

**T.C.**  
**ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**GÖZ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**TEDAVİYE DİRENÇLİ DİYABETİK MAKÜLER ÖDEMLİ OLGULARDA,  
İNTRAVİTREAL DEKSAMETAZON İMPLANTASYONU İLE  
İNTRAVİTREAL ANTİ-VEGF ENJEKSİYON ETKİNLİĞİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. HAKAN KOÇ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Atilla ALPAY**

**ZONGULDAK 2018**

**T.C.**  
**ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**GÖZ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**TEDAVİYE DİRENÇLİ DİYABETİK MAKÜLER ÖDEMLİ OLGULARDA,  
İNTRAVİTREAL DEKSAMETAZON İMPLANTASYONU İLE  
İNTRAVİTREAL ANTİ-VEGF ENJEKSİYON ETKİNLİĞİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. HAKAN KOÇ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Atilla ALPAY**

**ZONGULDAK 2018**

## TEZ ONAY TUTANAĞI


Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı :Tedaviye Dirençli Diyabetik Maküler Ödemli Olgularda, İntravitreal Deksametazon İmplantasyonu ile İntravitreal Anti-VEGF Enjeksiyon Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Hakan KOÇ

Tez Savunma Tarihi : 22/06/2018

Tez Danışmanı : Doç.Dr. Atilla ALPAY

  
Prof.Dr. Suat Hayri UĞURBAŞ  
Jüri Başkanı

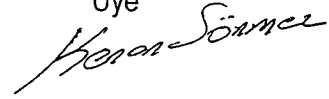
Doç.Dr. Atilla ALPAY

Üye



Doç.Dr. Kenan SÖNMEZ

Üye





## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitim sürecimde deneyim, bilgi ve donanımlarıyla destek olan değerli hocalarım, Sayın Pof. Dr. Suat Hayri Uğurbaş'a, Sayın Doç. Dr. Sılay Cantürk Uğurbaş'a, Sayın Doç. Dr. Atilla Alpay'a, Sayın Doç. Dr. Mehmet Orçun Akdemir'e, Sayın Doç. Dr. Serpil Yazgan'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Orhan Ayar'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Tuba Çelik'e;

Tezimin oluşum sürecinde benden daha çok düşünen, desteğini esirgemeyen değerli tez hocam Sayın Doç. Dr. Atilla Alpay'a;

Tezimin istatistik aşamasında yardımlarını ve desteğini gördüğüm Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Dr. Çağatay Büyükuysal'a;

Asistanlık sürecimde bana gerçek bir ustalıkla yardım ve emek veren değerli kıdemlilerime;

Arkadaşlıklarıyla, paylaşımlarıyla, varlıklarıyla hayatı kolaylaştıran değerli asistan arkadaşlarıma;

Poliklinik – ameliyathane – servis üçgenini eğlenceli kılan tüm hemşire ve personeller arkadaşlarıma;

Uzun yıllar süren eğitim hayatım boyunca üzerimde emeği olan ve hepsi birbirinden değerli öğretmenlerime;

Ve her zaman herkesten önce gelen, hep yanımda olan aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Hakan KOÇ

Zonguldak 2018

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
ÖZET .....	iii
ABSTRACT .....	v
KISALTMALAR .....	vii
ŞEKİL DİZİNİ .....	ix
TABLO DİZİNİ .....	x
1.GİRİŞ .....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	3
2.1.Retina Anatomisi.....	3
2.2.Diyabetik Retinopati Epidemiolojisi.....	13
2.3.Diyabetik Retinopati ve Maküla Ödemine Neden Olan Risk Faktörleri .....	15
2.4.Diyabetik Retinopati Patogenezi.....	17
2.5.Diyabetik Retinopatinin Sınıflandırılması .....	20
2.6.Diyabetik Makülopati .....	22
2.7.Diyabetik Maküla ödeminde tanı yöntemleri.....	25
2.8.Diyabetik Maküla ödeminde tedavi .....	28
3.GEREÇ VE YÖNTEM .....	35
4.BULGULAR .....	38
5.TARTIŞMA .....	49
6.SONUÇLAR .....	58
7.KAYNAKLAR .....	60
8. EKLER ETİK KURUL ONAYI.....	75

## ÖZET

KOÇ H, Tedaviye Dirençli Diyabetik Maküler Ödemli Olgularda, İntravitreal Deksametazon İmplantasyonu İle İntravitreal Anti-Vegf Enjeksiyon Etkinliğinin Değerlendirilmesi Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı Tezi, Zonguldak 2018

**Amaç:** Diyabetik maküler ödemi (DMÖ) olan, anti-VEGF tedavisine rağmen maküla ödemi devam eden olgularda intravitreal deksametazon (DEX) implant ile aylık anti-VEGF tedavisinin etkinliklerini değerlendirmektir.

**Gereç ve yöntem:** Daha önce 3 doz aylık göz içi anti-VEGF (Aflibercept veya Ranibizumab) uygulanmış DMÖ'lü (santral maküla kalınlığı (SMK)>300 µm) hastalar (n=74) çalışmaya dahil edildi. Hastalar 4 gruba ayrıldı 1.ve 2.grup başlanan anti-VEGF tedavisinden sonra 3 doz daha başlanan anti-VEGF'i alan gruplardı. 3.ve 4.grup ise anti-VEGF tedaviden sonra intravitreal deksametazon implanta geçilen gruplardı. Hastalar enjeksiyon sonrası 1.hafta 1.ay, 2.ay, 3.ay ve 6.ay takip edildi. Ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK) değişimi, ortalama santral maküler kalınlık (SMK) ve ortalama göz içi basınç (GİB) değişimi parametreleri değerlendirildi.

**Bulgular:** Yetmiş dört hastanın 94 gözü çalışmaya dahil edildi.1.gruptaki (Aflibercept+Aflibercept) 25 hastanın (16 Kadın, 9 Erkek) yaş ortalaması 62,68 ±6,9 2.gruptaki (Ranibizumab+Ranibizumab) 27 hastanın (17 Kadın, 10 Erkek) yaş ortalaması 64,74±7,6 3.gruptaki (Aflibercept+Deksametazon) 22 hastanın (18 Kadın, 4 Erkek) yaş ortalaması 64,27 ±8,0 4.gruptaki (Ranibizumab+Deksametazon) 21 hastanın (8 Kadın, 13 Erkek) yaş ortalaması 66,9 ±5,6 olarak belirlendi. Gruplar arasında yaş, proliferasyon, lens durumu (Fakik/Psodofakik) açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu.4 grupta da 3 anti-VEGF enjeksiyonu sonrası ortalama santral maküla kalınlığı, ortalama EDGK ve ortalama göz içi basıncı değerleri açısından

istatistiksel fark yoktu. 6.ayda ortalama santral maküla kalınlığı 1.grupta  $291,6\pm 54,4$  mikron, 2.grupta  $293,1\pm 79,5$  mikron, 3.grupta  $320\pm 103,8$  mikron, 4.grupta  $332,5\pm 96,8$  mikron olarak bulundu ve 3.ay sonundaki santral maküla kalınlığı ile karşılaştırıldığında her 4 grupta da istatistiksel olarak anlamlı azalma olmasına karşın 6.ayın sonunda gruplar arası ortalama santral maküla kalınlığı karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. 6.ayda ortalama görme keskinliği 1.grupta  $0,49\pm 0,22$  logMAR, 2.grupta  $0,57\pm 0,38$  logMAR, 3.grupta  $0,62\pm 0,38$  logMAR, 4.grupta  $0,80\pm 0,43$  logMAR olarak bulundu. Hem 6.ayın sonundaki görme keskinliği 3.aydaki ortalama EDGK ile kıyaslandığında hem de 6.ayın sonunda gruplar arası kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. 6.ayda ortalama göz içi basıncı 1.grupta  $15,9\pm 3,5$ mmHg, 2.grupta  $15,59\pm 4$  mmHg, 3.grupta  $15,9\pm 3$ mmHg, 4.grupta  $18,1\pm 3,8$ mmHg olarak bulundu. 6.ayın sonunda gruplar arası ortalama göz içi basınç değerleri istatistiksel olarak anlamlı değilken 3.ayda ki ortalama göz içi basınçlarıyla karşılaştırıldığında 3. ve 4. grupta göz içi basıncı 6.ayda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

**Sonuç:** Her 4 grupta da 3 doz anti-VEGF sonrası yapılan tedavilerde 6.ayda ortalama santral maküla kalınlığının azalması 3.aya göre istatistiksel olarak anlamlıydı ancak ortalama görme keskinliği ve ortalama göz içi basınç değişikliği 6. ayın sonunda 3.aya göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. 4 grup kendi arasında karşılaştırıldığında 6.ay sonunda ortalama görme keskinliği ve ortalama santral maküla kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Ancak deksametazona geçilen gruplarda (grup 3 ve 4) 6.ayın sonunda 3.aya kıyasla ortalama göz içi basıncının artışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

**Anahtar kelimeler:** Deksametazon implant, ranibizumab, aflibercept, diyabetik maküler ödem

## ABSTRACT

**Purpose:** To evaluate the effectiveness of intravitreal dexamethasone (DEX) implant and monthly anti-VGEF treatment in patients with diabetic macular edema despite anti-VGEF treatment

**Methods:** The diabetic macular edema (Central Macular Thickness(CMT)  $>300 \mu\text{m}$ ) patients ( $n=74$ ) who had previously applied 3 dose monthly injections of anti-VGEF (aflibercept or ranibizumab) were enrolled in this study. The patients were divided into 4 groups. The first and second groups were the patients who were applied 3 more dose initial anti-VGEF treatment after the initial anti-VGEF treatment. The third and fourth groups were the patients who were switched to intravitreal dexamethasone implant. The patients were followed up at 1 week, 2 months, 3 months and 6 months after injection. The mean change of the best corrected visual acuity (BCVA), CMT and intraocular pressure (IOP) parameters were evaluated.

**Results:** Ninety-four eyes of 74 patients were enrolled in this study. The mean age of 25 patients (16 female, 9 male) in the first group (aflibercept+aflibercept) was  $62,68 \pm 6,9$ , the mean age of 27 patients (17 female, 10 male) in the second group (Ranibizumab+Ranibizumab)  $64,74 \pm 7,6$ , the mean age of 22 patients (18 female, 4 male) in the third group (Aflibercept+Dexamethasone) was  $64,27 \pm 8,0$  and the mean age of 21 patients (8 female, 13 male)  $66,9 \pm 5,6$ . There were no statistically significant differences among groups in terms of age, proliferation and the presence of lens (phakic/pseudophakic). There were no statistically significant differences among 4 groups in terms of mean CMT, mean BCVA and mean intraocular pressure values after 3 anti-VGEF injections. The mean CMT was  $291,6 \pm 54,4 \mu\text{m}$  in the first group,  $293,1 \pm 79,5 \mu\text{m}$  in the second group,  $320 \pm 103,8 \mu\text{m}$  in the third group and  $332,5 \pm 96,8 \mu\text{m}$  in the fourth group at 6<sup>th</sup> month. There were statistically significant decrease was found in CMT in four groups at 3<sup>rd</sup> month but there were no statistically significant difference was found in comparison of CMT among groups at 6<sup>th</sup> month. The mean BCVA was found  $0,49 \pm 0,22 \text{ logMAR}$  in the first group,  $0,57 \pm 0,38 \text{ logMAR}$  in the second group,  $0,62 \pm 0,38 \text{ logMAR}$  in the third group and  $0,80 \pm 0,43 \text{ logMAR}$  in the fourth group at 6<sup>th</sup> month. Both the comparison of mean



BCVA between 3<sup>rd</sup> and 6<sup>th</sup> months and the comparison of mean BCVA among all groups were not found statistically significant. The mean IOP was found 15,9±3,5mmHg in the first group, 15,59±4 mmHg in the second group, 15,9±3mmHg in the third group and 18,1±3,8mmHg at 6<sup>th</sup> month. While the comparison of mean IOP among all groups were not found statistically significant, the comparison of mean IOP between 3<sup>rd</sup> and 6<sup>th</sup> months were found significantly higher IOP in the third and fourth groups at 6<sup>th</sup> months.

**Conclusion:** When the mean CMT was compared between 3<sup>rd</sup> and 6<sup>th</sup> months in all groups after the treatments following 3 dose anti-VGEF injections, the statistically significant decrease was found at 6<sup>th</sup> month but there were no statistically significant differences found between 3<sup>rd</sup> and 6<sup>th</sup> months in terms of mean BCVA and mean IOP. When the four groups were compared at 6<sup>th</sup> month in terms of mean BCVA and mean IOP, there were no statistically significant differences found but the statistically significant increase was found at 6<sup>th</sup> month when we compare the 3<sup>rd</sup> and 6<sup>th</sup> month in the third and fourth groups in which the initial treatments were switched to dexamethasone implant.

**Key words:** Dexamethasone implant, ranibizumab, aflibercept, diabetic macular edema

## KISALTMALAR

<b>DMÖ :</b>	Diyabetik Maküla Ödemi
<b>DEX :</b>	Deksametazon
<b>VEGF :</b>	Vasküler Endotelyal Growth Faktör
<b>SMK :</b>	Santral Maküla Kalınlığı
<b>GİB :</b>	Göz İçi Basıncı
<b>EDGK :</b>	En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
<b>DM :</b>	Diyabetes Mellitus
<b>DRP :</b>	Diyabetik Retinopati
<b>RSLT :</b>	Retina Sinir Lifi Tabakası
<b>IPL :</b>	Inner Plexiform Layer
<b>OPL :</b>	Outer plexiform Layer
<b>RPE :</b>	Retina Pigment Epiteli
<b>IDD :</b>	Insulin Dependent Diyabet
<b>NIDD :</b>	Non – Insulin Dependent Diyabet
<b>PDR :</b>	Proliferatif Diyabetik Retinopati
<b>NPDR :</b>	Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati
<b>LDL :</b>	Low Density Lipoprotein
<b>IRMA :</b>	Intraretinal Mikrovasküler Anevrizma
<b>NVD :</b>	Neovascularization Disk
<b>NVE :</b>	Neovascularization Elsewher
<b>FFA :</b>	Fundus Floresein Angiography
<b>FAZ :</b>	Foveal Avasculer Zone
<b>OCT :</b>	Optik Koherans Tomografi

<b>RTA :</b>	Retinal Thickness Analyzer
<b>KMÖ :</b>	Kistoid Maküla Ödemi
<b>PKC :</b>	Protein Kinaz C
<b>KS :</b>	Kortikosteroid
<b>MÖ :</b>	Maküla Ödemi
<b>VEGFR :</b>	Vasküler Endotelyal Growth Faktör Reseptörü
<b>FDA :</b>	Food and Drug Administration
<b>LFK :</b>	Laser Fotokoagülasyon
<b>PPV :</b>	Pars Plana Vitrektomi
<b>ILM :</b>	Internal Limitan Membran
<b>GİB :</b>	Göz İçi Basıncı
<b>AFL :</b>	Aflibercept
<b>RAN :</b>	Ranibizumab
<b>R/L :</b>	Sağ/Sol
<b>Mm :</b>	Mikron

## ŞEKİL DİZİNİ

<b>Şekil-1:</b> Retinanın şematik ve histolojik görüntüsü .....	4
<b>Şekil-2:</b> Makülanın topografik olarak görüntülenmesi .....	7
<b>Şekil-3:</b> SD-OKT ile retina yatay kesit görüntüsü.....	27
<b>Şekil-4:</b> Göz içi enjeksiyon tekniği .....	36
<b>Şekil-5:</b> Deksametazonun göz içi enjeksiyonunun yapılışı .....	37



## TABLO DİZİNİ

<b>Tablo-1:</b> DRP sınıflaması.....	20
<b>Tablo-2:</b> Verilerin demografik özellikleri .....	38
<b>Tablo-3:</b> 3 doz anti-VEGF sonrası (3.ay) tedavi gruplarının değerlendirme parametreleri açısından karşılaştırılması.....	39
<b>Tablo-4:</b> 3 anti-VEGF sonrası (3.ay) ve 6 anti-VEGF sonrası veya DEX 3.ay (6.ay) grup içi görme keskinliğini değerlerinin karşılaştırılması .....	40
<b>Tablo-5:</b> 3 anti-VEGF sonrası (3.ay) ve 6 anti-VEGF sonrası veya DEX 3.ay (6.ay) grup içi ortalama santral maküla kalınlığı değerlerinin karşılaştırılması .....	41
<b>Tablo-6:</b> 3 anti-VEGF sonrası (3.ay) ve 6 anti-VEGF sonrası veya DEX 3.ay (6.ay) grup içi ortalama Göz içi basıncı değerlerinin karşılaştırılması.....	42
<b>Tablo-7:</b> 3 doz anti-VEGF sonrası (3.ay) ve 6 doz anti-VEGF veya deksametazon implantın 3.ay (6.ay) her gruptaki Görme Keskinliği LogMar değerleri, Santral Maküla kalınlığı ve GİB değerlerinin yüzde değişim oranları.....	42
<b>Tablo-8:</b> Enjeksiyon sonrası 6.ayda gruplar arası görme keskinliğinin değerlendirilmesi.....	43
<b>Tablo-9:</b> Enjeksiyon sonrası 6.ayda gruplar arası santral maküla kalınlığının değerlendirilmesi.....	43
<b>Tablo-10:</b> Enjeksiyon sonrası 6.ayda gruplar arası santral maküla kalınlığının değerlendirilmesi.....	44
<b>Tablo –11.</b> 6.ayda Hastaların santral maküla kalınlıklarının 300 mikronun altına inme yüzdelerinden elde edilen değerler.....	44

## 1. GİRİŞ

Diabetes Mellitus (DM), insülinin azalmış yapımı veya insülinin etkilerine karşı sistemik dirençten kaynaklanan kan glukoz değerlerindeki disregülasyon ve yükselme ile ilgili bir hastalıktır[1]. Dünyada ki tüm DM olan hastaların sayısı resmi olarak %1,5 - 2,5 oranında bildirilmektedir.2013 yılı itibariyle dünyadaki diyabetli hasta sayısı 382 milyon iken bu sayının 2035 yılında %55 oranında artarak 592 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir[2].

Diyabetik retinopati (DRP) DM'nin spesifik bir mikrovasküler komplikasyonudur, orta yaş ve ekonomik olarak aktif kişilerde dünya çapında görme kaybının önde gelen nedenidir[3]. Diyabetik hastalarının %35'inde herhangi bir seviyede diyabetik retinopati (DRP) gelişmektedir[4]. DRP'nin görülme sıklığı, başlıca, diyabetin insüline bağlı olup olmaması, diyabetin başlama yaşı ve süresine bağlı olarak değişmektedir[5]. Wisconsin diyabetik retinopati epidemiyoloji çalışmasına göre başlangıçta retinopatisi olmayan Tip 1 Diyabeti olan hastaların 14 yıllık takipleri sonunda %96'sında retinopati geliştiğini saptanmıştır. Bir başka çalışmada ise ilk kontrollerinde retinopatisi olmayan tip 2 DM'li hastaların 6 yıllık takipleri sonunda %41'inde retinopati geliştiği saptanmıştır[6].

Hiperglisemiye sekonder glikoz metabolizma ürünleri retina damarlarında endotel ve perisit kaybına sebep olur, bunun sonucunda kan-retina bariyeri bozularak doku hipoksisi gelişir. Doku hipoksisi sonucu birçok sitokin salınır ve bunların en önemlisi vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) dır. Bu süreç sonunda diyabetik maküla ödemi (DMÖ) gelişir[7]. Diyabetik hastaların yaklaşık %14'ü maküler ödemden etkilenir. Yeni tanı tip 2 diyabette 10 yıllık maküler ödem insidansı %20'dir[8]. Ayrıca hastalığın süresi ile birlikte prevelansı artmakta ve diyabetik maküler ödem 20 yıldan fazla süredir takipli hastaların %60'ından fazlasını etkilemektedir[9].

DMÖ patofizyolojisinde VEGF artışı ana etken olarak görünmekle birlikte; birçok inflamatuvar sitokin ve prostaglandinler de DMÖ oluşum

mekanizmasında rol oynamaktadır. Kortikosteroidler VEGF salınımını ve vasküler geçirgenliği azaltırken lizozomal membranları ve kan-retina bariyerini stabilize ederler. Bu sebeple DMÖ tedavisinde kortikosteroid ajanlar kullanılmaktadır[10]. Kortikosteroidlerin sistemik, topikal, perioküler ve intravitreal enjeksiyonlar ve intravitreal implantlar şeklinde pek çok kullanım şekli mevcuttur. İnvitreal implantlar sayesinde sürekli kortikosteroid salınımı olmakta ve böylece enjeksiyon gerekliliğide azalmaktadır[11].

