membran oluşumu, retina kapillerlerinde çekinti yaparak sızmaya neden olur. Afakik maküla ödeminde de, vitreomaküler traksiyonun ödeme neden olabileceği bilinmektedir. Kapiller yataktan sızmaya yol açan mekanik faktörlerle iç kan-retina bariyeri bozulmaktadır.

D. Hidrostatik Faktörler: Malin HT'de olduğu gibi intavasküler basıncın artması ya da hipotonide olduğu gibi göz içi hidrostatik basıncın düşmesi hem iç hem de dış kan-retina bariyerlerinin bozulmasına ve maküla ödeme yol açar.

E. Enflamatuar Faktörler: İnflamatuar mediyatörler, serbest radikaller ve prostaglandinlerin artması durumunda perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu olur ve iç kan-retina bariyeri bozular. Afakik ve psödofakik kistoid maküla ödemi, pars planitis, Behçet hastalığı, Harada hastalığı, vitrektomi ve travma sonrası maküla ödemlerinde bu mekanizmanın rolü büyüktür.

F. Herediter Faktörler: Retinis pigmentosa, otosomal dominant kistoid maküla ödemi gibi herediter hastalıklarda, nedeni tam bilinmeyen perifoveal retina kapillerlerinden ve retina pigment epitelinden sızma olmaktadır.



G. Toksik Faktörler: Bazı ilaçların maküla ödemeine yol açabildiği tartışılmaktadır. En tipik örnek olan epinefrin, afak hastalarda muhtemelen prostaglandin sentez ve salınımını arttırarak iç kan-retina bariyerini bozmak suretiyle maküla ödemeine yol açmaktadır.

## 2.5. DİABETİK MAKÜLA ÖDEMI

Diabetik makülopati, nonproliferatif DRP'de en büyük görme kaybı nedeni iken, tüm DRP'lilerde vitreus hemorajisi ile birlikte en sık görme kaybı nedenidir. Tüm diabetik hastaların %10'unda maküla ödemi vardır ve bu olguların %40'ında maküla merkezi tutulur. Maküla ödemi nonproliferatif DRP'de %3, preproliferatif DRP ve erken proliferatif retinopati evresinde %38, proliferatif DRP aşamasında %71 oranında bildirilmiştir (95). Maküla ödemi, genç başlangıçlı diabetlilerde daha seyrek iken, erişkin başlangıçlılarda daha sıktır. Erişkin başlangıçlılardan insüline bağımlı olanlarda makülopati görülme ihtimali en yüksek olup, tanı sırasında %5 oranında makülopati görülür (95,96). İnsüline bağımsız olanlarda makülopati riski biraz daha düşüktür.

Diabetik makülopati aşağıda belirtilen formlarda gelişir (97):

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

Diabetik maküla ödeminin üç klinik belirtisi vardır: Retina kalınlaşması, sert eksuda birikintileri ve floresein sızıntıları. Maküla merkezinden itibaren bir disk çapı uzaklıktaki bir alanda yerleşmiş bulunan herhangi bir retina kalınlaşması ya da sert eksuda oluşumları, tek başına diyabetik maküla ödemi belirtisi sayılır. Ancak anjiyografide saptanan her

floresein sızıntısı, tek başına maküla ödemi bulgusu olarak kabul edilemez. Flöresein sızıntıları, retina kalınlaşması ya da sert eksuda oluşumlarına eşlik ettiği takdirde maküla ödeminin klinik bir belirtisi olabilir.

Diabetik maküla ödeminin 3 farklı klinik şekli vardır:

I. Diffüz ödem

II. Fokal ödem

III. Mikst tip ödem

### 2.5.1. DİFFÜZ DİABETİK MAKÜLA ÖDEMI

Maküla merkezini, yani foveal avasküler zonu (FAZ) da içine alan, iki ya da daha fazla disk çapı büyüklükteki retina kalınlaşması diffüz diabetik maküla ödemi olarak tanımlanır. Diffüz diabetik maküla ödemi, kontrolsüz hiperglisemi, renal yetmezlik ya da yüksek diyastolik kan basıncı gibi sistemik faktörlerle yakından ilişkilidir. Diffüz ödem gelişiminde iç kan-retina bariyerindeki yaygın bir bozukluğun yanı sıra, retina pigment epiteli bariyer ve pompa fonksiyonlarındaki bir anomalinin; yani dış kanretina bariyerindeki bir bozukluğun da katkısı olduğu sanılmaktadır. Bu tür ödemde sızıntıların kaynağı, mikroanevrizmalara ek olarak, retina içine diffüz olarak sızıntı yapan genişlemiş retina kapillerleri ve arteriyoller ile intraretinal mikrovasküler anomaliler'dir (İRMA). Diffüz maküla ödeminin fokal ödemden ayıran önemli bir özellik, kan-retina bariyerindeki seçici difüzyon anomalisinin, dolaşımdaki lipoprotein gibi büyük moleküllerin geçişine izin vermemesi nedeniyle, sert eksuda birikintilerinin bu tür ödemde nadiren ortaya çıkmasıdır (97). Diffüz ödemin diğer bir özelliği, makülada çoğu kez kistoid değişikliklerin varlığıdır. Farklı özelliklerinden birisi de, erken faz anjiogramda retina kapiller yatağının görünürlüğünün artmış olmasıdır. Anjiogramda tıkalı kapillerlerin yanı sıra, bu alanlara komşu dilate kapillerler de belirginleşmiş olarak görünürler. Diffüz ödemde kendiliğinden gerileme ihtimali hemen hiç yoktur (98).

### 2.5.2. FOKAL DİABETİK MAKÜLA ÖDEMİ

Maküla merkezinden itibaren bir disk çapı (1500µ) uzaklıktaki bir alanda yer alan, herhangi bir retina kalınlaşması ya da sert eksuda oluşumları fokal diyabetik maküla ödemi olarak adlandırılır. Başlıca mikroanevrizmalardan ve İRMA'dan kaynaklanır; yani iç kan-retina bariyerinin yıkılması sonucu ortaya çıkar Fokal ödem alanı, çevrede normal retina alanlarıyla çevrilidir. Bazen nonödematöz alanlardan sert eksudalarla ayrılır. Bilindiği gibi bu sert eksudalar, daire şeklinde dizilirlerse sirsine retinopati oluşur. Sirsine retinopatinin merkezinde her zaman yoğun sızıntı veren mikroanevrizma kümesi bulunur. Mikroanevrizmalardan sıvı ile birlikte sızan lipoprotein kristalleri, retinanın dış pleksiform tabakasında birikir. Lipoprotein kristalleri, bazen fotoreseptörler tabakasına doğru yayılır. Uzun süre fotoreseptörler tabakasında birikmiş olarak kalan lipoprotein kristalleri, fibrozise yol açar ki; bu olgularda prognoz en kötüdür (96). Klinik uygulamada fokal bir ödemin şiddetini belirlemek ve tedavi kriterlerini daha kolay saptayabilmek amacıyla, ilk kez 1987 yılında ETDRS tarafından klinik anlamlı maküla ödemi (KAMÖ) terimi tanımlanmıştır. KAMÖ, görme kaybı tehdidi taşıyan maküla ödemidir. Fokal tipteki bir diyabetik maküla ödeminin, KAMÖ olarak kabul edilebilmesi için, aşağıdaki 3 ödem türünden birine uyması gerekir:

### 2.5.3. KLİNİK ANLAMLI MAKÜLA ÖDEMİ (KAMÖ)

- I. FAZ merkezinde ya da 500 mikron çevresinde retina kalınlaşması.
- II. FAZ merkezinde ya da 500 mikron çevresinde, bitişiğindeki retinanın kalınlaşmasıyla birlikte olan sert eksudalar.
- III. Herhangi bir bölümü, FAZ merkezinden bir disk çapı uzaklıktaki bir alanda yerleşmiş, bir disk çapı ya da daha büyük retina kalınlaşması (97,99).

### 2.5.4. EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Diyabetik hasta popülasyonu araştırıldığında, diyabetik maküla ödemiprevalansı %10 olarak saptanmıştır. Bu oran diyabetin süresiyle

doğrudan ilişkilidir ve 20 yılı aşkın diyabetlilerde prevalans %25'e yükselmektedir (100). Diabetik maküla ödemi prevalansının, diyabetin başlangıç yaşıyla yakından bağlantılı olduğu bildirilmiştir. Otuz yaşından önce diabet tanısı konmuş tip I diyabetli hastalarda, 15 yaşından önce maküla ödemi görülmez. Bu olgularda, 10. yıl sonunda maküla ödemi prevalansı %0.5 olarak bulunmuştur. Otuz yaşından sonra tanı konmuş ve insülin kullanan hastalarda diabetik maküla ödemi insidansının 10. yıl sonunda %10 olduğu bildirilmiştir (101.102). DRP'li gözlerde, diabetik maküla ödemi insidansı, retinopatinin şiddetiyle de doğrudan ilişkilidir. DRP ilerledikçe, maküla ödemi insidansı da artar. Bir çalışmada, maküla ödemi insidansı hafif DRP'de %3, orta-şiddetli nonproliferatif DRP'de %38 ve proliferatif DRP'de %71 olarak bulunmuştur (103). Diabetli bir hastada, makülopatinin ortaya çıkışını ve seyrini etkileyen risk faktörleri çok çeşitlidir. Bu faktörler, sistemik ve göze ait faktörler olarak iki grupta incelenebilir.

#### Sistemik faktörler:

##### Diabetin metabolik kontrolü:

DRP ve makülopatinin ortaya çıkışını ve prognozunu etkileyen en önemli sistemik faktördür. Bugün için, kan glikoz düzeyinin sıkı kontrolünün retinopati ve makülopati oluşumunu geciktirdiği ve mevcut retinopatinin progresyonunu yavaşlattığı tartışmasız bir şekilde kabul edilmektedir.

##### Diabetin türü, süresi ve hastanın yaşı:

Diabetik makülopatinin seyrinin, 30 yaşından sonra diabet tanısı konmuş ve insülin kullanan tip II diabetli hastalarda, insülin kullanmayan tip I ve tip II diabetli hastalara göre daha ağır olduğu bilinmektedir. Diabetik makülopati gelişme riski, diabetin süresiyle doğrudan ilişkilidir ve diabetin süresi uzadıkça, diabetik makülopati gelişme riski de artar. Hastanın yaşı arttıkça, kan-retina bariyerindeki değişiklikler ve retinanın

pompa fonksiyonlarının zayıflaması gibi etmenler nedeniyle diabetik makülopatinin seyri ve prognozu daha da kötüleşmektedir.

HT, nefropati ve diğer sistemik faktörler:

ETDRS ve WESDR (The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy Study) raporlarına göre, sistemik HT ve yüksek sistolik kan basıncı DRP ve makülopati gelişimi üstüne dolaylı etkide bulunan etmenlerdir. Diyastolik kan basıncı yüksekliği ise, özellikle tip II diyabetli hastalarda, diffüz maküla ödemi gelişimini hızlandıran, şiddetini arttıran ve tedavi sonrası prognozu olumsuz etkileyen çok önemli bir etmenddir. Diüretik kullanımı ve diyaliz de, renal yetmezliği olan hastalarda diabetik maküla ödemi için önemli risk faktörleridir.

Bu faktörlerin dışında, kardiyovasküler hastalık, proteinüri, cinsiyet, sigara içimi, vücut ağırlığı gibi faktörler, makülopatinin ortaya çıkışında, zayıf da olsa etkili risk faktörleridir (77,101).

Göze ait faktörler:

Arka vitreus dekolmanı, glokom, karotid arter tıkanıklığı, katarakt cerrahisi ve YAG-laser kapsülotomi, santral ya da dal retina ven tıkanıklıkları, diyabetli bir hastada, makülopatinin ortaya çıkışını ve seyrini etkileyen göze ait risk faktörleridir (77,101).

#### 2.5.5. MAKÜLA ÖDEMİNİN TANISI

Maküla ödeminin tanısı kan-retina bariyerindeki yıkılmanın ya da ekstraselüler alanda sıvı artışı ve buna bağlı retinal kalınlaşmanın gösterilmesi ile konur. Günümüzde maküla ödeminin tanısı, değerlendirilmesi ve takibinde şu yöntemler kullanılmaktadır:

Oftalmoskopi

FFA (Fundus Floresin Anjiyografi)

OCT (Optik Koherens Tomografi)

## Fundus Fotoğraflama Oküler Ultrasonografi

Klinik olarak ayrı bir önemi olan 'diabetik maküla ödemi'nin tanısında oftalmoskopi esas muayene yöntemidir. Gerek patofizyolojik ve gerekse tedavi yaklaşımı yönünden, diyabetik maküla ödemi fokal ve diffüz olarak ikiye ayırmak mümkündür. Fokal ödemde primer olarak mikroanevrizmalardan, daha nadir olarak da İRMA'dan kaynaklanan bir kaçak ve bu kaçağa bağlı lokalize retina kalınlaşma alanları mevcuttur. Diffüz ödem ise daha yaygın bir retina kalınlaşmasıdır ve tüm arka kutup boyunca yerleşik, anormal düzeyde geçirgen ve sıklıkla dilate kapillerlerden kaçak söz konusudur (104).

KAMÖ tanısı aşağıdaki kriterlerden en az birisinin bulunmasıyla konur (97):

- I. Maküla merkezini tutan retina kalınlaşması
- II. Maküla merkezine 500 mikron uzaklık içinde, komşuluğundaki retinada kalınlaşma ile birlikte sert eksuda varlığı
- III. Bir disk alanından daha geniş bir retina ödemi alanının, maküla merkezinden bir disk çapı mesafe uzaklığındaki alanın içine uzanım göstermesi

KAMÖ tanısı tamamen oftalmoskopi ile konan bir tanıdır ve retinanın FFA görüntüsünün bu tanıda yeri yoktur. FFA, ancak KAMÖ tanısı konulduktan sonra geniş santral iskeminin varlığını ekarte etmek için yapılır. KAMÖ tanısında görme keskinliğinin de kriter olmadığına dikkat çekmek gerekir. Vizyon tam bile olsa KAMÖ tanısı konulabilir (105,106).

## 2.5.6. TEDAVİ

### 2.5.6.1. LAZER FOTOKOAGÜLASYON

Klinik olarak belirgin maküla ödemi bulunmayan basit non-proliferatif diabetik retinopatili gözlere lazer tedavisi yapılması gerekmez. Bununla birlikte, bu gözlerin her sene periyodik olarak muayene edilmesi ve hipertansiyon, anemi veya böbrek yetmezliği gibi eşlik eden faktörlerin mümkün olduğunca kontrol altına alınması gerekir. Fotokoagülasyon tedavisi bulunmadan önce fokal ve diffüz maküla ödemi tedavisinde kullanılan medikal tedavilerin etkinliği bulunamamıştır. Ancak günümüzde geliştirilen fotokoagülasyon tedavilerinin etkinliğini artırmak için ilave tedbirlerin alınmasının yararlı olduğu bilinmektedir.

Kan şekeri regüle edilmeli, HbA1c seviyesi normale düşürülmelidir. Yoğun sert eksüdalarla gelişen eksüdatif makülopatilerde kan lipid seviyesini düşürmek progresyonun yavaşlatacağı gibi bu tedavinin fotokoagülasyon ile kombinasyonu daha yüz güldürücü sonuçlar verir.

Diffüz maküla ödemli olgularda gerekli sistemik kontroller sağlanmadan yapılacak fotokoagülasyon tedavisi yeterli olmayabilir. Bu nedenle renal yetersizlik, hipertansiyon, kalp yetersizliği ve pre-eklampsi gibi hastalıklar tedavi edilmelidir (107-113).

Tedavinin görme kaybı riskini %50 oranında azalttığı bilindiğinden, klinik olarak belirgin maküla ödemi bulunan bütün gözlere, görme keskinliği seviyelerine bakılmaksızın laser fotokoagülasyon tedavisi düşünülmelidir. Tedavi öncesinde fluoresein anjiografinin uygulanması, alanın sınırlarının çizilmesi ve sızıntının yaygınlığının tespiti açısından faydalıdır. Bu tetkik aynı zamanda, kötü bir prognozla seyretmekte olan ve tedavi için kontrendikasyon teşkil eden, foveadaki kapiller perfüzyona kapanmış iskemik alanların ortaya çıkarılmasında da yardımcı olmaktadır.

Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışma Grubu'na (ETDRS) göre laser tedavisi öncesinde dikkate alınması gereken kriterler şunlardır:

□ Klinik olarak belirgin olmayan maküla ödemleri tedavi edilmeksizin izlenir. Foveal avasküler bölge merkezine 500 mikrondan uzak lezyonlarda izlem esnasında ödem artarsa ya da santrale doğru ilerleme olursa fotokoagülasyon kararı verilir.

□ Klinik olarak belirgin maküla ödemlerinde santral tutulum söz konusuysa hiç zaman kaybetmeden fotokoagülasyon uygulanır. Aksi halde 3 yıl içinde 2 sıra görme kaybı oranı %35-45'tir.

□ Eğer santral tutulum söz konusu değilse yine fotokoagülasyon kararı verilir.

Ancak aşağıdaki durumlara dikkat edilir:

Lezyon foveal avasküler bölge merkezine 500 mikrondan uzaksa (merkezden 1 disk çapı mesafeye kadar alanda en az bir disk çapında retina kalınlaşması) fotokoagülasyon kararı verilir. Ancak acil değildir.

Kalınlaşma foveal avasküler bölge merkezinden 300-500 mikron mesafede olunca fotokoagülasyon perifoveal kapiller halkayı tahrip etmek riski taşır. Bu nedenle:

□ Görme 0.5'in altındaysa fotokoagülasyon uygulanır.

□ Tedavi kalan görmeyi tahrip etmeyecekse fotokoagülasyon uygulanır. Aksi halde takip edilir.

Takip esnasında:

Eğer görme daha azalır ya da, Ödemde artma görülürse fotokoagülasyon kararı verilir. İRMA ve mikroanevrizmalardan diffüz sızıntılı alanlar gelişirse, fotokoagülasyona karar verilir (12,14).



#### 2.5.6.1.1. FOKAL TEDAVİ

Fovea merkezinden 500-3000 mikron mesafede yerleşmiş sert eksuda ringinin ortasındaki mikroanevrizmalara ve mikrovasküler lezyonlara uygulanır

Spot çapı : 50-100 µm  
Süre : 0.05-0.1 sn  
Güç : mikroanevrizmalarda hafif solukluk

KAMÖ sebat ediyorsa ve Görme 0.5 altında ise foveaya 300 µm kadar yaklaşılabilir.

#### 2.5.6.1.2. GRİD TEDAVİ

Fovea merkezinden ve disk temporalinden 500 µm daha uzakta yerleşmiş diffüz retinal kalınlaşma

Yanıklar çok hafif yoğunlukta olmalı

Spot çapı : 100-200 µm  
Süre : 0.05-0.1 sn  
Güç : mikroanevrizmalarda hafif solukluk

Bir yanık çapı ara verilmeli

%70 stabil görme

%15 düzelme

%15 kötüleşme

Ödemin çekilmesi 4 ayı bulabilir

#### 2.5.6.2. KORTİKOSTEROİDLER

Anti-enflamatuvar özellikleri bulunan bir ilaç sınıfı olan kortikosteroidlerin VEGF geninin ekspresyonunu inhibe ettikleri demonstre edilmiştir (114). İnsan aortik vasküler düz kas hücreleri kültüründe yapılan bir çalışmada kortikosteroidlerin, VEGF geninin platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF) ile indüklenmiş ekspresyonunu inhibe ettikleri

gösterilmiştir. Kortikosteroidlerin ayrıca, pro-enflamatuar mediatörler tarafından gerçekleştirilen VEGF indüksiyonunu doza ve süreye bağımlı bir şekilde azalttıkları da gösterilmiştir (115).

Diabetik retinopatiye bağlı makuler ödemli olan 16 gözün vitreus kavitesine Trimsinolon asetonid (4 mg/0.1 ml) enjekte edilmiştir (116). Optik koherens tomografisi (OCT) ile ölçüldüğünde, 16 gözün başlangıçtaki santral foveal kalınlığı ortalama olarak 540 mikron kadardı. 3.ayda, 14 göz ortalama fovea kalınlığında 528 mikron'dan 224 mikron'a varan bir azalma göstermiştir. 1, 3 ve 6 aylık takip aralıklarında ortalama Snellen görme keskinliği sırasıyla 2.4, 2.4 ve 1.3 satır düzelme göstermiştir.

İntravitreal triamcinolone acetone bu olgu serilerinde her ne kadar etkinliğe sahip gibi görünse de, yükselmiş intraokuler basınç ve katarakt formasyonu bu ilacın önemli yan etkileridir ve Triamcinolone acetone'in fonksiyonel sonuçlar üzerindeki uzun-dönemli etkisi bilinmemektedir. Martidis ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada (116), ortalama intraokuler basınç 1, 3 ve 6.ay takip vizitlerinde başlangıçtaki değerlere göre sırasıyla %45, %20 ve %13 oranında artış göstermişti. 6.ay takibinde bir gözde, cerrahi gerektirmeyen katarakt formasyonu saptanmıştır. Jonas ve arkadaşları (117) tarafından yapılan bir çalışmada ortalama göziçi basıncı başlangıçtaki 16.9 mmHg değerinden artış göstererek takipler sırasında maksimum 21.3 mmHg değerine çıkmıştır ve 7 aylık takiplerin sonunda 18.3 mmHg'ya inmiştir. Bu gözlerin hiç birinde glokomatöz optik sinir hasarı saptanmamıştır ve bu gözlerin tümünde göziçi basıncı normale dönmüştür. 18 fakik gözün hiç birinde ciddi bir posterior subkapsüler katarakt yada nukleer sklerosis saptanmamıştır. Massin ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada (118) ortalama intraokuler basınç başlangıçtaki 18.2 mmHg değerinden artış göstererek 4.haftada 20.8 mmHg ve 12.haftada 20.5 mmHg değerine ulaşmıştır. 10 fakik gözün hiç biri katarakt formasyonu sorunu yaşamamıştır.

Oculex firması, kortikosteroid grubundan bir ilaç olan dexamethasonu 35 gün süreyle direkt olarak posterior segmente veren uzamış-salınımlı (extended-release), implante edilebilir, biyolojik olarak parçalanabilir bir ürünü (Posurdex) geliştirmektedir. Diabetik retinopati, retinal vasküler okluzif hastalık, Irvine-Gass sendromu yada uveite bağlı makuler ödemli bulunan hastalarda bir faz-2 klinik çalışması yürütülmüştür. 700 mikrogram implant alan hastaların ETDRS kartında 2 ya da daha fazla satırlık istatistiksel açıdan anlamlı bir görme keskinliği artışı söz konusuydu (implant almayan hastalarla karşılaştırıldığında) ( $P = 0.02$ ). 350 mikrogram implant alan hastalar da retina kalınlığında ve florosein kaçağında istatistiksel açıdan anlamlı azalmalar göstermekteydi ve görme keskinliğinde artış yönünde bir eğilim söz konusuydu. Görme keskinliğinin artışı yönündeki bu trend tedaviye verilen doz yanıtını işaret etmekteydi. 32 gözde herhangi bir zamanda 25 mmHg'lık ya da daha fazla bir intraokuler basınç yükselmesi saptanmıştır ancak anti-glokom ilaç tedavileri ile bu yükselme kontrol altına alınmıştır. Çalışma grupları arasında katarakt progresyonu açısından anlamlı bir farklılık yoktu ancak takip süreleri kısaydı.

#### 2.5.6.3. VİTREKTOMİ

Vitrektomi cerrahisinin vitreiçi hemorajiler, traksiyonel dekolmanlar ve aktif progressif PDR tedavisi için efektif/etkili olduğu gösterilmiştir. Literatürde, refrakter makuler ödemli olan gözlerde vitrektomi cerrahisinin faydalı olabileceğini düşündüren raporlar artık mevcuttur. Lazer fotokoagülasyona yanıt vermeyen bazı gözlerde devam edegelen görme kaybının nedeni vitreden kaynaklanan tanjansiyel traksiyonel kuvvetler olabilir. Uveite, retinitis pigmentosa ve afakiye sekonder kistoid makuler ödemde vitreusun rolü olduğu açıklanmıştır (119). Makuler ödemli diabetik gözlerde, makuler ödemli olmayan diabetik gözlerde olduğundan daha düşük bir PVD oranı bildirilmiştir (%20'ye karşı %55 oranında) (120). Klinik açıdan ciddi makuler ödemli olan ve 6 ay boyunca takip edilen 82 göz üzerinde yapılan bir çalışmada makuler ödemin çözülme olasılığı, PVD

olan gözlerde daha fazlaydı (121). Klinik açıdan ciddi makuler ödem şunlardan biri ya da daha fazlasının olması şeklinde tanımlanmaktadır: makula merkezinden itibaren 500 mikron mesafede her türlü retinal kalınlaşma, makula merkezinden itibaren 500 mikron mesafe içinde retinal kalınlaşmayla birlikte bulunan sert eksüdalar, makula merkezinin tek bir disk çapı içinde tek bir disk kalınlaşma alanı. Tanjansiyel vitreomakuler traksiyon, premakuler hyaloidal membranın kontraksiyonundan kaynaklanabilir ve retina vaskulatüründe artmış permeabiliteye ya da retinal dekolmana neden olabilir. DMÖ ve kalınlaşmış posterior hyaloid bulunan gözlerde makulayı değerlendirmek için optik OCT'nin kullanıldığı yeni bir çalışmada 9 gözün 8'inde sığ bir maküler traksiyon dekolmanı gözlenmiştir (122).

Bu gözlemler bazı yazarların, refrakter DMÖ'lü hastalar için vitrektomiye önermelerine yol açmıştır. Çeşitli ufak olgu serilerinde, posterior hyaloidal traksiyonla birlikte bulunan diffüz DMÖ'sü olan gözlerde vitrektominin makuler ödem rezolusyonuna yol açtığı gösterilmiştir (124-126). Daha yeni büyük olgu serileri, posterior hyaloidin soyulması ile birlikte uygulanan vitrektominin makuler ödem çözülmesine yol açabileceği şeklindeki eski gözlemleri doğrulanmıştır (126,127). Tanjansiyel traksiyonun uzaklaştırılmasından kaynaklanan makuler dekolmanın vitrektomi ile çözülmesi, vitrektomi uygulandığında vizyonun neden düzeldiğini açıklayabilmektedir (122). Ancak bununla beraber, vitrektomiye alınan diffüz makuler ödemli gözlerde vitrektomiye girmeyen gözlerdekinden daha olumlu bir klinik seyrin olduğu sonucuna varılamaz. Bu gözlerin doğal seyri bilinmemektedir çünkü çalışmada bir karşılaştırma grubuna yer verilmemiştir. vitrektomi cerrahisinin etkinliği muhtemelen, randomize bir klinik çalışmayla incelemeyi gerektirecektir.

#### 2.5.6.4. MACUGEN

Pegaptanib (Macugen) VEGF'yi bağlayan 28-baz uzunluğunda bir oligonukleotiddir (aptamer'dir) (128). Ön-inceleme analizleri, bu ajanın

neovasküler formdaki yaşla-ilişkili maküler dejenerasyona karşı efektif/etkili olduğunu düşündürmektedir. Macugen halen, DMÖ ile ilgili bir faz-3 klinik denemesinde araştırılmaktadır.

#### 2.5.6.5. AVASTİN (BEVACİZUMAB)

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) endotel hücrelerine spesifik anjiogenetik ajan olarak kimlik kazanmıştır. VEGF, proliferatif diabetik retinopati, Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD), retinal vaskülarizasyon ve diğer iskemik retinal hastalıklarda görülen neovaskülarizasyonlarda majör anjiogenetik stimülsten sorumludur. VEGF aynı zamanda vasküler permeabilite faktörü olarak bilinmekte olup diyabetik retinopati ve vasküler hastalıklardaki maküler ödemde rolü olduğu ileri sürülmektedir (129,130). VEGF koroidal neovasküler membranlarda lokalize olduğu, korneal ve iris neovaskülarizasyonlarında rol aldığı gösterilmiştir (130). Bevacizumab, insan anti-VEGF monoklonal antikorudur ve metastatik kolorektal kanserlerin tedavisinde FDA tarafından onaylanmış ilk antianjiogenetik ajandır. Üç tane VEGF tirozin kinaz reseptörü (RTKs) vardır. VEGFR-1, VEGFR-2 ve VEGFR-3. VEGFR-2 anjiogeneizde rol oynayan ana reseptördür ve aktivasyonu endotelial hücre yaşam süresi, proliferasyonu ve vasküler permeabilitede önemlidir. VEGFR-1, VEGFR-2 ve VEGFR-3. VEGFR-2 anjiogeneizde rol oynayan ana reseptördür ve aktivasyonu endotelial hücre yaşam süresi, proliferasyonu ve vasküler permeabilitede önemlidir. VEGFR-1 'e bağlanmasıyla matris metalloproteinaz-9 ve diğer doku spesifik büyüme faktörleri indüklenir (129,144). VEGFR-3 endotelial hücre yaşam süresi ile ilgilidir ve ayrıca lenfanjiogeneizde rol alır. Bevacizumab teorik olarak VEGFR-1 ve VEGFR-2 reseptörlerinin ikisini de inhibe eder. VEGF'in 5 izoformu vardır. VEGF165 en belirgin izoformdur. Diğer izoformlar VEGF121, VEGF189 ve VEGF206 dir. VEGF145, VEGF183, VEGF162, VEGF165b' yi de içeren çok sayıda daha az sıklıkta görülen çeşitlerde rapor edilmiştir (130,144). Bevacizumab VEGF' nin tüm izoformlarına bağlanarak VEGF inhibisyonu yapabilir. Bevacizumabın molekül yapısı

büyük olduğu için subretinal neovaskülarizasyonların tedavisi için retinal tabakalardan yeterince penetre olamayacağı düşünülmüştür. Bu nedenle genetik mühendisliği ile bvacizumab dan daha küçük molekül ağırlıklı olan ranibizumab türetilmiştir. Bu daha küçük antikor fragmanının retinanın tüm tabakalarından penetre olması ve terapötik potansiyelinin daha fazla olması gibi avantajları olmasına rağmen bevacizumab oküler neovasküler hastalıkların tedavisinde intravitreal uygulama ile klinik yerini almıştır ve maliyeti daha azdır. Ek olarak bevacizumab daha içteki retina tabakalarına penetre olabilir ve retinanın yüzeyindeki neovasküler olaylarda terapötik etki gösterebilir(151). Son yıllarda bazı çalışmalar intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun yararlı terapötik etkilerini rapor etmişlerdir(151).

#### 2.5.7. DİYABETİK MAKÜLA ÖDEMI VE MİKROPERİMETRİ (MP-1)

Diabetik makulopatide görme keskinliğinde azalma yanında bulanık görme, kontrast duyarlılıkta azalma, rölatif skotom ve fiksasyon kaybı gibi diğer vizüel semptomlar ortaya çıkmaktadır. Özellikle görme keskinliğinde belirgin kayıp oluşmadan maküler fonksiyonların ne derece etkilendiğinin ortaya konması giderek önem kazanmıştır.

Anatomik foveanın santral 1.2–1.7 derecelik bölümü fiksasyonun yapıldığı yer olup “Optimal locus” olarak adlandırılır. Diabetik makula ödemi olan hastalarda santral fiksasyon etkilenmekte tercih edilen retina alanı ortaya çıkabilmektedir. Diabetik makula ödemli gözler ile normal olguların karşılaştırıldığı bir çalışmada, fiksasyon özellikleri, maküler ışık duyarlılığı, görme keskinliği kıyaslanmış ve diabetik grupta fiksasyon stabilitesi önemli ölçüde azalırken, görme keskinliği, foveal ışık duyarlılığı ve foveal fiksasyon arasında korelasyon saptanmamıştır (65). Makula ödemi olan hastalarda yapılan bir diğer çalışmada ise retinal duyarlılıklar ile makula kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamış, klinik anlamlı makula ödemi olan gözlerde normal gözlere göre makula kalınlıklarında istatistiksel olarak anlamlı artış, makula duyarlılıklarında istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir (66).

Klinik anlamlı olmayan makula ödemli gözlerde görme keskinliği ile makula duyarlılıkları arasında korelasyon tespit edilmiştir.

Retinanın fundus fotoğrafıyla morfolojik analizi, vizüel fonksiyonlar hakkında kantitatif değerlendirme yapmamıza olanak vermez. Özellikle maküler problemi olan hastalarda bilgisayarlı perimetri doğruluğu ve tekrar edilebilirliği düşük sonuçlar verir. Bu durum küçük skotomlu hastalarda daha belirgindi ve fiksasyon kaybı sıktır. MP1 kantitatif görme fonksiyonu değerlendirmesine olanak sağlayan bazı yöntemlerin kombinasyonu ile ortaya çıkmış bir ekipmandır. MP-1 dijital fundus fotoğrafı bilgisayarlı perimetri kombinasyonudur. Hastaların fiksasyon özelliklerinin tespit edilmesine ve istenilen derecelerde poligonlar çizilerek ortalama retinal duyarlılığın hesaplanmasına olanak verir.

#### 2.5.8. DİABETİK MAKÜLA ÖDEMİ VE HEİDELBERG RETİNA TOMOGRAFİSİ (HRT-2)

Heidelberg retina tomografisi, arka segmentin üç boyutlu görüntülerinin alınması ve analiz edilmesi için geliştirilmiş konfokal lazer tarayıcı sistemidir. Lazer tarayıcı sistemde lazer ışık kaynağı olarak kullanılır. Bu noktadan geriye yansıyan ışın esas lazer ışınından ayrılarak dedektöre yönlendirilir. İki boyutlu görüntü elde edebilmek için lazer ışını periyodik aynalar yardımıyla iki boyutta optik eksene dik olacak şekilde yönlendirilir. Böylece görüntülenmek istenen cisim iki boyutta nokta nokta taranmış olur. Fundusa helium neon lazer fokuslanarak yapılır. Elde edilen imajlar optik aksa dikey eşit aralıklı iki boyutlu konfokal imajdan oluşur ve böylece üç boyutlu görüntü oluşturulur. HRT-2 retina topografisinin kantitatif olarak değerlendirilebilmesini ve topografik değişikliklerin takip edilebilmesini sağlar. Glokomatöz optik sinir başının değerlendirilmesi, makula deliği ve makula ödeminin analiz edilebilmesini sağlar. Diabetik makula ödeminde santral ve periferik makulanın ödem indeksleri tespit edilebilir. Makula ödemi tanısında ve tedaviye yanıtın izlenmesinde yararlı bir yöntemdir.

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Haziran-2005 ile haziran-2006 tarihleri arasında, DR tanısı ile retina birimimizce takip edilen 18 yaşın üzerinde 90 hastanın 90 gözü prospektif olarak incelendi. Makula merkezini tutan en az iki disk çapında maküler kalınlaşması olan hastalar ve ETDRS sınıflamasına göre KAMÖ tanımına uyan hastalar çalışmaya alındı. Hastalar üç gruba ayrıldı 1. grup intravitreal triamsinolon grubu, 2. grup intravitreal bevacizumab grubu, 3. grup grid lazer fotokoagülasyon grubu olarak belirlendi.

Kornea lökomu gibi ortam opasiteleri ve katarakt nedeniyle fundusun iyi değerlendirilemediği olgular ve maküla ödeminin klinik olarak anlamlı olmadığı düşünülen olgular çalışma kapsamı dışında bırakıldı. 6 ay içinde panretinal fotokoagülasyon yapılan, 6 ay içinde YAG lazer kapsülotomi yapılmış olan, periferal lazer yapılmış olan, periferal retinal kriyo ablasyon uygulanmış olan hastalar çalışma kapsamına alınmadı. Fundus fotoğraflarında görme keskinliğini etkileyebileceğinin düşünüldüğü herhangi bir patolojisi olanlar, glokom tanısı almış, tedavi sonrası dönemde takipleri mümkün olmayacak şekilde sistemik hastalığı mevcut olan ve foveada görme keskinliğini etkileyecek hasarı olan hastalar çalışmaya alınmadı. 6 ay içinde intravitreal triamsinolon asetonid veya başka bir ilaç tedavisi almış olan hastalar, oküler enflamasyon hikayesi olanlar, vitreoretinal cerrahi geçirmiş olan olgularda çalışma kapsamı dışında tutuldu.

Helsinki deklarasyonuna uygun şekilde, yerel etik kurulu kararından sonra her hastadan bilgilendirilmiş onay formunu imzalamaları istendi. Hasta bilgilendirme formunu imzalamak istemeyen hastalar çalışma kapsamı dışında tutuldu.

Hastalar dahiliye polikliniğine gönderilerek HT varlığı araştırıldı. HT tanısında sistolik tansiyonun 160 mmHg'den, diyastolik tansiyonun 90 mmHg'den yüksek olması ölçüt olarak kabul edildi. Olguların düzeltilmiş en



iyi görme keskinlikleri kaydedildi. Ön segmentin biyomikroskopik muayenesi ve +90 diyoptri non-kontakt lens ve Goldman üç aynalı kontakt lensi ile fundus muayenesi yapıldı. Snellen eşeline göre görme keskinlikleri, Goldmann aplanasyon tonometrisi ile göz içi basınçları (GİB) ölçüldü. Hastaların ayrıntılı oküler muayeneleri, tedavi öncesi, 1. hafta 1. ay, 3. aylarda yapıldı. Hastalara tedavi öncesi 1., 3. aylarda fundus floresein anjiyografisi (FFA), HRT II makula modülü ve MP-1 mikroperimetri incelemeleri yapıldı. Enjeksiyon grubundaki hastalara enjeksiyondan 1 gün sonra ön segment muayenesi yapıldı, göziçi basınçları ölçüldü. Elde edilen tüm bulgular ve hasta bilgileri takip formlarına kaydedildi.

DMÖ tanısı, kontakt lens biyomikroskopik binoküler stereoskopik fundus muayenesiyle retinal kalınlaşmanın izlenmesiyle konuldu. Tüm olgularda hem tanının teyidi ve takiplerde değerlendirilmek üzere FFA çekildi.

DR üç sınıfa ayrıldı:

1. Hafif ve Orta Non-Proliferatif DR

Dört kadrandan daha az alanda görülen mikroanevrizmalar, nokta veya çizgi şeklindeki intraretinal hemorajiler ve sert eksüdalar.

2. Ciddi Non-Proliferatif DR

Dört kadranda görülen yaygın hemoraji ve mikroanevrizma, iki veya daha fazla kadranda görülen venöz boncuklanma, bir veya daha fazla kadranda görülen İRMA.

3. Proliferatif DR

Diskte neovaskülarizasyon, retinal neovaskülarizasyon, preretinal ya da vitreus içi hemoraji, fibrovasküler proliferasyon, iris ve iridokorneal açıda neovaskülarizasyon.

Enjeksiyonlar ameliyathane şartlarında yapıldı. Enjeksiyon öncesi hastaların gözlerine % 0.5 proparakain hidroklorür ile topikal anestezi uygulandı. % 1 povidone iodin ile perioküler bölge temizlendi. Kapak

aralığına birkaç damla % 0.5 povidone iodin damlatıldı. Alt temporal bölgeden fakik hastalarda limbusun 3.5 mm kenarından psödo fak hastalarda limbusun 3 mm kenarından 27g enjektör ile girilerek 1,25 mg/0.05mL dozunda bevacizumab yada 4mg/0.1 ml triamsinolon asetonid intravitreal enjekte edildi. Triamsinolon grubunda enjeksiyon öncesi 0.1 ml vitreus aspirasyonu yapıldı. Enjeksiyon sonrası kapak aralığına birkaç damla % 0.5 povidone iodin damlatıldı. Enjeksiyon sonrası hastalar bir hafta antibiyotikli damla kullandılar. FFA öncesi pupiller %1 tropikamid ve %2.5 fenilefrin damla ile dilate edildi. Yeterli dilatasyon sonrası FFA (kova imaging systems, japan) çekimi yapıldı. MP-1 (nidek technologies) goldmann-III stimulus ve 4-2-1 stratejisiyle yapıldı. Numerik harita üzerinde santral 4 derecelik alanlar poligonal olarak işaretlenerek ortalama duyarlılıklar hesaplandı ve kaydedildi. HRT-2 (heidelberg engineering, germany) maküla modülüyle ölçüm yapıldıktan sonra santral ödem indeksleri kaydedildi.

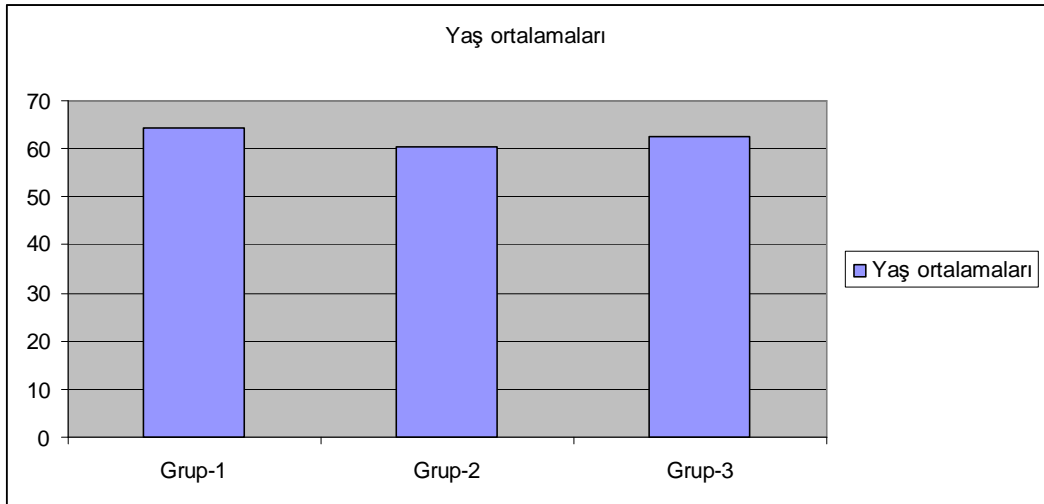
Çalışmamızın verileri SPSS (ver. 10.0) programına yüklenerek tüm ölçüm değerleri aritmetik ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi. Çalışmamızın verileri tedavi öncesi ve sonrası göziçi basınçları tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi (ANOVA) ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

## 4.BULGULAR

Grup-1'deki 30 hastanın 17'si kadın (K) , 13'ü erkek (E ) olup yaş ortalamaları  $64.2 \pm 5.4$  (53-74) idi. Grup-2'deki hastaların 18'i kadın, 12'si erkek olup yaş ortalamaları  $60.5 \pm 7.2$  idi. Grup-3'teki hastaların 16'sı kadın, 14'ü erkek olup yaş ortalamaları  $62.6 \pm 6.6$  idi (tablo-I, şekil-1). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ).

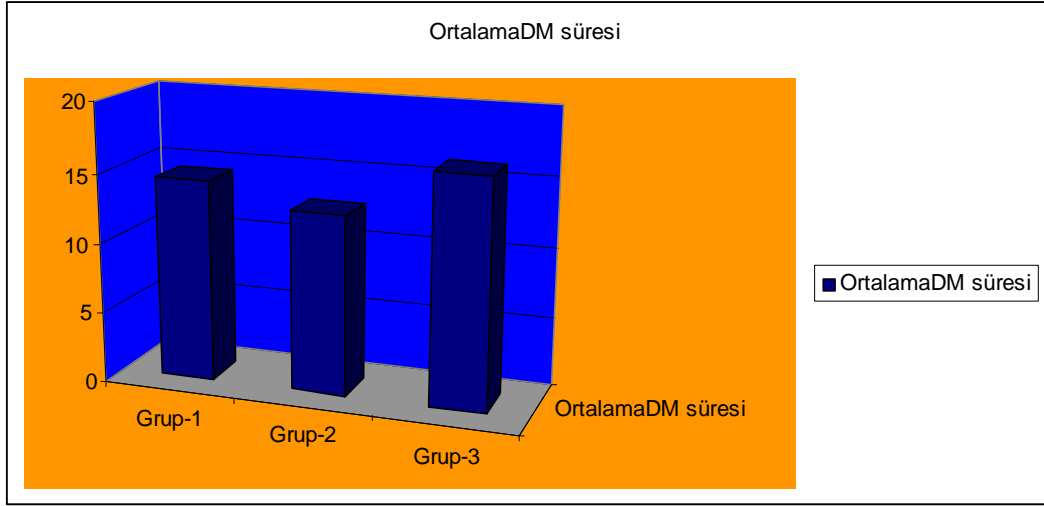
**Tablo-I** : Yaş ortalamaları

	Grup-1	Grup-2	Grup-3
Yaş ortalamaları	$64.2 \pm 5.4$	$60.5 \pm 7.2$	$62.6 \pm 6.6$



**Şekil-1** : Yaş ortalamaları

Ortalama DM süreleri grup-1 için  $14.4 \pm 3.7$ , grup-2 için  $12.8 \pm 5.8$ , grup-3 için  $16.3 \pm 3.9$  idi (şekil-2). Ortalama DM süreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ).



**Şekil-2** : Ortalama DM süresi

Grup-1 hastalarından 12 tanesinde hipertansiyon vardı (%40). Grup-2 ve grup-3 hastalarından 15'er tanesinde (%50) hipertansiyon vardı. DRP sınıflandırmasına göre, grup-1 hastalarından 23 (%76.6) gözde NPDR, 7 (%23.4) gözde ise PDR bulguları mevcuttu. Grup-2 hastalarından 16 gözde (%53.3) NPDR, 14 gözde (%46.7) PDR bulguları vardı. Grup-3 hastalarından 20 gözde (%66.6) NPDR, 10 gözde (%33.3) PDR bulguları vardı.

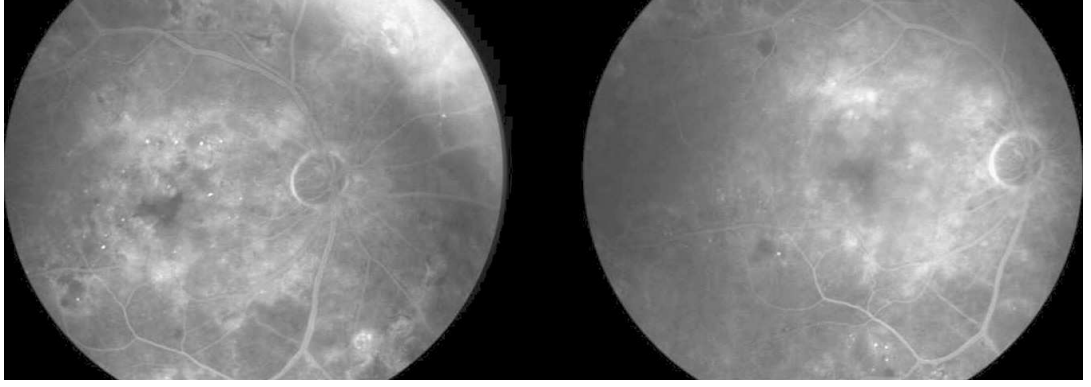
Tedavi uygulanan gözlerde ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, grup-1 için tedavi öncesi  $0.183 \pm 0.10$  Snellen sırası iken tedavi sonrası 1.hafta  $0.219 \pm 0.14$ , 1.ayda  $0.249 \pm 0.15$ , 3.ayda  $0.279 \pm 0.17$  snellen sırası bulundu. Grup-1 hastalarında tedavi öncesine göre 1.hafta, 1. ay ve 3. ay görmelerindeki artış istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla

p=0.04, p=0.001, p=0.005). Grup-2 için ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliği tedavi öncesi  $0.199 \pm 0.14$  snellen sırası iken tedavi sonrası 1.hafta  $0.228 \pm 0.15$ , 1.ayda  $0.242 \pm 0.16$ , 3.ayda  $0.264 \pm 0.16$  snellen sırası bulundu. Grup-2 hastalarında tedavi öncesine göre 1.hafta 1. ay ve 3. ay görme artışları istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla p=0.003, p=0.002, p=0.03). Grup-3 için ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliği tedavi öncesi  $0.337 \pm 0.16$  snellen sırası iken tedavi sonrası 1.hafta  $0.357 \pm 0.17$ , 1.ayda  $0.389 \pm 0.19$ , 3.ayda  $0.399 \pm 0.19$  snellen sırası bulundu Grup-3 hastalarında tedavi oncesine göre 1.ay ve 3. ayda görme artışları istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla p=0.02, p=0.007) (tablo-II).