Biz de çalışmamızda Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında takip edilen tedaviye dirençli DMÖ nedeniyle daha önce 3 doz anti-VEGF almış ancak bu tedavilere rağmen maküla ödemi sebat eden hastalara uygulanan intravitreal anti-VEGF ve intravitreal Dekametazon implantın sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirilmeyi amaçlıyoruz.

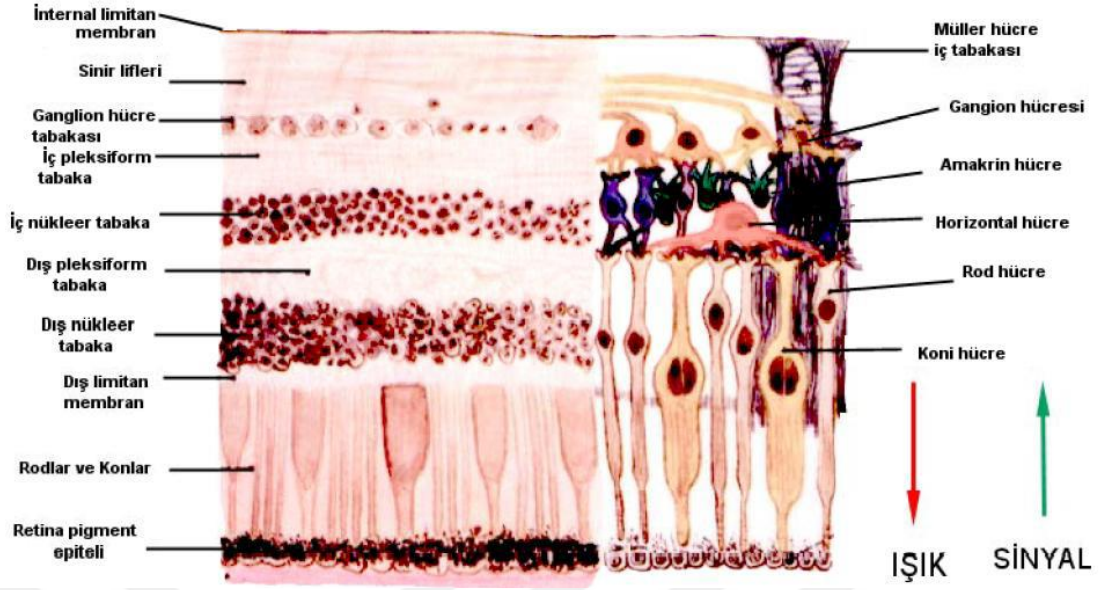
## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1 RETİNA ANATOMİSİ

Retina objelerin görüntülerinin odaklandığı sinir tabakası olup buradan başlangıç gösteren nöronlar beynin görme bölgesi olan oksipital kortekse kadar giderler. Retina nörosensöriyel tabaka ve retina pigment epitelinden oluşur[12]. Retina histolojik olarak incelendiğinde 10 tabakadan oluşur (Şekil 1). İtten dışa doğru bu tabakalar şu şekildedir:

- A. İç limitan membran
- B. Sinir lifleri tabakası
- C. Ganglion hücreleri tabakası
- D. İç pleksiform tabaka
- E. İç nükleer tabaka
- F. Dış pleksiform tabaka
- G. Dış nükleer tabaka
- H. Dış limitan membran
- İ. Koni ve basiller
- J. Retina pigment epiteli.





Şekil-1. Retinanın histolojik kesiti

### A. İÇ LİMİTAN MEMBRAN

Gerçek bir membran değildir. Müller hücrelerinin uzantıları ve bazal laminaya olan yapışıklıklarından oluşur. Vitreus ile temas halinde olan iç yüzeyi düzgün olmasına rağmen, dış yüzeyi Müller hücrelerinin uçlarından dolayı pürtüklüdür[13].

### B. SİNİR LİFİ TABAKASI

Retina sinir lifi tabakası (RSLT), ganglion hücrelerinin aksonlarından oluşur. Retinanın en içteki tabakalarından biridir. Bu aksonlar optik sinirin lamina kribrozından geçene kadar miyelinsizdir[14].

### C. GANGLİON HÜCRE TABAKASI

Bu tabaka yaklaşık 1.2 milyon gangliyon hücrelerinin yanı sıra “yer değiştirmiş” amacrine hücreleri, astrositler, endotelial hücreler ve perisitler dahil olmak üzere başka hücre tiplerini de içerir.[15] Ganglion hücre

tabakasının kalınlığı perifoveal makülada en yüksektir ve foveola gangliyon hücrelerinden yoksundur.[16]

#### **D. İÇ PLEKSİFORM TABAKA (IPL)**

IPL, bipolar, amakrin ve ganglion hücreleri arasındaki ağlara sahip tabakasıdır. IPL alt tabakalanmayla altı tabakaya ayrılır. Bu, IPL'nin altı tabakasının hebirindeki bipolar, amakrin ve ganglion hücreleri arasındaki spesifik etkileşimler aracılığıyla fotoreseptör girişinin paralel temsili ve işlenmesini mümkün kılar.[17]

#### **E. İÇ NÜKLEER TABAKA**

Bu tabaka beş farklı hücre tipinin çekirdeğini içerir : Horizontal, Bipolar, Amakrin, İnterpleksiform ve Müller hücreleri. Horizontal hücreler OPL'ye bakan iç nükleer tabakanın dış sınırı boyunca yer alırken, amakrin hücreler IPL'ye bakar. Bipolar, interpleksiform ve Müller hücrelerinin çekirdeği orta pozisyonları alır[18].

#### **F. DIŞ PLEKSİFORM TABAKA (OPL)**

Retinanın 1. sinaptik tabakasıdır. Fotoreseptörlerin sinaptik cisimleri ile horizontal ve bipolar hücreler arası sinapsları içerir. Maküla bölgesinde basil ve konilerin aksonları daha uzun ve foveada oblik seyrettikleri için dış pleksiform tabaka daha kalın ve daha fibrözdür. Bu bölgeye Henle tabakası denir. Sistemik hipertansiyon gibi durumlarda lipid ve diğer kan ürünlerinin yıldız paterninde birikmesi Henle tabakasının bu özelliği nedeniyledir.[13]

#### **G. DIŞ NÜKLEER TABAKA**

Dış nükleer tabaka fotoreseptör hücrelerinin çekirdeklerini içerir ve foveola bölgesinde en kalındır [15].

## **H. DIŞ LİMİTAN MEMBRAN**

Komđu fotoreseptörlerin yapışıklıkları ve Müller destek hücrelerinin sitoplazmik uzantılarından meydana gelir, gerçek bir membran değildir. Koni ve basiller bu membranı delerek geçerler. Çok miktarda fenestrasyonları vardır. Periferik retinadaki dış limitan membran ora serrata üzerinde retina pigment epiteli ile birleşir[13].

## **İ. KONİ VE BASİLLER**

Koni ve basil olarak adlandırılan 2 tip fotoreseptör vardır ve bunlar retina pigment epiteli (RPE) ile dış limitan membran arasında yer alırlar.

Her bir fotoreseptörün i ve dış olmak üzere iki segmenti vardır. Işığa duyarlı dış segment, mukopolisakkarit matriks ile çevrelenmiş ve RPE'nin apikal kısmı ile temas halindedir. Fotoreseptör hücrelerinin dış segmentleri ile RPE arasında sıkı bağlantılar ve diğer intersellüler bağlantılar yoktur[13].

İnsan retina yaklaşık dört ile beş milyon kon ve 77-107 milyon basil içerir[15]. Foveolada sadece koniler bulunurken, basiller retina boyunca foveola dışında daha yoğundur. Maksimum basil yoğunluğu “basil halkasında” foveoladan yaklaşık 4,5 mm veya 20–25 ° arasında bulunur[16].

## **J. RETİNA PİGMENT EPİTELİ (RPE)**

Her bir yetişkin insan retinası, merkezi retinada 14 mikron ve periferik retinada 60 mikron çapta farklılık gösteren yaklaşık 3.5 milyon RPE hücresi içerir[19][20].RPE hücrelerinin yoğunluğu foveada (5,000 hücre / mm<sup>2</sup>) periferden (2,000 hücre / mm<sup>2</sup>) daha fazla sayıdadır[21].

RPE hücrelerinin en sıkı şekilde paketlendiği merkezi retinada, tek bir kuboidal epitelyum tabakası oluşturan hegzogonal şeklini alırlar. RPE hücreleri arasındaki tight junctionlar, dış kan-retina bariyerini oluşturur, nöroretinanın fotoreseptör ve sızan koryokapillaris sızıntısı arasında

moleküllerin serbest akışı arasında önemli bir fizyolojik bariyer oluşturur[22].

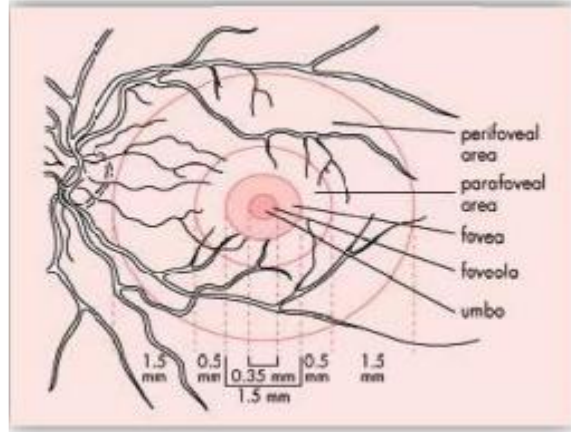
RPE'de melanin ve lipofulsin pigmentleri bulunur. Melanin serbest radikal stabilizatörü olup toksinlerin geçişini engelleyen ajandır. Potansiyel retina üzerine toksik maddelerin de geçişini engeller[23].

### 2.1.1.RETİNANIN TOPOGRAFİK ANATOMİSİ

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

#### 1. MAKÜLA ANOTOMİSİ

Erişkin arka kutup (anatomik makula) fovea üzerinde merkezlenmiş ve üst ve alt temporal arcades arasında bulunan yaklaşık 4,5–6 mm çapındadır. Topografik olarak 4 kısımdan oluşur.[24] (Şekil 2)



Şekil-2. Makülanın topografik olarak görüntülenmesi

#### A) Fovea

Fovea, santral retinanın vitreusa bakan yüzündeki hafif bir çöküklük veya depresyonudur. Fovea, optik sinir başı merkezinin 4,00 mm temporalinde ve 0,8 mm aşağısında yer alır. Fovea yaklaşık 1,5 mm çaplı alandır. Foveanın

derinliği kişiden kişiye değişmekle beraber, ortalama 0,25 mm'dir. Foveada ikinci ve üçüncü nöronların kenara doğru itilmesine bağlı 22 derecelik bir çukurluk oluşur. Foveada sinir lifleri, ganglion hücreleri ve iç pleksiform tabakaları yoktur.

### **B) Foveola**

Foveola 350 mikron çapında ve 150 mikron kalınlığında, yalnız konilerin yer aldığı fovea çukurluğudur. Avasküler foveola kapillerlerin oluşturduğu bir halka ile çevrelenir. Bu damarlar iç nükleer tabaka düzeyindedir ve 250-600 mikron genişliğindeki avasküler zonu oluştururlar. Foveola merkezinde çapı yaklaşık 150-200 mikron olan ve en keskin görmeyi sağlayan umbo bulunur.

### **C) Parafovea**

Parafovea foveayı çevreleyen, 0,5 mm genişliğindeki alandır. 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. Hücrelerde bu bölgenin periferinde sayı bakımından azalma vardır. Her 100 mikronda yaklaşık 100 koni, komşu koniler arasındaki boşlukta da sadece bir 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.PERİFERİK RETİNA :**

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

### **a) Ekvator**

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

### **b) Ora Serrata**

Uzak perifer, ekvator ile pars plana arasında, ora serrata olarak adlandırılan bölgedir. Ora serrata nöral retinanın sonlandığı, silyer cisim ile retinanın birleştiği bölgedir. Ora serratada fotoreseptör yoktur. Burada retina pigment epiteli silyer cisim epiteline, Bruch 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 çıkıntılar 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. Siliyer cismin oblik ve dairesel uzanan kasları ve 70-80 adet siliyer uzantıları bulunur. Pars plana siliyaris, globun temporal ve nazal yarılarında farklı genişliklerde çepeçevre uzanan, siliyer cismin ikinci kısmıdır. Nazalde yaklaşık 3 mm, temporalde ise yaklaşık 4,5 mm genişliktedir.

## **VİTREUS**

Vitreus arka kamara arkasındaki tüm globu dolduran, berrak, transparan, jel benzeri bir maddedir. Hacmi 4 cc'dir ve volümü glob volümünün yaklaşık üçte ikisidir. %99'u sudan oluşur ve özgül ağırlığı 1.0053-1.0089 arasındadır. Ağırlığı yaklaşık 4 gr'dır. Refraktif indeksi 1,334'tür ve hümor aközle benzerli gösterir. Jel olan vitreusun vizkozitesi suyun 1,8-2 katıdır ve 4,2 cc olarak ölçülmüştür. Vitreus hyaluronik asit içeren sıvı fazda ve kollajen benzeri madde içeren katı fazda olabilir. Genç insanlarda vitreusun %80'i jel, %20'si sıvı yapıdadır. Yaşlandıkça sıvı vitreusun volümü %50'e ulaşır. Vitreusun iki bölgede çok sıkı yapışıklığı bulunur. Önde silier cismin pigmentsiz epiteline sıkı bağlanmıştır. Arkada optik disk çevresine yapışıktır. Bazı bireylerde maküla çevresinde de sıkı bağlantılar bulunabilmektedir. Vitreus ve damarlar arasında da bir miktar bağlantı bulunabilir. Vitreus ile optik disk yüzeyi arasında ise bağlantı bulunmamaktadır. Burada Martegiani adı verilen huni şeklinde bir alan vardır ve bu yapı öne doğru ilerleyerek cloquet kanalı ile devamlılık gösterir. Öndeki yapışıklık yaklaşık 2-3 mm genişliktedir ve pars plananın arka yüzünü ve periferal retinanın ön yüzünün çoğunu çevreler. Silier proseslere, zonüllere ve 8-9 mm çaplı anüler bir alanda da (Weigert'in Hyaloidokapsüler Ligamanı ) lensin arka yüzüne gevsek olarak yapışıktır. Diğer alanlarda vitreus lens arka kapsülünden Berger alanı adı verilen bir boşlukla ayrılmıştır. Ön hyaloidal yüzey ora serrata anteriorunda vitreal bir kondansasyon gösterir. Ora serrata posteriorunda, vitreus internal limitan membran (ILM) ile optik disk çevresindeki yapışıklığa kadar sıkı temastadır. Buna arka hyaloidal yüzey adı verilir. Kloquet kanalı primer vitreus ve vasküler sistemin artığını temsil eder.

Optik diskteki martegiani alanından önde posterior lens kapsülüne doğru ilerler. Kanal asıl olarak horizontal meridyenin aşağısında bulunur ve S şeklinde bir gidişatı vardır. Önde genişliği 1-2 mm civarında, patellar fossa'da ise 4-5 mm kadardır. Vitreus sıkı yapıştığı periferik retina ve ora serratada vitreus bazını oluşturur. Vitreus bazı 2.6 mm genişliğindedir. Ön sınırı ora serratanın 1-2 mm önünde, arka sınır ise 1-4 mm arkasında bulunur. Vitreus korteksi yakasık 100 µm kalınlıktadır ve ön ve arka hyaloidi içerir. Tüm vitreusu çevreler ve kollajen fibrilleri, hücreler, proteinler ve mukopolisakkaridlerin kondansasyonundan oluşur. Fibrillerin yönleri rastgele dizilmiştir ve kalınlıkları 10 nm kadardır. Retina ve vitreus korteksinin birleşim yerinde, korteksi ILM'den ayıran 40 nm'lik elektro-lusen bir boşluk bulunur. İnce fibriller bu alana doğru uzanır. Santral vitreusun yoğunluğu kortikal vitreusa göre daha azdır ve merkezde 1-2 µm ve perifere doğru 2.1-3.3 µm kalınlıkta olmak üzere fibriller daha gevşek bir organizasyonda bulunurlar.

## **Kan-Retina Bariyeri**

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

**2. İç Kan-Retina Bariyeri:** Retina damar endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılardan oluşmaktadır.

Bu bariyerler, retinanın işlevlerini sürdürebileceği ortamın devamlılığını sağlamaktadırlar.

### **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 siliyer arterler optik sinir etrafından globa girerler. Posterior koriokapillaris kısa arka siliyer 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.

## **1) ARTERLER**

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

### **a) Santral Retinal Arter**

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

### **b) Siliyoretinal Arter**

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

## **2) VENLER**

Ora serratada venler, arterlere göre daha perifere kadar giderler. Ekvatordan itibaren arterlerle birlikte seyrederek ve papillada toplanarak santral retinal veni oluştururlar. Arter ve venler sık sık çaprazlaşırlar. Çaprazlaşma

bölgelerinde aynı kılıf içinde olduklarından arteriyosklerozda arter veni ezer (Gunn belirtisi). Santral retinal ven, oftalmik vene, sonra da kavernöz sinüse dökülür. Venlerin çapı arterlere göre daha geniştir. Normalde arter çapının ven çapına oranı 2/3' tür.

### **3) KAPİLLERLER**

Retina arteriyolları ile venülleri 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 ocludenslerle 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.

### **4) LENFATİK DAMARLAR**

Retinada lenfatik damar yoktur [25][26][27][28][29][30][31].

## **2.2 DİYABETİK RETİNOPATİ EPİDEMİYOLOJİSİ**

Dünyada ki tüm DM olan hastaların sayısı resmi olarak %1,5 – 2,5 oranında bildirilmektedir. 2013 yılı itibariyle dünyadaki diyabetli hasta sayısı 382

milyon iken bu sayının 2035 yılında %55 oranında artarak 592 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir[2].

Wisconsin Epidemiyolojik Diyabetik Retinopati Çalışması (WESDR), güney Wisconsin'de yer alan 11 bölgedeki diyabetik hastaları kapsamaktadır. Olgular, diyabetin insülin gereksiniminden bağımsız olarak hastalığın başlangıç yaşına göre iki gruba ayrılmıştır. Birinci grup (erken başlangıçlı grup); 30 yaş altı başlangıçlı insüline bağımlı diyabet (IDD) grubu olarak adlandırılmıştır. İkinci grup (geç başlangıçlı grup) ise 30 yaş sonrası başlayan IDD ve insülin bağımsız diyabet grubu (NIDD) olarak ikiye ayrılmıştır. 30 yaş altı tanı konan birinci grupta DRP, 20 yıl diyabet sonrası proliferatif diyabetik retinopati (PDR) ve 15 yıl diyabet sonrası diyabetik maküler ödem (DMÖ) prevalans oranları sırasıyla %70, %50 ve %18 olarak bulunmuştur. 5 yıldan az süreli diyabet ile 15 yıldan fazla diyabeti olanlarda DR prevalansları sırasıyla %17 ve %97.5, 10 yıldan az diyabet ile 35 yıldan fazla diyabeti olanlarda PDR prevalansları sırasıyla %1.2 ve %67 olarak bildirilmiştir. Maküler ödem açısından değerlendirme yapıldığında, 5 yıldan az diyabet süresi olanlarda prevalans %0 bulunurken diyabet süresinin 20 yılı geçtiği vakalarda maküler ödem prevalansı %29'a yükselmiştir. 30 yaş üstü IDD grubunda DR, 20 yıl diyabet sonrası PDR ve 15 yıl diyabet sonrası DMÖ prevalans oranları sırasıyla %62, %20 ve %25 olarak bulunmuştur. İkinci grubun diğer bir alt grubu olan 30 yaş sonrası tanı alan NIDD grubunda ise DRP, 20 yıl diyabet sonrası PDR ve 15 yıl diyabet sonrası DMÖ prevalans oranları sırasıyla %36, %5 ve %12 olarak bildirilmiştir[32][33][34][35][36]. Framingham grubunun 52-85 yaş arasını değerlendirdiği çalışmada DRP prevalansı; 52-64, 65-74 ve 75-85 yaş arası gruplarda sırasıyla %2.1, %2.9 ve %7.0 olarak bulunmuş, tüm gruplar göz önüne alındığında da prevalans %3.1 olarak tespit edilmiştir[37]. DRP insidansı incelendiğinde, WESDR grubu 30 yaş altı DM tanılı olguların 4 yıllık izleminde kümülatif insidans oranını %59 olarak bildirmiştir[38]. Aynı çalışmada DM süresi 10 yıl olan olgularda kümülatif insidans oranının %89.3 olduğu, başlangıçta retinopatisi olan olguların %64'ünde ilerleme görüldüğü ve %17'sinde PDR geliştiği bildirilmiştir. DM süresi 25 yıla uzatıldığında kümülatif insidans oranı %97

yükselirken olguların %83'ünde retinopati seviyesinde ilerleme tespit edilmiştir. Ayrıca olguların % 42'sinde PDR geliştiği, %29'unda DMÖ ve %17'sinde klinik olarak anlamlı makula ödemi olduğu gözlenmiştir[39][40]. Ülkemizde insidans ile ilgili yapılan ilk ve tek çalışmada İdil ve ark. DR kümülatif insidansını 4 yıllık süreçte %5.1, total progresyon oranını %33.3 olarak bildirmişlerdir[41].

## 2.3 DİYABETİK RETİNOPATİDE RİSK FAKTÖRLERİ

### a) Diyabetin Süresi ve Tipi

DM süresi değiştirilemeyen risk faktörleri arasında en önemlisidir. Hastalık süresi uzadıkça DRP ve DMÖ sıklık ve ciddiyeti artmaktadır.[32] WESDR grubunun 4 yıl, 10 yıl ve 25 yıl sonuçları incelendiğinde diyabet süresi arttıkça DRP insidans oranında artış, DRP'de progresyon ve yükselen PDR ve DMÖ gelişim oranları izlenmiştir[38][39][40]. Skrivarhaug ve ark. çalışmalarında, tip 1 DM olan olguların tanı aldıktan 25 yıl sonra %90'ında DR ve %10'unda PDR geliştiğini bildirmişlerdir. Tip 2 DM olgularının ise tanı anında %20'sinde DRP bulunmaktadır ve bu oran diyabet süresi ile giderek artar[42].

### b) Glisemik Kontrol

Diyabetik retinopati gelişiminde önemli rol oynayan faktörlerden biri de kan glikoz seviyesidir. Uzun süreli kan glikoz seviyesi HbA1c (Glikolize hemoglobin) ile belirlenir. Normal popülasyonda %4-6 arasında iken diyabetik hastalarda daha yüksek seyreder [43].

HbA1c değerindeki her %1'lik düşüşün; DR gelişiminde %40, görmeyi tehdit eden DR'de %25, lazer tedavi ihtiyacında %25 ve körlük oranında %15 oranında azalma sağladığı bildirilmiştir[44][45].

### c) Hiperlipidemi

Yüksek serum lipid düzeylerinin makulada eksuda oluşumuna neden olduğu, tedavi ile serum lipid düzeyleri kontrol altına alındığında makuladaki eksudasyonun gerilediği gösterilmiştir. Kolesterol düzeyleri <200 mg/dl olan DM olguları ile >240mg/dl olan olgular kıyaslandığında ikinci grupta iki kat fazla retinal sert eksudasyona rastlanılmıştır. Benzer ilişki LDL (low density lipoprotein) kolesterol düzeyleri <130mg/dl olan grup ile >160 mg/dl olan grup arasında izlenmiştir. LDL kolesterol düzeyi yüksek grupta iki kat fazla sert eksuda görülmüştür[46][47].

### d) Hipertansiyon

Birçok çalışma sistemik kan basıncı kontrolünün DRP gelişim ve progresyon oranını azalttığını göstermiştir[48][6]. Zheng ve arkadaşları çalışmalarında, sistolik kan basıncındaki her 10 mmHg'lık artışın DR gelişiminde 1.23 kat, görmeyi tehdit eden retinopati gelişiminde 1.19 kat artış yarattığını bildirmişlerdir.[49]

### e) Renal Yetmezlik

Retinopatili hastaların %30' unda proteinüri, yüksek BUN ve yüksek kreatinin seviyeleri bulunmaktadır ve proliferatif evreye geçişte ciddi risk faktörüdür. Üremi optik disk ödeme, yaygın retinal ve maküler ödeme neden olmaktadır. Renal hastalığın tedavisi ile birlikte ödemde azalma görülmüştür[50][51][52].

### f) Gebelik

WESDR çalışmasında gebelikte DRP progresyonunun 2.3 kat arttığı tespit edilmiştir[53].Genellikle bu etki geçicidir ve gebeliğin sonlanması ile regresyona girer. Diyabet kontrolü ve komplikasyonları (DTCC) çalışmasında gebelik geçiren ve geçirmeyen diyabetik olgular arasında retinopati seviyelerinin benzer olduğu görülmüştür[54].

### **g) Anemi**

Ciddi anemi ve düşük hematokrit seviyeleri DR' de risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Aneminin tedavisi ile maküladaki sert eksudaların azaldığı görülmüştür [55].

## **2.4 DİYABETİK RETİNOPATİ PATOGENEZİ**

### **1-Polyol yolu**

Bu yol aracılığıyla artmış glukoz metabolizmasının, başlangıçta diyabetik katarakt gelişimine neden olduğu düşünülmüştür. Bu yolun aynı zamanda periferik nöropati ve DRP'ye sebep olduğu ileri sürülmüştür. Hipoteze göre artmış glukoz metabolizması, sorbitol birikimine, myoinositolun azalmasına ve/veya sodyum-potasyum ATPaz enzim aktivitesinin azalmasına, bunun sonucunda damarlarda fonksiyon bozukluğuna yol açtığı düşünülmektedir. Aldoz reduktaz polyol yolundaki kilit enzimdir. Aldoz reduktaz hücre içinde biriken yüksek konsantrasyondaki glukoz moleküllerini alkole çevirir (sorbitol, galaktitol). Bu moleküller osmotik etki ile hücrede su tutar ve hücre hasarına neden olurlar. DM'de retinal perisitler ve Schwann hücrelerinde aldoz reduktazın yüksek konsantrasyonlarda olduğunun gösterilmesi DRP ve nöropati gelişiminde aldoz reduktaza bağlı hasarın sorumlu olabileceğini düşündürmüştür[56].

### **2-Non-enzimatik glikolizasyon**

Bu görüşe göre şeker molekülleri reaktif moleküllere kovalent şekilde bağlanıp proteinlerin, nükleik asitlerin ve makrofaj gibi hücrelerin fonksiyonlarında değişikliğe sebep olmaktadır. Bu reaksiyonlar 2-3 aylık diyabetik kontrolün göstergesi olan glikohemoglobin (hemoglobin A1C) testinin temelini oluşturur [56].

### **3-Oksidatif stres**

Azalmış oksijen transportu sonucu gelişen hipoksi de kapiller endotelial hasar yaratan diğeri bir faktördür. Kan şekeri regüle olmayan diyabetiklerde glikolize hemoglobin miktarı artmakta ve eritrosit 2-3-difosfoglisirik asit seviyesi azalmaktadır. Bu faktörler hemoglobinin oksijene bağlanma ilgisini arttırmaktadır. Bunun dışında eritrositlerin mikrovizkosite özelliğinin artması, deforme olabilme özelliklerinin azalması hipoksiyi destekleyen diğeri faktörlerdir[56].

### **4-Protein kinaz-C aktivasyonu**

Protein kinaz-C, sitoplazma proteinlerinin kalıntılarından serin veya treonin fosfat ekleyen bir moleküldür. Diyabetik farelerde yapılan deneylerde VEGF ve damarsal geçirgenlik faktörüne cevap olarak PKC-  $\beta$ 2'nin aktive olduğı izlenmiştir. Bu enzim aynı zamanda VEGF ve histaminin sinyal transdüksiyon zincirindeki diğeri proteinlerinin de fosforilasyonunu sağlayarak, retinal kan akımında değışikliğe ve kan-retina bariyerinde bozulmaya neden olmaktadır. Protein kinaz-C-  $\beta$ 2'nin oral ajanlarla inhibisyonunun, deneysel diyabetiklerde retinal ve renal vasküler disfonksiyonda azalma sağladığı gösterilmiş olup Faz III klinik çalışma evresindedir. [56]–[58]

### **A-Nonproliferatif Evre**

- Perisit hücresi değışimleri → mikroanevrizmalar
- Bazal membran kalınlaşması → permeabilite artışı
- Arteriyoler hyalinozis → arteriyol lümeninde daralma
- Venüler dilatasyon ve tortuozite değışimleri
- Retina komplikasyonları → sert eksudalar, mikrohemoraji
- Makula değışimleri → makula ödemi, iskemik makulopati

### **B-Preproliferatif Evre**

- Vaskuler değişimler → kapiller tıkanma
- Retina komplikasyonları → yumuşak eksudalar
- İntraretinal mikrovaskuler anormallikler (İRMA)

### **C-Proliferatif Evre**

- Vaskuler değişimler → neovaskularizasyon
- Hemorajiler → preretinal, intravitreal
- Retina dekolmanı (traksiyona bağlı)





## 2.5 DİYABETİK RETİNOPATİ SINIFLANDIRILMASI

Diyabetik retinopatinin erken tanı ve tedavi endikasyonlarının belirlenmesi için iyi bir klasifikasyonun yapılması zorunludur. Günümüzde, diyabetik retinopati erken tedavi çalışmasının (early treatment diabetic retinopathy study, ETDRS) grubunun oluşturduğu, Airlier-House sınıflandırmasının geliştirilmesi ile elde edilen, diyabetik retinopatideki 19 lezyonu standart fundus fotoğraflarına göre ayrı ayrı derecelendiren sistem en uygun sınıflandırma olarak görülmektedir [60] (Tablo 1).

NPDR	PDR
<p>Background DRP</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hafif NPDR</li><li>• Orta NPDR</li></ul>	<p>Erken PDR</p> <p>Yüksek riskli PDR</p>
<p>Preproliferatif DRP</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ağır ( ciddi ) NPDR</li><li>• Şiddetli ( çok ciddi ) NPDR</li></ul>	

Tablo 1.DRP sınıflaması[61]

NPDR evresinde lezyonlar sadece retina içinde sınırlı iken, PDR evresinde retinal lezyonlara ek olarak vitreus içine doğru ilerleme söz konusudur[61].

## **NPDR**

- **Hafif NPDR**
  - ❖ Sadece mikroanevrizmalar vardır.
  
- **Orta evre NPDR**
  - ❖ Mikroanevrizmalar
  - ❖ Yumuşak eksüdal
  - ❖ Hemorajiler
  - ❖ Venöz boncuklanma
  - ❖ İntraretinal mikroanjiopatiler
  - ❖ Ciddi evre NPDR bulguları görülmemektedir.
  
- **Ciddi evre NPDR : 4-2-1 kuralı**
  - ❖ 4 kadranda ciddi hemoraji varlığı
  - ❖ 2 veya daha fazla kadranda venöz boncuklanma
  - ❖ 1 veya daha fazla kadranda IRMA
  
- **Çok ciddi evre NPDR:** ciddi evredeki kriterlerden 2 veya daha fazlasının bir arada olması

## **PDR**

- **Erken PDR:**

Yüksek riskli PDR kriterlerinden daha az olan disk üzerinde neovaskülazirazyon (NVD) veya herhangi bir yerde neovaskülarizasyon (NVE)
- **Yüksek riskli PDR**
  - ❖ 1/3 disk alanından daha büyük NVD

- ❖ Vitreus hemorajisi veya preretinal hemorajinin eşlik ettiği herhangi bir boyuttaki NVD
- ❖ Vitreus veya preretinal hemorajiye eşlik eden ½ disk çapında NVE[60][62][63]

## 2.6 DİYABETİK MAKÜLOPATİ

Diyabetik retinopatinin her aşamasında ortaya çıkabilen diyabetik makülopati nonproliferatif evredeki görme kayıplarının %80' ninden sorumludur. Diyabetik makülopati aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir.

### A-Maküla iskemisi

### B-Maküla ödemi

- Fokal diyabetik maküla ödemi
- Diffüz diyabetik maküla ödemi

### C-Mikst tip maküla ödemi [64]

### Maküler İskemi

Fundus floresin anjiografi (FFA)'da foveal avasküler zonda genişleme ve düzensizlik görülür . Foveal avasküler zonun 1000 µm çapından daha büyük olduğu hastalarda görme keskinliği seviyesinde azalma görülebilir. İskemi ile beraber dilate damarlarda kan akımı artışına bağlı olarak diffüz ödem gelişimi veya mevcut ödemde artış görülebilir. Ödem ve iskeminin beraber görüldüğü gözlerde prognoz daha kötüdür[65].

## **Fokal Diyabetik Maküla Ödemi**

Maküla santralinden bir disk çapı (1500 mikron) mesafeden bir alanda yer alan herhangi bir retina kalınlaşması ya da sert eksüda mevcudiyeti fokal diyabetik maküla ödemi olarak tanımlanır[64]. Olguların bir çoğunda dış retinal (iç ve dış pleksiform) veya subretinal katmanda yerleşen eksüda plazma lipoproteinlerinden oluşmuştur. Bu da iç kan retina bariyerinin bozulduğu anlamına gelir. Bu durumda seçici geçirgen olan retina kapillerlerin döşeyici endoteli sadece sıvı değil lipoprotein gibi büyük moleküllerin de geçmesine olanak tanımaktadır[66].

FFA'da fokal kaçığın temel nedeninin mikroanevrizmalar olduğu gösterilmiştir. Tıkanan terminal arterlerin oluşturduğu yumuşak eksüda spotları çevresinde kaçak yapan mikroanevrizma ve dilate kapillerlerin Sirsine oluşturan sert eksüda halkalarına neden olduğu belirtilmiştir.[67] Klinik uygulamada fokal bir ödemin şiddetini belirlemek ve tedavi kriterlerini daha kolay saptayabilmek amacıyla, 1987 yılında 'The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group' tarafından "klinik olarak belirgin maküla ödemi" terimi tanımlanmıştır. Klinik olarak anlamlı maküla ödemi görme kaybı tehdidi taşıyan maküla ödemidir.

Fokal tipteki diyabetik maküla ödeminin, klinik olarak belirgin maküla ödemi olarak kabul edilebilmesi için, aşağıdaki üç kriterden birine uyması gerekmektedir:

- Foveal avasküler bölge merkezinde veya buranın en fazla 500 mikron uzağında retina kalınlaşmasına neden olan ödem.
- Foveal avasküler bölge merkezinde veya buranın en fazla 500 mikron uzağında, bitişindeki retinada kalınlaşmayla birlikte izlenen sert eksüdalar (retina kalınlaşması kaybolduktan sonra devam eden sert eksüdalar hariç).
- Herhangi bir bölümü foveal avasküler bölge merkezine bir disk mesafesi uzaklıkta olan, en az bir disk çapı büyüklükte alan ya da alanlarda retina kalınlaşması.

Görüldüğü gibi üç kriterin tamamında maküla ödeminin en tipik bulgusu olan retina kalınlaşması esas alınmıştır[29][67][68].

### **Diffüz Diyabetik Maküla Ödemi**

Maküla merkezini, yani foveal avaskuler zonu (FAZ) da icine alan, iki ya da daha fazla disk çapı boyutunda retinal kalınlaşma diffüz diyabetik makula ödemi olarak tanımlanır. Diffüz diyabetik makula ödemi, kontrolsüz hiperglisemi, renal yetmezlik ya da yüksek diyastolik kan basıncı gibi sistemik faktörlerle yakından ilişkilidir. Diffüz ödem gelişiminde iç kan-retina bariyerindeki bozukluğun yanı sıra, dış kan retina bariyerindeki bir bozukluğun da katkısı olduğu sanılmaktadır. Diffüz Diyabetik maküla ödemindeki sızıntıların kaynağı, mikroanevrizmalara ilave olarak, retina iç tabakalarına diffüz olarak sızıntı yapan genişlemiş retina kapillerleri ve arteriyoller ile İRMA'lardır[69]. Diffüz makula ödemi fokal ödemden ayıran önemli bir özellik, kan-retina bariyerindeki seçici difüzyon anomalisinin, dolaşımdaki lipoprotein gibi büyük moleküllerin geçişine izin vermemesi nedeniyle, sert eksuda birikintilerinin bu tür ödemde çok nadir ortaya çıkmasıdır[68]. Diffüz ödemin diğer bir özelliği, makulada kistoid değişikliklerin varlığıdır. Bir diğer farklı özellik, anjiografinin erken fazında retina kapiller yatağının görünurlüğünün artmış olmasıdır. Anjiografide tıkalı kapillerlerin ilaveten bu alanlara komşu dilate kapillerler de belirginleşmiş olarak görünürler. Diffüz ödemin kendiliğinden gerileme ihtimali hemen hiç yoktur[69][70].

### **Mikst Tip Maküla Ödemi**

Diyabetik maküla ödemli bir göz hem fokal hem de diffüz ödem özelliklerini bir arada bulundurabilir. Klinikte oldukça sık karşılaşılan bu durum, mikst tip diyabetik maküla ödemi olarak adlandırılır[71].

## 2.7 DİYABETİK MAKÜLA ÖDEMİNDE TANI YÖNTEMLERİ

Diyabetik retinopati ve maküla ödeminde erken tanı, retinopatinin ilerleyişini ve buna bağlı görme kaybını azaltmaktadır. Günümüzde tanı ve takip amacı ile kullanılan yöntemler şunlardır:

- Oftalmoskopi
- Fundus Floresein Anjiyografisi (FFA)
- Optik Koherens Tomografi (OCT)
- Retina Kalınlık Analizörü (RTA)
- Fundus Fotoğraflama

### **Oftalmoskopi**

Maküla ödemi tanısında önemli nokta makülanın stereoskopik olarak değerlendirilmesidir. Direkt oftalmoskopi yüksek büyütme bir görüntü sağlamasına rağmen stereoskopik görüntü elde edilemediğinden en ideal yöntem biomikroskopik indirekt oftalmoskopidir. Biomikroskopik indirekt oftalmoskopi fundus kontakt lensleri ile ( Goldman, Hruby Lensi ) veya 60 D, 78 D, 90 D asferik lenslerle yapılabilir. Bu muayenede maküla ödeminin ilişkin elde edilecek en önemli bulgu retina kalınlaşmasıdır. Retinal ödem geliştikçe gri beyaz bir görünüm alır[72]. KMÖ tanısı tamamıyla oftalmoskopi ile konan bir tanıdır. Retinanın FFA görüntüsünün bu tanıda yeri olmamasına rağmen tanı konulduktan sonra FFA, geniş santral iskeminin mevcudiyetini ekarte etmek amacı ile kullanılır. KMÖ tanısında görme keskinliği de bir kriter değildir. Görme keskinliği tam olsa bile KMÖ tanısı konulabilir[73].

### **Fundus Floresein Anjiyografi**

Floresein anjiyografi vasküler sızıntı alanlarını saptamakta kullanılan kalitatif ve fonksiyonel bir görüntüleme yöntemidir. Normal retinal damarlar floresein

moleküllerinin ekstrasvasküler alana geçisine izin vermezken, floresein kaçaklarının görüldüğü alanlar anormal vasküler permeabilite olduğunu gösterir. Diyabetik maküla ödeminde FFA;

- fokal, diffüz ve diffüz kistoid floresein sızıntısı
- kapiller kayıplar
- kapiller dilatasyonlar
- iskemi gibi patolojiler hakkında bilgi verir[74].

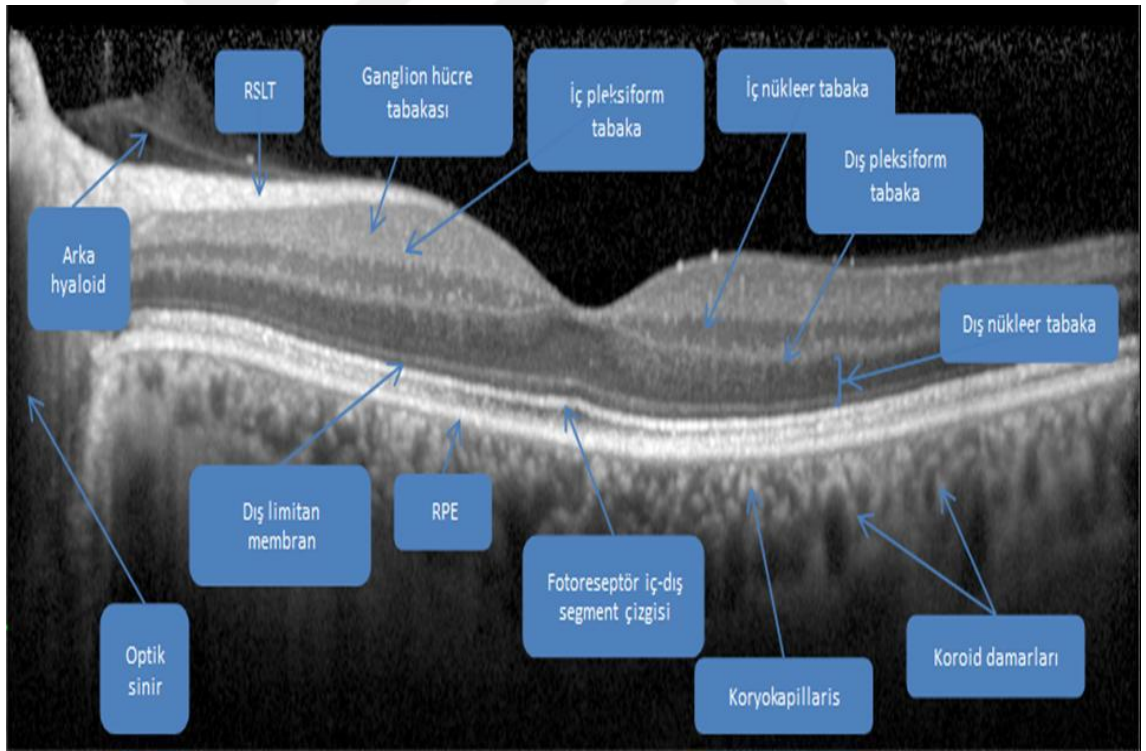
FFA'da saptanan sızıntı tek başına ödem bulgusu değildir. Ancak retinal kalınlaşmaya eşlik ettikleri takdirde anlamlıdır. Bu nedenle FFA tek başına yeterli değildir beraberinde kontakt lens muayenesi eşliğinde değerlendirme yapılmalıdır. Bunun yanı sıra FFA maküla ödemi tiplerinin tanısında tek ve en önemli muayene aracıdır. Özellikle maküler iskemi ve buna bağlı olarak gelişen iskemik ödemi diğer maküla ödemlerinden ayırmaya yardımcı olur[75].