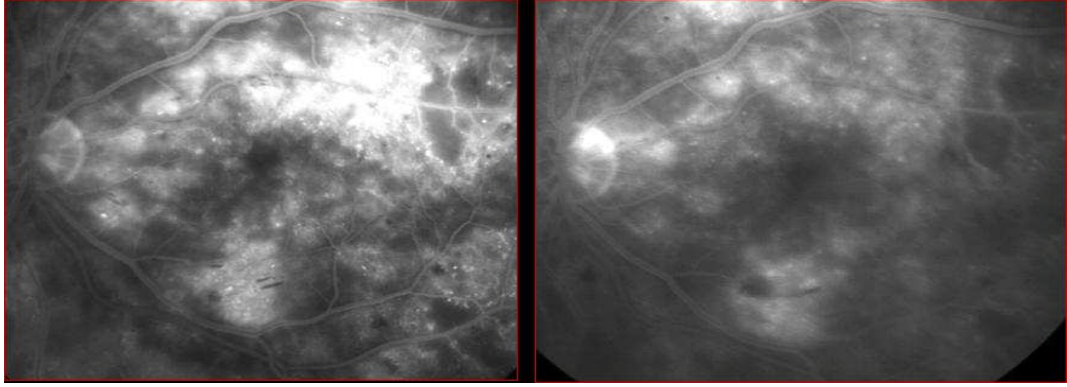
**Tablo-II :** Ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri

	<b>Grup-1</b>	<b>Grup-2</b>	<b>Grup-3</b>
<b>Tedavi öncesi</b>	<b><math>0.183 \pm 0.10</math></b>	<b><math>0.199 \pm 0.14</math></b>	<b><math>0.337 \pm 0.16</math></b>
<b>1.Hafta</b>	<b><math>0.219 \pm 0.14</math></b>	<b><math>0.228 \pm 0.15</math></b>	<b><math>0.357 \pm 0.17</math></b>
<b>1.Ay</b>	<b><math>0.249 \pm 0.15</math></b>	<b><math>0.242 \pm 0.16</math></b>	<b><math>0.389 \pm 0.19</math></b>
<b>3.Ay</b>	<b><math>0.279 \pm 0.17</math></b>	<b><math>0.264 \pm 0.16</math></b>	<b><math>0.399 \pm 0.19</math></b>

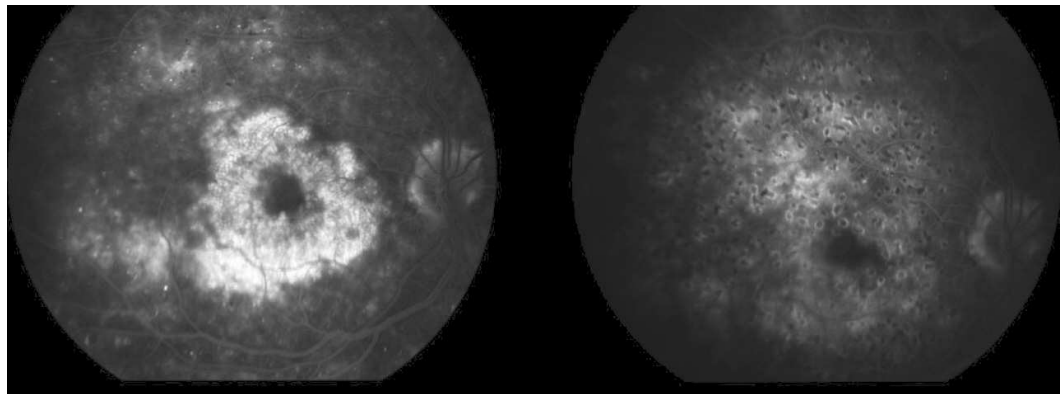
Şekil-3'te, şekil-4'te ve şekil-5'te sırasıyla grup-1, grup-2 ve grup-3'ten hastalara ait tedavi öncesi ve 1.ay FFA görüntüleri görülmektedir.



**Şekil-3** : Grup-1'den bir hastanın tedavi öncesi ve 1.ay FFA görüntüsü



**Şekil-4** : Grup-2'den bir hastanın tedavi öncesi ve 1.ay FFA görüntüsü



**Şekil-5** : Grup-3'ten bir hastanın tedavi öncesi ve 1.ay FFA görüntü

Grup-1 hastalarından 10 gözde (%33.3) 1.hafta, 16 gözde (%53.3) 1. ay, 13 gözde (%43.3) 3. ay görmelerde 1 sıra ve üstü artış tespit edildi. 2 gözde (%6.6) 1. hafta, 4 gözde (%13.3) 1. ay, 4 gözde (%13.3) 3. ay görmelerde 2 sıra ve üstü artış tespit edildi. 2 gözde (%6.6) 1. hafta, 1 gözde (%3.3) 1. ay, 1 gözde (%3.3) 3. ay görme azaldı (tablo-III).

**Tablo-III** : Grup-1 hastalarında tedavi sonrası görme değişimi

	<b>Görme keskinliğinde <math>\geq 0</math> artış olan göz sayısı</b>	<b>Görme keskinliğinde <math>\geq 1</math> artış olan göz sayısı</b>	<b>Görme keskinliğinde <math>\geq 2</math> artış olan göz sayısı</b>	<b>Görme keskinliğinde azalma olan göz sayısı</b>
<b>1. Hafta</b>	<b>28</b>	<b>10</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
<b>1. Ay</b>	<b>29</b>	<b>16</b>	<b>4</b>	<b>1</b>
<b>3. Ay</b>	<b>29</b>	<b>13</b>	<b>4</b>	<b>1</b>

Grup-2 hastalarından 10 gözde (%33.3) 1.hafta, 13 gözde (%43.3) 1. ay, 15 gözde (%50) 3. ay görmelerde 1 sıra ve üstü artış tespit edildi. 1 gözde (%3.3) 1. hafta, 3 gözde (%10) 1. ay, 3 gözde (%10) 3. ay görmelerde 2 sıra ve üstü artış tespit edildi. 1 gözde (%3.3) 1. hafta, 1 gözde (%3.3) 1. ay, 1 gözde (%3.3) 3. ay görme azaldı (tablo-IV).

**Tablo-IV** : Grup-2 hastalarında tedavi sonrası görme değişimi

	<b>Görme keskinliğinde <math>\geq 0</math> artış olan göz sayısı</b>	<b>Görme keskinliğinde <math>\geq 1</math> artış olan göz sayısı</b>	<b>Görme keskinliğinde <math>\geq 2</math> artış olan göz sayısı</b>	<b>Görme keskinliğinde azalma olan göz sayısı</b>
<b>1. Hafta</b>	<b>29</b>	<b>10</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>1. Ay</b>	<b>29</b>	<b>13</b>	<b>3</b>	<b>1</b>
<b>3. Ay</b>	<b>29</b>	<b>15</b>	<b>3</b>	<b>1</b>



Grup-3 hastalarından 6 gözde (%20) 1.hafta, 7 gözde (%23.3) 1. ay, 7 gözde (%23.3) 3. ay görmelerde 1 sıra ve üstü artış tespit edildi. 1 gözde (%3.3) 1. hafta, 2 gözde (%6.6) 1. ay, 2 gözde (%6.6) 3. ay görmelerde 2 sıra ve üstü artış tespit edildi. 1 gözde (%3.3) 1. hafta, 2 gözde (%6.6) 1. ay, 1 gözde (%3.3) 3. ay görme azaldı (tablo-V).

**Tablo-V** : Grup-3 hastalarında tedavi sonrası görme değişimi

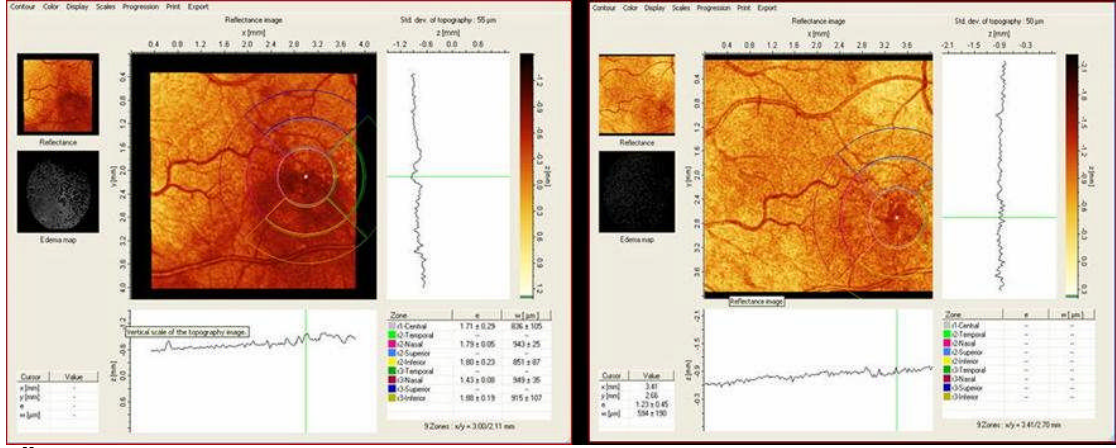
	<b>Görme keskinliğinde <math>\geq 0</math> artış olan göz sayısı</b>	<b>Görme keskinliğinde <math>\geq 1</math> artış olan göz sayısı</b>	<b>Görme keskinliğinde <math>\geq 2</math> artış olan göz sayısı</b>	<b>Görme keskinliğinde azalma olan göz sayısı</b>
<b>1. Hafta</b>	<b>29</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>1. Ay</b>	<b>28</b>	<b>7</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
<b>3. Ay</b>	<b>29</b>	<b>7</b>	<b>2</b>	<b>1</b>

Grup-1 ve grup-2 arasında 1 hafta, 1. ay ve 3. ay görme artışları arasında istatistiksel fark yoktu ( $p>0,05$ ). Grup-1 ve grup-2 de 1. hafta ve 1. ay görülen görme artışları grup-3'e göre istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ).

Ortalama HRT-2 ödem indeksleri, grup-1 için tedavi öncesi  $2.46 \pm 1.5$  iken tedavi sonrası 1.ayda  $1.52 \pm 0.6$ , 3.ayda  $1.64 \pm 0.5$  bulundu. Grup-2 için HRT-2 ödem indeksleri tedavi öncesi  $1.94 \pm 0.5$  iken tedavi sonrası 1.ayda  $1.69 \pm 0.4$ , 3.ayda  $1.84 \pm 0.5$  bulundu. Grup-3 için HRT-2 ödem indeksleri tedavi öncesi  $1.67 \pm 0.4$  iken tedavi sonrası 1.ayda  $1.69 \pm 0.5$ , 3.ayda  $1.72 \pm 0.9$  bulundu (tablo-VI). Şekil-6'te Grup-2'den bir hastanın tedavi öncesi ve 1.ay HRT-2 görüntüsü görülmektedir. Grup-2 de tedavi ancesine göre 1. ay görülen HRT-2 ödem indeksindeki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.009$ )

**Tablo-VI** : HRT-2 Ortalama santral ödem indeksleri

	<b>Grup-1</b>	<b>Grup-2</b>	<b>Grup-3</b>
<b>Tedavi öncesi</b>	<b><math>2.46 \pm 1.5</math></b>	<b><math>1.94 \pm 0.5</math></b>	<b><math>1.67 \pm 0.4</math></b>
<b>1.Ay</b>	<b><math>1.52 \pm 0.6</math></b>	<b><math>1.69 \pm 0.4</math></b>	<b><math>1.69 \pm 0.5</math></b>
<b>3.Ay</b>	<b><math>1.64 \pm 0.5</math></b>	<b><math>1.84 \pm 0.5</math></b>	<b><math>1.72 \pm 0.9</math></b>



**Ödem indeksi:  $2.19 \pm 2.57$**

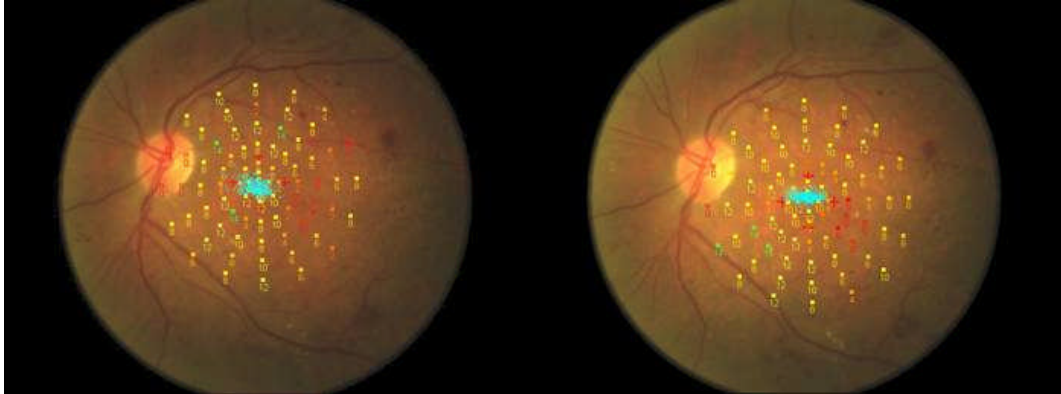
**$1.01 \pm 0.09$**

**Şekil-6 : Grup-2'den bir hastanın tedavi öncesi ve 1.ay HRT-2 görüntüsü**

Tedavi öncesi ve 1.ay ortalama santral 4 derece makula duyarlılıkları, grup-1 için tedavi öncesi  $5.72 \pm 3.3$  iken tedavi sonrası 1.ayda  $6.03 \pm 3.2$ , 3.ayda  $6.16 \pm 3.6$ . Grup-2 için tedavi öncesi  $7.15 \pm 3.8$  iken tedavi sonrası 1.ayda  $7.75 \pm 3.4$ , 3.ayda  $7.88 \pm 4.3$ . Grup-3 için tedavi öncesi  $10.2 \pm 3.8$  iken tedavi sonrası 1.ayda  $11.5 \pm 5.0$ , 3.ayda  $10.8 \pm 3.6$  bulundu (tablo-VII). Şekil-7'de Grup-2'den bir hastanın tedavi öncesi ve 1.ay mikroperimetri görüntüsü görülmektedir. Grup-1 de tedavi öncesine göre 1. ay görülen santral 4 derece ortalama makula duyarlılığı artışı istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.014$ ). Grup-2 de ve grup-3'te görülen ortalama santral 4 derece makula duyarlılığı artışları istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).

**Tablo-VII** : Ortalama santral 4 derece maküla duyarlılıkları

	<b>Grup-1</b>	<b>Grup-2</b>	<b>Grup-3</b>
<b>Tedavi öncesi</b>	<b>5.72 ± 3.3</b>	<b>7.15 ± 3.8</b>	<b>10.2 ± 3.8</b>
<b>1.Ay</b>	<b>6.03 ± 3.2</b>	<b>7.75 ± 3.4</b>	<b>11.5 ± 5.0</b>
<b>3.Ay</b>	<b>6.16±3.6</b>	<b>7.88 ± 4.3</b>	<b>10.8 ± 3.6</b>



**Şekil-7** : Grup-2'den bir hastanın tedavi öncesi ve 1.ay MP-1 görüntüsü

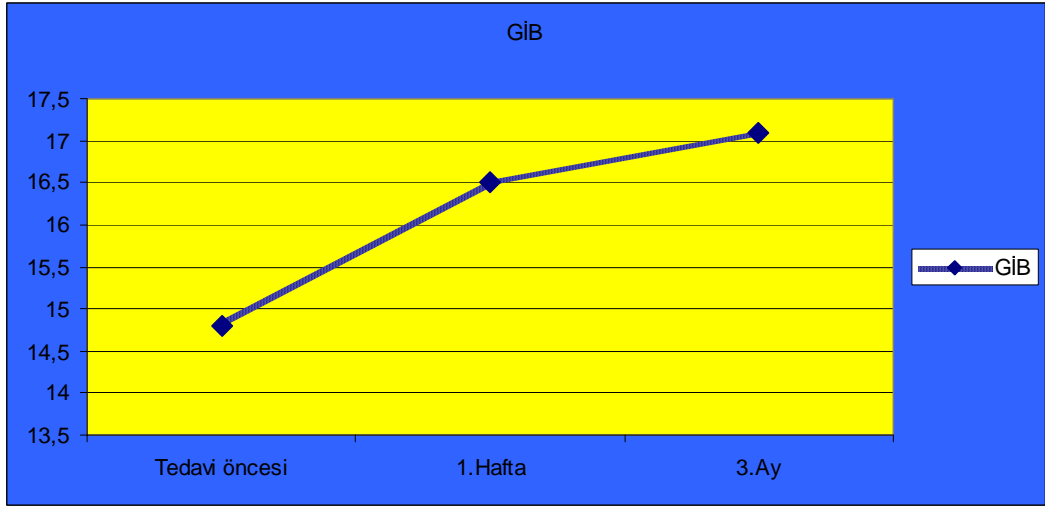
Enjeksiyon sonrası dönemde, grup-2'den 8 gözde takip zamanlarından en az birinde (%27) >20 mmHg çıkan göziçi basıncı ölçüldü. Bu gözlerden 6 tanesinde (20%), 20-25 mmHg arasında ve 2 gözde (2%) >25 mmHg göziçi basıncı artışı tesbit edildi. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama GİB değerleri karşılaştırıldığında grup-1 için tedavi öncesi  $14.8 \pm 2.9$ , 1. hafta  $16.5 \pm 2.2$ , 3. ay  $17.1 \pm 2.3$  olarak bulundu. Grup-2 için tedavi öncesi  $15.0 \pm 2.5$ , 1.hafta  $16.5 \pm 4.8$ , 3.ay  $15.3 \pm 2.6$

olarak bulundu.. Grup-3 için tedavi öncesi  $15.4 \pm 2.6$ , 1. hafta  $14.8 \pm 2.6$ , 3. ay  $14.9 \pm 2.1$  olarak bulundu (tablo-VIII, şekil-8, şekil-9, şekil-10). Yüksek olan tüm göziçi basınçları medikal tedavi ile kontrol altına alındı. Grup-1 de gözlenen 1.hafta, 1.ay ve 3. ay göziçi basıncı artışı grup-2 ve grup-3'e göre istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ). Grup-2 de görülen tedavi öncesine göre 1. hafta göziçi basıncı artışları istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.046$ ). Grup-1 de tedavi öncesine göre 1. hafta ve 3.ay görülen göziçi basıncı artışı istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ). Grup-3'te tedavi öncesine göre 1.hafta görülen göziçi basıncı yüksekliği istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.006$ ).