### **Optik Koherens Tomografi (OCT)**

OCT, diyabetik makülopatinin tanımlanması ve tedavisinin planlanması ile takibinde çok yararlı yeni bir görüntüleme yöntemidir. Retina yapılarından yansıyan ışığı yakalayıp ışık mikroskopundaki histolojik kesitler ile karşılaştırılabilen retinanın yatay kesitlerini oluşturur. Klinik çalışmalar ile retina kalınlığı ile görme keskinliği arasında orta derece bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. DMÖ'deki OCT bulguları preretinal (vitreomaküler traksiyonlar ve epiretinal membranlar), intraretinal (kistoid maküla ödemi, kistoid dejenerasyon, sert eksudalar) ve subretinal (seröz maküla dekolmanı, subretinal fibrozis ve sert eksudalar) olarak 3 ayrı bölümde incelenebilir.

DMÖ ile vitreomaküler traksiyon veya epiretinal membranın birlikte oluşu, OCT'de gösterildiği takdirde tedavi yöntemi cerrahidir. Bir başka önemli nokta ise kistoid MÖ ile kistoid dejenerasyon arasındaki farkın görüntülenebilmesidir. Kistoid MÖ uzun sürdüğünde boşluklar arasındaki septalar parçalanmakta ve boşluklar birbiriyle birleşerek kistoid

dejenerasyonu oluşturmaktadır. Böyle olgularda intravitreal steroid ile makülanın yatışması sağlansa bile görme artışı muhtemelen buna eşlik etmeyecektir. OCT, ayrıca sert eksudaların retina katlarındaki yeri ve gerilemesinin takibiaçısından da önemli bilgiler vermektedir. Seröz maküla dekolmanı da kistoid maküla ödemi gibi intravitreal steroid tedavisinin başarısına işaret eden bir bulgudur, tedavi ile kistoid boşluklar kaybolup maküla dekolmanı yatıştığında görme çok artmaktadır. Bazı olgularda görülen subretinal fibrozis ise kötü prognoza işaret etmektedir. Tedavi ile intraretinal sıvı ve kistoid maküla ödemi gerilese bile böyle olgularda genellikle görme artışı olmamaktadır[76].



Şekil 3: SD-OKT ile retina yatay kesit görüntüsü



## **2.8 DİYABETİK MAKÜLA ÖDEMİNDE TEDAVİ**

### **A) LAZER FOTOKOAGÜLASYON TEDAVİSİ**

#### **FOKAL LAZER TEDAVİSİ**

Direkt lazer uygulaması mikroanevrizmalarda fokal olarak yapılırken, kalınlaşma gösteren durumlarda grid şeklinde yapılmaktadır. Mikroanevrizma durumlarında uygulanırken altında orta derece beyazlaşma olacak şiddette atım yapılır. İşlem genelde tek oturumda tamamlanır. Ancak, maküla bölgesinde yapılan lazerler zamanla genişleyip parasantral skotom, görme alanında eşik değerde yükselme, skar, subretinal fibrozis oluşturabilmekte ve sonuçta NVE gelişebilmektedir[77][78][79][80]. DMÖ tedavisinde ilk randomize ve çok merkezli çalışma ETDRS tarafından rapor edilmiştir. Lazer maküla içerisinde iki disk genişliğindeki alana uygulanmıştır. Foveaya yakın lezyonlarda görme 5/10 seviyesinin altındaysa ve retinal ödem stabil kalmaya devam ediyorsa fovea merkezinden 300 mikron kadar mesafeye yaklaşılabileceği ifade edilmiştir[81].

#### **GRİD LAZER TEDAVİSİ**

DMÖ'nde bir başka teknik düşük şiddette ve geniş boşluklu atımlar yapılmasıdır. Bu teknikte bazı atımlar sağlam retinaya da yapılmaktadır. Maküla üzerine atılan hafif atımlar teorik olarak retinaya daha az termal hasar vermekte Bruch membranını daha az bozmaktadır. Yaygın uygulanması oksijenasyonu düzeltmekte ve daha sağlıklı RPE gelişimine neden olmaktadır. Böylece tüm makülada fizyolojik düzelme sağlayacağına inanılmaktadır. DRCR.net yayınladığı bir çalışmada, bir grup hastaya modifiye ETDRS lazer uygulaması diğer gruba ise HMG tekniğini uygulamıştır. HMG tekniğinin 12 ay sonunda retinal kalınlığı azaltmada modifiye ETDRS lazer tekniğine göre daha az etkili olduğunu belirtmişler, buna karşılık görme keskinliğinde her iki grupta benzer sonuçların alındığını ifade etmişlerdir[82].

## **B)MEDİKAL TEDAVİ**

### **ANTIOKSİDANLAR**

Hiperglisemi ile mikrovasküler hasara sebep olan serbest oksijen radikalleri oluşur. Yapılan çalışmalarda antioksidanların bu radikallerin oluşumunu engellediği gösterilmiştir.Bursell ve ark. yaptıkları randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, 10 yıldan az süreli tip 1 diabeti olan hastalarda dört ay yüksek doz E vitamini kullanımı ile retinal kanakımı ve renal fonksiyonlarda anlamlı düzelme olduğunu belirtmiştir[83].

### **ALDOZ REDÜKTAZ İNHİBİTÖRLERİ**

Hiperglisemi ile aldoz redüktaz enzim aktivitesi ve hücre içi sorbitol konsantrasyonu artar ve sorbitolün osmotik etkisi ile hücre hasarı oluşur. Sorbinil, aldoz redüktaz enzim inhibitörüdür. ‘Sorbinil Retinopathy Trial’ çalışma grubu ile insülin bağımlı diabeti olan 497 hastada yapılan çalışmada oral sorbinil ve plasebo kullanan kontrol grubu hastalar karşılaştırılmıştır. Sonuçta sorbinil kullanan olgularda mikroanevrizma gelişiminin anlamlı olarak daha yavaş ilerlediği tespit edilmiştir. Ancak ilk 3 ayda olguların %7’inde sorbinile bağlı hipersensitivite reaksiyonu gelişmiştir[84].

### **İLERİ GLİKOLİZASYON SON ÜRÜN İNHİBİTÖRLERİ**

Hiperglisemi ile glikoz, proteinlerin yan zincirlerine bağlanarak fonksiyonu az veya olmayan ürünlerin oluşmasına sebep olur, bunlar ileri glikolizasyon son ürünleridir. Aminoguanidin bu ürünlerin oluşmasını engellemektedir. Deneysel çalışmalarda perisit kaybı ve mikroanevrizma oluşumunu engel olduğu gösterilmiştir[85].

## PROTEİN KİNAZ C İNHİBİTÖRLERİ

PKC İnhibitörleri retinopati patogeneğinde kilit rol oynarlar. PK-C, retina damar duvarına etkilidir. Düz kas kontraktilesini değiştirir, sitokinlere etki eder ve bazal membran protein sentezini arttırır. Böylece endotel geçirgenliği artar ve anjiyogenezis uyarılır. Parsiyel seii kinaz blokörü olan PK-C 412 (N-benzoylstaurosporine; Novartis-Pharma) ve seii Protein Kinaz-C inhibitörü olan Ruboxistaurin (Lilly) in diyabetik retinopati üzerine olan etkileri araştırılmaktadır. Ruboxistaurin, PK-C s1-s2'nin seii blokörüdür. Daha önce lazer tedavisi olmamış, hafif-orta düzeyde nonproliferatif diyabetik retinopatisi olan hastalar alınarak en az 2.5 yıl izlenmiştir. Maküla ödeminde gerileme olup olmadığı araştırılmıştır. Sadece, iyi glisemik kontrolü olan hastalarda maküla ödemi üzerine olumlu etkisi vardır. İyi glisemik kontrol yapılmayan hastalarda lazer uygulama ihtiyacında azalmaya neden olmamıştır. Halen yeni çalışmalar sürmektedir[86].

## İNTRAVİTREAL STEROİDLER

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

Kortikosteroidler fosfolipaz A2'yi inhibe ederek membran fosfolipidlerinden araşidonik asit oluşumunu bloke ederler. Böylelikle hem prostaglandin hem de lökotrien üretimi inhibe olur. Lokal olarak vazokonstriktif etkileriyle intersellüler ödemi azaltırlar, makrofaj aktivitesini baskılayıp, lenfokin üretimini azaltırlar.

### **Triamsinolon Asetonid**

Triamsinolon asetonid anti-inflamatuar etkileri olan, endotel hücre geçirgenliğini azaltan ve kan-retina bariyerini stabilize eden uzun etkili bir

steroiddir[87]. Yüksek doz KS'nin sistemik yan etkilerinden korunmak için hayvan ve insanlarda göz içi uygulamalar yapılmıştır[88][89]. Fakat suda çözünen kortizonun 24 saat içinde intraoküler dokulardan elimine olduğu görülmüştür. Bunun sonucunda, Machemer ve diğerleri göz içinde aylarca kalabilen kristalin kortizon kullanılmasını önermişlerdir[90]. Ödematöz ve neovasküler hastalıklarda kullanılabilecek seçenek olabileceğini öne süren klinik çalışmalarda kristalin triamcinolone-acetonide; DMÖ'de kalıcı psödofakik kistoid MÖ'de üveitik kistoid MÖ'de santral retinal ven oklüzyonu sonrası gelişen kistoid MÖ'de eksüdatif yaşa bağlı maküla dejeneresansında kullanılmıştır Göz içi Triamsinolon enjeksiyonu sonrası akut ve steril endoftalmi, göz içi basıncı artışı, retina yırtığı ve dekolmanı, katarakt ve vitreus hemorajisi komplikasyonları görülmüştür[91][92][93][94][95][96][97].

### **Uzun Salımlı Göz İçi Steroid**

Steroid enjeksiyonlardan ümit verici sonuçlar alınması sonrası uzun salımlı göz içi steroid veren cihazlar geliştirilmiştir. Bu cihazlar uzun etkili olması ve sabit ilaç seviyesini sağlaması ile göz içi steroid enjeksiyonlara göre daha avantajlıdır. Uzun salımlı göz içi Fluocinolone implant (Retisert TM, Baush & Lomb, Rochester, NY) ilk olarak üveit tedavisi için geliştirilmiştir. Bu implant cerrahi işlem ile yerleştirilmekte ve etkisi 3 yıl kadar sürmektedir. Diyabet, retinal ven tıkanıklığı, katarakt cerrahisi ve üveite bağlı maküla ödemi tedavisinde araştırılmakta olan Deksametazon göz içi implant (Ozurdex®, Allergan, Inc., Irvine, CA) 23-gauge enjektör sistemi ile göze yerleştirilmekte ve bu implant ile 3- 4 ay boyunca arka segmente Deksametazon salınımı sağlanmaktadır. Zaman içinde implant hidrolize uğrayarak karbondioksit ve su bileşenlerine kadar ayrılmaktadır[98].

## ANTİ –VEGF AJANLAR

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) inhibitörleri ve kortikosteroidler gibi intravitreal farmakoterapötik ajanlar medikal tedavide kullanılmaktadır. DMÖ patogeneğinde VEGF'nin rolünün anlaşılması, tedavide anti-VEGF ajanların kullanımının önemini özellikle vurgulamıştır[81]. Anjiyogenezi uyaran ve vasküler geçirgenlik artışında önemli rol oynayan VEGF, diyabetik hastaların aköz ve vitreus örneklerinde kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. VEGF düzeyinin, proliferatif DR şiddeti ile orantılı olarak arttığı ve anti-VEGF tedavi sonrası belirgin ölçüde azaldığı gösterilmiştir[99]. Deneysel çalışmalarda VEGF inhibisyonu ile iris ve retina neovaskülarizasyonlarında gerileme olduğu gösterilmiştir[100]. Tüm bu veriler VEGF antikörlerini DMÖ tedavisinde önemli hedeflerden biri haline getirmiştir VEGF molekül ağırlığı 36-46 kDa olan, homodimerik, heparin bağlayan, glikoprotein yapısında bir molekül olup VEGF A, B, C, D, E, F ve plasental büyüme faktörü (PlGF) olmak üzere çeşitli alt grupları tanımlanmıştır[101]. Esas olarak anjiyogenezi, lenfanjiyogenezi ve vazopermeabiliteyi düzenleyen bu faktörlerin tanımlanan VEGF reseptörlerine bağlanma özellikleri birbirinden farklıdır[102][103]. VEGF-A anjiyogenez ile en güçlü ilişkisi olan ve üzerinde en çok çalışma yapılan faktördür. Anti-VEGF tedavilerin çoğu bu faktör üzerinde yoğunlaşmaktadır[104]. VEGF-A'nın; VEGF 121, VEGF 145, VEGF 148, VEGF 162, VEGF 165, VEGF 165b, VEGF 183, VEGF 189, VEGF 206 olmak üzere 9 izoformu vardır. Bu izoformlar içinde VEGF165b, diğerlerinden farklı olarak endojen inhibitör izoformudur, VEGF reseptörü (VEGFR)-2 üzerinden etkilidir ve neovaskülarizasyon gelişim patogeneğinde en önemlisidir[105]. VEGF-B, VEGFR-1'e bağlanarak hücre dışı matriks yıkımında, hücre adezyonunda ve göçünde rol oynar. Kalp, iskelet kası, pankreasta fazla miktarda bulunur ve endotel hücrelerinin fonksiyonunu düzenler[102][103]. VEGF-C ve VEGF-D, VEGFR-1 ve VEGFR-2'e bağlanarak lenfanjiyogenezi düzenler. VEGF-C yara iyileşmesinde de rol oynar. PlGF, endotel hücrelerinde en çok bulunan VEGF üyesidir. VEGF-

A'nın uyardığı endotel hücrelerinin büyüme ve farklılaşmasını indüklerken, kendi başına zayıf mitojenik etkilidir.[102][103]. PlGF; direkt olarak patolojik anjiyogenez ve vaskülogeneze neden olurken, indirekt olarak VEGF-A'nın etkisini arttırmaktadır[106]. Ayrıca, patolojik durumlarda monosit/makrofaj aktivasyonunu sağlayarak retinada inflamasyonun artışına aracılık eder. DR gibi iskemik retina hastalıklarının patogenezinde de önemli rol oynar[107]. PlGF ve VEGF-A endotel hücreleri için güçlü mitojenik, kemotaktik ve vasküler permeabiliteyi artıran faktörlerdir[105][108]. PlGF ve VEGF-A ile sinerjistik bir anjiyogenik etkiye sahip olup, VEGFR-1 aracılığıyla etki etmektedir[107][108]. Ayrıca VEGF-A, VEGFR-2 aracılığıyla da etki göstermektedir ve hipoksi ile aktive olduğu gösterilen tek VEGF üyesidir[105][108]. Özellikle VEGF-A, DR ve DMÖ'de görülen patolojik anjiyogenez mekanizmasının ve vazopermeabilitenin ana unsuru olarak bilinmektedir[107][108]. DMÖ patogenezinde VEGF'in rolünün anlaşılmasıyla tedavide anti-VEGF ajanların kullanımı yaygınlaşmıştır. DMÖ tedavisinde daha iyi görsel ve anatomik sonuçlar sağladıkları ve diğer tedavilere göre nispeten daha güvenli oldukları için VEGF inhibitörleri olan Aflibercept (Eylea), bevacizumab (Avastin) ve ranibizumab (Lucentis) yaygın olarak kullanılmaktadır.

## **A) CERRAHİ TEDAVİ**

### **PARS PLANA VİTREKTOMİ (PPV)**

- PPV ve arka hiyaloidin soyulması
- PPV, arka hiyaloid ve iç limitan membranın (İLM) soyulması
- PPV ve submaküler sert eksuda rezeksiyonu

Kronik diffüz tip maküla ödemi olan ve grid lazer tedavisine cevap vermeyen gözlerde vitreomaküler bileşkede parlak, gergin ve kalınlaşmış bir arka hiyaloid membran saptanırsa vitrektomi ve arka hiyaloid membranın soyulma

işlemi yapılmalıdır. Arka hiyaloidin soyulması ile ilgili değişik çalışmalarda %45' ten %100' e varan görme artış oranları verilmiştir. İLM soyulması ile ilgili çalışmalarda ise %80' e varan oranlar bildirilmiştir. Özellikle kistoid özellik taşıyan diffüz maküler ödemli olgularda görsel başarı %14 gibi oldukça düşük oranlar bulunmuştur[109].

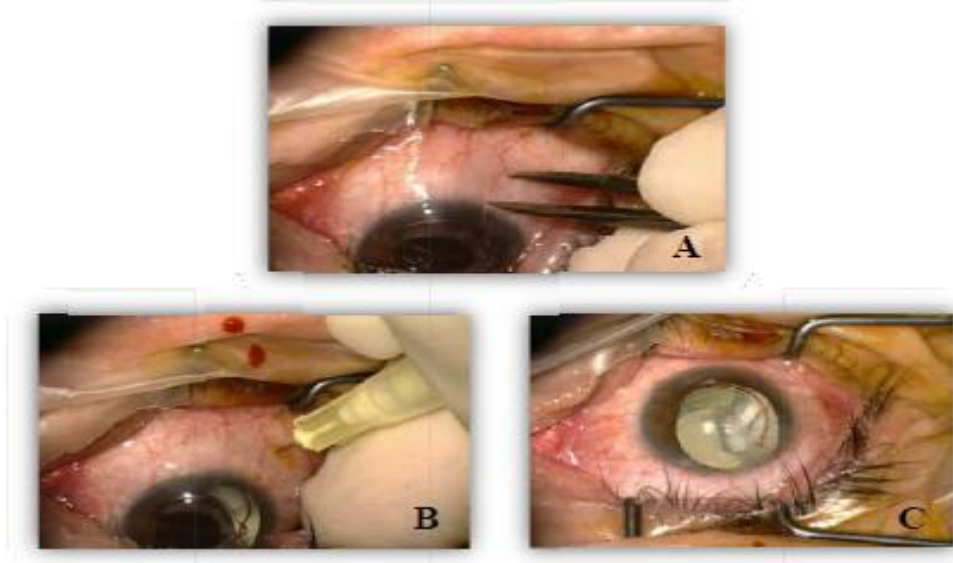


### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLERİ

Bülent Ecevit Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında takip edilen kronik diyabetik maküler ödem nedeniyle daha önce 3 doz anti-VEGF tedavisi almış ancak bu tedavilere rağmen santral maküla kalınlığı 300 mikron üzeri olan NPDR veya erken PDR tanılı 74 hastanın 94 gözü çalışmaya alındı. Çalışma Helsinki Bildirgesi' nin ilkelerine uyularak yapıldı ve Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı. Enjeksiyon öncesinde tüm hastalara müdahalenin yararları, riskleri ve olası komplikasyonları hakkında bilgi verildi ve onamları alındı. Bu çalışmaya; 18 yaş ve üstü hastalar, daha önce birer ay ara ile üç doz anti-VEGF enjeksiyonu yapılmış olan hastalar ile OCT de ölçülen SMK'ı uygulanan anti-VEGF tedaviye rağmen SMK 300 µm üzerinde sebat eden kronik DMÖ olan tip 2 DM hastaları dahil edildi. Yüksek riskli PDR, lazer fotokoagülasyon yapılan hastalar, gebelik, kontrolsüz hipertansiyon, venöz oklüzyon, yaşa bağlı makula dejeneransı, OCT'de epiretinal membran varlığı, üveit, glokom, önceden vitrektomi geçiren hastalar, ciddi kataraktı olan hastalar, 6 ay öncesinden YAG laser kapsülotomi yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalar 4 gruba ayrıldı. 1. grup 3 doz Aflibercept tedavisi sonrası ilave 3 doz Aflibercept (AFL+AFL), 2. grup 3 doz Ranibizumab tedavisi sonrası ilave 3 doz Ranibizumab (RAN+RAN), 3. grup 3 doz Aflibercept tedavisi sonrası intravitreal Deksametazon (AFL+DEX), 4. grup 3 doz Ranibizumab tedavisi sonrası intravitreal Deksametazon (RAN+DEX) enjeksiyonu yapılan gruplardı. Hastaların detaylı oftalmolojik muayeneleri yapıldı. Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK), biyomikroskop ile ön segment muayeneleri, Goldmann aplanasyon tonometresi ile göz içi basınçları (GİB), pupil dilatasyonu sonrası 90 D non-kontakt lens kullanılarak arka segment muayeneleri yapıldı. SMK, OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) ile ölçüldü. Çalışmaya alınan bütün hastalara DMÖ tanısı ilk bulunduğu FFA'ları çekildi ve maküler iskemi ekarte edildi. Enjeksiyon öncesi konjonktiva %5 povidon iyodin ile, cilt ise %10 povidon iyodin ile temizlendi. Steril göz örtüsü



örtüldü ve blefarosta takıldı. Enjeksiyon bölgesi olarak üst temporal bölge seçildi ve enjeksiyon öncesi topikal proparakain uygulandı. Yapılan anti-VEGF ve dexametazon implant limbustan fakik hastalarda 4 mm, psödo-faklarda 3.5 mm geriden kendi enjektör sistemi ile vitreus içine verildi. Enjeksiyon sonrası ışık algılama ve GİB değerlendirildi. Enjeksiyon sonrası tüm hastalara 1 hafta boyunca günde 4 defa topikal moxifloxacin %0.5 profilaksisi verildi ve postoperatif 1.hafta enfeksiyon açısından kontrole çağrıldı. Tüm hastalar enjeksiyon sonrası 1.hafta, 1.ay, 2.ay, 3.ay, 4.ay, 5.ay ve 6.ay kontrollere çağrıldı. Her kontrolde tam oftalmolojik muayeneleri yapıldı. EDGK, SMK ve GİB değerleri kaydedildi. Aylık düzenli takibe gelmeyen hastalar çalışmadan çıkarıldı.



**Şekil-4.** Göz içi enjeksiyon tekniği,

(A) enjeksiyon yapılacak yerini işaretlenmesi,

(B) enjeksiyonun yapılması,

(C) enjeksiyon sonrasında görünüm



Şekil-5. Deksametazonun göz içi enjeksiyonunun yapıışı

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 19.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik yapıdaki değişkenler bakımından gruplar arasındaki farklılıklar Ki-kare testi ile incelendi. Sayısal değişkenler bakımından dört grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı. Bağımlı iki grup arasında ölçüm değerlerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon işaretli sıra(lar) testi kullanıldı.  $p < 0.05$  değeri anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR:

##### Enjeksiyon öncesi analiz

Yetmiş dört hastanın 94 gözü çalışmaya dahil edildi. 1.gruptaki (Aflibercept+Aflibercept) 25 hastanın (16 Kadın, 9 Erkek) yaş ortalaması  $62,68 \pm 6,9$ , aynı grupta 20 hasta NPDR ve 5 hasta erken PDR ve enjeksiyon 13 hastanın sağ gözüne 12 hastanın sol gözüne yapıldı 15 hasta fakik 10 hasta ise psodofakikti. 2 .gruptaki (Ranibizumab+Ranibizumab) 27 hastanın(17 Kadın, 10 Erkek) yaş ortalaması  $64,74 \pm 7,6$ , aynı grupta 23 hasta NPDR ve 4 hasta erken PDR ve enjeksiyon 12 hastanın sağ gözüne 15 hastanın sol gözüne yapıldı. 17 hasta fakik 10 hasta psodofakikti. 3.gruptaki (Aflibercept+Deksametazon) 22 hastanın (18 Kadın, 4 Erkek) yaş ortalaması  $64,27 \pm 8,0$ , aynı grupta 17 hasta NPDR ve 5 hasta erken PDR ve enjeksiyon 13 hastanın sağ gözüne 9 hastanın sol gözüne yapıldı 11 hasta fakik 11 hasta ise psodofakikti. 4.gruptaki (Ranibizumab+Deksametazon) 21 hastanın (8 Kadın, 13 Erkek) yaş ortalaması  $66,9 \pm 5,6$ , aynı grupta 15 hasta NPDR ve 6 hasta erken PDR ve enjeksiyon 12 hastanın sağ gözüne 9 hastanın sol gözüne yapıldı 10 hasta fakik 11 hasta ise psodofakikti. Değerlendirmeye alınan hastaların demografik verileri Tablo özetlenmiştir. 4 grup arasında yaş ve proliferasyon lateralite ve lens durumu (fakik, psodofakik) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı.( $p > 0,05$ ) Ancak cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark mevcuttu.( $p < 0,05$ )

	<b>AFL+AFL</b>	<b>RAN+RAN</b>	<b>AFL+DEX</b>	<b>RAN+DEX</b>	<b>P değeri</b>
Yaş	62,68 $\pm$ 6,9	64,74 $\pm$ 7,6	64,27 $\pm$ 8,0	66,9 $\pm$ 5,6	0,466
Cinsiyet E/K	16/9	17/10	18/4	8/13	<b>0,032</b>
Proliferasyon (NPDR/PDR)	20/5	23/4	17/5	15/6	0,705
Lateralite R/L	13/12	12/15	13/9	12/9	0,736
Lens Durumu Fakik/Psodofakik	15/10	17/10	11/11	10/11	0,226

**Tablo-2.** Verilerin demografik özellikleri

Yaş açısından dört grup karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü.( $p>0,05$ )

Cinsiyet açısından dört grup karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü.( $p<0,05$ ) RAN+DEX grubunda diğer gruplara göre kadın cinsiyet daha fazlaydı.

Proliferasyon açısından dört grup karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü( $p>0,05$ )

Lateralite açısından dört grup karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü( $p>0,05$ )

Lens durumu( Fakik/Psodofakik ) açısından dört grup karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü( $p>0,05$ )

3 doz anti-VEGF sonrası her gruptaki Görme Keskinliği LogMar değerleri, Santral Maküla kalınlığı ve GİB incelendiğinde değerlerinin 4 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi.( $p > 0,05$ )

	<b>AFL+AFL</b>	<b>RAN+RAN</b>	<b>AFL+DEX</b>	<b>RAN+DEX</b>	<b>Pdeğeri</b>
Görme Keskinliği LogMAR	0,59±0,26	0,64±0,32	0,8±0,4	0,85±0,43	0,260
Santral Maküla Kalınlığı (µm)	403,6±70,4	411,5±84	413,6±88,1	418,1±88	0,964
Göz İçi Basınç (mmHg)	15,3±2,7	15,4±2,9	14,7±2,9	16,2±3,2	0,392

**Tablo- 3.** 3 doz anti-VEGF sonrası (3.AY) tedavi gruplarının değerlendirme parametreleri açısından karşılaştırılması

### Grup içi analiz

Her 4 grupta grup içi analizle 3 doz anti-VEGF sonrası (3.ay) ve 6 doz anti-VEGF veya deksametazon implantın 3.ay (6.ay) değerleri incelendiğinde 4 grupta da 3.ay ortalama görme keskinliği ile 6.ay görme keskinliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.(p>0,05)

	<b>AFL+AFL</b>	<b>RAN+RAN</b>	<b>AFL+DEX</b>	<b>RAN+DEX</b>
3 anti-VEGF sonrası Görme Keskinliği LogMAR (3.ay)	0,59±0,26	0,64±0,32	0,8±0,4	0,85±0,43
6 Anti-VEGF veya DEX 3.ay Görme Keskinliği LogMAR (6.ay)	0,49±0,22	0,57±0,38	0,62±0,38	0,80±0,43
P 3.ay*6.ay	0,132	0,284	0,064	0,704

**Tablo- 4** anti-VEGF sonrası (3.ay) ve 6 anti-VEGF sonrası veya DEX 3.ay (6.ay) grup içi görme keskinliğini değerlerinin karşılaştırılması

Her 4 grupta grup içi analizle 3 doz anti-VEGF sonrası (3.ay) ve 6 doz anti-VEGF veya deksametazon implantın 3.ay (6.ay) santral maküla kalınlığı değerleri incelendiğinde 4 grupta da 3.ay santral maküla kalınlığı ile enjeksiyon sonrası 6. Ay santral maküla kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.(p<0,05)

	<b>AFL+AFL</b>	<b>RAN+RAN</b>	<b>AFL+DEX</b>	<b>RAN+DEX</b>
3 anti-VEGF sonrası Santral Maküla Kalınlığı ( $\mu\text{m}$ ) (3.ay)	403,6 $\pm$ 70,4	411,5 $\pm$ 84	413,6 $\pm$ 88,1	418,1 $\pm$ 88
6 Anti-VEGF veya DEX 3.ay Santral Maküla Kalınlığı ( $\mu\text{m}$ ) (6.ay)	291,6 $\pm$ 54,4	293,1 $\pm$ 79,5	320 $\pm$ 103,8	332,5 $\pm$ 96,8
P 3.ay*6.ay	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,001</b>	<b>0,000</b>

**Tablo-5.** 3 anti-VEGF sonrası (3.ay) ve 6 anti-VEGF sonrası veya DEX 3.ay (6.ay) grup için ortalama santral maküla kalınlığı değerlerinin karşılaştırılması

Her 4 grupta grup için analizle 3 doz anti-VEGF sonrası (3.ay) ve 6 doz anti-VEGF veya deksametazon implantın 3.ay (6.ay) göz içi basınç değerleri incelendiğinde AFL+AFL ve RAN+RAN grubunda anlamlı istatistiksel fark izlenmemesine karşın ( $p>0,05$ ), AFL+DEX ve RAN+DEX grubunda anlamlı istatistiksel fark izlendi. ( $p<0,05$ )

	<b>AFL+AFL</b>	<b>RAN+RAN</b>	<b>AFL+DEX</b>	<b>RAN+DEX</b>
3 anti-VEGF sonrası Göz İçi Basınç (mmHg) (3.ay)	15,3±2,7	15,4±2,9	14,7±2,9	16,2±3,2
6 Anti-VEGF veya DEX 3.ay Göz İçi Basınç (mmHg) (6.ay)	15,9±3,5	15,59±4	15,9±3	18,1±3,8
P 3.ay*6.ay	0,542	0,834	<b>0,013</b>	<b>0,027</b>

**Tablo-6.** 3 anti-VEGF sonrası (3.ay) ve 6 anti-VEGF sonrası veya DEX 3.ay (6.ay) grup için ortalama Göz içi basıncı değerlerinin karşılaştırılması

3 doz anti-VEGF sonrası (3.ay) ve 6 doz anti-VEGF veya deksametazon implantın 3.ay (6.ay) arasındaki her gruptaki Görme Keskinliği LogMar değerleri, Santral Maküla kalınlığı ve GİB değerlerinin yüzde değişim oranları incelendiğinde değerlerinin 4 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi.(p > 0,05)

	Santral Maküla Kalınlığı (µm)	Göz İçi Basınç (mmHg)	Görme Keskinliği LogMAR
P 3.ay*6.ay	0,618	0,216	0,561

**Tablo -7.** 3 doz anti-VEGF sonrası (3.ay) ve 6 doz anti-VEGF veya deksametazon implantın 3.ay (6.ay) her gruptaki Görme Keskinliği LogMar değerleri, Santral Maküla kalınlığı ve GİB değerlerinin yüzde değişim oranları

### Gruplar arası Analiz

Gruplar arası analiz için her 4 grupta enjeksiyon sonrası 6.ayda elde edilen değerler hesaplandı ve değerlendirme yapıldı.

Ortalama görme keskinliğinde (Logmar) elde edilen değerler dört grup arasında karşılaştırıldığında; 6.ayda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.( $p<0,05$ )

	AFL+AFL	RAN+RAN	AFL+DEX	RAN+DEX	Pdeğeri
Görme Keskinliği LogMAR (6.ay)	0,49±0,22	0,57±0,38	0,62±0,38	0,80±0,43	0,159

**Tablo-8.** Enjeksiyon sonrası 6.ayda gruplar arası görme keskinliğinin değerlendirilmesi

Ortalama santral maküla kalınlığında elde edilen değerler dört grup arasında karşılaştırıldığında; 6.ayda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.( $p<0,05$ )

	AFL+AFL	RAN+RAN	AFL+DEX	RAN+DEX	Pdeğeri
Santral Maküla Kalınlığı ( $\mu$ m) (6.ay)	291,6±54,4	293,1±79,5	320±103,8	332,5±96,8	0,295

**Tablo –9.** Enjeksiyon sonrası 6.ayda gruplar arası santral maküla kalınlığının değerlendirilmesi



Ortalama göz içi basıncından elde edilen değerler dört grup arasında karşılaştırıldığında; 6.ayda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.( $p<0,05$ )

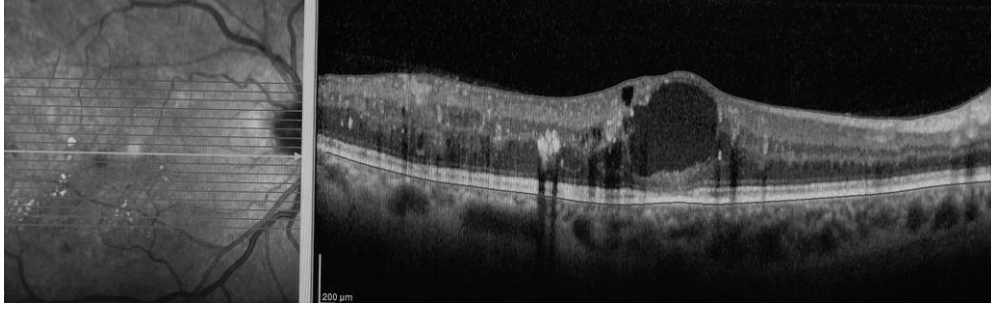
	AFL+AFL	RAN+RAN	AFL+DEX	RAN+DEX	Pdeğeri
Göz İçi Basıncı (mmHg) (6.ay)	5,9±3,5	15,59±4	15,9±3	18,1±3,8	0,109

**Tablo – 10.** Enjeksiyon sonrası 6.ayda gruplar arası santral maküla kalınlığının değerlendirilmesi

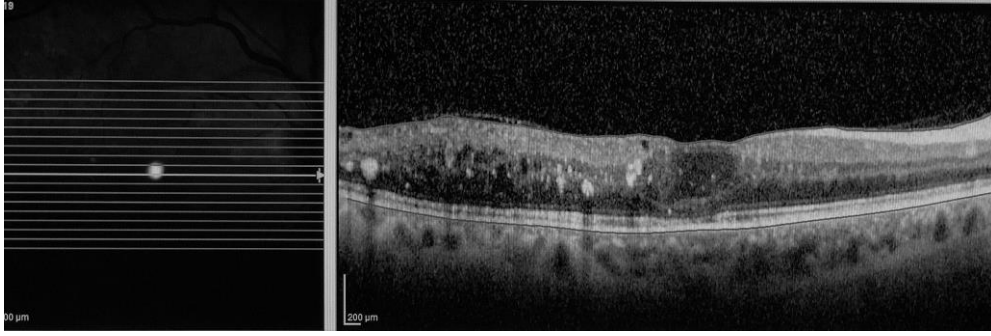
Hastaların santral maküla kalınlıklarının 300 mikronun altına inme yüzdelerinden elde edilen değerler dört grup arasında karşılaştırıldığında; 3.ayda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu.( $p<0,05$ )

	AFL+AFL	RAN+RAN	AFL+DEX	RAN+DEX	Pdeğeri
6.ayda Santral Maküla Kalınlığı 300 µm altına inen hastalar	17 hasta %68	18hasta %66	12 hasta %54	8 hasta %38	<b>0,03</b>

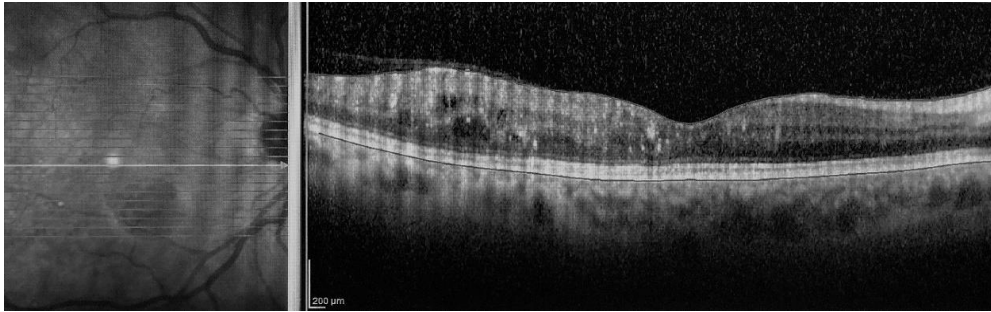
**Tablo –11.** 6.ayda Hastaların santral maküla kalınlıklarının 300 mikronun altına inme yüzdelerinden elde edilen değerler



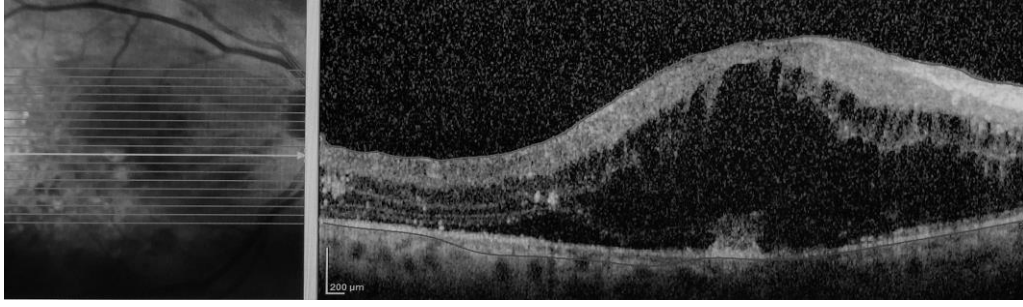
Tedavi öncesi OCT görünümü



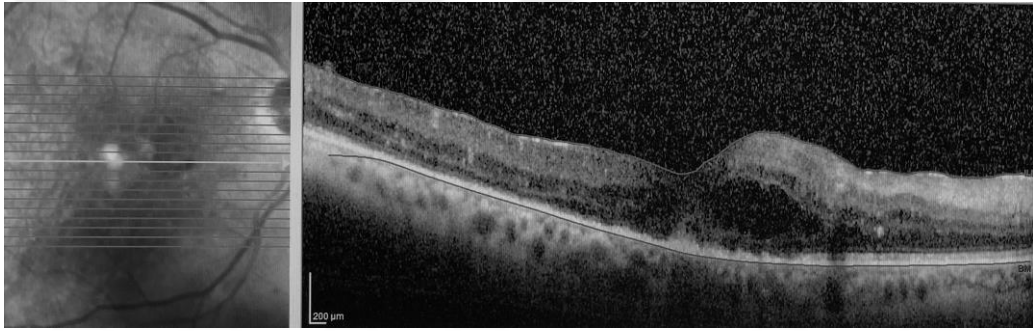
3 Doz Aflibercept sonrası OCT görünümü



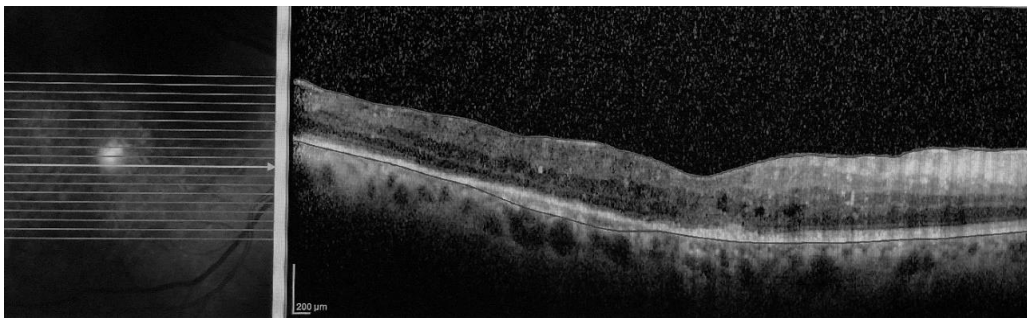
6 Doz Aflibercept sonrası OCT görünümü



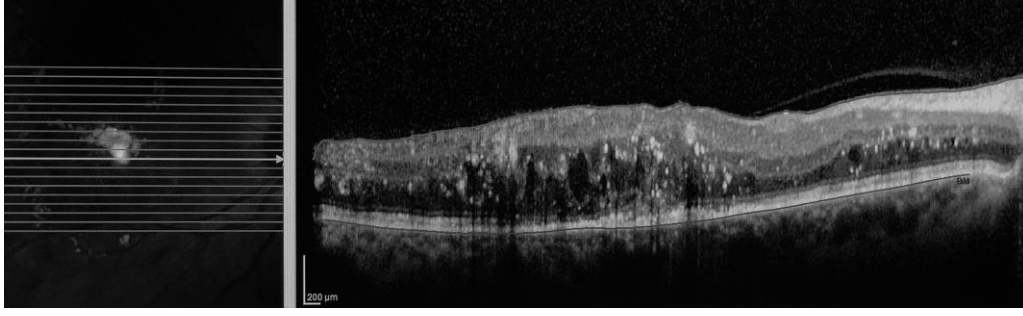
Tedavi Öncesi OCT görünümü



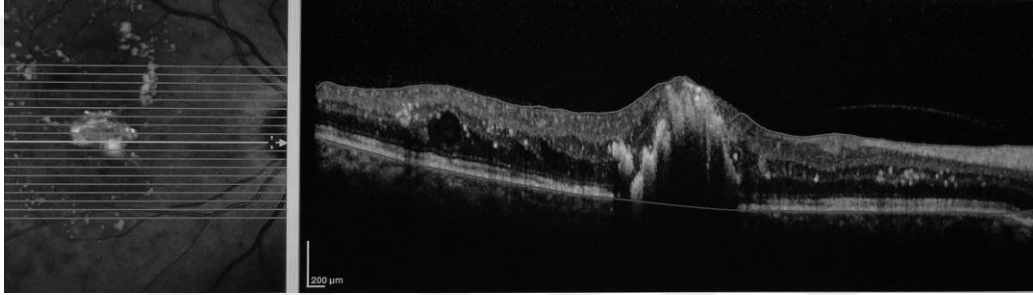
3 Doz Ranibizumab tedavisi sonrası OCT görünümü (3.ay)