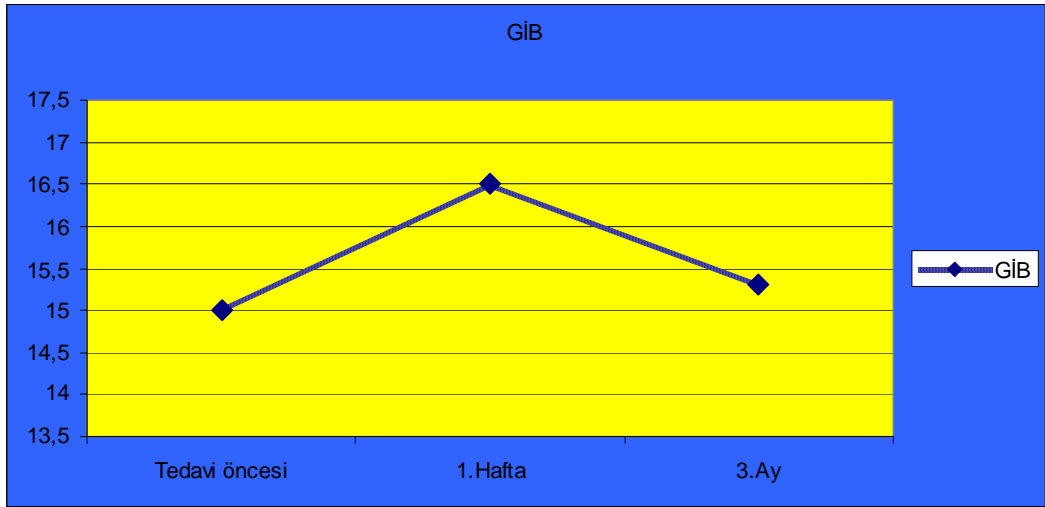
**Tablo-VIII** : Ortalama göziçi basınçları

	<b>Grup-1</b>	<b>Grup-2</b>	<b>Grup-3</b>
<b>Tedavi öncesi</b>	<b><math>14.8 \pm 2.9</math></b>	<b><math>15.0 \pm 2.5</math></b>	<b><math>15.4 \pm 2.6</math></b>
<b>1.Hafta</b>	<b><math>16.5 \pm 2.2</math></b>	<b><math>16.5 \pm 4.8</math></b>	<b><math>14.8 \pm 2.6</math></b>
<b>3.Ay</b>	<b><math>17.1 \pm 2.3</math></b>	<b><math>15.3 \pm 2.6</math></b>	<b><math>14.9 \pm 2.1</math></b>

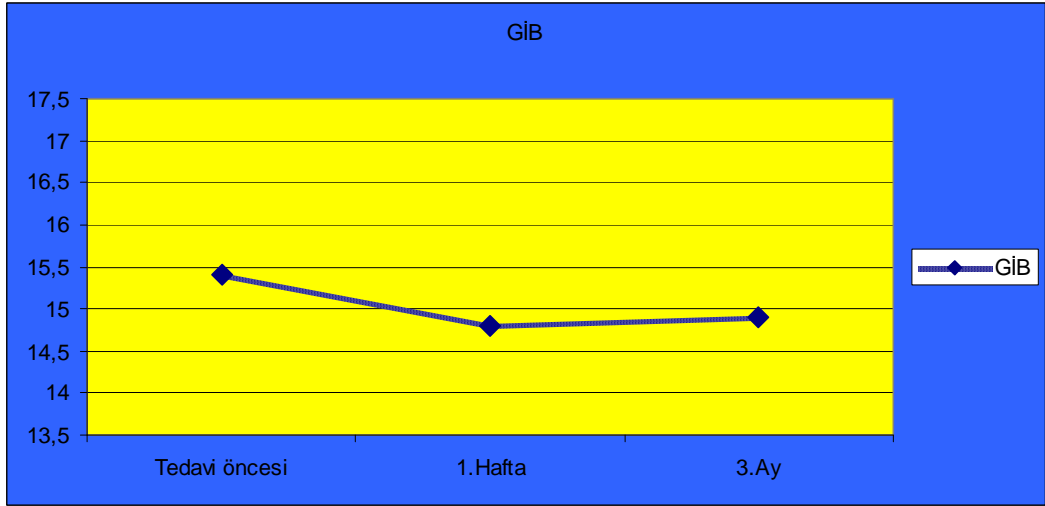
Grup-2'den 2 hastada ön kamara reaksiyonu gelişti (2+ hücre). Topikal steroid tedavisi ile 3 gün içinde ön kamara reaksiyonları kayboldu. Hiçbir gözde endoftalmi gelişmedi.



**Şekil-8** : Grup-1 ortalama göziçi basıncı değışimi



**Şekil-9** : Grup-2 ortalama göziçi basıncı değışimi



**Şekil-10** : Grup-3 ortalama göziçi basıncı değışimi

## 5.TARTIŞMA

Artan vasküler geçirgenlik nedeniyle, retinal kapillerlerden intraretinal ve subretinal mesafelere olan sızıntı sonucu DMÖ ortaya çıkmaktadır. Bu sızıntı mikroanevrizmalardan kaynaklandığında sınırlı bölgeleri, kan-retina bariyerindeki yaygın bozulmadan kaynaklandığında ise daha geniş alanları ekileyebilmektedir (92,132).

Fokal maküla ödemi vakaları laser fotokoagülasyonu ile büyük oranda kontrol altına alınabilmekte, fakat diffüz maküla ödemi bulunan gözler bu tedaviye çoğu kez direnç göstermektedir.

Bizim çalışmamızda DMÖ tanısıyla grid lazer fotokoagülasyon yapılan 30 gözden 6 gözde (%20) 1.hafta, 7 gözde (%23.3) 1. ay, 7 gözde (%23.3) 3. ay görmelerde 1 sıra ve üstü artış tespit edildi. 1 gözde (%3.3) 1. hafta, 2 gözde (%6.6) 1. ay, 2 gözde (%6.6) 3. ay görmelerde 2 sıra ve üstü artış tespit edildi. 1 gözde (%3.3) 1. hafta, 2 gözde (%6.6) 1. ay, 1 gözde (%3.3) 3. ay görme azaldı. Grup-3 hastalarında tedavi oncesine göre 1.ay ve 3. ayda görme artışları istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla  $p=0.02$ ,  $p=0.007$ ).

Grid lazer fotokoagülasyon öncesi bir kez, lazer sonrası ise birinci ve üçüncü aylarda fundus fluoresein anjiografisi çekilen gözlerin lazer sonrası birinci ayda %40'inde, üçüncü ayda %47'sinde ilk anjiografilerine kıyasla maküla ödeminde belirgin azalma izlendi. Tedavi öncesi  $1.67 \pm 0.4$  olan HRT-2 ortalama ödem indeksi 1.ay  $1.69 \pm 0.5$ , 3. ay  $1.72 \pm 0.9$  olarak tespit edildi. Tedavi öncesi  $10.2 \pm 3.8$  olan mikroperimetri ortalama santral 4 derece makula duyarlılığı 1.ay  $11.5 \pm 5.0$ , 3. ay  $10.8 \pm 3.6$  olarak tespit edildi. Grid lazer grubu hastalarda tedavi oncesine göre kontrollerde MP-1 ortalama santral 4 derece duyarlılıklarda istatistiksel olarak anlamlı değişme olmadı ( $p>0.05$ ). Benzer şekilde bu grup hastalarda ortalama



HRT-2 santral ödem indeksinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmedi ( $p>0.05$ ).

Değişik araştırmacıların yaptıkları çalışmalarda grid lazer fotokoagülasyonun etkinliğinin sınırlı olduğu görülmüş ve lazer skarının progresif olarak büyümesi sonucu makülanın olumsuz etkilenebileceği gösterilmiştir (92-133). Shimura ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada diffuz DMÖ olan 23 hastanın 45 gözüne temporal grid patern fotokoagülasyon uygulamışlar, gözlerin %43'ünde görme keskinliğinde 2 sıra ve üstü bir artış tespit etmişler. %91 gözde retinal kalınlıkta azalma tespit etmişlerdir (131). Hudson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 24 klinik anlamlı makula ödemi olan göze grid lazer fotokoagülasyon uygulanmış. Görme keskinliği ve HRT-2 santral ödem indeksi ortalamaları değerlendirilmiş. Ortalama ödem indeksindeki azalmanın ortalama görme keskinliğindeki artma ile korele olmadığı gözlenmiştir (153).

Diffüz DMÖ'nin patogenezinde retinanın iskemik bölgelerinden salınan endojen faktörler suçlanmaktadır. Bu endojen faktörlerin kapiller geçirgenliği artırarak ödeme yol açtığı düşünülmektedir (134,). Kortikosteroidler, prostoglandinlerin üretildiği araşidonik asit yolunu inhibe ederek kistoid makula ödemi tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. Bu ajanlar iskemiye karşı gelişen inflamatuvar cevabı azaltmasının yanısıra (134), kalsiyum kanal blokağı yoluyla da ödemin çözülmesine yardımcı olur (135). İntravitreal steroidler vazoaaktif endotelial büyüme faktörü inhibisyonu, antiinflamatuvar etki ve endotel hücrelerinin sıkı bağlantılarını iyileştirme yoluyla makula ödemi üzerine olumlu etkilerini göstermektedirler (136).

Bir kortikosteroid süspansiyonu olan triamsinolon asetonidin deneysel çalışmalarda neovasküler ve fibroproliferatif cevabı inhibe ettiği gösterilmiştir (137,138). İntravitreal triamsinolon asetonid tek başına veya

lazer fotokoagülasyon tedavisi ile birlikte diffüz diabetik makula ödeminin tedavisinde kullanılmaktadır (139-141).

DMÖ tanısıyla intravitreal triamsinolon enjeksiyonu gerçekleştirilen 30 gözün 3 aylık takipleri sonucunda intravitreal olarak enjekte edilen triamsinolon asetonidin görme keskinliği ve FFA sonuçları üzerinde olumlu etki yaptığı gözlemlendi. Enjeksiyondan sonra yapılan muayenelerde, grup-1 hastalarından 10 gözde (%33.3) 1.hafta, 16 gözde (%53.3) 1. ay, 13 gözde (%43.3) 3. ay görmelerde 1 sıra ve üstü artış tespit edildi. 2 gözde (%6.6) 1. hafta, 4 gözde (%13.3) 1. ay, 4 gözde (%13.3) 3. ay görmelerde 2 sıra ve üstü artış tespit edildi. 2 gözde (%6.6) 1. hafta, 1 gözde (%3.3) 1. ay, 1 gözde (%3.3) 3. ay görme azaldı. Grup-1 hastalarında tedavi öncesine göre 1.hafta, 1. ay ve 3. ay görmelerindeki artış istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla  $p=0.04$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.005$ ).

Triamsinolon asetonid enjeksiyonu öncesi bir kez, enjeksiyon sonrası ise birinci ve üçüncü aylarda fundus fluoresein anjiyografisi çekilen gözlerin enjeksiyon sonrası birinci ayda %63.1'inde, üçüncü ayda %66,6'sında ilk anjiyografilerine kıyasla maküla ödeminde belirgin azalma izlendi. Tedavi öncesi  $2.46 \pm 1.5$  olan HRT-2 ortalama ödem indeksi 1.ay  $1.52 \pm 0.6$ , 3. ay  $1.64 \pm 0.5$  olarak tespit edildi. HRT-2 ortalama ödem indeksindeki 1. ay ve 3. ay azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). Tedavi öncesi  $5.72 \pm 3.3$  olan mikroperimetri ortalama santral 4 derece makula duyarlılığı 1.ay  $6.03 \pm 3.2$ , 3. ay  $6.16 \pm 3.6$  olarak tespit edildi. Bu grupta tedavi öncesine göre 1. ay görülen santral 4 derece ortalama makula duyarlılığı artışı istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.014$ ).

Martidis ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada lazer fotokoagülasyona dirençli 16 göze 4 mg/0.1 ml triamsinolon asetonid enjekte edilmiş, enjeksiyon sonrası 3. ayda ortalama 2,4 satır, 6. ayda ise ortalama 1,3 satır iyileşme gözlemlenmiştir (140). Aynı çalışmada OCT ile yapılan ölçümlerde maküla kalınlıklarında 3. ay sonunda %55, 6. ay

sonunda %38 azalma tespit edilmiştir. Ciardella ve arkadaşlarının laser fotokoagülasyonuna cevap vermeyen 30 DMÖ vakasını içeren çalışmalarında da benzer şekilde, enjeksiyon öncesi ortalama 0.17 olan görme keskinlikleri 1., 3. ve 6. aylarda sırasıyla 0.34, 0.36 ve 0.31 olarak ölçülmüş, maküla kalınlığı ölçümlerinde de belirgin gerileme tespit edilmiştir (142). Santral makula kalınlıklarında ise 1. ve 3. aylarda anlamlı olarak azalma saptamışlardır. 6. aydaki OCT değerlerinde ise tedavi öncesine göre anlamlı fark bulunmadığı gösterilmiştir. Karaçorlu ve arkadaşları daha önceden laser fotokoagülasyon uygulanmamış diffüz diabetik maküla ödemli olgulara 4mg/ 0.1 ml intravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonu yapmışlar, 3. ayda %66 ve 6. ayda %83.2 oranında görme keskinliğinde artış saptamışlardır (143). Çalışma kapsamında hiçbir gözde görme keskinliğinde azalma olmamış ve 10 gözde ( %83 ) 20/100 ve üzerinde görme keskinliği elde etmişlerdir. Santral maküla kalınlığı ise tedavi öncesine göre 1. ayda % 40.8, 3. ayda % 66.6, 6. ayda ise % 58.3 oranında azalmıştır. İntravitreal triamcinolone acetone enjeksiyonu ile ilgili olarak yapılan başka bir çalışmada, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği artış göstererek başlangıçtaki ortalama 20/165 değerinden takip sonunda saptanan 20/105 değerine çıkmıştır (117). Karşılaştırmak gerekirse, grid laser fotokoagülasyon uygulanan bir kontrol grubunda takip edilen 16 hasta görme keskinliğinde bir artış göstermemiştir. Fotokoagülasyona refrakter bilateral diffüz DMÖ'sü olan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, bir göz kontrol gözü olarak kullanılmış ve diğerine intravitreal triamsinolon asetonid (4 mg/0.1 ml) uygulanmıştır (118). OCT ile ölçülen başlangıçtaki santral makula kalınlığı, triamsinolon asetonid enjekte edilen 12 gözde ortalama 520 mikron iken kontrol grubunda bulunan 12 gözde ortalama 474 mikron kadardı. Takibin 12.haftasında, enjeksiyon uygulanan 12 gözün 9'unda normal santral maküler kalınlık vardı (< 206 mikron). Kontrol grubunda bulunan hiç bir gözde normal santral maküler kalınlık söz konusu değildi ve 7 gözde başlangıçtakine göre bir artış söz konusuydu. Ortalama en iyi düzeltilmiş ETDRS görme keskinliği skorları, enjeksiyon uygulanan gözlerde gelişme göstererek başlangıçtaki 47.8 harf

değerinden 12.haftada saptanan 52.7 harf değerine çıkmıştır. Kontrol gözlerinin ise başlangıçtaki ortalaması 51.9 harf ve 12.haftadaki ortalaması 50.8 harf idi.