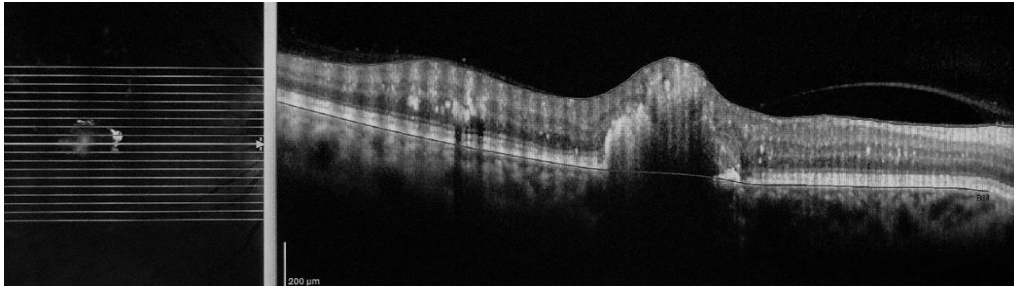
6 Doz Ranibizumab tedavisi sonrası OCT görünümü (6.ay)



Tedavi Öncesi OCT görünümü



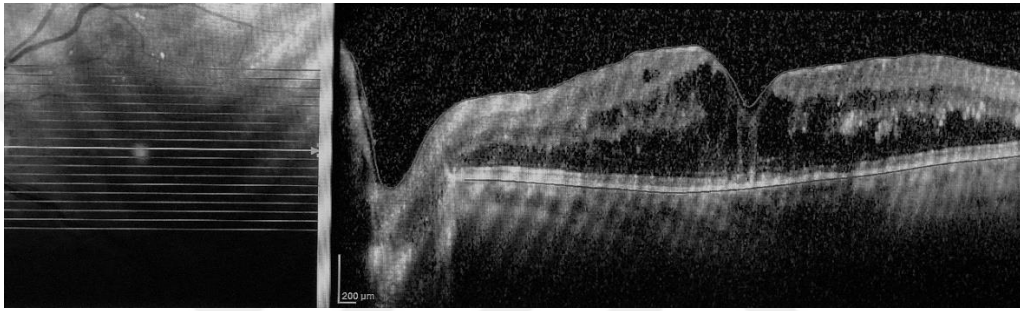
3 doz Aflibercept sonrası OCT görünümü (3.ay)



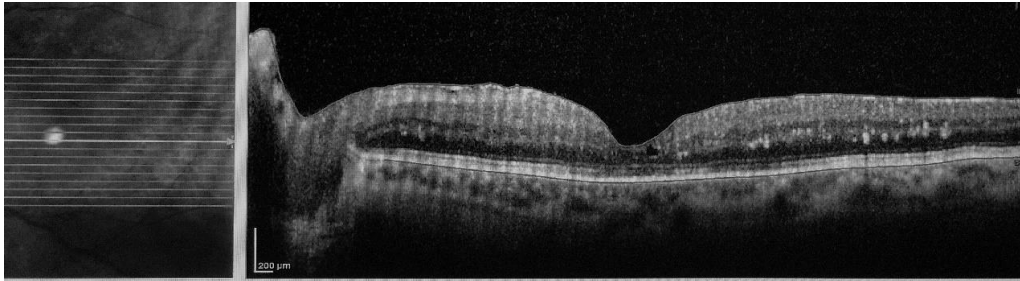
Deksametazon implantın 3. ayında OCT görünümü (6.ay)



Tedavi öncesi OCT görünümü



3 Doz Ranibizumab Tedavisi sonrası OCT görünümü (3.ay)



Deksametazon implantın 3.ayında OCT görünümü (6.ay)

## 5.TARTIŞMA

Diyabetik maküler ödem (DMÖ), diyabetik retinopatinin (DR) yaygın komplikasyonudur ve gelişmiş ülkelerde çalışma evresinde ki insanlarda görme kaybının en önemli nedenidir[110][111]. DMÖ'de, retinanın kalınlaşmaya neden olan sıvı ve protein birikimi, kan-retina bariyerinin bütünlüğünün bozulmasına ve vasküler geçirgenliğin artması sonucu ortaya çıkar[112][113]. VEGF'in diyabetik retinopati ve maküler ödem gelişiminde önemli rol oynadığı bilinmektedir. VEGF vasküler permeabiliteyi artırdığı gibi endotel hücreleri üzerine mitojenik etkisi nedeniyle yeni damar oluşumlarını da uyarabilmektedir[114]. Anjiyogenezi uyarıcı ve vasküler geçirgenlik artışında önemli rol oynayan VEGF, diyabetik hastaların aköz ve vitreus sıvısında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır[115]. Hipoksik koşullarda VEGF ekspresyonunun artış gösterdiği bilinmektedir. VEGF endotel hücrelerinde ICAM-1 ekspresyonunu artırarak lökosit aktivasyonuna ve sitokin salınımına neden olur. Ortama salınan sitokinler inflamatuvar cevabı uyarır ve daha fazla VEGF uyarımına sebep olurlar[116]. Çok sayıda çalışma VEGF'in diyabetik retinopati ve makülopati gelişiminden sorumlu ana anjiyojenik faktör olduğunu ortaya koymaktadır ve VEGF seviyesi ile retinopati aktivitesi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir[117][118]. Deneysel çalışmalarda VEGF inhibisyonu ile iris ve retina neovaskülarizasyonlarında gerileme olduğu gösterilmiştir[100]. Bu verilerin tamamı göz önüne incelendiğinde VEGF antikorlarını DMÖ tedavisinde önemli hedeflerden biri haline getirmiştir. DMÖ patogenezinde VEGF'in rolünün anlaşılmasıyla tedavide anti-VEGF ajanların kullanımı yaygınlaşmıştır. DMÖ tedavisinde daha iyi görsel ve anatomik sonuçlar sağladıkları ve diğer tedavilere göre nispeten daha güvenli oldukları için VEGF inhibitörleri olan Aflibercept (Eylea), bevacizumab (Avastin) ve ranibizumab (Lucentis) yaygın olarak kullanılmaktadır; ancak bunlardan sadece Aflibercept ve Ranibizumab FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylanmıştır[119].

Aflibercept, VEGFR-1 ve VEGFR-2'nin ekstraselüler parçası ile insan immünglobülin G1'in Fc parçasının füzyonuyla rekombinant olarak oluşturulmuş, 115 kDa ağırlığında bir füzyon proteinidir. Tamamı insana ait aminoasit dizilerini

içerir ve çözünebilir bir tuzak reseptörü olarak görev yapar. VEGF-A,VEGF-B ve PlGF'yi yüksek afinite ile bağlar[120]. Böylece daha düşük dozlarda daha uzun süreli etki sağlamaktadır[121].

Anti- VEGF ajanlardan Ranibizumab rekombinant DNA teknolojisiyle Escherichia coli tarafından üretilmekte olup, insanlaştırılmış monoklonal antikordur. Ranibizumab VEGF-A'nin tüm izoformlarını bağlayabilmektedir. DMÖ tedavisinde intravitreal RBZ (Lucentis, Genentech, CA, USA) FDA onayı alan ilk ajandır. Ranibizumab 0.5 veya 0.3 mg şeklinde intravitreal enjeksiyon olarak kullanılır. DMÖ için FDA onaylı doz 0.3 mg olsa da, Avrupa'da 0.5 mg kullanılmaktadır. Ülkemizde de 0.5 mg şeklinde kullanılmaktadır[122].

Bizim çalışmamız Diyabetik Maküla Ödem tanılı olan 3 doz anti-VEGF tedavisi (Ranibizumab veya Aflibercept) alan ve santral maküla kalınlığı 300 mikron üzeri olan hastalarda intravitreal anti-VEGF tedavisi ile intravitreal Deksmetazon implantın etkinliğinin karşılaştırılmasını içermektedir.

'Study of Safety and Efficacy of Ranibizumab in Diabetic Macular Edema ' (RESOLVE ) ve 'Study of Ranibizumab for Diabetic Macular Edema ' (RISE ve RIDE) çalışmalarında 0.3 ve 0.5 mg Ranibizumab enjeksiyonu yapılan hastalar kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. İntravitreal Ranibizumab yapılan gruplarda 12 ay sonunda görme keskinliğinde belirgin artış ve santral maküla kalınlığında da belirgin inceleme izlenmiştir[122][123].

'Aflibercept, Bevacizumab or Ranibizumab for diabetic macular oedema: recent clinically relevant findings from DRCR.net Protocol T' çalışmasında 0,3 mg Ranibizumab, 2.0mg Aflibercept ve 1.25mg Bevacizumab karşılaştırılmıştır. Ranibizumab grubu incelendiğinde bu grupta 12.ayda Santral maküla kalınlığında belirgin azalma ve görme keskinliğinde de belirgin artış izlenmiştir[124].

'The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema' çalışmasında 0.5 mg RAN+ sham laser, 0.5mg RAN+aktif laser, sham enjeksiyonu+aktif laser grupları incelendiğinde santral maküla kalınlığında ki azalma ve görme keskinliğinde ki artış açısından ister RAN monoterapisi isterse de laser ile kombine tedavinin tek başına laser tedavisine olan üstün olduğu gösterilmiştir[125].

Bizim çalışmamızda RAN+RAN grubunda 3 doz Ranibizumab sonrası (3.ay) ortalama görme keskinliği  $0,64 \pm 0,32$  logMAR iken 6 doz Ranibizumab tedavisi sonrası(6.ay) ortalama görme keskinliği  $0,57 \pm 0,38$  logMAR olarak belirlendi. Görme keskinliği 6.ay sonunda artmış olmasına rağmen bu artış 3.aya göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

RAN+RAN grubunda 3 doz Ranibizumab sonrası (3.ay) ortalama santral maküla kalınlığı  $411,56 \pm 84,04$  ( $\mu\text{m}$ ) iken 6 doz Ranibuzumab tedavisi sonrası ortalama Santral maküla kalınlığı  $293,15 \pm 79,5$  ( $\mu\text{m}$ ) olarak belirlendi.Ortalama santral maküla kalılığı 6.ay sonunda belirgin azalmakla birlikte bu azalma 3.aya göre istatistiksel olarak da anlamlı olarak belirlendi.

RAN+RAN grubunda 3 doz Ranibizumab sonrası (3.ay) ortalama göz içi basıncı  $15,44 \pm 2,92$  mmHg iken 6 doz Ranibizumab sonrası (6.ay) ortalama göz içi basıncı  $15,59 \pm 4$  mmHg olarak belirlendi. Ortalama göz içi basınç değışikliğı 6. Ay sonunda 3.aya göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Diğer çalışmalara göre bizim çalışmamızda da RAN+RAN grubunda ortalama santral maküla kalınlığı 6.ayda 3.aya göre istatistiksel olarak anlamlı azalmasına karşın görme keskinliğindeki artış diğer çalışmalardan farklı olarak 6.ayda 3.aya göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

‘An exploratory study of the safety, tolerability and bioactivity of a single intravitreal injection of vascular endothelial growth factor Trap-Eye in patients with diabetic macular edema’ çalışmasında intravitreal Afliberceptin etkinliğı ve güvenilirliğı değerlendirilmiştir. Enjeksiyondan 6 hafta sonra santral maküla kalınlığında azalma ve görme keskinliğinde ortalama harf kazanımı olduğunu izlenmiştir[126].

‘Diabetic Macular Edema and VEGF Trap-Eye: Investigation of Clinical Impact (DA VINCI)’ çalışmasında afliberceptin DMÖ’deki etkinliğini ve güvenilirliğini fokal / grid LFK ile karşılaştırmaktır. DA VINCI çalışmasında, intravitreal aflibercept uygulanan hastalarda, maküler LFK uygulanan hastalardan çok daha fazla ETDRS harf kazanımı ve santral maküla kalınlığında daha fazla azalma izlenmiştir[127].



'Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema 100-Week Results From the VISTA and VIVID Studies' çalışmasında hastalar 3 gruba ayrılmış ve 1. gruba 4 haftada bir 2 mg aflibercept, 2. gruba ilk 3 ay ayda bir, daha sonra 8 haftada bir 2 mg aflibercept, 3. gruba maküler LFK uygulanmıştır. İntravitreal aflibercept uygulaması 52. haftada, başlangıçtan itibaren EDGK ve SMK'yı iyileştirmede LFK'ya göre daha üstün bulunmuştur[128].

Bizim çalışmamızda AFL+AFL grubunda 3 doz Aflibercept sonrası(3.ay) ortalama görme keskinliği  $0,59 \pm 0,26$  logMAR iken 6 doz Aflibercept sonrası(6.ay) ortalama görme keskinliği  $0,49 \pm 0,22$  logMAR olarak belirlendi. Ortalama görme keskinliği 6.ay sonunda artmış olmasına rağmen bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

AFL+AFL grubunda 3 doz Aflibercept sonrası (3.ay) ortalama santral maküla kalınlığı  $403,68 \pm 70,4$  ( $\mu\text{m}$ ) iken 6 doz Aflibercept tedavisi sonrası (6.ay) ortalama santral maküla kalınlığı  $291,68 \pm 54,47$  ( $\mu\text{m}$ ) olarak belirlendi. Ortalama santral maküla kalınlığı 6.ay sonunda belirgin azalmakla birlikte bu azalma 3.aya göre istatistiksel olarak da anlamlı olarak belirlendi.

AFL+AFL grubunda 3 doz Aflibercept sonrası (3.ay) ortalama göz içi basıncı  $15,36 \pm 2,7$  mmHg iken 6 doz Aflibercept sonrası (6.ay) ortalama göz içi basıncı  $15,92 \pm 3,5$ mmHg olarak belirlendi. Göz içi basınç değişikliği 6.ay sonunda 3.aya göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Diğer çalışmalara göre bizim çalışmamızda da AFL+AFL grubunda santral maküla kalınlığı 6.ayda 3.aya göre istatistiksel olarak anlamlı azalmasına karşın görme keskinliğindeki artış diğer çalışmalardan farklı olarak 6.ayda 3.aya göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Kortikosteroidler VEGF salınımını ve vasküler permeabilityi azaltırken lizozomal membranları ve kan-retina bariyerini stabilize ederler. Bu sebeple DMÖ tedavisinde kortikosteroid ajanlar kullanılmaktadır[10]. DMÖ'lü hastalarda, triamsinolonun ve bevasizumabın intravitreal enjeksiyonu sonrasında inflamatuvar ve anjiyojenik sitokinlerin hümeör aközdeki miktarlarındaki değişimlerinin incelendiği bir çalışmada, triamsinolon enjekte edilen gözlerde IL6, inducible protein 10, monosit kemoatraktan proteini, platelet kaynaklı büyüme faktörü AA ve

VEGF'in anlamlı olarak azaldığı gözlenirken, bevacizumab enjekte edilen gözlerde yalnızca VEGF'in azaldığı gösterilmiştir[129]. Bu durumda, kortikosteroidlerin DMÖ'de kullanımının inflamatuvar kaskadın sadece bir bölümüne etkili olan anti-VEGF tedavisine göre daha anlamlı olabileceğini belirtilmiştir[130].

DMÖ'de intravitreal kortikosteroidler; anti-VEGF'ler kontreendike ise, tekrarlayan anti-VEGF uygulamalarına kötü uyum söz konusu ise ve anti-VEGF'lere karşı direnç varsa düşünülebilir[131].

'Randomized Controlled Trial of an Intravitreal Dexamethasone Drug Delivery System in Patients With Diabetic Macular Edema' DMÖ'de deksametazonun 350 µg ve 700 µg olmak üzere iki dozunun sham ile karşılaştırıldığı çalışmada tedavi etkinliğinin zirve yaptığı üçüncü ay sonunda yalnızca 700 µg deksametazonun harf kazanımı açısından sham grubundan anlamlı oranda fazla olduğu gösterilmiştir[132].

'Dexamethasone Intravitreal Implant in Combination with Laser Photocoagulation for the Treatment of Diffuse Diabetic Macular Edema (PLACID)' çalışmasında hastalar 0,7 mg Deksametazon ve 1 ay sonra laser tedavisi veya laser monoterapisi veya sham gruplarına randomize edilmiştir. Birinci yılda gruplar arasında harf kazanımı açısından fark izlenmezken göz içi basınç artışı Ozurdex ve laser uygulanan grupta diğer gruplara kıyasla daha fazla izlenmiştir. Ancak göz içi basınç artışı nedeniyle hiçbir hastada cerrahiye gerek duyulmamıştır[133].

Three-Year, Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Diabetic Macular Edema (MEAD) çalışmasında 0,7 mg deksametazon, 0,35 mg deksametazon ve sham gruplarına randomize edilmiştir. Santral maküla kalınlığında azalma ve harf kazanımı intravitreal deksametazon alan grupta daha fazla belirlenmiştir. Ayrıca deksametazon alan gruptaki hastaların yaklaşık üçte birinde göz içi basıncında tedavi gerektirecek yükselme olmuştur[134].

Totan ve ark yaptığı çalışmada 6 hafta aralıklarla 3 doz 2.5 mg intravitreal bevacizumab yapılan ve santral maküla kalınlığı 275 mikron üzeri olan hastalara intravitreal deksametazon uygulaması sonrası santral maküla kalınlığında 1. 3. ve

6 aylarda belirgin azalma ve ortalama görme keskinliğinde 1. ve 3. ayda belirgin artış ve ortalama göz içi basıncında 1. hafta 1. ay ve 3. ayda belirgin artış bulunmuştur[135].

Zhioua ve ark yaptığı çalışmada 6 ay ardışık Ranibizumab yapılan buna rağmen santral maküla kalınlığı 300 mikron ve üzeri devam eden 12 hastaya intravitreal deksametazon yapılmış ve deksametazonun santral maküla kalınlığı ve görme keskinliği üzerine etkili olduğunu bulunmuştur[136].

Maturi ve ark yaptığı çalışmada (Protokol U) 3 doz 0.3mg Ranibizumab tedavisi sonrası 0.3 mg Ranibizumab ile devam edilen grupta Deksametazon implanta geçilen grup karşılaştırılmış 24 hafta sonunda deksametazona geçilen grupta ortalama santral maküla kalınlığındaki azalma ve ortalama göz içi basıncındaki artış daha fazla olmasına rağmen ortalama görme keskinlikleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır[137].