Bu çalışmada intravitreal triamsinolon asetonidin DMÖ vakalarında, görme keskinliği ölçümlerine ve FFA sonuçlarına dayanılarak incelenen etkisi daha önce benzer hasta gruplarında yapılan çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu bulunmuştur.

İnsan anti-VEGF monoklonal antikoru olan bevacizumab oküler neovasküler hastalıkların tedavisinde intravitreal uygulama ile klinik yerini almıştır. Bevacizumab aynı zamanda diabetik maküla ödemi tedavisinde denenmektedir (154).

DMÖ tanısıyla intravitreal bevacizumab enjeksiyonu gerçekleştirilen 30 gözün 3 aylık takipleri sonucunda intravitreal olarak enjekte edilen bevacizumab'ın görme keskinliği ve FFA sonuçları üzerinde triamsinolon asetonide benzer bir şekilde olumlu etki yaptığı gözlemlendi. Enjeksiyondan sonra yapılan muayenelerde grup-2 hastalarından 10 gözde (%33.3) 1.hafta, 13 gözde (%43.3) 1. ay, 15 gözde (%50) 3. ay görmelerde 1 sıra ve üstü artış tespit edildi. 1 gözde (%3.3) 1. hafta, 3 gözde (%10) 1. ay, 3 gözde (%10) 3. ay görmelerde 2 sıra ve üstü artış tespit edildi. 1 gözde (%3.3) 1. hafta, 1 gözde (%3.3) 1. ay, 1 gözde (%3.3) 3. ay görme azaldı. Grup-2 hastalarında tedavi öncesine göre 1.hafta 1. ay ve 3. ay görme artışları istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla  $p=0.003$ ,  $p=0.002$ ,  $p=0.03$ ).

Bevacizumab enjeksiyonu öncesi bir kez, enjeksiyon sonrası ise birinci ve üçüncü aylarda fundus fluorescein anjiyografisi çekilen gözlerin enjeksiyon sonrası birinci ayda %66.6'sında, üçüncü ayda %60'ında ilk anjiyografilerine kıyasla maküla ödeminde belirgin azalma izlendi. Tedavi öncesi  $1.94 \pm 0.5$  olan HRT-2 ortalama ödem indeksi 1.ay  $1.69 \pm 0.4$ , 3. ay

1.84 ± 0.5 olarak tespit edildi. Tedavi öncesi 7.15 ± 3.8 olan mikroperimetri ortalama santral 4 derece makula duyarlılığı 1.ay 7.75 ± 3.4, 3. ay 7.88 ± 4.3 olarak tespit edildi. Bu grup hastalarda tedavi öncesine göre 1. ay görülen santral 4 derece ortalama makula duyarlılığı artışı istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). Grup-2 de tedavi ancesine göre 1. ay görülen HRT-2 ödem indeksindeki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.009).

Arevalo ve arkadaşlarının diabetik makula ödemi olan 82 gözü kapsayan çalışmalarında, 1.25-2.5 mg intravitreal bevacizumab uygulanmış, hastaların enjeksiyon öncesi ve sonrası ETDRS kartlarıyla en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri, OCT ölçümleri, FFA, oftalmoskopik muayeneleri yapılarak sonuçlar not edilmiştir. Hastalar ortalama 12.7 hafta takip edilmiş, 7 göze ikinci enjeksiyon gerekmiş, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği enjeksiyon öncesi ortalama logMAR = -0.83 iken takip süresi sonunda ortalama logMAR = -0.59 düzeyine çıkmış değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş (p=0.0001) (151). Öncel, klinik anlamlı makula ödemi olan 23 hastalık çalışmasında, 13 hastaya 1.25 mg bevacizumab intravitreal uygulamış, 10 hastaya 2 haftada 2-3 infüzyon olmak üzere 5mg/kg IV bevacizumab enjeksiyonu uygulamıştır. Hastalar ortalama 16 hafta takip edilmiş, tedavi öncesi ve sonrası ETDRS görme keskinlikleri, oftalmolojik muayeneleri, OCT ve FFA incelemeleri yapılmış. Tedaviden bir ay sonra santral retinal kalınlık intravitreal enjeksiyon gurubunda 165 mikron, sistemik enjeksiyon gurubunda 130 mikron azalmış (152).

Cordeiro ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, retinal ven oklüzyonuna bağlı makula ödemi olan 4 hastanın 4 gözüne intravitreal bevacizumab enjekte edilmiş. 3 aylık takip sonunda 1 hastanın görmesi değişmemiş, 3 hastada görmede düzelme saptanmış (20/800-20/125; 20/400-20/160, 20/80-20/32). Dört vakadada OCT ile yapılan ölçümlerde retinal kalınlıkta azalma tespit edilmiştir (145). Fazilat ve arkadaşları klinik

anlamli diyabetik makula ödemi olan 5 hastalik çalişmalarında, gözlere 1mg intravitreal bevacizumab enjekte etmişler, 1. hafta kontrollerde 3 hastanın görmesinin 2 Snellan eşeli yükseldiğini, 6. haftada OCT ile yapılan ölçümlerde tüm hastaların santral makula kalınlıklarının azaldığını tespit etmişlerdir (146).

Bizim çalışmamızda grup-2 de görülen tedavi öncesine göre 1. hafta göziçi basıncı artışları istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.046$ ). grup-1 de tedavi öncesine göre 1. hafta ve 3.ay görülen göziçi basıncı artışı istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ). Grup-3'te tedavi öncesine göre 1.hafta göziçi basıncı yüksekliğı istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.006$ ). Grup-2 ve grup-3 te GİB yükselen hastalarda tedavi gerektirmeden göziçi basınçları normale döndü. Grup-1'de görülen yüksek olan tüm göziçi basınçları medikal tedavi ile kontrol altına alındı. Grup-1 de gözlenen 1.hafta, 1.ay ve 3. ay göziçi basıncı artışı grup-2 ve grup-3'e göre istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ). Hiçbir hastada endoftalmi, katarakt oluşumu gözlenmedi. Grup-2' den 2 hastada topikal steroid tedavisine cevap veren geçici ön kamara reaksiyonu gelişti.

Ziemssen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 43 hastaya 1mg intravitreal bavacizumab enjekte edilmiş. Ön kamara reaksiyonu laser flare meter (FC-500, Kowa Co. Ltd, Tokyo, Japan) ile ölçülmüş %15 hastada ön kamara reaksiyonu tespit edilmiştir (150).

Er ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada diffüz diyabetik makula ödemi olan 30 göze intravitreal 4mg triamsinolon asetonid enjekte edilmiş. 4 hastada topikal antiglokomatöz ile kontrol altına alınan geçici göziçi basıncı yüksekliğı saptanmıştır (147). Matthew ve arkadaşlarının 38 gözlük çalışmasında, hastalar iki gruba ayrılmış. 30 gözden vitreus aspirasyonu yapılmış, 8 gözden vitreus aspirasyonu yapılmamış. 4mg triamsinolon asetonid enjekte edildikten sonra, 2, 5, 10, 20, 30 dakika sonra goldmann aplanasyon tonometrisi ile göz içi basıncı ölçülmüş.

Vitreus aspire edilen gözlerde ortalama göziçi basıncı enjeksiyondan hemen sonra 12.6, 2.dakikada 13.5, 5. dakikada 13.8, 10. dakikada 15.1, 20. dakikada 15.0, 30.dakikada iki grupta 24 mmhg'nin altında seyretmiş. Vitreus aspire edilmeyen gözlerde ortalama göziçi basıncı enjeksiyondan hemen sonra 45.9, 2.dakikada 39.9, 5. dakikada 33.3, 10. dakikada 26,4, 20. dakikada 21.8 olarak tespit edilmiştir. Vitreus aspirasyonu sonrası intravitreal triamsinolon uygulaması kısa dönem göziçi basıncı yükselmelerini engellemektedir (147).

Martidis ve arkadaşlarının çalışmalarında bulgulardaki iyileşme eğiliminin 6. aya doğru gerilediği belirtilmiştir (140). İntravitreal steroid uygulaması her ne kadar DMÖ'nde gerileme ve görme keskinliğinde artış sağlıyorsa da, bu etki kalıcı olamamaktadır. İntravitreal triamsinolon asetonidin uygulamadan sonraki üçüncü ay civarında tamamen çözüldüğü, altıncı ay civarında ise etkisini kaybetmeye başladığı düşünülmektedir. Diabetik hasarın yol açtığı, kan-retina bariyerindeki yaygın bozulmanın neden olduğu artmış vasküler geçirgenlik ve sızıntılar steroid etkisiyle bir süre baskılanabilse dahi, bir süre sonra, bu etki son erdiğinde kaçınılmaz biçimde, yeniden ortaya çıkacaktır. Dolayısıyla, diffüz DMÖ'nin tedavisinde tek doz intravitreal steroid uygulamasının ancak semptomların geçici bir süre kontrol altına alınmasını sağlayacağı düşüncesindeyiz. Bu kontrol, örneğin tekrarlanacak laser fotokoagülasyon tedavisi öncesinde, laserin etkinliğini azalttığı bilinen ödemin giderilmesine ve böylece laserin daha stabil bir alanda uygulamasına imkan tanıyabilecektir. Maküla ödeminin uzun süreli kontrolü için, vitre içindeki steroidin etkinliği kaybolmaya başladığında enjeksiyonun yenilenmesi de başvurulan yöntemler arasındadır. Ne var ki, steroidlerin potansiyel yan etkileri tekrar uygulamaları kısıtlamaktadır. Oysa bevacizumabın triamsinolona göre potansiyel glokom yapıcı etkisinin olmamasından dolayı belli aralıklarla tekrar edilebilirliğini kolaylaştırmaktadır. İntravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonunun muhtemel komplikasyonları enjeksiyon işlemine ve vitre içindeki kortikosterid süspansiyonuna bağlı

olmak üzere iki grupta incelenebilir. Enjeksiyon işlemine bağlı komplikasyonlar arasında retina dekolmanı, vitre içine kanama ve endoftalmi sayılabilir. Çalışmamızda bu komplikasyonlardan herhangi biri oluşmamıştır. Kortikosteroidle bağlı olduğu düşünülen başlıca komplikasyonlar göz içi basıncında yükselme ve katarakt gelişimidir. Martidis ve arkadaşları (140), intravitreal triamsinolon uygulaması sonrası altıncı ayda göz içi basınçlarında ortalama %13'lük artış izlendiğini, takip ettikleri 8 gözden birinde göz içi basıncının 21 mmHg'nin üzerinde seyrettiğini bildirmişlerdir. Aynı gruptaki 8 hastadan birinde altıncı ay sonunda katarakt geliştiği ifade edilmiştir. Massin ve arkadaşlarının çalışmasında da 12 gözün 6'sında göz içi basıncının 25 mmHg'nin üzerine çıktığı, fakat topikal monoterapi ile yeterli kontrolün sağlandığı bildirilmiştir (148). Sutter ve arkadaşları ise intravitreal triamsinolon enjekte ettikleri 33 gözün 10'unda göz içi basıncının 5 mmHg'dan fazla yükseldiğini, 6 hastada ise 25 mmHg'nin üzerine çıktığını, bunların hepsinin topikal monoterapi ile kontrol altına alındığını açıklamışlardır. Aynı gruptaki 1 hastada katarakt, 1 hastada ise endoftalmi geliştiği bildirilmiştir (149).

Gillies ve arkadaşları yaptıkları randomize, plasebo kontrollü çalışmada İVTA enjeksiyonu sonrasında göziçi basıncı artışı ile arka subkapsüler katarakt gelişimi arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Steroide bağlı göziçi basıncı artışı olan grupta, basınç artışı olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek oranda arka subkapsüler ve kortikal katarakt gelişimi bildirmişlerdir. Göziçi basıncı artışı ve nükleer katarakt gelişimi açısından iki grup arasında belirgin bir fark bulunamamıştır. Trabeküler ağ ve lenste göziçi basıncı artışı ve katarakt gelişimini tetikleyen steroid reseptörleri bulunduğu bildirilmiştir. Ayrıca 11- $\beta$  hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1 gibi steroid metabolizmasında rol oynayan enzimlerin, trabeküler ağ ve lens epitelinde yoğun biçimde bulunduğu da bilinmektedir. Steroide bağlı göziçi basıncı artışı ve katarakt gelişiminin patofizyolojisi tam olarak bilinmese de, bu çalışma sonuçlarına göre İVTA enjeksiyonu sonrasında göz içi basınç artışı olan gözlerde katarakt gelişim



riskinin %50 oranında arttığı belirtilmiştir (120). Bizim çalışmamızda 3 aylık takipler sonunda katarakt gelişimi gözlenmemiştir.

Çalışmamızda DMÖ tedavisinde grid lazer fotokoagülasyon, İVTA ve bevacizumab enjeksiyonu etkili bulunmuştur. Enjeksiyon gruplarında 1. haftadan itibaren görme keskinliğindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Lazer grubunda ise 1. aydan itibaren istatistiksel olarak anlamlı görme keskinliği artışı tespit edilmiştir.

## 6.SONUÇLAR

Diabetik retinopatiye bağlı görme kayıpları önlenabilir körlüklerin başında gelmektedir. Diabetik retinopatide en sık görme kaybı sebebi diabetik makula ödemidir.

Diabetik makula ödeminde fokal/grid laser fotokoagülasyonun faydalı olduğu belirtilmektedir. Ne var ki DMÖ gelişen gözlerin bir kısmı lazer fotokoagülasyon tedavisine dirençlidir.

Grid lazer fotokoagülasyon grubunda görme keskinliğinde 1. ve 3. ay görülen artma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ödem indeksindeki azalmanın ve santral 4 derece makular duyarlılıktaki artışın istatistiksel olarak anlamlı olmaması takip süresinin kısalığından kaynaklanabilir.

İVTA, DMÖ'lü gözlerde makula ödemi anlamlı derecede azaltmıştır. Bizim çalışmamızda İVTA 3 aylık takip süresince etkinliğini devam ettirmekle birlikte literatürdeki çalışmalarda daha uzun dönemde nüks görülebilmektedir.

İVTA sonrası dönemdeki takiplerde >20 mmHg GİB, % 27 oranında tesbit edilmiştir.

İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu DMÖ tedavisinde etkili bulunmuştur. Bu grup hastalarda >20 mmHg göziçi basıncı görülmemiş olması, İVTA enjeksiyonuna göre bir avantaj teşkil etmektedir.

İntravitreal enjeksiyon sonrası en çekinilen komplikasyon kültür pozitif endoftalmidir. Görülme sıklığı % 0,87'dir ve görme prognozu iyi değildir. Çalışmamızda hiçbir gözde kültür pozitif endoftalmi gelişmedi. Bu durum olgu sayımızın az olmasından veya enjeksiyonları poliklinik

şartlarında değil ameliyathane şartlarında ve sterilizasyona tam uyarak yapmamızdan kaynaklanabilir.

Intravitreal bevacizumab enjeksiyonu, özellikle ilk 3 aya kadar etkili oluşu, göziçi basıncı yüksekliği ve diğer yan etki insidansının düşük oluşu nedeniyle DMÖ tedavisinde primer tedavi yada diğer tedavilere yardımcı tedavi olarak düşünölebilir. Ancak etkisini tam olarak değerlendirebilmek için çok merkezli, randomize ve kontrollü araştırmalar yapılması gerekmektedir.

## 7.ÖZET

**AMAÇ:** Diabetik maküla ödemi olan gözlerde modifiye grid lazer fotokoagülasyon, intravitreal triamsinolon ve intravitreal bevacizumab enjeksiyonu tedavilerinin görme keskinliği ve ödem regresyonu üzerindeki etkilerini incelemek.

**MATERYAL-METOD:** Diabetik maküler ödemi olan 90 hastanın 90 gözü çalışma kapsamına alındı. Hastalar 3 gruba ayrıldı, 1. grup İVTA enjeksiyonu grubu, 2. grup intravitreal bevacizumab enjeksiyonu grubu ve 3. grup modifiye grid lazer fotokoagülasyon grubu. Ortalama DM süreleri, yaş, cinsiyet bakımından gruplar arası istatistiksel fark yoktu. Hastalar 3 ay takip edildi. Tedavi öncesi, tedaviden sonra 1. hafta, 1. ay ve 3. ay ayrıntılı oftalmolojik muayene yapıldı. Düzeltilmiş görme keskinlikleri alındı. Tedavi öncesi, 1. ay ve 3. ay FFA, Mikroperimetri ve HRT-2 makula modülü ölçümleri yapıldı.

**BULGULAR :** Ortalama görme keskinlikleri intravitreal bevacizumab grubu için tedavi öncesi  $0.199\pm 0.14$ , 1. hafta  $0.228\pm 0.15$ , 1. ay  $0.242\pm 0.16$ , 3. ay  $0.264\pm 0.16$  olarak bulundu. İnavitreal triamsinolon grubu için tedavi öncesi ortalama  $0.183\pm 0.10$ , 1. hafta  $0.219\pm 0.14$ , 1. ay  $0.249\pm 0.15$ , 3. ay  $0.279\pm 0.17$  olarak bulundu. Modifiye grid lazer grubu için tedavi öncesi ortalama  $0.337\pm 0.16$ , 1. hafta  $0.357\pm 0.17$ , 1. ay  $0.389\pm 0.19$ , 3. ay  $0.399\pm 0.19$  olarak bulundu. Grup-1 ve grup-2 de 1. hafta ve 1. ay görülen görme artışları grup-3'e göre istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ). Grup-1 de tedavi öncesine göre 1. ay görülen santral 4 derece ortalama makula duyarlılığı artışı istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.014$ ). Grup-1 de gözlenen 1.hafta, 1.ay ve 3. ay göziçi basıncı artışı grup-2 ve grup-3'e göre istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ). Enjeksiyon gruplarında endoftalmi, katarakt oluşumu, dirençli glokom, dekolman gibi komplikasyonlar gözlenmedi.

SONUÇ: İnvitreal bevacizumab enjeksiyonu diabetik maküler ödem tedavisinde grid lazer fotokoagülasyon ve invitreal triamsinolon asetonid tedavisine benzer sonuçlar vermiştir. Yan etki insidansının düşük olması tekrar uygulamalar açısından bir avantaj gibi görünmektedir . Etkisini tam olarak değerlendirebilmek için çok merkezli, randomize ve kontrollü araştırmalar yapılması gerekmektedir.

## 8.SUMMARY

**OBJECTIVE:** To evaluate the effects of modified grid laser photocoagulation, intravitreal triamsinolone and intravitreal bevacizumab injection treatments on visual acuity and regression of edema.

**MATERIAL AND METHOD:** The 90 eyes of 90 patients with diabetic macular edema were enrolled in the study. The patients were divided into three groups; 1<sup>st</sup> group as intravitreal triamsinolone injection group, 2<sup>nd</sup> group as intravitreal bevacizumab injection group, and 3<sup>rd</sup> as modified grid laser photocoagulation group. The differences of mean duration of diabetes mellitus, age, and sex of the groups weren't statistically significant. The patients were followed for three months. The detailed ophthalmological examination was done before the treatment, at the 1<sup>st</sup> week, 1<sup>st</sup> month and the 3<sup>rd</sup> month after the treatment. The corrected visual acuities were taken. The FFA, Microperimetry and HRT-2 macula module measurements were done before the treatment, at the 1<sup>st</sup> and the 3<sup>rd</sup> months after the treatment.

**RESULTS:** The mean visual acuities for the intravitreal bevacizumab group before the treatment, at the 1<sup>st</sup> week, 1<sup>st</sup> month and 3<sup>rd</sup> month were  $0.199\pm 0.14$ ,  $0.228\pm 0.15$ ,  $0.242\pm 0.16$ ,  $0.264\pm 0.16$ , respectively. For the intravitreal triamsinolone group, the mean visual acuities were found as before the treatment  $0.183\pm 0.10$ , 1<sup>st</sup> week  $0.219\pm 0.14$ , 1<sup>st</sup> month  $0.249\pm 0.15$ , 3<sup>rd</sup> month  $0.279\pm 0.17$ . The mean visual acuities for the modified grid laser photocoagulation were before the treatment  $0.337\pm 0.16$ , 1<sup>st</sup> week  $0.357\pm 0.17$ , 1<sup>st</sup> month  $0.389\pm 0.19$ , and 3<sup>rd</sup> month  $0.399\pm 0.19$ . In the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> groups, increase in vision at 1<sup>st</sup> week and 1<sup>st</sup> month after the treatment were significantly different from the 3<sup>rd</sup> group ( $p<0.05$ ). In the 1<sup>st</sup> group, the difference in central 4 degree mean macular sensitivity at 1<sup>st</sup> month was significant statistically from baseline measurements ( $p=0.014$ ). The increase in intraocular pressure at 1<sup>st</sup> week,

1<sup>st</sup> month and 3<sup>rd</sup> month in group 1 was significantly different from group-2 and group-3 ( $p < 0.05$ ). The complications including endophthalmitis, cataract formation, resistant glaucoma and retinal detachment didn't occur in the injection groups.

**CONCLUSION:** The results of intravitreal bevacizumab injection in treatment of diabetic macular edema were similar to grid laser photocoagulation and intravitreal triamsinolone acetonide treatments. The low incidence of side effects appears to be an advantage for repeated applications of this treatment. Multicenter, randomized, controlled investigations are required for evaluation of its effects precisely.

## KAYNAKLAR

1. Moss SE, Klein R, Klein BE. The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 1998; 105: 998-1003.
2. Klein R, Klein BE, Moss SE. Visual impairment in diabetes. *Ophthalmology* 1984; 91: 1-9.
3. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 1796-806.
4. Blakenship GW. Diabetic macular edema and argon laser photocoagulation. A prospective randomized study. *Ophthalmology* 1979;86:69-75.
5. Mc Donald HR, Schatz H. Grid photocoagulation of diffuse macular edema. *Retina* 1985;5:65-72.
6. Olk RJ. Modified grid argon (blue-green) laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1986;93:938-48.
7. Schatz H, Maderia D, Johnson RN. Progressive enlargement of laser scars following grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmology* 1991;109:1549-51.
8. 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.
9. Wilson CA, Berkowitz BA, Sato Y, et al. Treatment with intravitreal steroid reduces blood-retinal barrier breakdown due to retinal photocoagulation. *Arch Ophthalmology* 1992;110:1155-9.



10. Bengisu Ü. Göz Hastalıkları. s. 161-166, Palme Yayıncılık, Ankara, 1989.
11. Tasman W, Jaeger EA, Rullo C, Montzka D, Zacierka MD. Duane's Clinical Ophthalmology. JB Lippincott Company, 1994.
12. Albert DM, Jakobiec FA. Clinical Practice Principles and Practice of Ophthalmology. W.B. Saunders Company, 1994.
13. Yanoff M, Duker JS. Ophthalmology, Second Edition. Mosby, St.Louis, USA, 2004.
14. Flynn HW, et. al. Basic and Clinical Science Course, Section 12, Retina and Vitreous. American Academy of Ophthalmology, San Francisco, USA, 2003-2004.
15. Williams PL, Warwick R. Gray's Anatomy. pp. 1163-1176, Churchill Livingstone, London, 1980.
16. Aydın P, Akova YA. Göz Hastalıkları. s. 34-35, Güneş Kitabevi, Ankara,2001.
17. Aydın P, Akova YA. Göz Hastalıkları. s. 15-18, Güneş Kitabevi, Ankara,2001.
18. Harris MI: Undiagnosed NIDDM: clinical and public health issues. Diabetes Care 1993;16:642–652
19. Kador PF, Akagi Y, Takahashi Y, et al. Prevention of retinal vessel changes associated with diabetic retinopathy in galactose-fed dogs by aldose reductase inhibitors. Arch Ophthalmol 1990;108:1301-1309.
20. Barnet AH. Origin of the microangiopathic changes in diabetes. Eye 1993;223-227.
21. Frank RN, Keirn RJ, Kennedy RA, Frank KW: Galactose induced retinal basement membrane thickening: prevention by sorbinil. Invest.Ophthalmol.VisSci.1983;24:1519–1524
22. Engerman RL, Kern TS: Experimental galactosemia produces diabetic-like retinopathy. Diabetes 1984;33:97–100
23. Arauz-Pacheco C, Ramirez LC, Pruneda L, Sanborn GE, Rosenstock J, Raskin P: The effect of the aldose reductase

- inhibitor, ponalrestat, on the progression of diabetic retinopathy. *J Diabetes. Complications*:1992;6:131–137
24. A randomized trial of sorbinil, an aldose reductase inhibitor, in diabetic retinopathy: the Sorbinil Retinopathy Trial Research Group. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1234–1244
  25. Brownlee M, Vlassara H, Cerami A: Nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic complications. *Ann Intern Med* 1984;101:527–537
  26. Wautier JL, Guillausseau PJ: Advanced glycation end products, their receptors and diabetic angiopathy. *Diabete Metab* 2001;27:535–542
  27. Hammes HP, Martin S, Federlin K, Geisen K, Brownlee M: Aminoguanidine treatment inhibits the development of experimental diabetic retinopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88:11555–11558
  28. Freedman BI, Wuerth JP, Cartwright K, Bain RP, Dippe S, Hershon K, Mooradian AD, Spinowitz BS: Design and baseline characteristics for the Aminoguanidine Clinical Trial in Overt Type 2 Diabetic Nephropathy (ACTION II). *Control Clin Trials* 1999;20:493–510
  29. Raskin P, Caltran D, William M: Pimagedine reduces progression of retinopathy and lowers lipid concentrations in patients with type I diabetes (Abstract). *J Am Soc Nephrol* 1999;10:179A
  30. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G: Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 1996;19:257–267
  31. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, Yorek MA, Beebe D, Oates PJ, Hammes HP, Giardino I, Brownlee M: Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 2000;404:787–790

32. Kunisaki M, Bursell SE, Clermont AC, Ishii H, Ballas LM, Jirousek MR, Umeda F, Nawata H, King GL: Vitamin E prevents diabetes-induced abnormal retinal blood flow via the diacylglycerol-protein kinase C pathway. *Am J Physiol* 1995;269:E239–E246
33. Bursell SE, King GL: Can protein kinase C inhibition and vitamin E prevent the development of diabetic vascular complications? *Diabetes. Res. Clin. Pract* 1999;45:169–182
34. Bursell SE, Clermont AC, Aiello LP, Aiello LM, Schlossman DK, Feener EP, Laffel L, King GL: High-dose vitamin E supplementation normalizes retinal blood flow and creatinine clearance in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1245–1251
35. Ways DK, Sheetz MJ: The role of protein kinase C in the development of the complications of diabetes. *Vitam Horm* 2000;60:149–193,
36. Shiba T, Inoguchi T, Sportsman JR, Heath WF, Bursell S, King GL: Correlation of diacylglycerol level and protein kinase C activity in rat retina to retinal circulation. *Am J Physiol* 1993;265:E783–E793
37. Inoguchi T, Battan R, Handler E, Sportsman JR, Heath W, King GL: Preferential elevation of protein kinase C isoform beta II and diacylglycerol levels in the aorta and heart of diabetic rats: differential reversibility to glycemic control by islet cell transplantation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:11059–11063
38. Xia P, Aiello LP, Ishii H, Jiang ZY, Park DJ, Robinson GS, Takagi H, Newsome WP, Jirousek MR, King GL: Characterization of vascular endothelial growth factor's effect on the activation of protein kinase C, its isoforms, and endothelial cell growth. *J Clin Invest* 1996;98:2018–2026

39. Miller JW, Adamis AP, Aiello LP: Vascular endothelial growth factor in ocular neovascularization and proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes. Metab. Rev* 1997;13:37–50
40. Storkbaum E, Lambrechts D, Carmeliet P: VEGF: once regarded as a specific angiogenic factor, now implicated in neuroprotection. *Bioessays* 2004, 26:943-954.
41. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, Pasquale LR, Thieme H, Iwamoto MA, Park JE, et al.: Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994;331:1480–1487
42. Aiello LP, Bursell SE, Clermont A, Duh E, Ishii H, Takagi C, Mori F, Ciulla TA, Wasy K, Jirousek M, Smith LE, King GL: Vascular endothelial growth factor–induced retinal permeability is mediated by protein kinase C in vivo and suppressed by an orally effective  $\beta$ -isoform-selective inhibitor. *Diabetes*. 1997;46:1473–1480
43. Sharp PS, Fallon TJ, Brazier OJ, Sandler L, Joplin GF, Kohner EM: Long term follow-up of patients who underwent yttrium-90 pituitary implantation for treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetologia* 1984;30:199–207
44. Chew EY, Mills JL, Metzger BE, Remaley NA, Jovanovic-Peterson L, Knopp RH, Conley M, Rand L, Simpson JL, Holmes LB, Aarons JH, the National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study Group: Metabolic control and progression of retinopathy: the Diabetes in Early Pregnancy Study. *Diabetes Care* 1995;18:631–637
45. Chantelau E: Evidence that upregulation of serum IGF-1 concentration causes acceleration of diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1998;82:725–730
46. McCombe M, Lightman S, Eckland DJ, Hamilton AM, Lightman SL: Effect of a long-acting somatostatin analogue (BIM23014)

- on proliferative diabetic retinopathy: a pilot study. *Eye* 1991;5:569–575
47. Growth Hormone Antagonist for Proliferative Diabetic Retinopathy Study Group: The effect of a growth hormone receptor antagonist drug on proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2001;108:2266–2272
  48. Grant MB, Mames RN, Fitzgerald C, Hazariwala KM, Cooper-DeHoff R, Caballero S, Estes KS: The efficacy of octreotide in the therapy of severe nonproliferative and early proliferative diabetic retinopathy: a randomized controlled study. *Diabetes Care* 2000;23:504–509
  49. Spranger J, Meyer-Schwickerath R, Klein M, Schatz H, Pfeiffer A: Deficient activation and different expression of transforming growth factor-B isoforms in active proliferative diabetic retinopathy and neovascular eye disease. *Exp.Clin.Endocrinol.*1999;107:21–28
  50. Sharp PS: Growth factors in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes Review* 1995;3:164–176
  51. Dawson DW, Volpert OV, Gillis P, Crawford SE, Xu H, Benedict W, Bouck NP: Pigment epithelium-derived growth factor: a potent inhibitor of angiogenesis. *Science.*1999;285:245–248
  52. Stellmach V, Crawford SE, Zhou W, Bouck N: Prevention of ischemia-induced retinopathy by the natural ocular antiangiogenic agent pigment epithelium-derived factor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:2593–2597, 2001
  53. Atmaca L, Sönmez PA: Nonproliferatif ve Proliferatif Diabetik Retinopatide Işık Koagülasyonu, *Ret-vit* 2002;10 :103-112
  54. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL: Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy. *JAMA.*1988;260:2864–2871
  55. The Diabetes Control and Complications 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;329:977–986

56. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ophthalmology* 1995;102:647–661
57. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology*.1998;105:1801–1815
58. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema *Ophthalmology* 1995;102:7–16
59. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38: UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317:703–713
60. The United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: United Kingdom Prospective Diabetes Study. report.no.38.1998;*BMJ*.317:703–713
61. Aiello LP, Cahill MT, Wong JS: Systemic considerations in the management of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2001;132:760–776
62. Sjolie AK, Chaturvedi N, Fuller J: Effect of lisinopril on progression of retinopathy and microalbuminuria in normotensive subjects with insulin-dependent diabetes mellitus. *Ugeskr Laeger* 1999;161:949–952
63. The Microalbuminuria Collaborative Study Group: Predictors of the development of microalbuminuria in patients with type I

- diabetes mellitus: a seven-year prospective study. *Diabet Med* 1999;16:918–925
64. Mathiesen ER, Ronn B, Storm B, Foght H, Deckert T: The natural course of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes: a 10 year prospective study. *Diabet Med* 1995;12:482–487
  65. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Cruickshanks KJ: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XVII. the 14 year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type I diabetes. *Ophthalmology*.1998;105:1801–1815
  66. Shah VA, Chalam KV. Letter regarding correlation of retinal sensitivity measured with fundus related microperimetry to visual acuity and retinal thickness in eyes with diabetic macular oedema. *Eye*. 2006 Nov;20(11):1307-8.
  67. Hogeboom van Buggenum IM, Polak BC, Reichert-Thoen JW, de Vries-Knoppert WA, van Hinsbergh VW, Tangelder GJ: Angiotensin converting enzyme inhibiting therapy is associated with lower vitreous vascular endothelial growth factor concentrations in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Diabetologia* 2002;45:203–209
  68. Chaturvedi N, Fuller JH, Pokras F, Rottiers R, Papazoglou N, Aiello LP, the EUCLID Study Group: Circulating plasma vascular endothelial growth factor and microvascular complications of type 1 diabetes mellitus: the influence of ACE inhibition. *Diabet Med* 2001;18:288–294
  69. 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

70. Chase HP, Garg SK, Harris S, Hoops S, Jackson WE, Holmes DL: Angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment for young normotensive diabetic subjects: a two-year trial. *Ann Ophthalmol* 1993;25:284–289
71. Larsen M, Hommel E, Parving HH, Lund-Anderson H: Protective effect of captopril on the blood-retina barrier in normotensive insulin-dependent diabetic patients with nephropathy and background retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990;228:505–509
72. Ravid M, Brosh D, Ravid-Safran D, Levy Z, Rachmani R: Main risk factors for nephropathy in type 2 diabetes mellitus are plasma cholesterol levels, mean blood pressure, and hyperglycemia. *Arch Intern Med* 1998;158:998–1004
73. Chowdhury TA, Hopkins D, Dodson PM, Vafidis GC: The role of serum lipids in exudative diabetic maculopathy: is there a place for lipid lowering therapy. *Eye*.2002;16:689–693
74. Harold M, Marmion VJ, Gough KR: A double-blind controlled trial of clofibrate in the treatment of diabetic retinopathy. *Diabetes* 1969;84:285–291
75. Cullen JF, Ireland JT, Oliver MF: A controlled trial of atromid therapy in exudative diabetic retinopathy. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1964;84:281–295
76. Duncan LJ, Cullen JF, Ireland JT: A three-year trial of atromid therapy in exudative diabetic retinopathy. *Diabetes* 1968;17:458–467
77. Klein BE, Moss SE, Klein R, Surawicz TS: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudates. *Ophthalmology* 1991;98:1261–1265
78. Chew EY, Klein ML, Ferris FL 3rd, Remaley NA, Murphy RP, Chantry K, Hoogwerf BJ, Miller D: Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy: the



- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) report no. 22. Arch Ophthalmol 1996;114:1079–1084
79. Fong DS, Segal PP, Myers F, Ferris FL, Hubbard LD, Davis MD: Subretinal fibrosis in diabetic macular edema: ETDRS report no. 23: the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Arch Ophthalmol.1997;115:873–877
80. Jirousek MR, Gillig JR, Gonzalez CM, Heath WF, McDonald JH 3rd, Neel DA, Rito CJ, Singh U, Stramm LE, Melikian-Badalian A, Baevsky M, Ballas LM, Hall SE, Winneroski LL, Faul MM: (S)-13-[(dimethylamino)methyl]-10,11,14,15 - tetrahydro-4,9:16,21-dimetheno-1H, 13H-dibenzo[ e , k ] pyrrolo [ 3 , 4h ] [ 1 , 4 , 13 ] oxadiazacyclohexadecene-1,3(2H)-dione(LY333531) and related analogues: isozyme selective inhibitors of protein kinase C beta. J Med Chem.1996;39:2664–2671
81. 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;272:728–731
82. 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 by protein kinase C in vivo and suppressed by an orally effective  $\beta$ -isoform–selective inhibitor. Diabetes.1997;46:1473–1480
83. Danis RP, Bingaman DP, Jirousek M, Yang Y: Inhibition of intraocular neovascularization caused by retinal ischemia in pigs by PKCbeta inhibition with LY333531. Invest Ophthalmol Vis Sci 1998;39:171–179
84. Aiello LP, Bursell S, Devries T, Alatorre C, King GL, Ways K: Protein kinase C beta selective inhibitor LY333531 ameliorates abnormal retinal hemodynamics in patients with diabetes (Abstract). Diabetes 1999;48:A19

85. Fabbro D, Ruetz S, Bodis S, Pruschy M, Csermak K, Man A, Campochiaro P, Wood J, O'Reilly T, Meyer T: PKC412: a protein kinase inhibitor with a broad therapeutic potential. *Anticancer Drug Des* 2000;15:17–28
86. Seo MS, Kwak N, Ozaki H, Yamada H, Okamoto N, Yamada E, Fabbro D, Hofmann F, Wood JM, Campochiaro PA: Dramatic inhibition of retinal and choroidal neovascularization by oral administration of a kinase inhibitor. *Am.J.Pathol.*1999;154:1743–1753
87. Propper DJ, McDonald AC, Man A, Thavasu P, Balkwill F, Braybrooke JP, Caponigro F, Graf P, Dutreix C, Blackie R, Kaye SB, Ganesan TS, Talbot DC, Harris AL, Twelves C: Phase I and pharmacokinetic study of PKC412, an inhibitor of protein kinase C. *J Clin Oncol* 2001;19:1485–1492
88. Emily Y. Chew, Frederick L. Ferris, Karl G. Csaky, Robert P. Murphy, Elvira Agro'n, Darby J. S. Thompson, George F. Reed, Andrew P. Schachat: The Long-term Effects of Laser Photocoagulation Treatment in Patients with Diabetic Retinopathy *Ophthalmology* 2003;110:9
89. Jampol LM. Macular edema. In Ryan SJ, *Retina*, The CV Mosby Company, St Louis, Baltimore, Toronto 1989;2:81-88.
90. Gass JDM, Norton EWD. Cystoid macular edema and papilloedema following cataract extraction: a fluorescein funduscopy and angiographic study. *Arch Ophthalmol* 1966;76:646-661.
91. Jampol LM. Aphakic cystoid macular edema: a hypothesis. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1134-1135.
92. Bresnick GH. Diabetic maculopathy: a critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmol* 1983;90:1301-1317.
93. Thomas JV, Gragoudas ES, Blair NP. Correlation of epinephrine use and macular edema in aphakic glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol* 1984;96:625-628.

94. Tso MOM. Pathology of cystoid macular edema. *Ophthalmol* 1982;89:902- 915.
95. Fong DS, Ferris FL, Davis MD. ETDRS Report no 24. Causes of severe visual loss in the early treatment diabetic retinopathy study. *Am J Ophthalmol* 1999;127:137-161.
96. Vitale S, Maguire MG, Murphy RP, et al. Clinically significant macular edema in type I diabetes. Incidence and risk factors. *Ophthalmology* 1995;102:1170-1176.
97. Aiello LM, Covallareno JD, Aiello LP. Diabetic Retinopathy. Retina. Vitreous. Macula. WB Saunders Co. Toronto, 1999:316-344.
98. Gandorfer A, Messmer EM, Ulbig MW. Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. *Retina* 2000;20:121-125.
99. Bresnick GH. Background diabetic retinopathy. *Retina. The CV Mosby Company, St Louis, Baltimore, Toronto. 1994:1277-1318.*
100. Gaudric A, Massin-Korobelnik P. Diabetic maculopathy: classification, epidemiology, spontaneous outcome, treatment. *Diabetes Metab* 1993;19:422-429.
101. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic study of Diabetic Retinopathy III. Prevalance and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol* 1984;102:527-532.
102. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic study of Diabetic Retinopathy II. Prevalance and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984;102:520-526.
103. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic study of Diabetic Retinopathy XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmolgy* 1995;102:7-16.

104. Olk JR, Lee CM. the role of fluorescein angiography in diabetic retinopathy. In Duane's Ophthalmology-Foundation Volume-Ch 113D-CD-ROM Edition.1998.
105. ETDRS Research Group: Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema: relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS Report no. 19. Arch Ophthalmol 1995;113:1144.
106. Özkan Ş. Maküla ödeminin tanısı. Retina-Vitreus 2000;8;7-17.
107. Klein, B.E, Klein R and Moss SE: Is serum cholesterol associated with progression of diabetic retinopathy or macular edema in persons with younger onset diabetes of long duration. Am J Ophthalmol 1999;128 (8):652-4.
108. Davis D, Fisher MR, Gangnon RE, Banton F, Aiello LM, Chew EY, Ferris L and Knatterud GL. Risk factors for high risk proliferative diabetic retinopathyand severe visual loss: ETDRS Report 18. Invest Ophthalmol Vis Sci 1998;39 (2): 233-52.
109. Browning DJ, Zhang Z, Benfield JM and Scott AO.:The effect of patient characteristics on response to focal laser treatment for diabetic macular edema. Ophthalmology. 1997;104 (3):466-72.
110. Aiello LM, Covallareno JD, Aiello LP and Bursell SF.: Diabetic Retinopathy. Retina. Vitreous. Macula. WB Saunders Co. Toronto 1999:316-44.
111. Vitale S, Maguire MG, Murphy RP, Hiner CJ, Rourke L, Sackett C and Patz A. Clinically significant macular edema in type 1 diabetes incidence and risk factors. Ophthalmology 1995;102 (8):1170-6.
112. Thomas AC, Armando GA, Bernard Z. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema. Diabetes Care 2003; 26: 2653-64.
113. Chung MY. Surgical treatment for severe diabetic macular edema with massive hard exudates. Retina 2000; 20: 126-33.

114. Nauck M, Karakiulakis G, Perruchoud A, Papakonstantinou E, Roth M: Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. *Euro J Pharmacol* 1998;341:309–315
115. Nauck M, Roth M, Tamm M, Eickelberg O, Wieland H, Stulz P, Perruchoud AP: Induction of vascular endothelial growth factor by platelet-activating factor and platelet-derived growth factor is downregulated by corticosteroids. *Am.J.Resp.Cell.Mol.Biol.* 1997; 16:398–406
116. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, Rogers AH, Puliafito CA, Reichel E, Bauman C: Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2002;109:920–927
117. Jonas J, Kreissig I, Sofker A, Degenring R: Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2003;121:57–61
118. Massin P, Audren F, Haouchine B, Erginay A, Bergmann JF, Benosman R, Caulin C, Gaudric A: Intravitreal triamcinolone acetate for diabetic diffuse macular edema. *Ophthalmology.* 2004;111:218–225
119. Schepens CL, Avila MP, Trempe CC: Role of the vitreous in cystoid macular edema. *Surv.Ophthalmol.* 1984;28:499–504
120. Nasrallah FP, Jalkh AE, Van Coppenolle F, Kado M, Trempe CL, McMeel JW, Schepens CL: The role of vitreous in diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 1988;95:1335–1339
121. 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. *Ophthalmology* 1997;104:473–478
122. Kaiser PK, Riemann CD, Sears JE, Lewis H: Macular traction detachment and diabetic macular edema associated with posterior hyaloidal traction. *Am.J.Ophthalmol.* 2001;131:44–49

123. Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo RV: Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology*.1992;99:753–759
124. Harbour JW, Smiddy WE, Flynn HW Jr, Rubsamen PE: Vitrectomy for diabetic macular edema associated with a thickened and taut posterior hyaloid membrane. *Am J Ophthalmol* 1996;121:405–443
125. Ikeda T, Sato K, Katano T, Hayashi Y: Vitrectomy for cystoid macular oedema with attached posterior hyaloid membrane in patients with diabetes.*Br.J.Ophthalmol*.1999;83:12–14
126. Tachi N, Ogino N: Vitrectomy for diffuse macular edema in cases of diabeticretinopathy. *Am.J.Ophthalmol*.1996;122:258–260
127. Tachi N: Surgical management of macular edema. *Semin Ophthalmol* 1998;13:20–30
128. The Eyetech Study Group: Preclinical and phase 1A clinical evaluation of an anti-VEGF pegylated aptamer (EYE001) for the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2002;22:143–152
129. Edward V.F, Edward G.S, Edward D.M, Philip S, Victoria L, Barbara W.S: Immunocytochemical localization of vascular endothelial growt factor in neurons and glial cells of human retina *Brain Res*.2003;969:195 204
130. Eric S, Diether L, Peter C: VEGF: once regarded as a specific angiogenic factor, now implicated in neuroprotection. *Bioessays*. 2004;26:943-954
131. Shimura M, Yasuda K, Nakazawa T, Ota S, Tamai M : Effective treatment of diffuse diabetic macular edema by temporal grid pattern photocoagulation. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2004 Jul-Aug;35(4):270-80
132. Bresnick GH. Diabetic macular edema: a review. *Ophthalmology* 1986; 93: 989-97.

133. Stern AL, Taylor DM, Dalburg LA, Cosentino RT. Pseudophakic cystoid maculopathy: a study of 50 cases. *Ophthalmology* 1981; 88: 942-6.
134. Umland SP, Nahrebne DK, Razac S, Beavis A, Pennline KJ, Egan RW, Billah MM. The inhibitory effects of topically active glucocorticoids on IL-4, IL-5, and interferon- $\gamma$  production by cultured primary CD4<sup>+</sup> T cells. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 511-519.
135. Sze PY, Iqbal Z. Glucocorticoid action on depolarization-dependent calcium influx in brain synaptosomes. *Neuroendocrinology* 1994; 59: 457-465.
136. Saatcı AO. Diabetik makulapatide medikal tedavi. *Ret-Vit* 2004; 12: 267-270.
137. Tano Y, Chandler D, Machemer R. Treatment of intraocular proliferation with intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 1980; 90: 810-816.
138. Danis RP, Bingaman DP, Yang Y, Ladd B. Inhibition of preretinal and optic nerve head neovascularization in pigs by intravitreal triamcinolone acetonide. *Ophthalmology* 1996; 103: 2099-2104.
139. Jonas JB, Sofker. Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2001; 132:425-427.
140. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, Rogers AH, Puliafito CA, Reichel E, Bauman C. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002; 109:920-927.
141. Jonas JB, Kreissig I, Sofker A, Degenring RF. Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 57-61.
142. Ciardella AP, Klancknik J, Schiff W, et al. Intravitreal triamcinolone for the treatment of refractory diabetic macular

oedema with hard exudates: an optical coherence tomography study. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 1131-6.

143. Karaçorlu M, Özdemir H, Karaçorlu S, et al. Intravitreal triamcinolone as a primary therapy in diabetic macular edema. *Eye* 2005;19:382-86.
144. Joan W. Miller, Anthony P.A., Lloyd P.A. VEGF in ocular neovascularization and proliferative diabetic retinopathy
145. C.A. Cordeiro, R.A. Costa, R. Jorge, D. Calucci, J. Cardillo and I.U. Scott. Intravitreal Bevacizumab for Macular Edema Associated with Hemiretinal and Central Retinal Vein Occlusion *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47: E-Abstract 4257
146. G. Fazilat, A. Prasad, R.D. Patel and B.E. Jones. Intravitreal Bevacizumab in the Treatment of CSME. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:3833.
147. Er H. Yilmaz H. Intravitreal cortisone injection for refractory diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmologica*. 2005 Nov-Dec;219(6):394-400.
148. Massin P, Audren F, Haouchine B, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic diffuse macular edema. *Ophthalmology* 2004; 111: 218-24.
149. Sutter FKP, Simpson JM, Gillies MC. Intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema that persists after laser treatment. *Ophthalmology* 2004; 111: 2044-49.
150. F. Ziemssen, M. Wurga, S. Biester, I.M. Neuhann, M. Leitritz and Tuebingen Bevacizumab Study Group Effects of Intravitreal Injection of Bevacizumab on Blood–Aqueous Barrier Function measured by Flare Elevation in the Anterior Chamber *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47: E-Abstract 5247. © 2006
151. Fernando A., Jans F.G., Hugo Q.M., Juan G.S., Lihteh W., Michel E.F., Mauricio M., Maria H.B. primary intravitreal bevacizumab for the treatment of diabetic macular



edema:results of pan-american collaborative retina study group:  
symposium viii diabetic retinopathy

152. Oncel M. Intravitreal injection versus systemic bevacizumab therapy for diabetic macular edema: symposium viii diabetic retinopathy
153. Hudson C., Flanagan J.G., Turner G.S., Chen H.C., Young L.B., Mcleod D. Correlation of a scanning laser derived oedema index and visual function following grid laser treatment for diabetic macular oedema. Bjo.bmj.com on 14 november 2006
154. Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ, Wendel R, Patel A Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. Ophthalmology 2006;113:1695 e1-1695 e15