Bizim çalışmamızda AFL+DEX grubunda 3 doz Aflibercept sonrası(3.ay) ortalama görme keskinliği  $0,80 \pm 0,43$  logMAR iken intravitreal Deksametazon implant tedavisi sonrası 3.ay (6.ay) ortalama görme keskinliği  $0,62 \pm 0,38$  logMAR olarak belirlendi. Ortalama görme keskinliği intravitreal deksametazon implantın 3.ayında sonunda (6.ay) artmış olmasına rağmen bu artış 3 doz Aflibercept sonrası (3.ay) görme keskinliğine göre kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

AFL+DEX grubunda 3 doz Aflibercept sonrası (3.ay) ortalama santral maküla kalınlığı  $413,64 \pm 88,11$  ( $\mu\text{m}$ ) iken intravitreal deksametazon tedavisi sonrası 3.ay ortalama santral maküla kalınlığı  $320,05 \pm 103,81$  ( $\mu\text{m}$ ) olarak belirlendi. Ortalama santral maküla kalınlığı intravitreal deksametazon implantın 3.ayında (6.ay) sonunda azalmış ve bu azalma 3 doz Aflibercept sonrası (3.ay) ortalama santral maküla kalınlığıyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

AFL+DEX grubunda 3 doz Aflibercept sonrası (3.ay) ortalama göz içi basıncı  $14,73 \pm 2,9$  mmHg iken intravitreal deksametazon sonrası 3.ayda (6.ay) ortalama göz içi basıncı  $15,91 \pm 3,05$  mmHg olarak belirlendi. Ortalama göz içi basınç değişikliği deksametazon implant sonrası 3.ayda (6.ay) artış göstermekle beraber bu artış 3 doz Aflibercept tedavisi sonrası (3.ay) ortalama göz içi basınç değerleri ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Bizim çalışmamızda RAN+DEX grubunda 3 doz Ranibizumab sonrası (3.ay) ortalama görme keskinliği  $0,85 \pm 0,43$  logMAR iken intravitreal Deksetazon implant tedavisi sonrası 3.ay (6.ay) ortalama görme keskinliği  $0,80 \pm 0,43$  logMAR olarak belirlendi. Görme keskinliği intravitreal deksametazon implantın 3.ayında (6.ay) sonunda artmış olmasına rağmen bu artış 3 doz Ranibizumab sonrası (3.ay) görme keskinliğine göre kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

RAN+DEX grubunda 3 doz Ranibizumab sonrası (3.ay) ortalama Santral maküla kalınlığı  $418,64 \pm 88,08$  ( $\mu\text{m}$ ) iken intravitreal deksametazon tedavisi sonrası 3.ay (6.ay) ortalama santral maküla kalınlığı  $332,5 \pm 96,86$  ( $\mu\text{m}$ ) olarak belirlendi. Ortalama santral maküla kalınlığı intravitreal deksametazon implantın 3.ayında (6.ay) sazalması ve bu azalma 3 doz Ranibizumab sonrası (3.ay) santral maküla kalınlığıyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

RAN+DEX grubunda 3 doz Ranibizumab sonrası (3.ay) ortalama göz içi basıncı  $16,29 \pm 3,2$  mmHg iken intravitreal deksametazon sonrası 3.ayda (6.ay) ortalama göz içi basıncı  $18,10 \pm 3,2$  mmHg olarak belirlendi. Ortalama göz içi basınç değişikliği deksametazon implant sonrası 3.ayda (6.ay) artış göstermekle beraber bu artış 3 doz Ranibizumab tedavisi sonrası (3.ay) ortalama göz içi basınç değerleri ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

R. Lazic et al yaptığı tedaviye dirençli DMÖ'lü ve vitrektomize gözlerde 0.7mg DEX implantının etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirildiği çalışmada 55 hasta dahil edilmiştir. Sekizinci hafta sonunda ortalama SMK  $-156\mu\text{m}$  azalır iken, 26 hafta sonunda SMK'da azalma  $-36\mu\text{m}$  olarak bulunmuştur. En iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde 8. hafta sonunda 6 harf kazanımı olmuşken, 26. Haftanın sonunda 3 harf kazanımı olmuştur[131].

Anti-VEGF ajanların kullanımına rağmen refrakter DMÖ'lü hastalara uygulanan DEX implantların meta analizinin değerlendirildiği Khan ve ark. yayınlarında toplam 15 çalışmadaki 3859 hastanın verileri değerlendirilmiştir. Sonuç olarak DEX implant ile görmede iyileşmenin sağlandığı ve anti-VEGF ajanlara düşük yanıtı DMÖ'lü hastalarda tedavi alternatifini olabileceği bildirilmiştir[138].

Yapılan başka bir çalışmada göz içi DEX enjeksiyonu sonrası olgularda santral maküla kalınlığında 1. ve 3. aylarda, tedavi öncesine göre belirgin azalma olduğu 4. aydan itibaren bu düşüşün belirgin olmadığı bildirilmiştir[139] [140].

Bu çalışmalara göre dexametazon implantın etkisinin 3. aydan itibaren azaldığı ve gerekirse 3. aydan sonra ilave olarak anti-VEGF tedavilerin eklenebileceğini düşünebiliriz.

Çalışmamızda 3 doz anti-VEGF tedavisi sonrası intravitreal deksametazon yapılan grupların 3. ayında ortalama santral maküla kalınlığındaki azalma ve ortalama göz içi basıncındaki artışın istatistiksel anlamlı olması diğer çalışmalarla benzerlik göstermesine rağmen diğer çalışmaların aksine ortalama görme keskinliğinde artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

4 grup incelendiğinde 6. ayda nihai ortalama santral maküla kalınlıkları AFL+AFL grubunda  $291,68 \pm 54,47$  ( $\mu\text{m}$ ), RAN+RAN grubunda  $293,15 \pm 79,5$  ( $\mu\text{m}$ ), AFL+DEX grubunda  $320,05 \pm 103,81$  ( $\mu\text{m}$ ), RAN+DEX grubunda  $332,5 \pm 96,86$  ( $\mu\text{m}$ ) olarak belirlendi. Anti-VEGF ' e devam edilen gruplarda ortalama santral maküla kalınlığının daha düşük olarak belirlenmesine rağmen anti-VEGF sonrası intravitreal deksametazona geçilen gruplarla kıyaslandığında 4 grup arasında 6. ay ortalama santral maküla kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

6. ayda ortalama görme keskinliklerine bakıldığında AFL+AFL grubunda,  $0,49 \pm 0,22$  logMAR, RAN+RAN grubunda  $0,57 \pm 0,38$  logMAR, AFL+DEX grubunda  $0,62 \pm 0,38$  logMAR, RAN+DEX grubunda  $0,80 \pm 0,43$  logMAR grubunda olarak belirlendi. 4 grup arasında da 6. ay ortalama görme keskinlikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

6. ayda ortalama göz içi basıncı değerleri incelendiğinde AFL+AFL grubunda,  $15,92 \pm 3,5$  mmHg, RAN+RAN grubunda  $15,59 \pm 4$  mmHg, AFL+DEX grubunda  $15,91 \pm 3,05$  mmHg, RAN+DEX grubunda  $18,10 \pm 3,2$  mmHg grubunda olarak belirlendi. 6. ayda ortalama göz içi basınç değerleri 4 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi.

6. ayda santral maküla kalınlığı 300 mikronun altında olan hastalar 4 grupta yüzde olarak karşılaştırıldığında AFL+AFL grubunda % 68, RAN+RAN grubunda

%66.7, AFL+DEX grubunda %54.5 ve RAN+DEX grubunda %38.1 olarak belirlendi. Bu oranlara bakıldığında fark RAN+DEX grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu.



## 6.SONUÇ

Bizim çalışmamızda amacımız 3 doz anti-VEGF tedavisine rağmen maküla kalınlığı 300 mikron üzeri seyreden hastalarda mevcut kullanılan anti-VEGF'e devam edilen gruplarla intravitreal deksametazona geçilen grupları karşılaştırmaktı.

Her 4 grupta da 3 doz anti-VEGF sonrası yapılan tedavilerde 6.ayda ortalama santral maküla kalınlığının azalması 3. aya göre istatistiksel olarak anlamlıydı ancak ortalama görme keskinliği 6. ayın sonunda 3. Aya göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Deksametazona geçilen gruplarda (grup 3 ve 4) 6.ayın sonunda 3.aya kıyasla ortalama göz içi basıncının artışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

4 grup arasında 6.ay sonunda ortalama görme keskinliği ve ortalama santral maküla kalınlıkları ve ortalama göz içi basınçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

.Bu çalışmadan elde edilen sonuçlara göre 6. ayda ortalama görme keskinliği ve santral maküla kalınlıkları arasında istatistiksel fark olmamasından dolayı 3 doz anti-VEGF sonrası tedavi seçiminde mevcut anti-VEGF ile devam etmek veya deksametazon implanta geçmek arasında üstünlük bulunmuyor.

Çalışmamızın sonuçlarına göre 3 doz anti-VEGF yapıldıktan sonra (3.ay) ilaç değişikliğine başvurmak (deksametazon implant tedavisine geçmek) için erken olabilir. Şayet 3.ayda ilaç değişikliği planlanacaksa da hastaya (glokom varlığı, tedaviye uyumu vs) ve maliyete göre karar verilmelidir.

Ortalama göz içi basınçları karşılaştırıldığında deksametazona geçilen gruplarda 6. ayın sonunda 3.aya kıyasla ortalama göz içi basıncının artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunması da deksametazona geçilmesinin dezavantajı olarak düşünüldü. Göz içi basınç artışının nedeni olarakta steroidlerin yan etkisi ve reseptör duyarlılığındaki artışa bağlı olduğu düşünüldü.

Deksametazon implantın daha az enjeksiyon gerektiriyor olması ve maliyetinin 3 doz anti-VEGF'e göre düşük olmasında deksametazonun anti-VEGF'e göre avantajı olmaktadır.

Bu çalışmanın retrospektif olması, gruplarda az sayıda hasta bulunması ve ortalama takip suresinin 6 ay olması gibi dezavantajları bulunmakla birlikte ülkemizde bu konuda yapılmış benzer bir çalışma mevcut değildir.

Çalışmamız prospektif, uzun dönem takipli ve geniş hasta gruplu ileri araştırmalarla desteklenmelidir. Daha iyi terapötik sonuçlar için, daha az yan etkili ve daha uzun etkili yeni moleküllere ihtiyaç vardır.





## 7.KAYNAKÇA

- [1] R. S. Rasooly, B. Akolkar, L. M. Spain, M. H. Guill, C. T. Del Vecchio, and L. E. Carroll, "The national institute of diabetes and digestive and kidney diseases central repositories: A valuable resource for nephrology research," *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 10, no. 4, pp. 710–715, 2015.
- [2] N. Koçak, "No Title," *Güncel Retin.*, vol. 2, no. 2, p. 89, 2018.
- [3] D. S. W. Ting, G. C. M. Cheung, and T. Y. Wong, "Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges: a review," *Clin. Exp. Ophthalmol.*, vol. 44, no. 4, pp. 260–277, 2016.
- [4] J. W. Y. Yau *et al.*, "Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy," *Diabetes Care*, vol. 35, no. 3, pp. 556–564, 2012.
- [5] A. Taş, M. Z. Bayraktar, Ü. Erdem, G. Sobaci, and M. Uçar, "Diyabetik hastalarda retinopati sikliği ve risk faktörleri," *Gulhane Med. J.*, vol. 47, no. 3, pp. 164–174, 2005.
- [6] I. M. Stratton *et al.*, "UKPDS 50 : Risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis," pp. 156–163, 2001.
- [7] A. Das, P. G. McGuire, and S. Rangasamy, "Diabetic Macular Edema: Pathophysiology and Novel Therapeutic Targets," *Ophthalmology*, vol. 122, no. 7, pp. 1375–1394, 2015.
- [8] "The New England Journal of Medicine Downloaded from nejm.org on June 12, 2018. For personal use only. No other uses without permission. Copyright © 1993 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.," 1993.
- [9] a S. Review, "CLINICIAN ' S CORNER Management of Diabetic Retinopathy," vol. 298, no. 8, pp. 902–916, 2014.
- [10] C. D. Regillo *et al.*, "Use of Corticosteroids in the Treatment of Patients With Diabetic Macular Edema Who Have a Suboptimal Response to Anti-VEGF: Recommendations of an Expert Panel," *Ophthalmic Surgery, Lasers Imaging Retin.*, vol. 48, no. 4, pp. 291–301, 2017.

- [11]H. Tamura *et al.*, “Intravitreal injection of corticosteroid attenuates leukostasis and vascular leakage in experimental diabetic retina,” *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 46, no. 4, pp. 1440–1444, 2005.
- [12]S. İnan, “Retina Anatomisi,” *Kocatepe Tıp Derg.*, vol. 15, no. 3, pp. 355–359, 2014.
- [13]W. M. Tripathi RC, “No Title,” in *Basic and clinical science course. American Academy of Ophthalmology Section 2. San Francisco, CA: The foundation of the American academy of ophthalmology*, 1999, pp. 47–92.
- [14]T. S. et al Zorab RA, Straus H, Dondrea CL, Arturo C, DuCharme N, “Fundamentals and Principles of Ophthalmology. Basic and Clinical Science Course. American Academy of Ophthalmology,” in *Fundamentals and Principles of Ophthalmology. Basic and Clinical Science Course. American Academy of Ophthalmology*, 2010, p. 2.
- [15]L. . Levin, “Optic nerve. In: Kaufman, P.L., Alm, A. (eds.) Adler’s Physiology of the Eye, 10th edn,” in *Optic nerve. In: Kaufman, P.L., Alm, A. (eds.) Adler’s Physiology of the Eye, 10th edn*, 2003, pp. 603–638.
- [16]B. E. . Sharma, R.K., Ehinger, “Development and structure of the retina. In: Kaufman, P.L., Alm, A. (eds.) Adler’s Physiology of the Eye, 10th edn,” in *Development and structure of the retina. In: Kaufman, P.L., Alm, A. (eds.) Adler’s Physiology of the Eye, 10th edn*, 2003, pp. 319–347.
- [17]J. Zhu, M., Madigan, M.C., Van Driel, D., Maslim and P. . Billson, F., Provis, J.M., Penfold, “The human hyaloid system: cell death and vascular regression. *Exp. Eye Res.*70,” in *The human hyaloid system: cell death and vascular regression. Exp. Eye Res. 70*, 2000, pp. 767–776.
- [18]E. . Newman, “Müller cells and the retinal pigment epithelium. In: Albert, D.A., Jakobiec, F.A. (eds.) Principles and Practice of Ophthalmology, 2nd edn,” in *Müller cells and the retinal pigment epithelium. In: Albert, D.A., Jakobiec, F.A. (eds.) Principles and Practice of Ophthalmology, 2nd edn*, 2000, pp. 1763–1785.
- [19]P. Boulton, M., Dayhaw-Barker, *The role of the retinal epithelium: topographical variation and ageing changes. Eye 15*,. 2001.

- [20] M. Panda-Jonas, S., Jonas, J.B., Jakobczk-Zmija, "Retinal pigment epithelial cell count, distribution and correlations in normal human eyes. *Am. J. Ophthalmol.* 121," in *Retinal pigment epithelial cell count, distribution and correlations in normal human eyes. Am. J. Ophthalmol.* 121, 1996, pp. 181–189.
- [21] M. La Cour, *The retinal pigment epithelium. In: Kaufman, P.L., Alm, A. (eds.) Adler's Physiology of the Eye, 10th edn.* 2003.
- [22] J. J. Kanski, J.J., Milewski, S.A.: Introduction. In: Kanski and S. A. Milewski, "Diseases of the Macula," in *Diseases of the Macula*, 2002, pp. 1–18.
- [23] Marmor MF, "The retinal pigment epithelium. In: Yanoff M, Duker JS (Editors). *Ophthalmology. Mosby,*" 2009, pp. 515–7.
- [24] W. Kincaid, M.C., Green, "Anatomy of the vitreous, retina and choroid. In: Regillo, C.D., Brown, G.C., Flynn, H.W. (eds.) *Vitreoretinal Disease,*" 1999, pp. 11–24.
- [25] Bengisu Ü., "Göz Hastalıkları. Palme Yayıncılık, Ankara," in *Göz Hastalıkları. Palme Yayıncılık, Ankara*, 1989, pp. 161–166.
- [26] Z. M. Tasman W, Jaeger EA, Rullo C, Montzka D, "Duane's Clinical Ophthalmology. JB Lippincott Company," in *Duane's Clinical Ophthalmology. JB Lippincott Company*, 1994.
- [27] J. F. Albert DM, "Clinical Practice Principles and Practice of Ophthalmology. W.B. Saunders Company," in *Clinical Practice Principles and Practice of Ophthalmology. W.B. Saunders Company*, 1994.
- [28] D. J. Yanoff M, "Ophthalmology, Second Edition. Mosby, St.Louis, USA," in *Ophthalmology, Second Edition. Mosby, St.Louis, USA*, 2004.
- [29] Flynn HW, "Basic and Clinical Science Course, Section 12, Retina and Vitreous. American Academy of Ophthalmology, San Francisco, USA," in *Basic and Clinical Science Course, Section 12, Retina and Vitreous. American Academy of Ophthalmology, San Francisco, USA*, .
- [30] A. Y. Aydın P, "Göz Hastalıkları. Güneş Kitabevi, Ankara," in *Göz Hastalıkları. Güneş Kitabevi, Ankara*, 2001, pp. 34–35.

- [31] A. Y. Aydın P, "Göz Hastalıkları. Güneş Kitabevi, Ankara," in *Göz Hastalıkları. Güneş Kitabevi, Ankara*, 2001, pp. 15–18.
- [32] D. D. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, "The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years.," *Arch Ophthalmol*, vol. 102, pp. 520–6, 1984.
- [33] D. D. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, "The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years.," *Arch Ophthalmol*, vol. 102, pp. 527–32, 1984.
- [34] V. P. Klein R, Klein BE, Moss SE, DeMets DL, Kaufman I, "Prevalence of diabetes mellitus in southern Wisconsin. Am.," *Am J Epidemiol*, vol. 119, pp. 54–61, 1984.
- [35] D. D. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, "The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema.," *Ophthalmology*, vol. 91(12), pp. 1464–74, 1984.
- [36] S. I. Scanlon PH, Aldington SJ, "Epidemiological issues in diabetic retinopathy.," *Middle East Afr J Ophthalmol*, vol. 20, p. 293–300., 2013.
- [37] D. T. Kini MM, Leibowitz HM, Colton T, Nickerson RJ, Ganley J, "Prevalence of senile cataract, diabetic retinopathy, senile macular degeneration, and open-angle glaucoma in The Framingham Eye Study," *Am J Ophthalmol* ;, vol. 85, pp. 28–34, 1978.
- [38] D. D. Klein R, Klein BK, Moss SE, Davis MD, "The wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: IX. four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years," *Arch Ophthalmol.*, vol. 107, no. 2, pp. 237–43, 1989.
- [39] C. K. Klein R, Klein BE, Moss SE, "The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy.," *Arch Ophthalmol*, vol. 112, no. 9, pp. 1217–28, 1994.

- [40]K. B. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, “The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes,” *Ophthalmology*, vol. 115, no. 11, pp. 1859–68, 2008.
- [41]İdil A., “Diyabetik retinopatide prevalans, insidans, risk faktörleri ve körlüğün önlenmesi konusunda saha çalışması,” 2003.
- [42]H. Skrivarhaug T, Fosmark DS, Stene LC, Bangstad HJ, Sandvik L and et al. KF, “Low cumulative incidence of proliferative retinopathy in childhood- onset type 1 diabetes: a 24-year follow-up study,” *Diabetologia*, vol. 49, no. 10, pp. 2281–90, 2006.
- [43]N. A. Bayrak Y, Yanyalı A, Özman D, Karaağaç H, “Risk factors for clinically significant macular edema in patients with diabetic retinopathy.,” *T Klin Ophthalmol.*, vol. 12, pp. 133–138, 2003.
- [44]“Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insülin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.,” in *Lanset*, 1998, pp. 837–53.
- [45]“Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.,” in *Lanset*, 1998, pp. 854–65.
- [46]W. T. et al. Klein R, Sharrett AR, Klein BE, Moss SE, Folsom AR, “The association of atherosclerosis, vascular risk factors, and retinopathy in adults with diabetes: the atherosclerosis risk in communities study,” *Ophthalmol.* 2002;109:1225-34., vol. 109, pp. 12-25–34, 2002.
- [47]P. R. Sen K, Misra A, Kumar A, “Simvastatin retards progression of retinopathy in diabetic patients with hypercholesterolemia,” *Diabetes Res Clin Pr.*, vol. 56, pp. 1–11, 2002.
- [48]U. 38. U. P. Diabetes and S. Group, “Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes,” *BMJ*, vol. 317, pp. 703–13, 1998.

- [49] W. J. et al. Zheng Y, Lamoureux EL, Lavanya R, Wu R, Ikram MK, “Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in migrant Indians in an urbanized society in Asia: the Singapore Indian eye study,” *Ophthalmol.* 2012;119(10)2119–24., vol. 119, no. 10, pp. 2119–24, 2012.
- [50] Bresnick GH., “Diabetic maculopathy: a critical review highlighting diffuse macular edema. Ophthalmology,” *Ophthalmol.* 1983; 90 1301-17., vol. 90, pp. 1301–17, 1983.
- [51] Bresnick GH., “Diabetic Macular Edema: a review,” *Ophthalmology*, vol. 93, no. 989–997, 1986.
- [52] Miller JW and Damico DJ, “Proliferative Diabetic Retinopathy, Principles and Practice of Ophthalmology,” in *Proliferative Diabetic Retinopathy, Principles and Practice of Ophthalmology*, 1985, pp. 760–782.
- [53] B. B. et Olsen BS, Sjolie AK, Hougaard P, Johannesen J, Marinelli K and Al., “The significance of the prepubertal diabetes duration for the development of retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes,” *ournal diabetes its Complicat.*, vol. 18, no. 160–4.
- [54] T. D. C. and C. T. Research and Group, “Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial,” *Diabetes Care*, vol. 23, no. 8, pp. 1084–91, 2000.
- [55] G. K. Atmaca LS, “Diyabetik retinopatinin tedavisi,” *oftalmoloji*, vol. 2, pp. 29–46, 1993.
- [56] Ö. Ö. Akduman L, “Diabetik Makula Ödeminde Medikal Tedavi,” *ret-vit.*, vol. 10, no. 203–208, 2002.
- [57] Aiello LP, “The potential role of PKC beta in diabetic retinopathy and macular edema,” *Surv Ophthalmol.*, vol. 47, pp. 263–269, 2002.
- [58] R. N. Jakus V, “Advanced glycation end-products and the progress of diabetic vascular complications,” *Physiol Res*, vol. 53, pp. 131–142, 2004.
- [59] R. C. Grunwald JE, DuPont J, “Retinal haemodynamics in patients with early diabetes mellitus,” *Br J Ophthalmol.*, vol. 80, pp. 327–331, 1996.

- [60]E. Treatment and D. Retinopathy, “Grading Diabetic Retinopathy from Stereoscopic Color Fundus Photographs—An Extension of the Modified Airlie House Classification: ETDRS Report Number 10,” *Ophthalmology*, vol. 98, no. 5, pp. 786–806, 1991.
- [61]S. İNAN, “Diabetik Retinopati ve Etiyopatogenezi,” *Kocatepe Tıp Derg.*, vol. 15, no. 2, pp. 207–217, May 2015.
- [62]K. N. Cebeci Z, “Diyabetik Retinopati Tanım ve Klinik Sınıflama,” *J Ophthalmol-Special Top.*, vol. 7, pp. 21–24, 2014.
- [63]B. B. Kanski JJ, “Clinical Ophthalmology: A systematic Approach. Kidlington,” in *Clinical Ophthalmology: A systematic Approach. Kidlington*, 2011, p. 537.
- [64]Connan P. Ai E., “The early treatment of diabetic retinopathy,” *Ophthalm Clin North Am*, vol. 3, pp. 359–372, 1990.
- [65]P. M. et al Bresnick GH, Condit R, Syrjala S, “Abnormalities of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy.,” *Arch Ophthalmol*, vol. 103, pp. 1317–24, 1984.
- [66]P. A. Ferris FL III, “Macular Edema. A complication of diabetic retinopathy,” *Surv. Ophthalmol*, vol. 28, pp. 452–61, 1984.
- [67] et al. Bresnick GH, Engerman R, Davis M.D, “Patterns of ischemia in diabetic retinopathy,” *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*, vol. 81, pp. 694–709, 1976.
- [68]A. L. and B. S. Aiello LM, Covallareno JD, “Diabetic Retinopathy. Retina Vitreous Macula,” in *WB Saunders Co. Toronto*, 1999, pp. 316–44.
- [69]M. Bayraktar MZ, Ergin MM, Or M, Subaşı M, Menteş J, Özkan SS and A. S. G, “Diyabetik Makülopati ve Tedavisi. Diyabetik retinopati. Özkan Ş, Akar S. İstanbul. Dilek Ofset,” 2000, pp. 23–36.
- [70]A. Gandorfer, E. M. Messmer, M. W. Ulbig, and A. Kampik, “Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane,” *Retina*, vol. 20, no. 2. pp. 126–133, 2000.
- [71]L. C. Smith RT, “Quantification of diabetic macular edema,” *Arch Ophthalmol*, vol. 105, pp. 218–222, 1987.

- [72]Menteş J., “Diyabetik makülopati ve tedavisi. Ed: Özkan Ş, Akar S, Diyabetik Retinopati.Türk Oftalmoloji Derneği,” 2000.
- [73]ETDRS Research Group:, “Focal photocoagulation treatment of diyabetic macular edema: Relationship of treatment effect to fluorescein angiography and other retinal characteritiçs at baseline.ETDRS Report Number 19.,” *Arch Ophthalmol.*, vol. 113, pp. 1144–1155, 1995.
- [74]S. W. Kang, C. Y. Park, and D. Il Ham, “The correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema,” *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 137, no. 2, pp. 313–322, 2004.
- [75]O. J. R. Conway MD, “Diabetic maculopathies. Diagnosis and Treatment,” *Ophthalmol. Clin. North Am.*, vol. 6, no. 2, pp. 213–230, 1993.
- [76]S. A. Karaçorlu, “Diabetik Makulopatide Klinik ve Tanı,” *TOD 38. Ulus. Oftalmol. Kongresi*, pp. 263–266, 2004.
- [77]M. Lo, “C linal Science Photocoagulation of diabetic macular oedema – complications and visual outcome,” *Acta Ophthalmol.*, pp. 667–671, 2000.
- [78]D. R. Guyer, D. J. D’Amico, and C. W. Smith, “Subretinal fibrosis after laser photocoagulation for diabetic macular edema.,” *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 113, no. 6, pp. 652–6, 1992.
- [79]D. P. Han, W. F. Mieler, and T. C. Burton, “Submacular fibrosis after photocoagulation for diabetic macular edema,” *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 113, no. 5, pp. 513–521, 1992.
- [80]H. Schatz, D. Madeira, H. R. McDonald, and R. N. Johnson, “Progressive Enlargement of Laser Scars Following Grid Laser Photocoagulation for Diffuse Diabetic Macular Edema,” *Arch. Ophthalmol.*, vol. 109, no. 11, pp. 1549–1551, 1991.
- [81]E. T. D. R. S. R. Group, “Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1.,” *Arch Ophthalmol.*, vol. 103, no. 12, pp. 1796–1806, 1985.



- [82] H. E. E. Arly and T. R. D. Ia, "Comparison of the Modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study and Mild Macular Grid Laser Photocoagulation Strategies for Diabetic Macular Edema," *Arch. Ophthalmol. (Chicago, Ill. 1960)*, vol. 125, no. 4, pp. 469–80, 2007.
- [83] "High-Dose Vitamin E Supplementation Normalizes Retinal Blood Flow and," *Diabetes Care*, vol. 22, no. 8, pp. 1–7, 1999.
- [84] Sorbinil Retinopathy Trial Research Group, "A randomized trial of sorbinil, an aldose reductase inhibitor, in diabetic retinopathy.," *Arch. Ophthalmol. (Chicago, Ill. 1960)*, vol. 108, no. 9, pp. 1234–44, 1990.
- [85] H. P. Hammes, S. Martin, K. Federlin, K. Geisen, and M. Brownlee, "Aminoguanidine treatment inhibits the development of experimental diabetic retinopathy," *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 88, no. 24, pp. 11555–11558, 1991.
- [86] A. LP., "What happened. AAO Subspecialty Day, Anaheim," *Calif. Nov*, pp. 14–15, 2003.
- [87] J. B. Jonas, I. Akkoyun, B. Kampeter, I. Kreissig, and R. F. Degenring, "Branch retinal vein occlusion treated by intravitreal triamcinolone acetonide.," *Eye (Lond)*, vol. 19, no. 1, pp. 65–71, 2005.
- [88] Y. Tano, G. Sugita, G. Abrams, and R. Machemer, "Inhibition of intraocular proliferations with intravitreal corticosteroids," *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 89, no. 1, pp. 131–136, 1980.
- [89] R. Machemer, G. Sugita, and Y. Tano, "Treatment of intraocular proliferations with intravitreal steroids," *Trans Am Ophthalmol Soc*, vol. 77, pp. 171–180, 1979.
- [90] R. H. Schindler, D. Chandler, R. Thresher, and R. Machemer, "The clearance of intravitreal triamcinolone acetonide," *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 93, no. 4, pp. 415–417, 1982.
- [91] at el Jonas JB, Kreissig I, Soefker A, "Intravitreal injection of triamcinolone acetonide for diyabetic macular edema," *Arch Ophthalmol.*, vol. 121, pp. 57–61, 1003.

- [92] at el Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, “Intravitreal triamcinolone for refractory diyabetic macular edema,” vol. 109, pp. 920–927.
- [93] M. D. Conway, C. Canakis, C. Livir-Rallatos, and G. A. Peyman, “Intravitreal triamcinolone acetamide for refractory chronic pseudophakic cystoid macular edema,” *J. Cataract Refract. Surg.*, vol. 29, no. 1, pp. 27–33, 2003.
- [94] at el Antcliff RJ, Spalton DJ, Stanford MR, “Intravitreal triamcinolone for uveitic cystoid macular edema,” *Ophthalmology*, vol. 108, pp. 765–772, 2001.
- [95] A. Gardetto, C. Rainer, C. Ensinger, I. Baldissera, and H. Piza-Katzer, “Sebaceous carcinoma of the eyelid: A rarity worth considering [1],” *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 86, no. 2, pp. 243–244, 2002.
- [96] J. B. Jonas, I. Kreissig, and R. F. Degenring, “Intravitreal triamcinolone acetamide as treatment of macular edema in central retinal vein occlusion,” *Graefe’s Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, vol. 240, no. 9, pp. 782–783, 2002.
- [97] M. S. e. al Zewis, H., Abrams, G.W., Blumenkranz, “Vitrectomy for diyabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloid traction,” *Ophthalmol.*, vol. 99, pp. 753–59, 1992.
- [98] S. L. Fialho *et al.*, “Safety and pharmacokinetics of an intravitreal biodegradable implant of dexamethasone acetate in rabbit eyes,” *Curr. Eye Res.*, vol. 31, no. 6, pp. 525–534, 2006.
- [99] m. D. Deborah j. Cook, m.d., hugh d. Fuller, m.b., gordon h. Guyatt, m.d., john c. Marshall, m. D. David leasa, m.d., richard hall, m.d., timothy l. Winton, m.d., frank rutledge, m. S. Thomas j.r. Todd, m.d., peter roy, m.d., jacques lacroix, m.d., lauren griffith, and f. T. C. C. C. T. G. And andrew willan, P H . D . , “The New England Journal of Medicine Downloaded from nejm.org on December 12, 2016. For personal use only. No other uses without permission. Copyright © 1994 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.,” 1994.
- [100] R. M. Tuder, Y. Kasahara, and N. F. Voelkel, “Inhibition of Vascular Endothelial Growth,” *Chest*, vol. 117, p. 281S, 2000.
- [101] N. Ferrara, “Vascular endothelial growth factor,” *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 29, no. 6, pp. 789–791, 2009.

- [102] N. Erol, "Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü ve Anti-VEGF Ajanlar Vascular Endothelial Growth Factor and Anti VEGF Agents," *Retina-Vitreus*, vol. 15, pp. 35–40, 2007.
- [103] A. M. Byrne, D. J. Bouchier-Hayes, and J. H. Harmey, "Angiogenic and cell survival functions of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)," *J. Cell. Mol. Med.*, vol. 9, no. 4, pp. 777–794, 2005.
- [104] R. B. Bhisitkul, "Vascular endothelial growth factor biology: Clinical implications for ocular treatments," *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 90, no. 12, pp. 1542–1547, 2006.
- [105] O. Konopatskaya, A. J. Churchill, S. J. Harper, D. O. Bates, and T. A. Gardiner, "VEGF165b, an endogenous C-terminal splice variant of VEGF, inhibits retinal neovascularization in mice.," *Mol. Vis.*, vol. 12, no. November 2005, pp. 626–32, 2006.
- [106] L. M. Ellis and D. J. Hicklin, "VEGF-targeted therapy: Mechanisms of anti-tumour activity," *Nat. Rev. Cancer*, vol. 8, no. 8, pp. 579–591, 2008.
- [107] M. W. Stewart, "The expanding role of vascular endothelial growth factor inhibitors in ophthalmology," *Mayo Clin. Proc.*, vol. 87, no. 1, pp. 77–88, 2012.
- [108] R. Simó, J. M. Sundstrom, and D. A. Antonetti, "Ocular anti-VEGF therapy for diabetic retinopathy: The role of VEGF in the pathogenesis of diabetic retinopathy," *Diabetes Care*, vol. 37, no. 4, pp. 893–899, 2014.
- [109] P. L. Penfold, L. Wen, M. C. Madigan, N. J. C. King, and J. M. Provis, "Modulation of permeability and adhesion molecule expression by human choroidal endothelial cells," *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 43, no. 9, pp. 3125–3130, 2002.
- [110] L. P. Aiello, "Angiogenic Pathways in Diabetic Retinopathy," *N. Engl. J. Med.*, vol. 353, no. 8, pp. 839–841, 2005.
- [111] B. E. K. Klein, "Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy," *Ophthalmic Epidemiol.*, vol. 14, no. 4, pp. 179–183, 2007.

- [112] R. S. Apte, “Anti-vascular endothelial growth factor therapy in diabetic macular edema does flavor matter?,” *JAMA Ophthalmol.*, vol. 136, no. 3, pp. 269–270, 2018.
- [113] A. Singh, M. S. MBBS, and J. Stewart, “Pathophysiology of Diabetic Macular Edema.,” *Int Ophthalmol Clin*, vol. 49, no. 2, pp. 1–11, 2009.
- [114] A. P. Levy and et al, “Transcriptional regulation of the rat vascular endothelial growth factor gene by hypoxia,” *J Biol Chem*, vol. 270, no. 22. pp. 13333–13340, 1995.
- [115] L. D. Uren NG, Crake T, “The New England Journal of Medicine as published by New England Journal of Medicine. Downloaded from www.nejm.org on July 28, 2010. For personal use only. No other uses without permission. Copyright © 1994 Massachusetts Medical Society. All rights reserve,” 1994.
- [116] J. R. Melder RJ, Koenig GC, Witwer BP, Safabakhsh N, Munn LL, “During angiogenesis, vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor regulate natural killer cell adhesion to tumor endothelium,” *Nat Med.*, vol. 2, no. 9, pp. 992–7, 1996.
- [117] F. Cavalot, P. Massucco, P. Perna, M. Traversa, G. Anfossi, and M. Trovati, “White blood cell count is positively correlated with albumin excretion rate in subjects with type 2 diabetes.,” *Diabetes Care*, vol. 25, no. 12, pp. 2354–2355, 2002.
- [118] K. Shinoda *et al.*, “Comparison of the levels of hepatocyte growth factor and vascular endothelial growth factor in aqueous fluid and serum with grades of retinopathy in patients with diabetes mellitus.,” *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 83, no. 7, pp. 834–7, 1999.
- [119] Cabrera López F., “Management of aflibercept in routine clinical practice,” *Arch Soc Esp Oftalmol*, vol. 90, pp. 29–34, 2015.
- [120] N. Papadopoulos *et al.*, “Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab,” *Angiogenesis*, vol. 15, no. 2, pp. 171–185, 2012.
- [121] J. F. Vander, “Chapter 5 – Retina / 153 determine whether treatment is beneficial . A phase III trial would be needed for that purpose,” pp. 153–155, 2007.

- [122] P. Massin, F. Bandello, J. Garweg, L. Hansen, and S. Harding, “Safety and Efficacy of Ranibizumab in Diabetic Macular Edema ( RESOLVE Study \*),” *Diabetes Care*, vol. 33, no. 11, pp. 2399–2405, 2010.
- [123] Q. D. Nguyen *et al.*, “Ranibizumab for diabetic macular edema: Results from 2 phase iii randomized trials: RISE and RIDE,” *Ophthalmology*, vol. 119, no. 4, pp. 789–801, 2012.
- [124] S. Cai and N. M. Bressler, “Aflibercept, bevacizumab or ranibizumab for diabetic macular oedema: Recent clinically relevant findings from DRCR.net Protocol T,” *Curr. Opin. Ophthalmol.*, vol. 28, no. 6, pp. 636–643, 2017.
- [125] P. Mitchell *et al.*, “The RESTORE study: Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema,” *Ophthalmology*, vol. 118, no. 4, pp. 615–625, 2011.
- [126] D. V. Do *et al.*, “An exploratory study of the safety, tolerability and bioactivity of a single intravitreal injection of vascular endothelial growth factor Trap-Eye in patients with diabetic macular oedema,” *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 93, no. 2, pp. 144–149, 2009.
- [127] D. V. Do *et al.*, “The da VINCI study: Phase 2 primary results of VEGF trap-eye in patients with diabetic macular edema,” *Ophthalmology*, vol. 118, no. 9, pp. 1819–1826, 2011.
- [128] D. M. Brown *et al.*, “Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from the VISTA and VIVID studies,” *Ophthalmology*, vol. 122, no. 10, pp. 2044–2052, 2015.
- [129] H. J. Sohn *et al.*, “Changes in aqueous concentrations of various cytokines after intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for diabetic macular edema,” *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 152, no. 4, pp. 686–694, 2011.
- [130] U. Schmidt-Erfurth *et al.*, “Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA),” *Ophthalmologica*, vol. 237, no. 4, pp. 185–222, 2017.

- [131] R. Lazic *et al.*, “Treatment of anti-vascular endothelial growth factor-resistant diabetic macular edema with dexamethasone intravitreal implant,” *Retina*, vol. 34, no. 4, pp. 719–724, 2014.
- [132] J. A. Haller *et al.*, “Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema,” *Arch. Ophthalmol. (Chicago, Ill. 1960)*, vol. 128, no. 3, pp. 289–96, 2010.
- [133] D. G. Callanan *et al.*, “Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema,” *Ophthalmology*, vol. 120, no. 9, pp. 1843–1851, 2013.
- [134] A. Degoumois *et al.*, “Efficacité des implants intravitréens de dexaméthasone dans l’œdème maculaire hors occlusions veineuses: Résultats sur une cohorte de 80 patients,” *J. Fr. Ophthalmol.*, vol. 38, no. 2, pp. 126–133, 2015.
- [135] Y. Totan, E. Güler, and F. B. Güralaç, “Dexamethasone intravitreal implant for chronic diabetic macular edema resistant to intravitreal bevacizumab treatment,” *Curr. Eye Res.*, vol. 41, no. 1, pp. 107–113, 2016.
- [136] O. Semoun, F. Lalloum, and E. H. Souied, “Implant in Patients With Ranibizumab Persistent Diabetic,” pp. 1429–1435.
- [137] R. K. Maturi *et al.*, “Effect of adding dexamethasone to continued ranibizumab treatment in patients with persistent diabetic macular edema: A DRCR network phase 2 randomized clinical trial,” *JAMA Ophthalmol.*, vol. 136, no. 1, pp. 29–38, 2018.
- [138] Z. Khan, R. K. Kuriakose, M. Khan, E. K. Chin, and D. R. P. Almeida, “Efficacy of the Intravitreal Sustained-Release Dexamethasone Implant for Diabetic Macular Edema Refractory to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy: Meta-Analysis and Clinical Implications,” *Ophthalmic Surgery, Lasers Imaging Retin.*, vol. 48, no. 2, pp. 160–166, 2017.
- [139] M. Dutra Medeiros, M. Postorino, R. Navarro, J. Garcia-Arumí, C. Mateo, and B. Corcóstegui, “Dexamethasone intravitreal implant for treatment of patients with persistent diabetic macular edema,” *Ophthalmologica*, vol. 231, no. 3, pp. 141–146, 2014.

[140] E. Pacella *et al.*, “Preliminary results of an intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex®) in patients with persistent diabetic macular edema,” *Clin. Ophthalmol.*, vol. 7, pp. 1423–1428, 2013.



## 8. EKLER

### EK 1: Etik Kurul Onayı



T.C.  
**BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı**

TOPLANTI TARİHİ : 23/05/2018  
TOPLANTI NO : 2018/11

#### KARARLAR :

- 13- Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2018-144-23/05 Protokol no'lu "Tedaviye Dirençli Diyabetik Maküler Ödemli Olgularda, İntravitreal Deksaameton İmplantasyonu ile İntravitreal Anti-VEGF Enjeksiyon Etkinliğinin Değerlendirilmesi" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Prof. Dr. Günur ÖZBAKİŞ DENGİZ  
B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı