

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

DİRENÇLİ DİYABETİK MAKULER ÖDEMDE
İNTRAVİTREAL YAVAŞ SALINIMLI
DEKSAMETAZON İMPLANTIN ETKİNLİĞİ

UZMANLIK TEZİ
Şaban KILIÇ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Recep Göktuğ SEYMENOĞLU

Manisa, 2015

ÖNSÖZ

Tıpta uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince verdiği yakın destek ve değerli katkılarından dolayı tez danışmanım sayın hocam Doç.Dr.R.Göktuğ Seymenoğlu başta olmak üzere;

Eğitimim süresince bilgi, düşünce ve deneyimleriyle yetişmemde büyük emekleri bulunan değerli hocalarım Prof.Dr.Emin Kurt, Prof.Dr Esin Başer, Prof.Dr S.Sami İlker, Prof.Dr Özcan Kayıkçioğlu ve Yrd.Doç.Dr Hüseyin Mayalı'ya;

Aynı yolda yürüdüğümüz ve birlikte geçirdiğimiz süre boyunca yardımlarını benden esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma, klinik hemşirelerine, Acil Tıp Teknisyeni Yunus Atıcı'ya ve diğer yardımcı sağlık personeli arkadaşlarıma;

Üzerimde emekleri olan eşimin annesine, babasına ve Çapar ailesine;

Bugün bulunduğum noktaya gelmemi sağlayan va hayatımın her anında yanımda olan canım anneme, babama ve kardeşlerime;

Tüm tıp eğitimim boyunca bana destek olan, en zorlu anlarda yola devam etmemi sağlayan gücü bulduğum sevgili eşime ve biricik oğluma;

Tüm kalbimle ve içtenlikle teşekkür ederim.

Dr.Şaban KILIÇ

Manisa, 2015

İÇİNDEKİLER

I.	1. Giriş ve Amaç	1
II.	2. Genel Bilgiler	4
III.	2.1. Retina	4
IV.	2.1.1. Retina Anatomisi	4
V.	2.1.2. Makula Anatomisi	9
VI.	2.1.3. Kan-Retina Bariyeri	12
VII.	2.1.4. Vitreus	12
VIII.	2.1.5. Retina Kan Dolaşımı	14
IX.	2.2. Diyabetik Retinopati	16
X.	2.2.1. Diyabetik Retinopatinin Epidemiyolojisi	17
XI.	2.2.2. Diyabetik Retinopati Patogenezi	19
XII.	2.2.3. Diyabetik Retinopatinin Sınıflandırılması	20
XIII.	2.3. Diyabetik Makula Ödemi	28
XIV.	2.3.1. Makula Ödemi Epidemiyolojisi	28
XV.	2.3.2. Makula Ödemi Fizyopatolojisi	28
XVI.	2.3.3. Makula Ödemi Etyopatogenezi	30
XVII.	2.3.4. Makula Ödemi Tanısı	31
XVIII.	2.3.5. Fokal Makula Ödemi	34
XIX.	2.3.6. Difüz Makula Ödemi	35
XX.	2.4. Diyabetik Makula Ödemi Tedavisi	35
XXI.	2.4.1. Diyabetik Makuler Ödemde Medikal Tedavi	36
XXII.	2.4.2. Diyabetik Makuler Ödemde Cerrahi Tedavi	46
XXIII.	3. Gereç ve Yöntem	47
XXIV.	4. Bulgular	49
XXV.	5. Tartışma	60
XXVI.	6. Sonuçlar ve Öneriler	66
XXVII.	7. Özet	67
XXVIII.	8. Summary	69
XXIX.	9. Kaynaklar	71

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Retina histolojik tabakaları	6
Şekil 2: Maküla anatomisi	10
Şekil 3: Fovea anatomisi	11
Şekil 4: Retina kan damarları	15
Şekil 5: Mikroanjyopati gelişiminin biyokimyasal gelişimi	19
Şekil 6: DMÖ'nin oftalmoskopik, OCT ve FFA görünümü	32

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Diyabetik retinopati sınıflaması	21
Tablo 2: Hastaların demografik özellikleri ve medikal hikayeleri	49
Tablo 3: Hastaların İVDİ enjeksiyonundan önce aldıkları tedaviler	50
Tablo 4: İVDİ tedavisinden önce ve tedaviden sonra ilk 3 aylık EDGK değişimleri	50
Tablo 5: İVDİ tedavisinden önce ve tedaviden sonra ilk 3 aylık SMK değişimleri	51
Tablo 6: İVDİ tedavisi sonrası 3.ay sonundan itibaren nüks gelişen gözlerde İVRB enjeksiyonu	52
Tablo 7: İVDİ tedavisinden önce ve İVDİ+İVRB tedavisinden sonraki ikinci 3 aylık EDGK değişimleri	53

Tablo 8: İVDİ tedavisinden önce ve İVDİ+İVRB tedavisinden sonraki ikinci 3 aylık SMK değişimleri 54

Tablo 9: İVDİ tedavisinden önce ve sonra GİB değişimleri 58

GRAFİK DİZİNİ

Grafik 1: İVDİ tedavisinden önce ve sonra EDGK'nin dağılımları 53

Grafik 2: İVDİ tedavisinden önce ve sonra SMK dağılımları 54

Grafik 3: İVDİ tedavisinden önce ve sonra GİB değişimleri 58

KISALTMALAR

DM: Diyabetes Mellitus

DMÖ: Diyabetik Maküler Ödem

DM tip 1: İnsüline Bağımlı Diyabetes Mellitus

DM tip 2: İnsüline Bağımlı Olmayan Diyabetes Mellitus

DRP: Diyabetik Retinopati

EDGK: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği

ETDRS: The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

FAZ: Foveal Avasküler Zon

FFA: Fundus Flöresein Anjiyografi

GİB: Göz İçi Basıncı

HbA1c: Glikolize Hemoglobin

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

HT: Hipertansiyon

ILM: İnternal Limitan Membran

IRMA: İnraretinal Mikrovasküler Anomali

İVDİ: İnravitreal Deksametazon İmplant

İVTA: İnravitreal Triamsinolon Asetonid

İVRB: İnravitreal Ranibizumab

KAMÖ: Klinik Olarak Anlamlı Makular Ödem

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

NPDRP: Nonproliferatif Diyabetik Retinopati

NVD: Disk Üzerinde Neovaskülarizasyon

NVE: Herhangi Bir Yerde Neovaskülarizasyon

OKT: Optik Koherens Tomografi

PDRP: Proliferatif Diyabetik Retinopati

PPV: Pars Plana Vitrektomi

PRP: Panretinal Laser Fotokoagülasyon

RPE: Retina Pigment Epiteli

RTA: Retina Kalınlık Analizörü

SMK: Santral Makula Kalınlığı

UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study Group

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus (DM), sık görülen ve çeşitli komplikasyonlarla seyreden önemli kronik bir hastalıktır. Endojen insulinin mutlak veya göreceli yetersizliği, periferik etkisizliği sonucu ortaya çıkar. Kronik hiperglisemi, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluk, kapiller membran değişiklikleri ve hızlanmış aterosklerozis ile seyreden bir sendromdur (1).

Dünya nüfusunun yaklaşık %1,5-2,5'u diyabetiktir. Dünyada 2030 yılında, diyabetik hasta sayısının yaklaşık 360 milyon olması beklenmektedir (2).

Diyabetik popülasyonun %25'inde herhangi bir seviyede diyabetik retinopati (DRP) mevcuttur. Bir yandan diyabetin görülme sıklığının artması, diğer yandan da ortalama yaşam süresinin uzaması DRP görülme sıklığını arttırmıştır. DRP, gelişmekte olan toplumlarda görme kaybının önde gelen nedenleri arasındadır. Yeni gelişen tedavi seçeneklerine rağmen 20-64 yaş arasındaki bireylerdeki körlüğün en önemli nedenini oluşturmaktadır (3).

DRP, gelişme riski hastalığın süresi ve serum glukoz seviyesi ile doğru orantılı olarak artar. Yapılan bir çalışmada yirmi yıllık diyabet sonrası tip 1 diyabetlilerin yaklaşık %99'unda ve tip 2 diyabetlilerin yaklaşık %80'inde belli derecede DRP geliştiği gösterilmiştir. Tip 1 diyabet olan hastaların %3,6'sında, tip 2 diyabet hastalarının ise %1,6'sında legal körlük saptanmıştır (4).

Diyabetik hastalarda görme kaybının önde gelen nedenleri diyabetik makülopati ve iskeminin uyardığı neovaskülarizasyon kaynaklı sekellerdir. Makülopati, maküla ödemi ve maküla iskemisi olarak iki farklı antiteyi içerir ve non-proliferatif evredeki görme kayıplarının %80'inden sorumludur (5). Diyabetik maküla ödemi (DMÖ), Erken Tedavili Diyabetik Retinopati Çalışması'nda (The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS) maküla merkezinde ve/veya maküla merkezinden 1 disk çapı uzaklıkta oluşan ödem olarak tanımlanmıştır.

Maküla ödemi vasküler permabilite artışına sekonder ekstraselüler alanda sıvı birikmesi sonucu oluşur. DMÖ'de esas rol oynayan retinal ödem faktörü olarak bilinen vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) dür, bu nedenle VEGF'ün baskılanması tedavide ana hedefi oluşturmaktadır (6). Ayrıca DRP ve DMÖ patofizyolojisinde enflamatuar mediyatörlerde rol almaktadır. Yapılan çalışmalarda Anti-VEGF tedavi verilen kronik DMÖ hastalarında direnç gelişmesinde enflamatuar mediyatörlerin rol oynadığı gösterilmiştir (7).

Kronik DMÖ'ü olan hastalarda tekrarlayan anti-VEGF enjeksiyonları ile santral makula kalınlığında (SMK) azalma, görme keskinliğinde (GK) artış bildirilmektedir. Seri şekilde yapılan anti-VEGF tedavisine rağmen bazı DMÖ olguları VEGF dışındaki bazı sitokin ve proinflamatuar ajanların (IL-1, IL-8, PG vb) etkisiyle tedaviye direnç gösterebilir (7). Kronik DMÖ'ü olan ve en az üç ardışık aylık anti-VEGF tedavisine yanıt alınamayan olgularda, kortikosteroide geçmek çeşitli nedenler ile uygun olabilir. DMÖ'in uzun süre devam etmesi halinde tekrarlayan anti-VEGF enjeksiyonlarıyla tedaviye cevap azalmaktadır. Bu da daha fazla anti-VEGF enjeksiyonu gerektirmekte ve beraberinde artmış risk faktörlerini de içermektedir. Başlangıçta bir iyileşme gözlenmesine rağmen, bu hastaların takiplerinde daha fazla bir iyileşme gözlenmeyebilir, ayrıca bu grup hastalarda hastalığı kontrol etmek için daha fazla enjeksiyon ve daha uzun tedavi süresi gerekmektedir. Dirençli DMÖ hastalarında kronik DMÖ'e bağlı zaten fotoreseptör hasarı gelişmiş olup süre uzadıkça bu hasar daha fazla artar ve tedaviye yanıt daha kötü ve zor olabilmektedir. Bu yüzden tekrarlayan anti-VEGF enjeksiyonlarına dirençli kronik DMÖ'de kortikosteroid tedavisine geçmek anatomik ve fonksiyonel iyileşme sağlayabilir, çünkü kortikosteroidlerin anti-enflamatuar etkileri dışında VEGF salınımını da baskılamaları nedeniyle daha geniş bir etki spektrumuna sahip oldukları düşünülmektedir (8).

Kortikosteroidler; VEGF üretimini, enflamatuar mediyatörleri ve lökostatı inhibe ederek, vasküler endotelyal sıkı bağlantıların bariyer işlevini arttırarak DMÖ'de yarar sağlayabilmektedirler. Bu özellikleriyle anti-enflamatuar, anti-apoptotik, anti-ödematöz ve anti-anjiyojenik etkiye sahiptirler. Kortikosteroidlerin sistemik, topikal, perioküler ve intravitreal enjeksiyonlar ve

intravitreal implantlar şeklinde pek çok kullanım şekli mevcuttur. İntravitreal implantlar sayesinde sürekli kortikosteroid salınımı olmakta ve böylece enjeksiyon gerekliliğide azalmaktadır (9).

FDA tarafından retinal ven tıkanıklıklarına sekonder makula ödeminde ve non enfeksiyöz posteriyor üveitin tedavisinde onay almış olan 0.7 mg İntravitreal Deksametazon İmplant (İVDİ), (Ozurdex Allergan Inc.,Irvine,CA); uzun süreli, düşük doz, yavaş salınım göstermektedir. İlacın etkisi ilk 2 ayda pik yapmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda anti-VEGF enjeksiyonlarına dirençli kronik DMÖ'ü olan olgularda İVDİ etkili bulunmuş ve dirençli DMÖ hastalarında İVDİ 'ın alternatif bir tedavi yöntemi olabileceği düşünülmektedir (10).

Biz de çalışmamızda Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında takip edilen kronik DMÖ nedeniyle daha önce çeşitli tedaviler almış ancak bu tedavilere rağmen makula ödemi sebat eden hastalarda İVDİ'ın etkinliğinin 6 aylık sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirilmeyi amaçlıyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Retina

2.1.1. Retina Anatomisi

Retina gözün en iç tabakasıdır ve nöroektodermden gelişir. İki tabakadan oluşur; dış retina pigment epiteli (RPE) ve iç nöral retina. Duyusal tabaka ile RPE arasında potansiyel bir boşluk bulunur. Bu potansiyel fizyolojik boşluğa, "subretinal alan" denir. Duyusal tabaka ve RPE arasında peripapiller bölge ve ora serrata dışında anatomik bir yapışıklık yoktur. Patolojik durumlarda 2 tabaka birbirinden ayrılıp, dekolmana yol açabilir.

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

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

Retina histolojik olarak incelendiğinde 10 tabakadan oluşur (Şekil 1). İçten dışa doğru bu tabakalar şu şekildedir:

- A. İç limitan membran
- B. Sinir lifleri tabakası
- C. Ganglion hücreleri tabakası

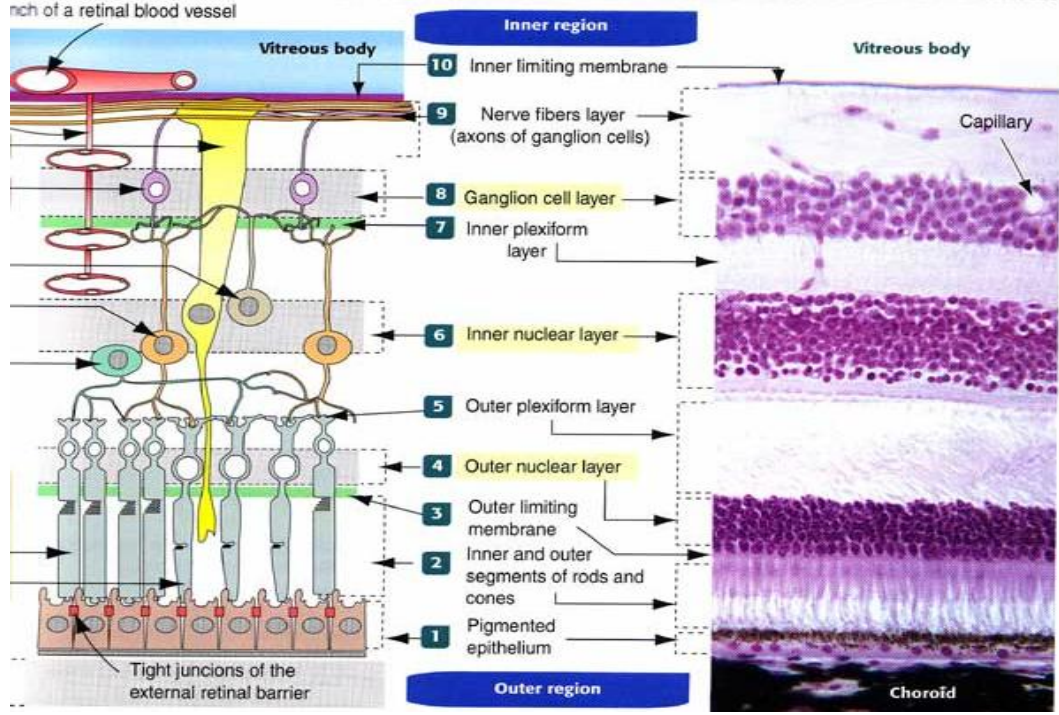
- D. İç pleksiform tabaka
- E. İ nükleer tabaka
- F. Dış pleksiform tabaka
- G. Dış nükleer tabaka
- H. Dış limitan membran
- İ. Koni ve basiller
- J. Retina pigment epiteli.

A. İç Limitan Membran:

Retinanın en iç katı olan iç limitan membran, retinayı vitreustan ayırır. Yazarların bir kısmına göre gerçek bir membran değildir, Mller hücrelerinin uçları tarafından oluşmuştur. Vitreus ile temas halinde olan i yüzeyi düzgün olmasına karşılık, dış yüzeyi Mller hücrelerinin uçlarından dolayı prtkldr.

B. Sınır Lifleri Tabakası:

1,2 milyon dolayındaki gangliyon hücreleri aksonlarınca oluşturulur. Bunlar corpus geniculatum lateralde sonlanır. Burada ayrıca retina arter ve venleri, astrositler, mikroglial hücreler ile oligodendrositler de vardır. Gangliyon hücrelerinin aksonları retina yüzeyinde makulada düz çizgi seklinde, temporalde makula çevresinden ark seklinde dolanarak, nazalde ise yelpaze gibi toplanarak seyreder. Retina beslenmesinde rolü olan astrosit, mikroglia ve oligodendrositler retinanın arter, ven ve kapillerleri çevresinde kümelenmişlerdir.



Şekil 1. Retinanın histolojik tabakaları

C. Ganglion Hücreleri Tabakası:

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

D. İç Pleksiform Tabaka:

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

E. İ Nükleer Tabaka:

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

F. Dış Pleksiform Tabaka:

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

G. Dış Nükleer Tabaka:

Fotoreseptörlerin ekirdek ve sitoplazmalarının bulunduğu bölgedir. Bu hücrelerin aksonları dış pleksiform tabakadaki horizontal ve bipolar hücreler ile snaps yapar. Optik diskin nazalinde dış nükleer tabakada 8-9 nükleus dizisi içerir ve periferde gidildikçe azalır.

H. Dış Limitan Membran:

Fotoreseptörlerin i segmentleriyle Mller destek hücrelerinin dış uzantılarının aralarındaki bağdan oluşmuştur. Gerçek bir membran değildir. Fotoreseptör tabakayı dış nükleer tabakadan ayırır. Fotoreseptörlerin i segmentleriyle mller hücrelerinin dış uzantılarının aralarındaki bağdan oluşmuştur. Periferik retinada bu membran ora serrata pigment epiteli ile birleşir.

I. Fotoreseptör Tabakası:

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

J. Retina Pigment Epiteli:

Tek sıralı, 4-6 milyon hücreden oluşmuştur. Optik diskten ora serrataya kadar uzanır, önde siliyer epitelin pigmentli katı olarak devam eder. Hücreler kesitlerde farklı şekildedir. Posterior polar bölgede dar ve uzun, retina periferine doğru ise daha geniş, daha kısadır ve sıklıkla multiple nükleusludur. Ora serratada RPE düzgün küboidal hücrelerden oluşmuştur. Bazal membranları Bruch membranına sıkıca yapışık olup apexlerinde villöz uzantıları vardır. Bu uzantılar mukoid bir ortamda koni ve basil dış segmentlerini çevreler. Hücrelerin apeksleri hem zonüla okludens hem de

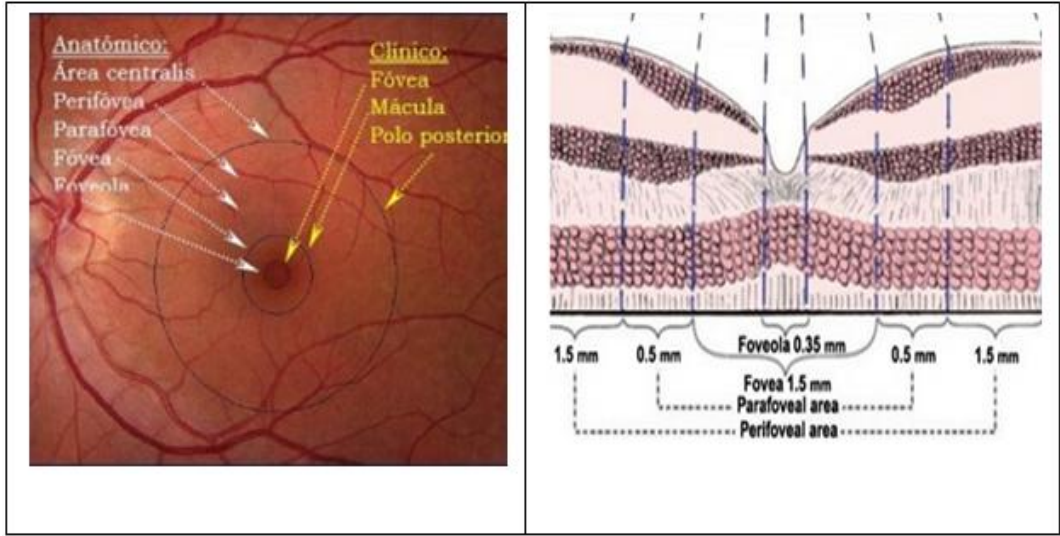
zonüla adherenslerle sıkı sıkıya birbirine bağlıdır ve kan-retina bariyerinin oluşmasına katkıda bulunur. Pigment epiteli fotoreseptörlerin fonksiyonunu idame ettirmesindeki yaşamsal dokudur. Retina pigment epiteli hücreleri arasında, retinanın farklı bölgelerinde şekil ve boyut farklılıkları görülmektedir. makula bölgesindeki hücreler daha küçük çapta iken (10-14 mikron), periferde hücreler düz ve daha geniş çaptadır (60 mikron). Pigment epiteli hücreleri foveada, periferdekilere göre daha yüksek, dar ve pigmentlidirler. Bu nedenle fluorescein anjiyografisinde fovea, koroid fluoresansının maskelenmesine bağlı olarak daha karanlık görülür. RPE arkasındaki koroidin Bruch zarına yapışıktır. Önündeki sensoriyel retina ile anatomik bağlantısı yoktur.

2.1.2. Makula Anatomisi

5-6 mm çapındadır. Üst ve alt retina temporal arter ve venalarıyla çevrelenmiştir. Santral retina ya da makula bölgesi, histolojik olarak gangliyon hücre tabakasında en az iki nükleus tabakası içeren bölge şeklinde tanımlanır. Topografik olarak makula 4 kısımdan oluşur (Şekil 2) .

A. Fovea:

Fovea, santral retinanın iç yüzünde hafif çukurluk oluşturan anatomik bölgedir (Şekil 3). Fovea, optik sinir başı merkezinin 4,0 mm temporalinde ve 0,8 mm aşağısında yer alır. Çapı yaklaşık 1,5 mm'dir. Fovea kenarı ise yaklaşık 0.55 mm ile retinanın en kalın yeridir. Foveada ikinci ve üçüncü nöronların kenara doğru itilmesine bağlı olarak 22 derecelik bir çukurluk oluşur (clivus). Fovea kenarında ganglion hücre tabakası ve iç nükleer tabaka kalınlaşır. Fovea içerisinde iki tabakada kaybolur.



Şekil 2: Makula Anatomisi

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

B. Foveola:

Foveola foveanın merkezinde olup 350 mikron çaplı ve 150 mikron kalınlığında, yalnız konilerin yer aldığı fovea çukurluğudur. Avasküler foveola kapillerlerin oluşturduğu bir halka ile çevrelenir. Bu damarlar iç nükleer tabaka düzeyindedir ve 250–600 mikron genişliğindeki avasküler zonu oluştururlar.

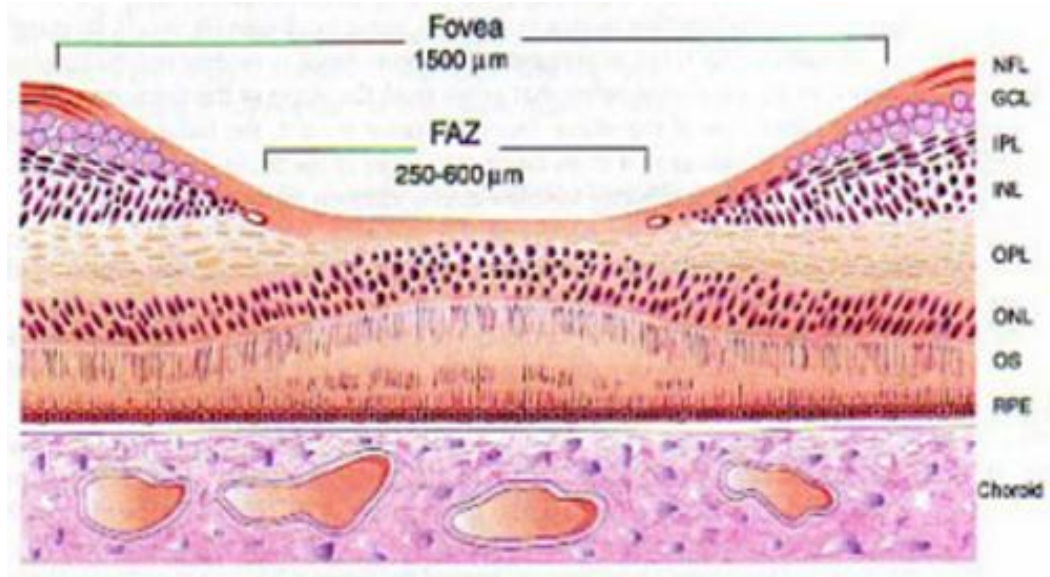
Foveola merkezinde çapı yaklaşık 150–200 mikron olan ve en keskin görmeyi sağlayan umbo yer alır. Fovealoda nöronlar kenara itildiğinden dış pleksiform tabakadaki lifler, iç nükleer tabakayı oluşturan hücrelerin uzantıları ile sinaps yapmadan önce iç limitan membrana paralel seyrederekler.

C. Parafovea:

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

D. Perifovea:

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



Şekil 3: Fovea Anatomisi

E. Ora Serrata:

Retina ile silier cisim arasındaki sınıra ora serrata denilir. Limbustan uzaklığı temporalde 7 mm, nazalde 5 mm'dir. Periferik retina ora serrataya doğru ilerledikçe attenuue olur. Fotoreseptör tabakası iki üç adet hücre sırasına düşer ve iç ve dış nükleer tabakalar yavaş yavaş birleşir. Ora serratadan 1 mm posteriora kadar olan bölümde rodler bulunmaz ve geri kalan diğer fotoreseptörler, dış segmentleri gelişmemiş konilerdir.

2.1.3. Kan-Retina Bariyeri

Kan retina bariyeri iki ana yapıdan oluşur;

A- Dış Kan-Retina Bariyeri:

Komşu iki retina pigment epiteli arasındaki sıkı bağlantılardan (zonula okludens, zonula adherens) oluşur.

B- İç Kan-Retina Bariyeri:

Retinal kapiller endotelleri arasındaki sıkı bağlantılardan oluşur. Foveanın en merkezdeki kısmı kapillerlerden yoksundur (FAZ). FAZ'ın boyutu yaklaşık olarak 400-500 mikrometre çapındadır. Floresein anjiyografide perifoveolar kapiller okluzyona bağlı FAZ'daki genişlemeyi; FAZ'ın çevresinin görünüşünün düzensizleşmesi, çentikli görünüm alması, içteki kapiller halkada devamsızlıklar olması, çevredeki kapiller yataktaki kapiller arası boşluklarda genişleme ve mikroanevrizmal formasyonların olması ile tanımlarız.

2.1.4. Vitreus

Vitreus şeffaf, avasküler ve jelatinoz bir yapı olup vitreus boşluğu denen 4.5 ml'lik bir hacmi doldurur. Bu boşluğu önde lens, zonuller ve silyer cisim,

arkada da retina ve optik sinir çevreler. Hacim ve ağırlık olarak gözün 2/3' ünü oluşturur. Vitreus yapısal olarak sıvı içeriği fazla hyaluronik asit matrikste asılı kollajen fibril ağından ibarettir, %99'u sudur. Özgül ağırlığı 1.0053-1.0089 arasındadır. Ağırlığı yaklaşık 4 gr'dır. Refraktif indeksi 1,334'tür ve hümor aköze benzer. Jel olan vitreusun vizkozitesi suyun 1,8-2 katıdır ve 4,2 cc olarak ölçülmüştür.

Vitreusun iki bölgede çok sıkı yapışıklığı mevcuttur. Önde silier cismin pigmentsiz epiteline sıkıca bağlanmıştır. Arkada optik disk çevresine yapışıktır. Bazı bireylerde makula 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 periferik retinanın önyüzünün çoğunu çevreler. Silier proseslere, zonüllere ve 8-9 mm çaplı anüler bir alanda da (Weigert'in Hyaloidokapsüler Ligamanı) lensin arka yüzüne gevşek 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 ile optik disk çevresindeki yapışıklığa kadar sıkı temastadır. Buna arka hyaloidal yüzey adı verilir. Küre şeklinde bir yapı olan vitreus, iki bölümde incelenebilir:

A. Kortikal vitreus:

Vitreusun lense ve retinaya komşu olan dış bölgesidir. Önde fincan tabağı şeklinde bir çöküntü yapar ve lentikuler fossa denilen bu bölgede lens oturur. Kortikal vitreus bu bölgede yoğunlaşarak ön hyaloid membran adını alır ve özellikle de gençlerde lens arka kapsülüne sıkı bir yapışıklık gösterir (Weigert ligamanı). Vitreusun ora serratanın hemen arkasındaki periferik retinaya ve hemen önündeki pars plana epiteline olan ve yaşam boyu süren sıkı yapışıklık bölgesine de vitreus tabanı denir. Bu bölgede de kortikal vitreus yoğun kollajen fibriller içermektedir. Bir diğer sıkı yapışıklık bölgesi de optik

disk kenarlarıdır. Sağlıklı bir gözde kortikal vitreus tüm retina ile temas halinde olup, dağınık kollajen filamanlarla iç limitan membrana tutunmuştur. Bu bağlantılar da bazen sıkı olup retina deliklerine (santral retina ve ekvator) sebep olabilmektedir. Kortikal vitreusta hiyalosit denen fagositik hücreler de vardır. Vitreusta bu hücreler bazı mitotik aktivite gösterebilir. Yarı ömürleri 1 haftadan azdır.

B. Santral vitreus:

Vitreusun merkezi kısmı daha az yoğun bir yapı olup, daha az kollajen fibril içerir. Fötal hayatta lensten optik sinir başına doğru uzanan hiyaloid kanal (Cloquet kanalı) içindeki hiyaloid arter doğumdan hemen sonra kaybolur. Kanal ise yaşam boyu devam eder. Bazen arterin de güdük bir uç kısmı lens arka yüzüne yapışık olarak vitreusta dalgalanır. Bu yapışma noktası (Mittendorf lekesi) oftalmoskopi muayenesinde siyah bir leke olarak izlenir.

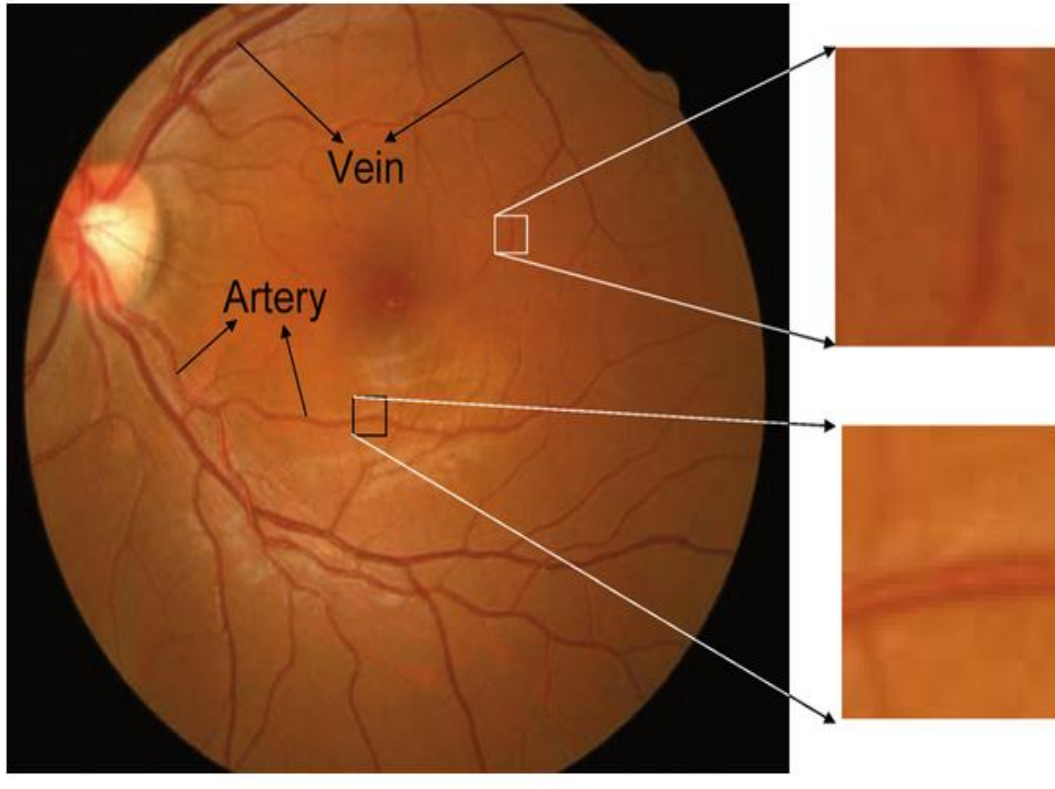
2.1.5. Retina Kan Dolaşımı

Retinanın dış pleksiform tabakaya kadar uzanan dış bölgesini, koryokapillaris ile koroidal dolaşım beslerken, iç kısmını da oftalmik arterin ilk dalı olan santral retinal arter ve dalları besler (Şekil 4).

Santral retinal arter, oftalmik arterin dalıdır. Lamina kribrozayı geçerken damar duvarının kalınlığı %50 oranında azalır, iç elastik lamel kaybolur ve orta adale katı incilir. Böylece üst ve alt papiller ana dallar da dahil olmak üzere retinada gözlenen temporal ve nazal tüm dallanmalar artık arterioldür. 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 seyreder. Santral arterlerin ne birbirlerine ne de diğer arterlere anastomozları olmadığı için bunlar terminal arterlerdir.

Retina kapilleri, retina arteriyolları ile venülleri arasında bulunur. Koryo kapillerlerin duvarlarında geniş pencereleme bulunmasına rağmen retina

kapillerlerin duvarları sızdırmazlar. Retina pigment epiteli dış, retina kapillerleri de iç kan-retina bariyerlerini oluştururlar. Retina kapillerleri çoklu arteriyoler bağlantılar içerir. Böylece bir besleyici damarın kapanması ile kapiller yatakta dolaşım durmaz. Kapillerler, sinir lifleri katında yüzeyel ağ, iç nükleer katta intraretinal ağ olmak üzere birbiriyle ilişkili iki kat oluştururlar. Arteriyel anomaliler daha çok sinir lifleri katındaki yüzeyel ağı etkilerken, diabet gibi venöz anomaliler iç pleksusu tutmaya meyillidir. Retina kapillerlerinde endotel hücreleri düzenli bir dizilim gösterir ve terminal barlarla birbirine bağlı olup kan-retina bariyerini oluştururlar. Bu hücrelerden bazal membranları ile ayrılan ve perisit denen intramural hücrelerin de bu bariyerin korunmasında önemli rolleri vardır .



Şekil 4: Retina kan damarları

Retina venleri, arterlere göre ora serratada daha periferik kadar giderler. Esas olarak arterlerin dağılımını izlerler. Az miktarda bağ doku ile desteklenen bir endotel katından oluşurlar. Papillada toplanarak santral retinal veni oluştururlar. Santral retinal vende arterin girdiği yerden optik siniri terk eder. Sonra subaraknoid aralıktan orbitaya geçerek V.oftalmikaya katılır. Bu ven yoluyla da sinus cavernosusa dökülür. Santral retinal ven optik sinir etrafındaki meningeal kılıfları geçtiği için kafa içi basınç artışlarına hassastır. Bu, papil ödem oluşmasında önemli bir anatomik özelliktir. Arterlerin çaprazlandığı bölgelerde venler aynı adventisyayı paylaşırlar. Normalde çaprazlaşma yerlerinde damarların yönünde ve çaplarında değişiklik olmaz.

2.2. Diyabetik Retinopati

DM; karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmalarında bozukluklarla seyreden kronik sistemik bir hastalıktır. İnsülin azlığı yada insülin direncine sekonder gelişen hiperglisemi nedeniyle oluşur. Mikrovasküler hastalık (nefropati, retinopati), makrovasküler hastalık (ateroskleroz) ve nöropatiden (periferik ve otonom) oluşan bir sendrom olarak nitelendirilebilir. DRP ise retinal kapillerlerin, venüllerin ve arteriyollerin tutulduğu spesifik bir anjiyopati ve buna eşlik eden bir nöropati olarak tanımlanabilir (11).

İnsülin, 1922 yılında Frederick Grant Banting ile Charles Herbert Best tarafından bulundu ve ilk kez 1925'te Best tarafından kullanıldı. İnsülini izleyen diğer antidiyabetik ilaçların keşfi, diyabet hastalarının ömürlerinde belirgin bir uzamaya neden oldu. Bu uzama sonucu, diğer komplikasyonlarla birlikte majör mikrovasküler komplikasyon olan retinopati sıklığının da artmasına neden olmuştur. Diyabete bağlı retinopatinin ortaya çıkmasında en önemli faktör hastalığın süresidir. Uzun süre devam eden hiperglisemi ile vasküler endotelial hasar gelişmekte ve böbrek hastalığı, sistemik hipertansiyon, gebelik ve hiperlipidemi gibi metabolik faktörlerle bu süreç hızlanmaktadır. Hızla artan obezite prevalansı diyabet komplikasyonlarını arttıran bir diğer etken olmuştur (12).

DRP'de görme kaybının en önemli nedeni, makula ödemi ve PDRP bağlı komplikasyonlardır. DMÖ, geçirgenliği artmış dilate kapillerler ve mikroanevrizmalardan kaynaklanan sızıntılarla kan-retina bariyerinin bozulmasının sonucu olarak ortaya çıkar. DRP'nin ileri evreleri iskemiye sekonder retinada anormal yeni damar oluşumuyla karakterizedir. Bu durum PDRP olarak adlandırılır ve çeşitli komplikasyonlara bağlı olarak görme kaybına yol açmaktadır. DRP'nin tedavi yönetiminde öncelikle kan şekerinin düzenlenmesi ve risk faktörlerinin kontrol altına alınması gereklidir. Laser fotokoagülasyon, vitreoretinal cerrahi yöntemlerinin yanısıra medikal tedavideki gelişmeler sayesinde erken dönemde retinopati gelişimi ve ilerlemesi yavaşlatılabilmektedir.

2.2.1. Diyabetik Retinopatinin Epidemiyolojisi

DM, dünyada en önemli kronik hastalıklardan birisidir ve görülme sıklığının tüm yaş gruplarında 2030 yılında %4.4 olması (360 milyon kişi) beklenmektedir (2). Toplumlaraya göre değişmekle birlikte ortalama %1-2 sıklıkta görülmektedir.

Diyabet hastalarının büyük çoğunluğu insuline bağımlı olmayan tip (DM tip II) olup populasyonun %85-90'ını, diğer %10-15'ini de insuline bağımlı tip (DM tip I) oluşturur. DM tip I'e genellikle 40 yaş altında tanı konur. Bu populasyon daha ciddi okuler komplikasyon geliştirme eğilimindedir. Her ne kadar DM tip II'li hastalar komplikasyon açısından şanslı olsalar da uzun süreli hastalık, komplikasyonu kaçınılmaz kılmaktadır (13).

DRP ise diyabetin mikrovasküler bir komplikasyonudur. 20– 65 yaş aralığındaki kişilerde önlenemez ve/veya tedavi edilebilir en önemli körlük nedenidir. Diyabetik hastalarda genel populasyona göre körlük riski 25 kat fazladır. Türkiye' de 20 yaş üzerindeki nüfusta DM sıklığı %13.7'dir. Diyabetik populasyondaki DRP sıklığı ise % 2.7–11 arasındadır (14).

Amerika Birleşik Devletleri'nde Framingham grubu tarafından yapılan çalışmada herhangi bir düzeyde retinopati; 5 yıldan kısa süreli diyabetiklerde %5, 5-9 yıl arasındakilerde %30, 10-14 yıl arasındakilerde %45 ve 15 yıldan

uzun süreli hastalarda %62 olarak bildirilmiştir (15). Wisconsin grubunun yaptığı epidemiyolojik çalışmada ise hastalar 30 yaş altı ve üstü diyabetikler olarak iki grupta incelenmiştir. Otuz yaş altındaki diyabetiklerde, hastalık süresi 5 yıldan az olanlarda retinopati %17, 15 yıl üstünde ise %98 bulunmuştur. Otuz yaş üstünde DM tanısı konulan grupta insülin kullanmayanlarda, 5 yıldan az diyabetik olanlarda retinopati %17- 29, 15 yıl üstünde ise %50-63 olarak saptanmıştır. İnsuline bağımlı grupta 5 yıl altında retinopati oranı %40 iken, 15 yıl üstünde %85'tir (4).

Kronik hiperglisemi, DRP oluşumu ve ilerlemesinde en önemli etkenlerden birisidir. DRP gelişimi açısından en önemli sistemik risk faktörü glisemik kontroldür. Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışma Grubu'nun sonuçları ve deneysel çalışmalar iyi bir glikoz kontrolünün diyabetin komplikasyonlarını azaltıcı etkisinin olduğunu göstermiştir. Glikolize hemoglobin (HbA1c) değerleri normalin üstünde olanlarda, retinopati görülme sıklığı 2.5 kat daha fazladır. HbA1c düzeyinin düşürülmesi, DRP gelişimi ve ilerlemesini engelleyebilir. DM'u olan bireylerde hedef HbA1c düzeyi %7'nin altında olmalıdır (12).

Diyabetin tipi de DRP gelişiminde önemli bir faktördür. Tip 1 diyabetiklerde tip 2 diyabetiklere göre daha fazladır. Hamilelik DRP progresyonunu olumsuz etkiler. Hamilelik döneminde kötü glisemik kontrol, hamilelik dönemindeki aşırı diyabetik kontrol, preeklampsi ve sıvı imbalansı retinopati kontrolünü olumsuz etkiler. Progresyon riski birinci trimesterdeki DRP'nin şiddeti ile ilişkilidir. Hipertansiyon, nefropati, hiperlipidemi, sigara, katarakt cerrahisi, obezite ve anemi DRP gelişim ve progresyonunu olumsuz etkileyen diğer faktörlerdir (16).

Kan basıncının düşürülmesi (sistolik kan basıncının 130 mmHg altında olması) ve normal sınırlar içinde olması DRP gelişimi ve ilerlemesini engelleyebilir. Normal kan lipid düzeyleride, özellikle DMÖ gelişimini azaltabilir. Proteinüri, yükselmiş kan üre ve kreatinin değerlerinin varlığı DRP için iyi göstergelerdir. DRP'si var olan bireylerde 5 yıl içerisinde nefropati gelişme riski %50, 12 yıl sonunda ise risk %75'tir. Mikroalbuminüri varlığı ise yakın zamanda retinopati gelişebileceğinin habercisidir (17).

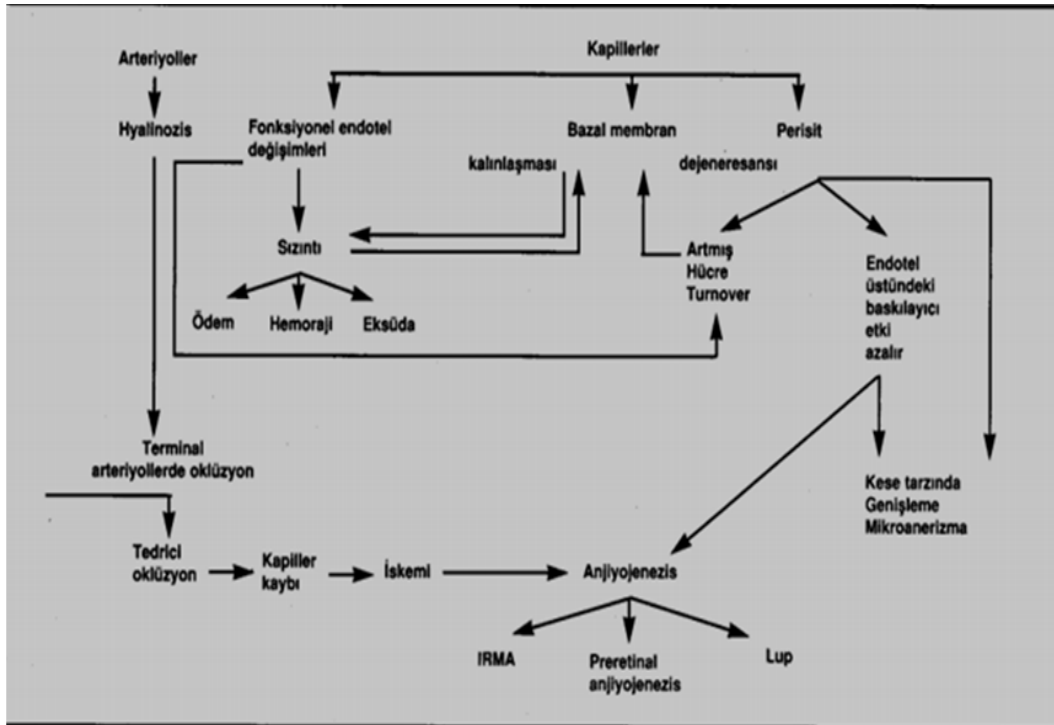
2.2.2. Diyabetik Retinopati Patogenezi

DRP'ye neden olan metabolik süreç hala tam olarak anlaşılamamıştır. Aldoz redüktaz, vazoproliferatif faktörler, büyüme hormonu, trombositler ve kan viskozitesi ile retinopatiji ilişkilendiren birkaç teori mevcuttur.

DRP'de ana patolojik olay mikroanjiopatidir. Esas olarak önce prekapiller arterioller, kapiller ve venüller tutulur. Hastalık ilerledikçe daha büyük damarlarda tıkanmalar gelişir.

Tıkanmada rol oynayan faktörler şunlardır (Şekil 5):

- A.Kapiller endotelial bazal membran kalınlaşması,
- B.Kapiller endotel ve perisit hücre hasarı ve endotelial proliferasyon,
- C.Defektif oksijen transportu,
- D.Trombosit fonksiyon bozuklukları.



Şekil 5: Mikroanjiopati gelişiminin biyokimyasal gelişimi

DRP; damar duvarlarına lökosit adezyonunda artış, kan akımında dalgalanmalar, perisitlerin ölümü ve vasküler bazal membranda kalınlaşmanın görüldüğü patolojik değişiklikleri kapsar. Endotel hücreleri arasındaki bağlantıların zayıflaması vasküler permeabilitenin artmasına neden olur. Retinal kapillerlerin blokajı ise hipoksi ve anjiojenik faktörlerin üretiminde artış ile sonuçlanır. Mikrovasküler tıkanma sonucu retinal hipoksi ve iskemi oluşur.

Yeterli beslenemeyen retinanın hipoksiye cevabı iki türlü olabilir. Birincisi beslenemeyen bölgeleri kanlandırabilmek amacı ile normalde mevcut olmayan arteriol venül arası şant damarları (kollateraller) gelişir, ikincisi hipoksik retinadan açığa çıktığı düşünülen bir madde/maddelerin yeni damar oluşumunu, yani neovaskülarizasyonu başlatmasıdır. Neovaskülarizasyonun başlaması ile proliferatif devreye geçilmiş olur.

2.2.3. Diyabetik Retinopatinin Sınıflandırılması

Diyabetik retinopati konusunda çok merkezli üç araştırma bulunmaktadır: Diyabetik retinopati çalışma grubu (DRS), Erken Tedavi DR çalışma grubu (ETDRS), Retinopati Vitrektomi Çalışma Araştırma Grubu (DRVS).

Günümüzde diyabetik retinopati sınıflamasında ETDRS grubunun kullandığı sınıflandırma kullanılmaktadır. (Tablo 1)

Buna göre DRP iki ana başlık altında incelenmektedir;

A. Non- proliferatif DRP (NPDR)

B. Proliferatif DRP (PDRP)

NPDRP evresinde lezyonlar sadece retina içinde sınırlı iken, PDRP evresinde retinal lezyonlara ek olarak vitreus içine doğru ilerleme söz konusudur.

DMÖ; NPDRP yada PDRP ile beraber bulunabilir.

Tablo 1. Diyabetik retinopati sınıflaması

NONPROLİFERATİF DR	PROLİFERATİF DR	DİABETİK MAKULOPATİ
Background DR <ul style="list-style-type: none">• Hafif NPDR• Orta NPDR Preproliferatif DR <ul style="list-style-type: none">• Ağır NPDR• Şiddetli NPDR	<ul style="list-style-type: none">• Erken PDR• Yüksek Riskli PDR	<ul style="list-style-type: none">• Fokal• Diffüz• İskemik• Mikst

2.2.3.1. Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati (NPDRP)

Lezyonların ağırlığına göre hafif, orta, ağır ve şiddetli olmak üzere klinik olarak dört alt gruba ayrılır.

A. Hafif NPDRP:

Retinopatinin başlangıç evresidir. Mikroanevrizmalar, az sayıda ufak retinal hemorajiler görülür. Mikroanevrizmalar oftalmoskopik olarak saptanabilen ilk değişikliklerdir. Ve orta retina katmanlarında yerleşmiş küçük kırmızı noktalar olarak görülürler. Kapiller veya mikroanevrizma duvarları zayıflayıp rüptüre olduklarında intraretinal dot- blot hemorajilere neden olurlar. Bir yıl içinde PDRP gelişme riski %5, beş yıl içinde yüksek riskli PDRP gelişme riski %15'tir.

B. Orta NPDRP:

1-3 kadranda ciddi retinal hemorajiler, 1 kadrandan fazla olmayacak şekilde venöz boncuklanma, hafif intraretinal mikrovasküler anomaliler (IRMA) görülür. Yumuşak eksudalar genellikle izlenir. Bir yıl içinde PDRP gelişme riski %12-27, 5 yıl içinde yüksek riskli PDRP riski %33'tür. Hafif ve orta dereceli NPDRP'li hastalar panretinal lazer tedavisi için uygun adaylar değildir. 6-12 ay aralıklarla güvenle takip edilebilirler. Maküler ödem varlığı hafif veya orta şiddetteki NPDRP'de daha sık aralıklarla takibi gerektirir. Eğer klinik olarak anlamlı maküler ödem varsa (KAMÖ) fokal lazer tedavisi önerilir.

C. Ağır NPDRP:

4-2-1 kuralı mevcuttur:

- 4 kadranda ciddi hemoraji varlığı
- 2 veya daha fazla kadranda anlamlı venöz boncuklanma mevcuttur.
- 1 ve ya daha fazla kadranda IRMA mevcuttur.

Bir yıl içinde PDRP gelişme riski %52, 5 yıl içinde yüksek riskli PDRP gelişme riski 60'tır. 2-4 ay ara ile izlenirler. KAMÖ varlığında laser fotokoagülasyon yapılır. Klinik olarak anlamlı olmayan maküler ödemde panretinal laser fotokoagülasyona hazırlık amacıyla fokal laser fotokoagülasyon yapılabilir.

D. Şiddetli NPDRP:

Ağır NPDRP sınıflaması kriterlerinden 2 veya daha fazlasının varlığı ile tanımlanır. Bir yıl içinde PDR gelişme riski %75' tir. 2-3 ay ara ile izlenir. Panretinal laser fotokoagülasyon düşünülebilir. Maküler ödem (KAMÖ)

olmasa da), olası panretinal fotokoagülasyon öncesi hazırlık olarak tedavi gerektirebilir. KAMÖ fokal tedavi gerektirir.

Non-proliferatif Diyabetik Retinopatiji Oluşturan Lezyonlar:

A. Mikroanevrizmalar:

Klinik olarak en erken gözlenen bulgu mikroanevrizmadır. Kapiller non-perfüzyon alanlarının sınırlarında toplanma eğilimindedirler. Mikroanevrizmalar perisit hücrelerinin erken kayıpları sonucunda damarın kese tarzında genişlemesi ya da endotel hücrelerinin anormal proliferasyonu sonucu oluşur. 12–125 mikron çapındadırlar. 125 mikrondan büyükleri kanama olarak adlandırılır. Fundus floresein anjiografide (FFA) mikroanevrizmalar boyanır, kanamalar boyanmaz. Zaman içerisinde mikroanevrizma duvarında hyalinizasyon gelişmek sureti ile kan akımı kaybolur.

B. Retina içi kanamalar:

Mikroanevrizmaların yırtılması, dekompanse kapillerler ve IRMA'lar, retina kanamalarına neden olur. Bunların klinik görünümü retinada yerleştiği yere göre değişir. Dış pleksiform ve iç nükleer tabakalardaki kanamalar yuvarlak ve pençe şeklinde görülürken, yüzeysel sinir lifleri tabakasındakiler alev şeklinde görülür. Bu kanamalar 6 hafta ile 4 ay arasında rezorbe olur.

C. Sert eksuda:

Dış pleksiform tabakadaki lipid ve lipoprotein içeren makrofajlardan meydana gelir. Sarı-beyaz renkte, keskin sınırlıdır. Kümeler halinde veya mikroanevrizmaları çevreleyen sirsine halkalar şeklinde, normal ve ödemli

retinanın birleşim alanında oluşur. Kendiliğinden veya lazer tedavisi sonucu rezorbe olurlar. Kronik olarak sert eksudalar sert plaklara dönüşerek diskiform tip skar oluştururlar.

D. Yumuşak eksudalar:

Sinir lifi tabakasında nöronal debris birikintileridir. Bölgesel hipoksi sonucunda sinir aksonlarının hasarına bağlı olarak genişlemiş akson sonlanmaları, kistoid cisimler oluşur. Yuvarlak veya oval görünümlü olabilirler. Sınırları belirsizdir. Beyaz, soluk sarı-beyaz veya gri-beyaz renktedirler. Sıklıkla sinir liflerine paralel çizgilenmeler gösterirler. Yarı ömürleri 8-17 ay olup kayboldukları yerde sinir lifi ve ganglion hücre kaybına bağlı olarak atrofik alanlar oluşur . FFA'da hiperfloresans gösterirler . Retina iskemisinin derecesi ile ya da PDRP'ye ilerleme ile ilgili direkt bağlantı göstermezler.

E. Makula ödemi:

Makuler ödem; NPDRP'nin önemli bir belirtisidir ve diyabetik hastalarda körlük nedenlerinin başında gelir. Mikroanevrizmalardan, kapillerden ve IRMA'lardan sızan serum lipoproteinleri ve diğer plazma elemanları ekstraselüler boşlukta birikerek makula ödemeine yol açarlar. Kistoid makuler ödem genellikle çok sayıda hemorajileri ve eksudaları bulunan, ciddi NPDRP bulguları olan gözlerde görülür.

F. Arteriollerde tıkanma:

Önce uç arteriollerden başlar, sonra büyük arterioller tutulur. Periferik daralma, gümüş tel görünümü ve tıkanıklıklar oluşur. Makulanın tutulumu geri dönüşümsüz görme kayıplarına neden olur.

G. Venöz bozukluklar:

İskemi varlığında venlerde generalize dilatasyon, kıvrımlanma artışı, boncuklanma ve sosis benzeri segmentasyon görülür. Venöz boncuklanma retina kan dolaşımında yavaşlamanın önemli bir belirtisidir. Venöz luplar ise hemen her zaman kapiller nonperfüzyon alanlarının komşuluğunda yerleşirler.

H. İntra Retinal Mikrovasküler Anormallikler (IRMA):

IRMA; arteriol ve venüller arasındaki genişlemiş, kıvrımlı ve telenjektazik kanallardır. Kapiller yatak bypass edildiği için genellikle kapiller hipoperfüzyon alanlarının yakınlarında gözlenirler. Yeni damar oluşumundan ziyade, var olan damarların endotelial proliferasyonu sonucu oluşur. Neovaskülarizasyon ile karıştırılabilir. Neovaskülarizasyonlardan farklı, iç limitans membranı aşmaması, büyük retinal kan damarlarını çaprazlaması ve FFA da belirgin fluoresein sızıntısına yol açmamasıdır. ETDRS'ye göre; IRMA, multipl retinal hemorajiler, venöz boncuklanma ve lup, kapiller nonperfüzyon, geniş kapiller nonperfüzyon alanı, FFA da geniş sızıntı; PDRP gelişimi için önemli risk faktörleridir.

2.2.3.2 Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDRP)

Başlıca belirtisi neovaskülarizasyondur. Bunlar retina ve optik diskten gelişen, retina yüzeyi veya vitreus içine doğru ilerleyen yeni damarlardır. Neovaskülarizasyonların özelliği, büzüşme yeteneği olan fibröz doku ile çevrili olmasıdır. PDRP gelişimi için retinanın en az ¼ kadranının nonperfüze olması gerekmektedir. Retina yüzeyinde ve/veya optik disk üzerinde yeni damar oluşumu ve birlikte fibröz doku proliferasyonu görülmesi ile karakterizedir. Ağır NPDRP' si olan olgular PDRP gelişme riski en yüksek olgulardır.

Klinik olarak iki dönemde incelenir:

A. Erken PDRP:

Disk üzerinde yeni damarlar (NVD) veya herhangi bir yerde neovaskülarizasyon (NVE) bulunması ile karakterizedir (yüksek riskli PDRP kriterlerinden az). 5 yılda yüksek riskli PDR gelişme riski %75'tir. Panretinal laser fotokoagülasyon gerekebilir. Maküler ödem, KAMÖ olmasa bile, panretinal öncesi fokal tedaviden fayda görebilir. Hastalarda ciddi veya çok ciddi NPDRP ve erken PDRP varsa yüksek riskli PDRP daha gelişmemiş ise erken saçılım panretinal fotokoagülasyon lazer cerrahisi planlanmalıdır.

B. Yüksek Riskli PDRP:

- Yaklaşık 1/3 disk alanından fazla NVD varlığı,
- Vitreus ve preretinal hemoraji ile beraber herhangi bir NVD varlığı,
- Vitreus ve preretinal hemoraji ile ½ disk çapından büyük NVE (veya NVD/NVE'yi örten hemoraji) varlığı.

2.2.3.3 İleri Diyabetik Göz Hastalığı

DRP tedavisindeki yetersizliklere bağlı olarak ortaya çıkan ve görmeyi tehdit eden hastalıklardır.

A. Hemoraji:

DR'de hemoraji neovasküler dokudan kaynaklanır. Retrohyaloid ya da intravitreal hemoraji şeklinde olabilir. Retina önü hemoraji, mevcut vitreus

dekolmanı boyunca dekole vitreus ile retina yüzeyi arasında yerleşim gösterir. Rezorbe olabileceği gibi, vitreusun içine de yayılabilir. Vitre içi kanama, ağır görme kaybına yol açar. Yoğun vitreus hemorajisi varlığında kanamanın retina dekolmanı ile ilişkisi olup olmadığı ultrasonografi ile değerlendirilmelidir. İlk vitreus kanamalarında olgunun durumuna göre ilk üç aylık sürede kendiliğinden rezorpsiyon beklenir. Laser tedavisinin uygulanmamış olması, kanama ile birlikte traksiyonel dekolmanın varlığı ve olgunun özel durumu (tek göz olması, genç olması) erken vitreoretinal cerrahiyi gerektirir.

B. Traksiyonel Retina Dekolmanı:

Optik diskteki neovaskülarizasyon veya retinanın diğer alanlarındaki neovaskülarizasyon ilerledikçe, yeni damarlara karışan fibröz proliferasyon meydana gelir ve arka vitreus yüzüne yapışır. Proliferasyonun artmasıyla fibrovasküler kompleks diskten, özellikle temporal yöne doğru arkadlar boyunca ilerler; diski, üst ve alt arkadlar birleştirir. Eğer bu fibrovasküler kitle büzülürse ve en gergin vitreoretinal yapışıklıklar disk üstünde ise maküla diske doğru çekilir ve maküla dekolmanı gelişir. Fibrovasküler kitlenin proliferasyonu ve büzülmesi ile birlikte vitreus jelinin de büzülmesi, arka vitreus dekolmanında ilerlemeyle birlikte traksiyonel retina dekolmanına yol açar. Makulayı etkileyen retina dekolmanları zaman kaybetmeden pars plana vitrektomi ile tedavi edilmelidir.

C. Rubeozis İridis:

İriste özellikle pupiller kenarda başlayan ve açığa ilerleyen neovaskülarizasyondur. İleri düzeyde ise neovasküler glokoma yol açabilir. Ciddi retinal iskemisi olan gözlerde ve başarısız pars plana vitrektomi sonrası sıklıkla izlenmektedir.

2.3. Diyabetik Makula Ödemi

2.3.1. Makula Ödemi Epidemiyolojisi

DMÖ prevalansı %10'dur. DRP ve DMÖ epidemiyolojisi hakkında en önemli bilgileri veren "Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy" (WESDR)'ye göre 15 yıllık bilinen DM'u takiben DMÖ prevalansı Tip I DM'da yaklaşık %20, insülin kullanan Tip II DM'lu hastalarda %25, insülin kullanmayan Tip II DM'lu hastalarda ise %14 olarak bildirilmiştir. DMÖ, DRP'nin her aşamasında ortaya çıkabilir. NPDRP evresindeki görme kaybının %80'inden sorumludur. DMÖ prevalansının, diyabetin başlangıç yaşıyla yakından bağlantılı olduğu bildirilmiştir. 30 yaşından önce diyabet tanısı konmuş tip I diyabetli hastalarda, 15 yaşından önce makula ödemi görülmez. Bu olgularda, 10.yıl sonunda makula ödemi prevalansı % 0.5 olarak bulunmuştur. 30 yaşından sonra tanı konmuş ve insülin kullanan hastalarda makula ödemi insidansının 10 yıl sonunda %10 olduğu bildirilmiştir (18).

2.3.2. Makula Ödemi Fizyopatolojisi

Retina, plazmadan 'kan-retina bariyeri' denilen ve anatomik olarak 2 yerde lokalize sıkı bağlantılar bariyeri ile ayrılmıştır;

Retina vasküler endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar: **İç Kan-Retina Bariyeri**

Retina pigment epiteli hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar: **Dış Kan-Retina Bariyeri**

Bu bariyerler, retinanın işlevlerini sürdürebileceği ortamın devamlılığını sağlamaktadırlar. Normalde ekstraselüler boşluk, retinanın toplam hacminin küçük bir bölümünü oluşturmaktadır. Bu durum, elektrolit ve daha büyük

moleküllerin aktif olarak retina pigment epitelinden kana verilmesi ile sürdürülür.

DMÖ patofizyolojisi halen tam anlaşılammakla birlikte multifaktöriyel kaynaklı olduğu düşünölmektedir. Diyabetik makuler ödem gelişmesinde etki eden patofizyolojik olaylar sırasıyla (19);

- Perisit kaybı,
- Mikroanevrizma oluşumu,
- Bazal membran kalınlaşması,
- Kapiller yatakta kapanma,
- Kan-retina bariyer yıkımı,
- Vasküler permeabilite artışıdır.

Retina kapillerlerinin hücresel elemanları endotelyal hücreler ve perisitler tarafından oluşturulur. Endotelyal hücreler arasındaki sıkı bağlantılar iç kan-retina bariyerini oluştururlar. Perisitler; kapillerlerin etrafını sararlar ve damar duvarının desteğini sağlayan hücrelerdir. Normal sağlıklı damarlarda her bir endotelyal hücreye bir adet perisit hücre karşılık gelmektedir. Diyabetik hastalarda bu perisit hücrelerdeki dejenerasyon ve fonksiyon kaybı sonucu damar duvarında zayıflıklar oluşur ve buralardan mikroanevrizmalar gelişir. Kapiller duvarda endotel proliferasyonu ve bazal membran kalınlaşmasıyla kapiller lümen eritrosit agregasyonu ve trombüs ile tıkanır. Bu tıkanıklık neticesinde kompensatuar dilatasyon ve kan akım artışı gelişir.

Kan-retina bariyeri yıkımı ile dilate kapillerlerden yoğun biçimde mukopolisakkarid ve lipoproteinaz materyel damar dışına çıkar. Kan-retina bariyeri yıkımı çoğunlukla endotel hücreleri arasındaki bağlantıların yıkımı sonucu olur. İç ya da dış kan-retina bariyerinin bozulması halinde, plazma bileşiminin daha büyük bölümünün, özellikle proteinlerin geçişi artarak ekstraselüler hacim genişler. Makülanın özel anatomik yapısı, gerek gevşek lif çatısına, gerekse parafoveal bölgede retina

katmanlarının kalınlığına bağlı olarak, ödem ilk önce dış pleksiform ve iç nükleer katlarda lokalizedir. Daha sonra iç plexiform ve sinir lifleri tabakasına lokalize olur. Sonuçta, makülaya yerleşik olarak oluşan retina ödemeine maküla ödemi denir.

2.3.3. Makula Ödemi Etyopatogenezi

Kan-retina bariyerlerinin bozulmasına yol açan mekanizmalar (20) şunlardır:

A. Metabolik Faktörler:

Glikoz homeostazının değişmesi sonucu, iç kan-retina bariyerinin bozulması ile fokal mikroanevrizmalardan ve anormal retina kapillerlerinden sıvı sızarak, makülada fokal ya da diffüz kalınlaşmaya neden olurlar.

B. İskemik Faktörler:

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

C. Mekanik Faktörler:

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

D. Hidrostatik Faktörler:

Malign HT'de olduğu gibi intavasküler basıncın artması ya da hipotonide olduğu gibi göz içi hidrostatik basıncın düşmesi hem iç hem de dış kan-retina bariyerlerinin bozulmasına ve maküla ödemeine yol açar.

E. Enflamatuar Faktörler:

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

F. Herediter Faktörler:

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

G. Toksik Faktörler:

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

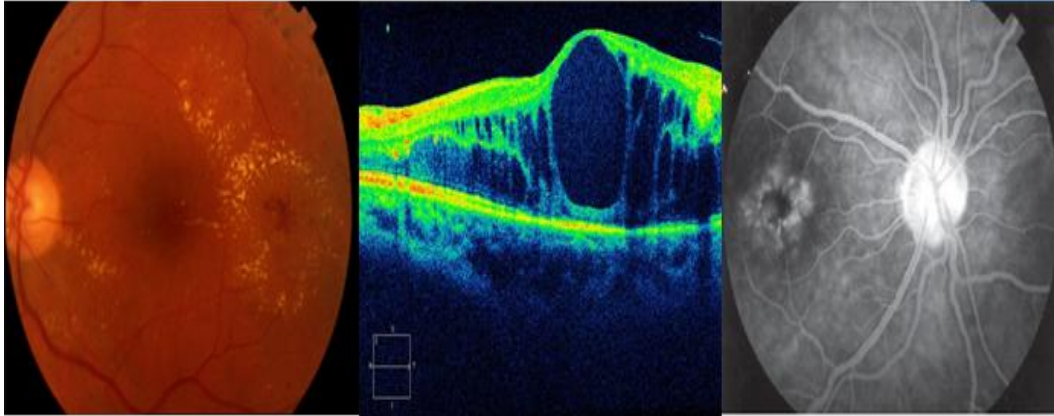
2.3.4. Makula Ödemi Tanısı

Makula ödeminin tanısı kan-retina bariyerindeki bozukluğun ya da ekstraselüler alanda sıvı artışı ve buna bağlı retinal kalınlaşmanın

gösterilmesi ile konular. Günümüzde maküla ödeminin tanısı, değerlendirilmesi ve takibinde (Şekil 6) ;

- Oftalmoskopi
- OKT(Optik KoherensTomografi)
- FFA (Fundus Floresein Anjiografi)
- Retina Kalınlık Analizörü (RTA)
- Fundus Fotoğraflama kullanılır.

Oftalmoskopi; Direkt ve indirekt oftalmoskopi şeklinde olabilir. Direkt oftalmoskopi yüksek büyütme bir görüntü sağlamasına rağmen stereoskopik görüntü elde edilemediğinden en ideal yöntem biyomikroskopik indirekt oftalmoskopidir. Pupilla dilatasyonu yapılarak yapılan göz dibi muayenesi diyabetik retinopati taramasındaki duyarlılığı %50 oranında arttırdığı saptanmıştır (21).



Şekil 6: DMÖ'nin Oftalmoskopik (sol), OKT (orta) ve FFA (sağ) görünümü

OKT; Diyabetik makülopatinin tanımlanması ve tedavisinin planlanması ile takibinde çok yararlı nonkontakt, noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir. Retina yapılarından yansıyan ışığı yakalayıp ışık mikroskopundaki histolojik kesitler ile karşılaştırılabilen retinanın yatay kesitlerini oluşturur. Retinanın iki boyutlu görüntülerini oluşturarak μm 'lik yüksek çözünürlüklü

çapraz kesitlerini alır ve kalınlık ölçümleri ile niceliksel olarak değerlendirme yapar. Maküla patolojilerinde retina yüzeyinin, retina yüzeyi ile vitreus ilişkisinin, retina içi yapıların ve RPE'nin değerlendirilmesinde diğer tanı metodlarını tamamlayıcı özelliğe sahiptir. Yapılan çalışmalar diyabetik maküla ödemi tanı ve takibinde, OKT'nin biyomikroskop ve lenslerle yapılan muayeneden daha duyarlı olduğunu göstermiştir (22).

FFA; normal ve hastalık durumlarında kan dolaşımının incelenmesine olanak sağlar. İlk olarak 1960 yılında Novotny ve Alvis tarafından insan gözünde uygulanmıştır. DRP tanısı, tedavi planlaması ve takibinde klinikte en çok kullanılan yardımcı tanı yöntemi olan FFA oldukça yararlı bilgiler verir. Normal retinal damarlar flöresein moleküllerinin ekstrasvasküler alana geçisine izin vermezken, flöresein kaçaklarının görüldüğü alanlar anormal vasküler permeabilite olduğunu gösterir. FFA tedavi planlaması içinde yardımcı olup geç fazlarda çekilen görüntülerle retina kalınlığı ile kaçakların seviyesi ve lokalizasyonunu tahmin etmede faydalıdır. Oftalmoskopik muayenede de görülebilen mikroanevrizmalara ait hiperfloresans dışında anevrizmalardan sızıntı olup olmadığı FFA ile anlaşılabilir. Oftalmoskopide retinopatisi olmayan veya fundus fotoğraflamasında herhangi bir retinal lezyonu olmayan hastalarda FFA ile erken retinopati varlığı gösterilmiştir (23). Amerikan Oftalmoloji Birliği; DRP'de FFA'yı açıklanamayan görme azalması, kapiller nonperfüzyon alanlarının ve/veya maküla ödemi tespiti ve KAMÖ tedavisi için kullanılmasını önermektedir (24).

RTA; Retina yüzeyine oblik bir açıyla laser sliti gönderir ve vitreoretinal, korioretinal yüzeyden yansımaları değerlendirerek retina kalınlığı hakkında bilgi verir. RTA'nın maküler ödemde duyarlılığının %69-100 arasında olduğu gösterilmiştir (25).

Renkli fundus fotoğraflaması ile stereoskopik veya non stereoskopik 20-35-50 derecelik kameralar kullanılarak görüntüler alınır. Hastalığın ilerleyişinin takibi ve tedavinin etkinliğini değerlendirmek için gereklidir.

2.3.5. Fokal Makula Ödemi

Makula merkezinden itibaren bir disk çapı (1500 mikron) uzaklıktaki bir alanda yer alan herhangi bir retina kalınlaşması ya da sert eksuda oluşumları fokal diyabetik maküla ödemi olarak adlandırılır. Fokal makula ödemi genellikle, mikroanevrizma ve dilate kapillerlerden oluşan sızıntılardan kaynaklanır. Yani iç kan retina bariyerinin yıkılması sonucu ortaya çıkar. Bu sızıntıların sıvı komponentlerinin zamanla rezorbe olması ile içindeki lipit ve lipoprotein türevleri retinanın içi ve dış pleksiform tabakalarında birikir ve sert eksudaları oluşturur. Etrafındaki ödemsiz retinadan sıklıkla kısmen veya tamamen sert eksüdalarla ayrılmış şekilde görülür. Mikroanevrizmalardan sıvı ile birlikte sızan lipoprotein kristalleri, retinanın dış pleksiform tabakasında birikir. Lipoprotein kristalleri, bazen fotoreseptörler tabakasına doğru yayılır. Uzun süre fotoreseptörler tabakasında birikmiş olarak kalan lipoprotein kristalleri, fibrozis yol açar ki; bu olgularda prognoz en kötüdür.

ETDRS tarafından klinik uygulamada fokal bir ödemin şiddet ve düzeyini belirlemek ve tedavi kriterlerini daha kolay saptamak için KAMÖ tanımı teklif edilmiştir. KAMÖ için bütün tanımlanmalarda retina kalınlaşması esas alınmıştır.

Buna göre fokal bir makula ödeminin KAMÖ kabul edilebilmesi için (26);

- Makula merkezinde ya da merkezin 500 mikron çevresinde retina kalınlaşması,
- Makula merkezinde ya da merkezin 500 mikron çevresinde, bitişiğindeki retinanın kalınlaşmasıyla birlikte olan sert eksudalar.
- Herhangi bir bölümü makula merkezinden bir disk çapı uzaklıktaki bir alanda yerleşmiş, bir disk çapı büyüklükte ya da daha büyük retina kalınlaşması bölgesi olması gerekli.

2.3.6. Diffüz Diyabetik Makula Ödemi

Makula merkezini, yani foveal avasküler zonu da içine alan iki ya da daha fazla disk çapı büyüklüğündeki retina kalınlaşmaları diffüz diyabetik makula ödemi olarak adlandırılır. Yaygın dilate kapillerlerden diffüz sızıntı sonucu gelişir. Fokal diyabetik makula ödeminden farklı olarak diffüz tipte kan-retina bariyeri büyük moleküllerin geçişine engel olduğundan sert eksuda plakları nadir olarak görülür. Ayrıca diffüz tipte makulada kistoid değişikliklerde mevcuttur. Bu tip ödemde retinanın dış pleksiform katında biriken sıvının buradaki sinir liflerinin oblik gidişi nedeniyle potansiyel boşluklarda birikmesi sonucunda kistoid bir görünüm ortaya çıkabilir. Diffüz makuler ödemin diğer bir özelliği bilateral ve simetrik olmaya eğilim göstermesidir. Ayrıca tedavi etmeden izlenen iki gözde de aynı zamanda kaybolup yine aynı zamanda ve simetrik olarak yeniden ödem gelişebilir. Diffüz diyabetik ödemi ayıran başka bir özellikte FFA'de erken fazda retina kapiller yatağın görünürlüğünün artmış olmasıdır. Anjiografide tıkalı kapillerlerin yanı sıra bu alanlara komşu dilate kapillerler de belirginleşmiş olarak görünürler. Kapiller oklüzyon sonucunda gelişen hipooksijenizasyonu kompanse etmek amacıyla patent kapillerlerin dilate olduğu ve bunlardan gelişen diffüz kaçakların ödem gelişimine yol açtığı düşünülmektedir. Diffüz diyabetik makula ödeminin kendiliğinden gerileme ihtimali yoktur ve tedaviye daha dirençlidir. DMÖ'de erken teşhis ve tedavi ile görmede iyileşme ve stabilizasyon sağlanabilir (27).

2.4. Diyabetik Makula Ödemi Tedavisi

Günümüzde DMÖ'nün tedavisi medikal (sistemik faktörlerin kontrolü, laser fotokoagülasyon, farmakolojik) ve cerrahi tedavi olmak üzere 2 gruba ayrılmaktadır.

Hastalara tedavi uygulamadan önce kan şekeri regüle edilmeli, HbA1c seviyesi normale düşürülmelidir. Bununla birlikte hipertansiyon, hiperkolesterolemi, mikroalbuminüri, proteinüri ve hamilelik gibi diğer etkili risk faktörlerinin de kontrolü ile DMÖ ve diğer mikrovasküler

komplasyonların önlenildiğini veya geciktirilebildiğini vurgulamak gerekir (28).

2.4.1. Diyabetik Makuler Ödemde Medikal Tedavi

2.4.1.1. Sistemik Faktörlerin Kontrolü

- A. Glisemik kontrol
- B. Kan basıncı kontrolü
- C. Hiperlipidemi kontrolü

2.4.1.2. Lazer Fotokoagulasyon

- A. Fokal Lazer Fotokoagulasyon
- B. Grid Lazer Fotokoagulasyon

2.4.1.3. Farmakolojik tedavi

- A. İntravitreal Steroidler (Triamsinolon Asetonid, Fluosinolon Asetonid, Deksame- tazon)
- B. Anti-VEGF ajanlar (Pegaptinib, Ranibizumab, Bevacizumab, Aflibercept)

2.4.1.1. Sistemik Faktörlerin Kontrolü:

A. Glisemik Kontrol:

Metabolik durumun kontrolü, diyabetin mikrovasküler komplasyonlarının önlenmesinde mutlak gereklidir. Glisemik kontrolün en önemli göstergelerinden birisi HbA1C'dir. Normal değer %3-6 arasındadır. Her %10'luk HbA1C düşüşü retinopatinin ilerleme riskini %35-40 azaltır (29).

United Kingdom Prospective Diyabetes Study Group (UKPDS) çalışmasında tip 2 diyabette, sıkı glisemi kontrolünün, yeni tanı almış 5102 hastada, retinopati olasılığını belirgin şekilde azalttığını göstermiştir. UKPDS'de her % 1'lik HbA1c düşüşü ile mikrovasküler komplikasyonların %35 oranında azaldığı ortaya konulmuştur (30). Amerikan Diyabet Cemiyeti, HbA1c'nin % 7'nin altında, açlık kan glukoz düzeyinin de 110 mg/dl'nin altında olmasını önermektedir (31).

B. Kan Basıncı Kontrolü:

DR'nin progresyonunda ve DMÖ insidansında yükselmenin, yüksek diastolik basınçla ilgili olduğu bilinmektedir. Önerilen, kan basıncı düzeyi 130/85 mmHg'nin altıdır. Sistolik hipertansiyon tip1 ve 2 diabetlilerde makula ödem riskini 3-5 kat artırırken, diastolik hipertansiyon varlığında yalnızca tip 1 diabetlilerde 3 kat risk artışı bildirilmiştir (32).

C. Hiperlipidemi Kontrolü:

Özellikle kötü glisemik kontrolü olan hastalarda total kolesterol, LDL ve trigliserid düzeyleri genellikle artmış, HDL düzeyleri ise düşmüştür. ETDRS çalışmasında, total kolesterol seviyesi 240 mg/dl'nin üzerinde olan hastalarda, sert eksuda görülme olasılığı 200 mg/dl 'nin altında total kolesterol düzeyi olan hastalara göre 2 kat daha fazladır (28).

2.4.1.2. Laser Fotokoagülasyon

Günümüzde DMÖ tedavisinde temel olan laser fotokoagülasyonunun faydası ilk olarak Patz tarafından gösterilmiştir. Laser fotokoagülasyonunun etki mekanizması şu şekilde özetlenebilir (33):

- Hemoglobinin lazer ışını absorbe etmesiyle retinadaki sızdıran vasküler anomaliler direk tromboza uğrar ve böylelikle bu alana gelen kan akımında azalma olur.

- Retina pigment epiteli ve dış retina katmanlarının hasara uğraması ile iç retina katmanlarında oksijen basıncı artar ve bunun sonucunda retinada arterioler vazokonstrüksiyon meydana gelir. Arterioler vazokonstrüksiyon sonucu kapiller ve venüllerde hidrostatik basınç azalır ve sonuçta damar dışına çıkan plazma azalır.
- Retina pigment epitelinden antianjiogenik faktörlerin salınımını sağlayarak arterioler daralmayı indükler.

DMÖ'de bugün uyguladığımız standart fotokoagülasyon rehberini oluşturan prospektif, randomize ve çok merkezli ETDRS çalışmasıdır. ETDRS hafif ve orta derecede NPDRP sızdıran mikroanevrizmaların direkt tedavisini, diffüz makula ödemi ve nonperfüze kalın retinada "grid tedavisi"ni, şiddetli NPDRP ve PDRP ise kombine "scatter" ve fokal lazer tedavisini önermektedir. ETDRS'ye göre makula ödemi bulunan gözlerde orta derecede görme kaybını önlemede en uygun strateji, hafif retinopati mevcudiyetinde acil fokal fotokoagülasyon ve daha ağır retinopati geliştiğinde ise geç "scatter" fotokoagülasyon uygulamaktır (34).

A. Fokal Lazer Fotokoagülasyon:

Makuler ödem tedavisinde, fokal kaçak noktalarına; mikroanevrizmalara, fokal lazer fotokoagülasyon uygulanır. Tedavinin amacı mikroanevrizmaları kapatarak, kaçakları engellemektir. Bunun için hemoglobinin maksimum absorpsiyon yaptığı dalga boyunda olan yeşil (argon lazer,sadece-yeşil) veya sarı (dye lazer) lazer kullanılır. Mavi ışığın (argon lazer,blue-green) hemoglobin tarafından absorpsiyonu iyi olmasına rağmen, makulada bol miktarda bulunan ksantofil tarafından da absorbe edildiği için, nörosensöryel retinaya termal hasar vermemek için kullanılmamalıdır. Lazer tedavisi 50-100 µm'lik spotlar ve 0.05-0.1 sn'lik atışlarla mikroanevrizmaların beyazlaşması veya koyulaşması sağlanarak yapılır. Sert eksüda merkezindeki mikroanevrizmanın tedavisinden yaklaşık 3-6 ay sonra sert eksüda ve ödemin tamamen çözüldüğü görülebilir (34).

B. Grid Lazer Fotokoagulasyon:

Grid lazer fotokoagulasyon, diffüz makuler ödem varlığında yapılır. Tedavide hedef, sızıntı olan alanları etkisizleştirmek, endotel replikasyonunu uyarmak ve RPE işlevini kamçulamaktır. Amaç yapılan termal hasarla koroidden retina dokusuna oksijen diffüzyonunu sağlamaktır. Görme keskinliğinin 1/10 ve üzerinde olması gereklidir. Optik disk ve foveaya 500 µm'den fazla yaklaşılmadan, foveal avasküler zondan itibaren 50-200 µm'lik spot çapı ve 1 spot çapı ara ile 2-3 sıra yanık oluşturulur.

Literatürdeki grid lazer uygulaması ile ilgili ve takip süresi en uzun çalışmalardan birinde, 3 yıllık takip sonunda %15 olguda hafif görme artışı olduğu, %61 olguda görme seviyesinin aynı kaldığı ve %24 olguda orta derecede görme kaybı olduğu bildirilmiştir (35).

Lazer fotokoagulasyonun DRP ve DMÖ'nün tedavisindeki rolü büyük ve tartışılmazdır ancak komplikasyonlarda karşımıza çıkabilmektedir. Bu komplikasyonları iki başlıkta incelersek (36);

Ön segment komplikasyonları: Korneal abrazyon ve yanıklar, iris yanıkları, lens opasiteleri, ön kamarada sığlaşma, göz içi basınç artması.

Arka segment komplikasyonları: Foveal yanık, optik sinir hasarı, makula ödemi artışı (özellikle panretinal fotokoagülasyon sonrası), bruch membranında rüptür ve koroidal kanama, subretinal neovaskülarizasyon, görme alanında skotomlar, epiretinal membran oluşumu, vitreus hemorajisi olarak sıralanabilir.

2.4.1.3. Farmakolojik tedavi

DMÖ'nün medikal tedavisinde karbonik anhidraz inhibitörleri, nonsteroid anti-inflamatuar (siklooksijenaz inhibitörleri), kortikosteroidler ve antianjiyotik ajanlar kullanılmaktadır.

Karbonik anhidraz inhibitörlerinin etkisi retina pigment epitelinin sıvıyı retina dışına pompalama etkisini artırmaya yöneliktir. Randomize olmayan gözlemlerde özellikle katarakt cerrahisi ve çökertme cerrahisi sonrası ortaya çıkan makula ödeminde faydalı etkileri bildirilmiş olsa da, DMÖ'de faydalı olduğuna dair bilimsel bir kanıt olmadığı için kullanımı önerilmemektedir. Siklooksijenaz inhibitörleri ise prostaglandin sentezini ve salınmasını bloke eder ama DMÖ'de etkisiz olduğu düşünülmektedir (37).

A. İntravitreal Kortikosteriodler:

Kortikosteriodler hücre membranından araşidonik asit salınımını bloke eder, prostaglandin sentezini azaltırlar. Lökosit migrasyonunu ve TNF- α ve VEGF gibi pro-enflamatuar mediatörlerin salınımını inhibe ederler. Endotel sıkı bağlantılarını stabilize edip sayılarını arttırırlar. Bu özellikleriyle anti-enflamatuar, anti-apoptotik, anti-ödematöz ve anti-anjiyojenik etkiye sahiptirler. Kortikosteroidlerin sistemik, topikal, perioküler ve intravitreal enjeksiyonlar ve intravitreal implantlar şeklinde pek çok kullanım şekli mevcuttur.

1- İntravitreal Triamsinolon Asetonid:

Oftalmolojide kortikosteroidler yıllardır sızdıran vasküler yapılardan ektravazasyonun engellenmesi ve inflamasyonun baskılanması amacıyla kullanılmıştır. İntravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonu (İVTA) yaklaşık 10 yıldır tüm dünyada ve ülkemizde "off-label" olarak uygulanmaktadır (38).

Martidis ve ark. laser tedavisine rağmen görme azalması tespit edilen ve OKT'de santral makula kalınlığı (SMK) 300 μ üzerinde olan DMÖ'li hastalara 4mg İVTA uygulamışlar, hastaların 1, 3 ve 6 ay kontrollerinde sırasıyla SMK'nın %55, %57 ve %38 oranında azaldığını gözlemlemişlerdir (39).

DMÖ'in tedavisinde İVTA ve laser fotokoagulasyonu karşılaştıran çalışmaya göre 4. ayın sonunda görme artışı en iyi 4 mg İVTA ile, 12-24 ay arasında görme artışı ise en iyi fokal/grid laser tedavisi ile bulunmuştur. SMK'da ki azalma ile görme artışı arasında paralellik görülmüştür (40).

İVTA, DMÖ'in tedavisinde etkili olmasına karşın retina dekolmanı, vitreus içi hemoraji, GİB yükselmesi, katarakt, psödoendofthalmi ve endofthalmi gibi komplikasyonlara yol açabilir. İVTA, katarakt gelişimini tetiklemesi bakımından psödofak hastalarda daha çok tercih edilmektedir (41).

2- İntravitreal Fluosinolon Asetonid :

Kortizon ve dekzametazonun insan vasküler düz kas hücrelerinde VEGF ekspresyonunu inhibe ettiği ve ratlarda VEGF ekspresyonunu ve vasküler permeabiliteyi azalttığı gösterilmiştir . Fluosinolon asetonid (COS Retisert-Bausch and Lomb) implantı rezervuar niteliğindedir. Yavaş salınımlıdır ve etkinliği 1000 güne kadar sürmektedir. 2005 yılında FDA tarafından kronik non-enfeksiyöz üveitler için onaylanmış ilk uzun salınımlı implanttır.

Yapılan çalışmada DMÖ'li gözlerde etkinliği 1000 güne kadar süren fluosinolon asetonid implantı sonrasında, tedavi grubunda %68.7, kontrol grubunda ise %27.5 oranında maküla kalınlığında azalma olduğu gözlenmiştir ancak orta dönem anatomik ve vizüel sonuçlar olumlu olarak gözlenirse de, katarakt gelişimi ve GİB artışı çok yüksek oranda bulunduğu için halen DMÖ için tercih edilmemektedir (42).

3- İntravitreal Deksametazon (Novadur) Uygulaması:

Novadur isimli platform aslında oculex firması tarafından, 1990 yıllarda geliştirilmiş ve genel olarak da "reservoir drug delivery technology" (RDT) olarak tanımlanan çalışmaların ürünüdür ve daha sonrada bu teknoloji "biodegradable drug delivery technology" (BDD) olarak tanımlanmaya başlanmıştır. Burada amaç üzerine ilaç konumlandırılan bazı salınım platformları geliştirmek ve böylece, yavaş salınım teknolojisi yardımı ile 6 aydan 3 yıla kadar süre ile göz içinde, etkili düzeyde, sürekli ve güvenli dozda ilaç etkisi elde etmektir. Gerçektende 1990 yılların ortalarında, yapısal olarak (D-L-Lactide-co-glycolide) polimer bir matriks geliştirildi ve 0.5 mm çapında ve 6 mm boyda bir mikrorod haline getirildi. Bu yapısı ile Novadur

platformu, vitreus içine verildiği zaman içinde önce laktik asit ve glycolic aside, daha sonra da su ve karbondioksit d6nüşerek yokolacak bir kimyasal yapıya sahiptir. Bu platform üzerine, deksametazon konumlandırılarak "posurdex" geliştirilmiştir. Ancak FDA presedex isimli sedatif ile karışabileceği için ismini Ozurdex® (Allergan Inc, Irvine, CA, USA) olarak değiştirmiştir. FDA tarafından retina ven tıkanıklıklarına bağlı makula ödemi ve non-enfeksiyöz üveitler için onay almıştır.

Ozurdex, intravitreal olarak, tek kullanımlık önceden yüklenmiş, oda ısısında saklanabilir özellikte ve 22G uçlu enjektör sistemi ile piyasaya sunulmuştur ve toplam olarak 0.7 mg deksametazon taşır ve etki süresi 6 aydır. Etkin maddenin implanttan diffüzyon ile salınımı bifaziktir, 6. haftaya kadar yüksek dozlarda, daha sonra 6. aya kadar daha düşük dozlarda devam etmektedir. Bu süre sonunda göz içerisinde CO₂ ve suya metabolize olmaktadır. Bu uygulama ile, 6 ay boyunca, göz içinde sanki pulse deksametazon dozu yaratılmış olur. İntravitreal biyoyararlanım son derece yüksektir ve sistemik yayılım ve etkinliği son derece düşüktür (43).

Oftalmolojide steroid kullanımı ile ilgili en önemli sorunlar GİB artışı ve katarakt oluşumudur. Deksametazon, triamsinolona ve fluocinolon'a göre, trabeküler ağa daha az affinite göstermektedir ve suda erime özelliği nedeniyle de GİB artışında sınırlı etkiye sahiptir. Burada ilacın düşük dozda ve sürekli salınım şeklinde sadece arka segmentte düşük dozda ve sürekli salınım şeklinde arka segmentte oldukça sınırlı kalmasının payındanda söz edilebilir (44).

DMÖ'de yapılan klinik çalışmaların sonuçlarına göre istatistiksel olarak anlamlı görme artışı ve SMK'ında azalma tespit edilmiştir (45). Özellikle tedavide en zor ve dirençli grubu oluşturan vitrektomize gözlerde yapılan bir çalışmada Ozurdex'in etkili olduğu bildirilmiştir. Yerleştirilmesinden sonra 8-13. haftalarda etkisinin en üst noktaya çıktığı gözlemlenmiştir. İzlenen en büyük yan etki 60. günde pik yapan ve 180. günde başlangıç değerlere dönen GİB artışıdır (46). Lazer uygulanmasına rağmen DMÖ sebat eden 165 hastaya 700 veya 350 µg'lık biodegradabl deksametazon intravitreal olarak tatbik edilmiştir. 700 µg'lık uygulamada ilacın en az 3 ay boyunca süren

floresan kaçağında azalma ve makula kalınlığında incelmeye yol açtığı ispatlanmıştır (47).

B. VEGF İnhibitörleri:

Vasküler endotelyal büyüme faktörü ilk kez 1983'te izole edilerek, vasküler permeabilite faktörü olarak tanımlanmıştır. VEGF retina pigment epitel hücreleri, gangliyon hücreleri, retinal vasküler yataktaki endotel hücreleri tarafından salgılanan ve in vivo angiogenezi sağlayan önemli bir faktördür.

Dört ana izoformu mevcuttur: VEGF121, VEGF165, VEGF189, VEGF206. DRP patogeneziinde predominant form VEGF16'tir.

Anti-anjiogenetik tedavide Pegaptanib Sodyum (Macugen), Ranibizumab (Lucentis), Bevacizumab (Avastin), Aflibercept (VEGF-Trab-Eye) kullanılmaktadır.

1. Pegaptanib sodium (Macugen; Eyetech Pharmaceuticals Inc, New York and Pfizer Inc, New York, US)

Macugen, ekstrasellüler VEGF165'e yüksek spesiflik ve afinite ile bağlanarak aktivitesini inhibe eden pegile edilmiş, değiştirilmiş oligonükleotiddir. Macugen, neovasküler (yaş tip) yaşa bağlı maküler dejenerasyon (SMD) tedavisi için endikedir. Macugen, ayrıca DMÖ'de de denenmektedir. 0.3 mg olarak intravitreal olarak uygulanmaktadır. Pegaptanibin faz II klinik çalışmasında 36 hafta takip edilen DMÖ'li hastalarda sonuçta sham injeksiyonu uygulanan hastalara göre daha iyi sonuç GK, SMK'da azalma ve ek fotokoagülasyon tedavisine ihtiyaçta azalma tespit edilmiştir (48). Faz III klinik çalışması devam etmektedir.

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

Lucentis, VEGF-A'in bütün izoformları için spesifik bir rekombinan insan monoklonal antikör fragmanıdır. Vitreus yarı ömrü 3.2 gün olup molekül ağırlığının düşük (48.000 D) olması sebebiyle retina katlarına

geçebilmektedir. Ranibizumab öncelikli olarak SMD için FDA tarafından 2006 da onaylanmıştır. 2011 de ise DMÖ ve retinal ven tıkanıklıkları için FDA onayı almıştır. SMD'de, MARINA ve ANCHOR çalışmaları ile etkinliği hem kendi başına hemde diğer tedaviler ile kıyaslanarak daha etkili olduğu gösterilmiş bir anti-VEGF molekül olarak bu alanda yaygın olarak kullanılmaktadır.

DMÖ'li hastalarda intravitreal ranibizumab (İVRB) enjeksiyonunun uzun dönem (2 yıl) sonuçlarının araştırıldığı READ-2 çalışmasında, ranibizumab monoterapinin GK artışı ve SMK azalması konusunda başarılı olduğu ancak laser (fokal/grid) kombinasyonu ile enjeksiyon sıklığının azaltılabileceği bildirilmiştir (49). RESTORE çalışmasında ranibizumab monoterapi, laser monoterapi ve kombine ranibizumab + laser tedavileri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada toplam 345 hastanın 12 aylık sonuçları değerlendirilmiş ve GK açısından en başarılı tedavi kollarının ranibizumab monoterapi ve buna yakın olarak ranibizumab+laser kombine tedavisi olduğu bildirilmiştir (6).

DMÖ'de ranibizumabın kullanımı ile ilgili yapılmış olan çalışmalara bakılacak olursa, tek başına 0.3 ya da 0.5 mg ranibizumab, diyabetik maküla ödeminde intravitreal triamsinolon ve tek başına laser tedavisine kıyasla, görmeyi daha yüksek düzeyde artırmakta ve maküla kalınlığının da anlamlı şekilde azalmasına yol açmaktadır. Bu çalışmalar bir bakıma, diyabetik makula ödemindeki klasik bilgi olarak kabul edilen ETDRS çalışması sonucu olarak ortaya çıkmış olan fokal/grid laser tedavisinin de artık altın standart olmaktan çıktığını göstermektedir. Elbette burada aylık enjeksiyon yapılması gerekmektedir ve buna bağlı ortaya çıkan ve tıbbi ve mali riskler ayrı tartışma konusu olacaktır.

3- Bevacizumab (Avastin; Genentech, South San Francisco, California, US)

Avastin, VEGF'in tüm izoformlarına karşı etkili insan monoklonal antikordur. Faz III çalışması olmamasına rağmen tüm dünyada "off label" olarak kullanılmaktadır. Şu anda metastatik kolon kanserlerinde sistemik kullanım için FDA onayı bulunmaktadır.

Arevola ve ark. yaptığı en geniş retrospektif serilerden biri 6 ülkeden 6 merkezin dahil olduğu 1,25 veya 2,5 mg intravitreal bevacizumab

enjeksiyonunun yapıldığı ve hastaların 24 aylık takip sonuçlarının bildirildiği bir çalışmadır. Hastalara tek doz, iki doz veya üç doz intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulanmış, 24 aylık sonuçlara göre ortalama enjeksiyon sayısı 5.8, GK, OKT ve FFA sonuçları stabil veya iyileşmiş olarak bulunmuştur. Yine bu çalışmaya göre 1,25 veya 2,5 mg dozları arasında farklılık bulunmamıştır (50).

Diyabete sekonder iris ve/veya retinal neovaskülarizasyonu bulunan 32 hastanın 45 gözünde yapılan bir çalışmada intravitreal avastin enjeksiyonu yapılan hastalarda retinal ve iris neovaskülarizasyonunda hızlı gerileme tespit edilmiştir (51).

4- Aflibercept (VEGF-Trab-Eye)

VEGF Trap, VEGF reseptör füzyon proteinidir, VEGF-A'nın tüm izoformlarını ve plasenta büyüme faktörünü inhibe eder. Yüksek affinite özelliği nedeniyle düşük doz ile uzun süre etki gösterebilmektedir. Aflibercept, Eylea isimi ile, 2001 yılında FDA tarafından kullanım onayı almıştır ve 0.05 ml içinde 2 mg intravitreal dozlarda yaş tip SMD'de kullanılmak üzere Amerikada piyasaya verilmiştir. Uygulama olarak 4 haftalık aralar ile 3 doz ve 8 hafta sonra bir doz daha uygulamak üzere tavsiye edilmektedir.

VEGF Trap-Eye Faz II çalışmasında (Da vinci) klinik olarak anlamlı DMÖ olan olgularda aylık intravitreal enjeksiyonlar olarak uygulandığında 6 ay sonunda laser fotokoagulasyonundan daha etkili olduğu bulunmuştur (52).

Anti-anjiyojenik tedavi sonrasında nadir de olsa lokal ve sistemik komplikasyonlar bildirilmiştir. Oküler komplikasyonlardan endoftalminin görülme sıklığı %0,07'dir. Diğer ciddi oküler komplikasyonlar nonenfeksiyöz enflamasyon (%0,05), regmatojen retina dekolmanı (%0,08), vitreus içi hemoraji ve kataraktır (53). Sistemik yan etki olarak ani kan basıncı yükselmesi, iskemik koroner arter hastalığı, serebrovasküler olay, periferik tromboemboli görülebilir (54).

2.4.2. Diabetik Maküler Ödemde Cerrahi Tedavi

DMÖ'in patogeneğinde vitreoretinal ara yüzeydeki traksiyonel güçler önemli rol oynamaktadır. Persistan makula ödemi tedavisinde pars plana vitrektomi (PPV) ile vitreomakuler yüzeydeki traksiyonel güçlerin serbestleştirilmesi, makula ödemi ve görme derecesini düzeltir. Vitreusta bulunan VEGF düzeylerinin azalması vazokonstriksiyona neden olur. Vitrektominin perifoveal retina mikrosirkülasyonunu düzelttiği de ileri sürülmektedir. Vitrektominin diğer bir iyileştirici özelliği ise arka hyaloidin dekolman edilmesi ve soyulmasıdır. Arka hyaloid sıg makula ödemi oluşturacak kadar tanjansiyel traksiyon güçleri oluşturabilir ve bu güçler cerrahi ile serbestleşebilmektedir. Diffüz makula ödemli olgularda arka vitreus dekolmanı insidansı düşüktür ve vitrektomi esnasında oluşturulan arka hyaloid dekolmanı makula ödemi etkilemektedir. DMÖ'de PPV esnasında arka hyaloid soyulmasının yanısıra internal limitan membran (İLM) soyulmasının da DMÖ'yi iyileştirdiği bazı yazarlar tarafından bildirilmiştir. İLM soyulmasının avantajı, traksiyon güçlerinin serbestleşmesi ve fibröz astrosit repliferasyonunun inhibisyonudur. Ancak DM'de İLM diğer olgulara göre daha fazla yapışık ve yırtılabilir bu nedenle kistik DMÖ'li olgularda geniş büller varsa dikkatli olunmalıdır (55).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında takip edilen kronik diyabetik makuler ödem nedeniyle daha önce çeşitli tedaviler almış ancak bu tedavilere rağmen makula ödemi sebat eden 28 hastanın 36 gözü çalışmaya alındı. Çalışma Helsinki Bildirgesi' nin ilkelerine uyularak yapıldı ve Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı. İVDİ enjeksiyonu öncesinde tüm hastalara müdahalenin yararları, riskleri ve olası komplikasyonları hakkında bilgi verildi ve onamları alındı.

Bu çalışmaya; 18 yaş ve üstü hastalar, EDGK'i 0.05 ve üzerinde olan hastalar (1.3 logMAR ve üzeri), daha önce birer ay ara ile en az üç doz anti-VEGF enjeksiyonu ve/veya fokal lazer fotokoagülasyon ve/veya grid lazer fotokoagülasyon yapılmış olan hastalar ile OKT de ölçülen SMK'ı uygulanan çeşitli tedavilere rağmen 6 ay ve daha uzun süre 300µ ve üzerinde sebat eden kronik DMÖ olan tip 2 DM hastaları dahil edildi.

Gebelik, kontrolsüz hipertansiyon, venöz oklüzyon, yaşa bağlı makula dejeneransı, OKT'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.

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, OKT (Cirrus HD-OCT; Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA, USA) ile ölçüldü. Tüm hastaların İVDİ tedavisine kadar olan MÖ süreleri hesaplandı. Çalışmaya alınan bütün hastalara DMÖ tanısı ilk konduğunda FFA'ları çekildi ve makuler iskemi ekarte edildi. Tüm hastaların

enjeksiyon öncesi HbA1c düzeyleri kaydedildi ve yüksek bulunan olgular endokrinoloji kliniğine konsülte edilerek kan şekeri regülasyonları sağlandı.

Tüm hastalara 700 ug yavaş salımlı İVDİ ameliyathane şartlarında uygulandı. Enjeksiyon öncesi konjonktiva %5 povidon iyodin ile, cilt ise %10 povidon iyodin ile temizlendi. Steril göz örtüsü yapıştırıldı ve blefarosta takıldı. Enjeksiyon bölgesi olarak üst temporal bölge seçildi ve enjeksiyon öncesi subkonjonktival lidokain yapıldı. 700 ug yavaş salımlı İVDİ, 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 %0.3 ofloksasin profilaksisi verildi ve postoperatif 1.gün enfeksiyon açısından kontrole çağrıldı.

Tüm hastalar enjeksiyon sonrası 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. Takiplerinde gerek fonksiyonel (ETDRS'de 5 harf veya üstü kayıp) gerek yapısal (SMK'da 150µ ve üzerinde kalınlık artışı) durumlarında kötüleşme olan hastalara ek tedavi olarak İVRB uygulandı. Aylık düzenli takibe gelmeyen hastalar çalışmadan çıkarıldı.

İstatistiksel analizler SPSS 15.0 for Windows (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) istatistik paket programı ile yapıldı. EDGK, SMK ve GİB ortalama değişimleri için bağımlı gruplarda T testi (Paired Samples T-Test) kullanıldı. Ayrıca SMK'daki azalma ile EDGK'deki artışın korelasyonunu hesaplamak için Pearson'un korelasyon analizi kullanıldı. $p \leq 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya çeşitli tedavilere dirençli kronik DMÖ olan 28 hastanın 36 gözü dahil edildi. Tüm hastalar İVDİ sonrası 6 ay boyunca düzenli olarak aylık takip edildi.

Hastaların 15'i (%53.6) erkek, 13'ü (%46.4) kadın olup, ortalama yaşları $57,67 \pm 11.4$ (en küçüğü 26, en büyüğü 78 yaşında) idi. Gözlerin 12'si (%33.3) NPDRP, 24'ü (%66.7) PDRP olup 15 hastanın HbA1c düzeyi %7 den az, 13 hastada ise %7-9 arasında iken ortalama HbA1c düzeyi 7.0 ± 0.9 idi. 36 gözün 20'si (%55,6) fakik, 16'sı (%44,4) psödo fakik idi. Hastaların makula ödemi süreleri ortalama 30.5 ± 25.1 ay (en az 6 ay- en fazla 96 ay) idi ve hiçbir olguda makulada iskemi yoktu (Tablo 2).

Tablo 2: Hastaların demografik özellikleri ve medikal hikayeleri.

CİNSİYET	KADIN	13
	ERKEK	15
YAŞ (YIL)	MİN-MAX	26-78
	Ort±SD	57.20 ± 11.4
DRP DÜZEYİ	NPDRP	12
	PDRP	24
HbA1c DÜZEYİ (%)	MİN-MAX	5.6-8.9
	Ort±SD	7.0 ± 0.9
MAKULA ÖDEMİ SÜRESİ (AY)	MİN-MAX	6-96
	Ort±SD	30.5 ± 25.1
LENS DURUMU	FAKİK	20
	PSÖDOFAKİK	16

İVDİ tedavisinden önce 36 göze 3 ile 8 doz arasında intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu, 24 göze panretinal lazer fotokoagülasyon (PRP), 16 göze fokal lazer fotokoagülasyon, 11 göze de grid lazer fotokoagülasyon yapılmıştı (Tablo 3).

Tablo 3: Hastaların İVDİ enjeksiyonundan önce aldıkları tedaviler.

İntravitreal anti-VEGF Enjeksiyonu (Göz)	3 doz	8 (%22.2)
	4-6 doz	26 (%72.2)
	7-8 doz	2 (%5.5)
Panretinal Lazer Fotokoagülasyon (Göz)		24 (% 66.6)
Fokal Lazer Fotokoagülasyon (Göz)		16 (%44.4)
Grid Lazer Fotokoagülasyon (Göz)		11 (%30.5)

Hastaların İVDİ tedavisinden önce ortalama EDGK 0.65 ± 0.30 LogMAR (1.3-0.3 LogMAR) olarak saptandı. İVDİ tedavisinden sonra 1.ay, 2.ay ve 3.ay kontrollerinde ortalama EDGK sırasıyla 0.53 ± 0.27 ($p=0.002$), 0.46 ± 0.27 ($p=0.000$), 0.54 ± 0.31 ($p=0.014$) LogMAR olarak tespit edildi. Ortalama EDGK'nde tedaviden sonra 3 aylık kontrollerde başlangıç değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı (Tablo 4).

Tablo 4: İVDİ tedavisinden önce ve tedaviden sonra ilk 3 aylık EDGK değişimleri.

	EDGK (LogMAR)	P değeri
Başlangıç	0.65 ± 0.30	
1.ay	0.53 ± 0.27	$p=0.002$
2.ay	0.46 ± 0.27	$p=0.000$
3.ay	0.54 ± 0.31	$p=0.014$

Hastaların İVDİ tedavisinden önce OKT ile ölçülen ortalama SMK $501.2 \pm 145.9 \mu$ ($302 \mu - 892 \mu$) olarak saptandı. İVDİ tedavisinden sonra 1.ay, 2.ay ve 3.ay kontrollerinde ortalama SMK sırasıyla $293.7 \pm 77.6 \mu$ ($p=0.000$), $273.3 \pm 51.3 \mu$ ($p=0.000$), $351.0 \pm 112.3 \mu$ ($p=0.000$) olarak tespit edildi. Ortalama SMK'ında tedavi sonrası ilk 3 aylık kontrollerde başlangıç değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (Tablo 5).

Tablo 5: İVDİ tedavisinden önce ve tedaviden sonra ilk 3 aylık SMK değişimleri.

	Ortalama SMK(μ)	P değeri
Başlangıç	501.2 ± 145.9	
1.ay	293.7 ± 77.6	$p=0.000$
2.ay	273.3 ± 51.3	$p=0.000$
3.ay	354.2 ± 117.4	$p=0.000$

Çalışmaya alınan 36 gözün 24'ünde PDRP, 12'sinde NPDRP bulunmaktaydı. İVDİ tedavisini takiben gerek fonksiyonel anlamda gerek yapısal anlamda 1. ayın ve 2. ayın sonunda nüks izlenmedi, ancak 3. ayın sonundan itibaren 26 gözde (19 hasta) nüks izlendi. Çalışmanın 6 aylık takibi süresince 10 gözde (9 hasta) hiç nüks izlenmedi. Nüks izlenen 26 gözün 15'ini PDRP'li gözler, 11'ini ise NPDRP'li gözler oluşturmaktaydı. Nüks izlenen 15 PDRP'li göze, İVDİ sonrası toplam 27 doz (ortalama=1.8) ek İVRB enjeksiyonu yapılırken, 11 NPDRP'li göze ise toplam 21 doz (ortalama=1.9) ek İVRB enjeksiyonu yapıldı. Bu nedenle nüks izlenen 26 göze (19 hasta) tekrar FFA çekilip periferik retinal iskemi ve neovaskülarizasyon açısından araştırıldı. Ancak nüks izlenen 26 gözün sadece 3'ünde periferik retinal iskemi saptandı ve bu alanlar lazer fotokoagülasyon ile kapatıldı. Periferik retinal iskemi saptanan 3 gözde de PDRP mevcuttu.

Takiplerinde EDGK'inde azalma (ETDRS'de 5 harf veya üstü kayıp) olan veya OKT'de ölçülen SMK'nda 150 μ ve üzerinde kalınlık artışı saptanan gözlerde ek tedavi yapıldı. Bu amaçla 3. ay sonunda 16 göze , 4.ay sonunda 17 göze, 5.ay sonunda da 16 göze İVRB enjeksiyonu yapıldı (Tablo 6). 4.ay sonunda nüks gözlenen toplam 17 gözün 7'sini ilk defa nüks eden gözler oluştururken, bu gözlerden 10'unu 3.ay sonunda nüks eden gözler oluşturmaktaydı. 5.ayın sonunda nüks eden toplam 15 gözün 9'unu 3.ay sonunda nüks eden gözler oluştururken, 3'ünü 4.ay sonunda nüks eden gözler oluşturmaktaydı. Sadece 3 gözde 5.ay sonunda ilk kez nüks izlendi.

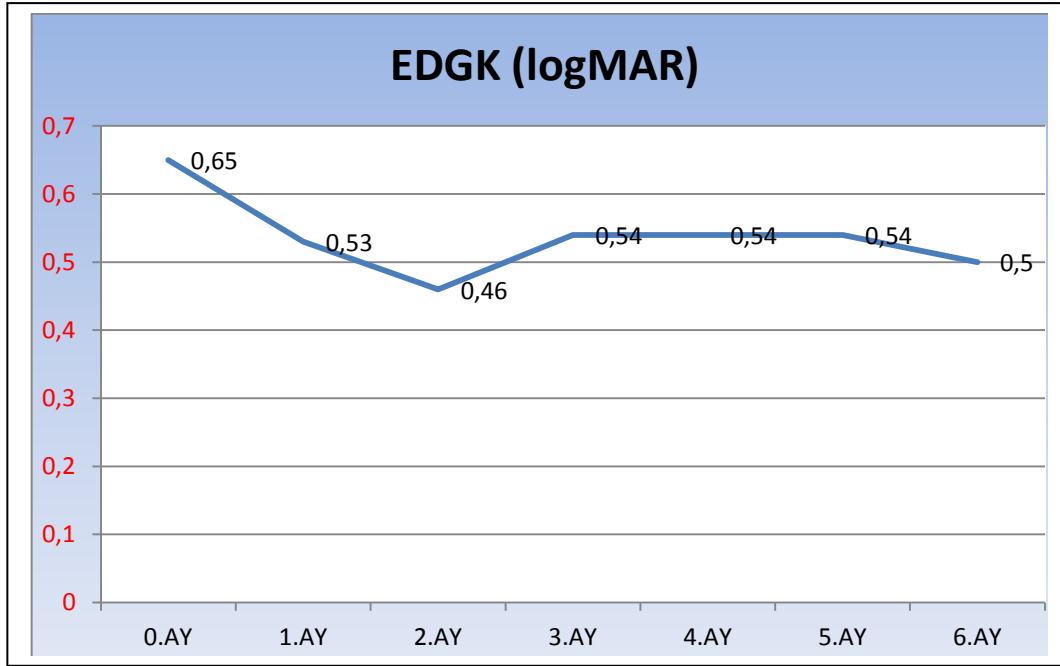
Tablo 6: İVDİ tedavisi sonrası 3.ay sonundan itibaren nüks gelişen gözlerde İVRB enjeksiyonu.

Ek Tedavi Zamanı	ETDRS'de Ortalama Kayıp (Harf)	SMK'nda Ortalama Artış (μ)	Sayı (Göz)
3.ay sonunda	10	160.6	16
4.ay sonunda	5.4	150.2	17
5.ay sonunda	6.4	155.7	15

Üçüncü ayın sonundan itibaren nüks görülen hastalarda yapılan ek İVRB tedavisinden sonra 4.ay, 5.ay ve 6.ay kontrollerinde ortalama EDGK sırasıyla 0.54 \pm 0.33 (p=0.022), 0.54 \pm 0.35 (p=0.029), 0.50 \pm 0.32 (p=0.000) LogMAR olarak tespit edildi. Ortalama EDGK'inde tedavi sonrası bütün kontrollerde başlangıç değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı (Tablo 7, Grafik 1).

Tablo 7: İVDİ tedavisinden önce ve İVDİ+İVRB tedavisinden sonraki ikinci 3 aylık EDGK değışimleri.

	EDGK (LogMAR)	P değeri
Başlangıç	0.65±0.30	
4.ay	0.54±0.33	p=0.022
5.ay	0.54±0.35	p=0.029
6.ay	0.50±0.32	p=0.000

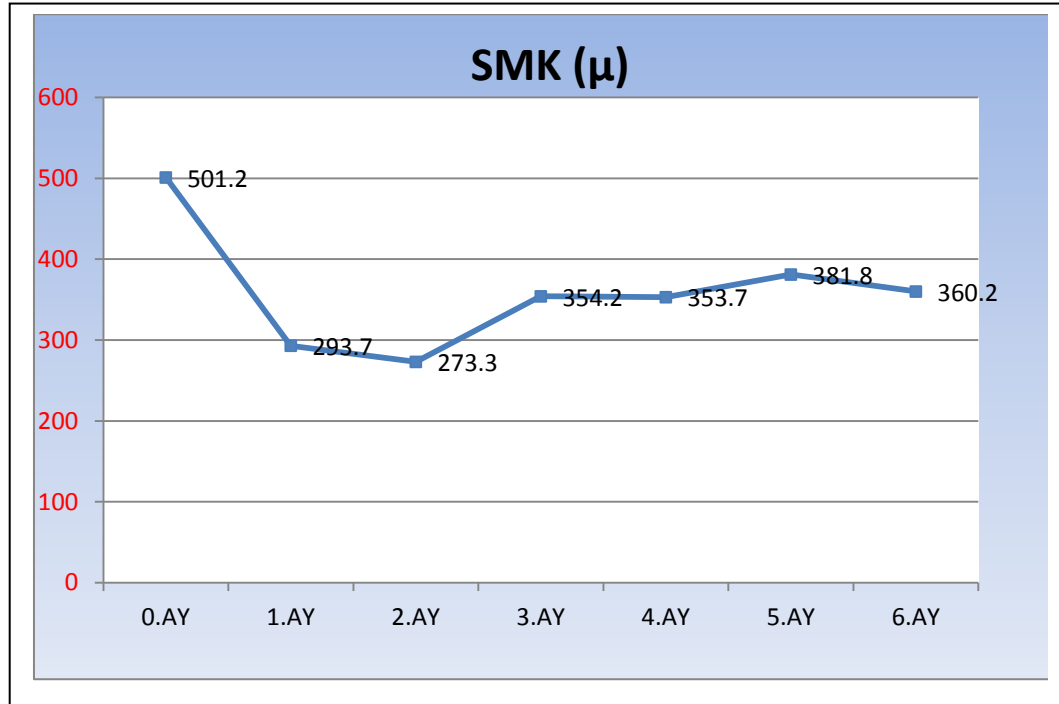


Grafik 1: İVDİ tedavisinden önce ve sonra EDGK'nin dağılımı.

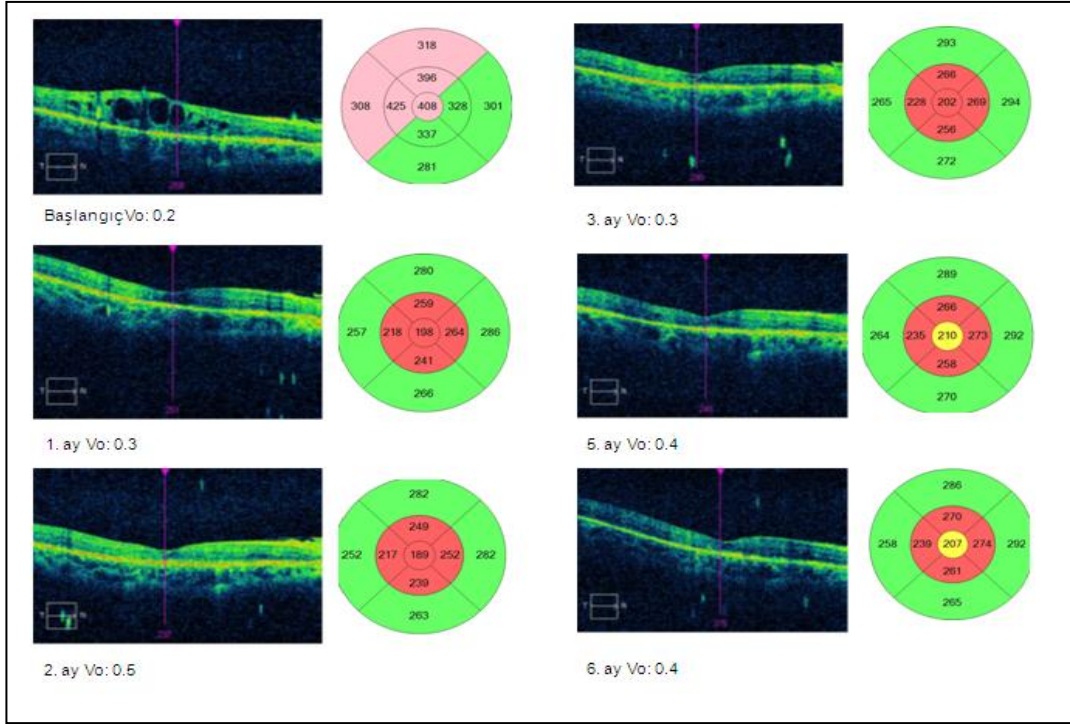
Üçüncü ayın sonundan itibaren nüks görülen hastalarda yapılan ek İVRB tedavisinden sonra sonra 4.ay, 5.ay ve 6.ay kontrollerinde ortalama SMK sırasıyla $353.7 \pm 125.2 \mu$ ($p=0.000$), $381.8 \pm 152.5 \mu$ ($p=0.001$), $360.2 \pm 140.1 \mu$ ($p=0.000$) olarak tespit edildi. Ortalama SMK'da tedavi sonrası bütün kontrollerde başlangıç değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (Tablo 8, Grafik 2).

Tablo 8: İVDİ tedavisinden önce ve İVDİ+İVRB tedavisinden sonraki ikinci 3 aylık SMK değişimleri.

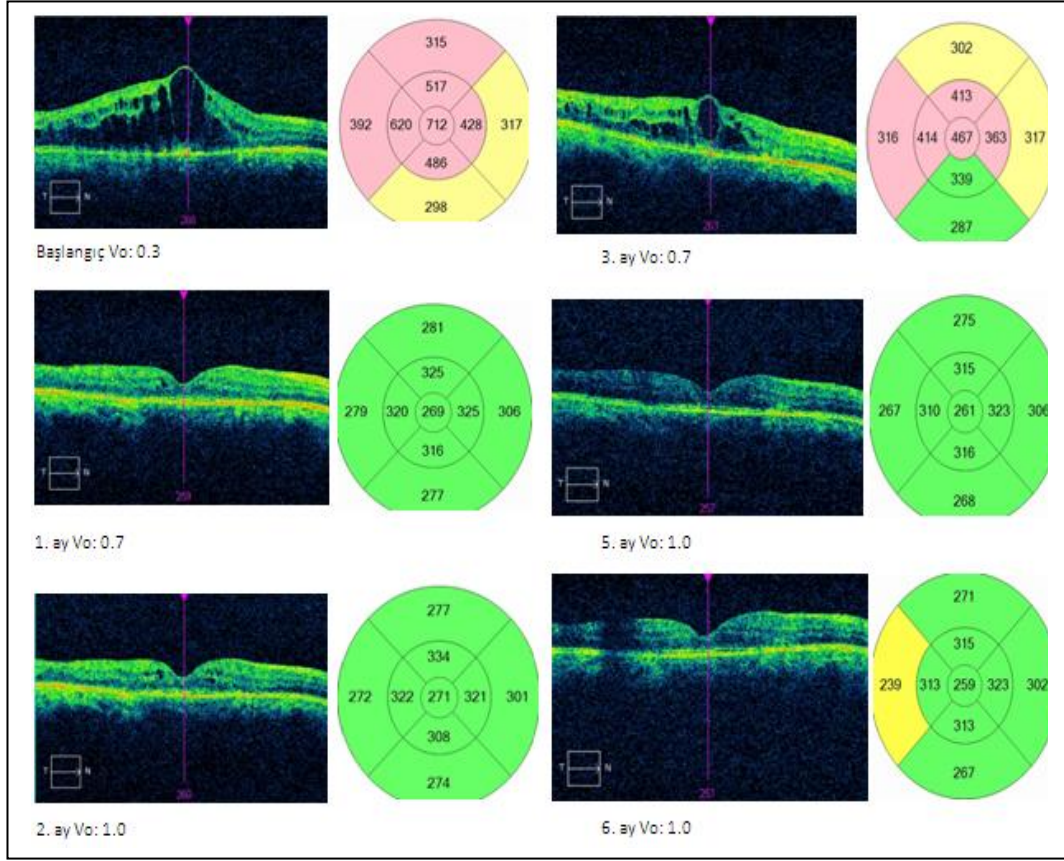
	Ortalama SMK(μ)	P değeri
Başlangıç	501.2 ± 145.9	
4.ay	353.7 ± 125.2	$p=0.000$
5.ay	381.8 ± 152.5	$p=0.001$
6.ay	360.2 ± 140.1	$p=0.000$



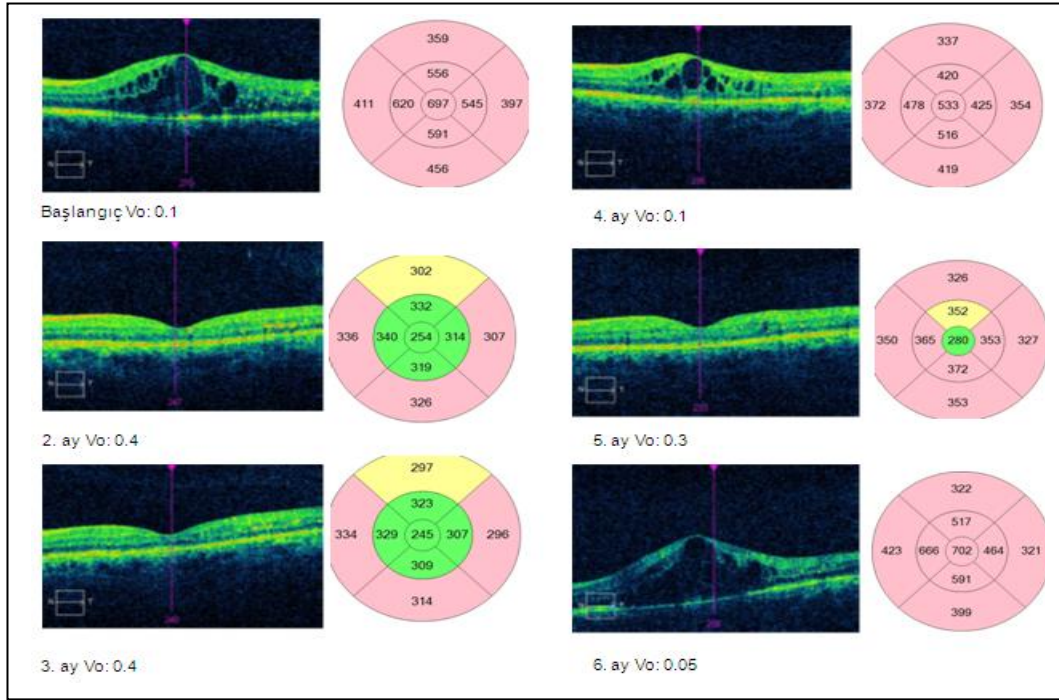
Grafik 2: İVDİ tedavisinden önce ve sonra SMK dağılımı.



OLGU 1: Kronik DMÖ nedeniyle İVDİ uygulanan bir olgudaki 6 ay boyunca EDGK ve SMK değişimleri.



OLGU 2: Kronik DMÖ nedeniyle İVDİ uygulanan ancak 3. ayda gelişen nüks nedeniyle İVRB uygulanan ve 6.ay sonuna kadar stabil seyreden bir olgunun 6 ay boyunca EDGK ve SMK değişimleri.

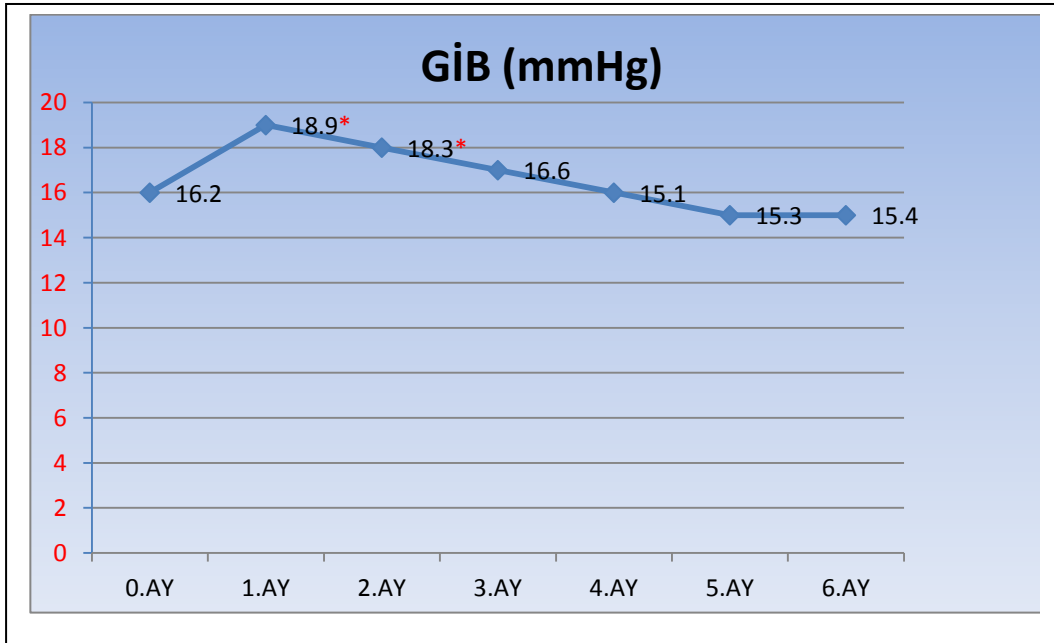


OLGU 3: Kronik DMÖ nedeniyle İVDİ uygulanan ancak 4. ayda gelişen nüks nedeniyle İVRB uygulanan ve 6. ay sonunda tekrar nüks gözlenen bir olgunun 6 ay boyunca EDGK ve SMK değişimleri.

Hastaların İVDİ tedavisinden önce ölçülen GİB değerleri ortalama 16.2 ± 2.5 mmHg (10-21 mmHg) olarak saptandı. İVDİ tedavisinden sonra 1. ay, 2. ay, 3. ay, 4. ay, 5. ay, 6. ay kontrollerinde ortalama GİB değerleri sırasıyla 18.9 ± 5.2 mmHg ($p=0.002$), 18.3 ± 5.1 mmHg ($p=0.025$), 16.6 ± 3.0 mmHg ($p=0.464$), 15.1 ± 3.5 ($p=0.090$), 15.3 ± 2.5 mmHg ($p=0.071$), 15.4 ± 2.3 mmHg ($p=0.118$) olarak tespit edildi. Başlangıç ve tedaviden sonra ortalama GİB değerleri karşılaştırıldığında, tedaviden sonra 1. ve 2. aylar da istatistiksel olarak anlamlı yükselme olduğu görüldü. Ancak bu yükselme 3. aydan itibaren başlangıç değerlerine döndü (Tablo 9, Grafik 3).

Tablo 9: İVDİ tedavisinden önce ve sonra GİB değişimleri.

	Ortalama GİB (mmHg)	P değeri
Başlangıç	16.2±2.5	
1.ay	18.9±5.2	p=0.002
2.ay	18.3±5.1	p=0.025
3.ay	16.6±3.0	p=0.464
4.ay	15.1±3.5	p=0.090
5.ay	15.3±2.5	p=0.071
6.ay	15.4±2.3	p=0.118



Grafik 3: İVDİ tedavisinden önce ve sonra GİB değişimleri (*: istatistiksel olarak anlamlı).

Takiplerinde 25 mmHg ve üzeri GİB; 1.ayda 7 gözde, 2.ayda 3 göz ve 3.ayda 1 göz olmak üzere toplam 11 (%30.5) gözde saptandı. Tüm hastalarda GİB medikal tedavi ile kontrol altına alındı. Hiçbir olguda glokom cerrahisine ihtiyaç duyulmadı.

6. ay sonunda EDGK'deki artış (ortalama 7.3 harf) ile SMK'daki azalma (ortalama 141 μ) arasında istatistiksel olarak orta düzeyde anlamlı pozitif bir korelasyon saptandı ($r=0.346$, $p=0.038$).

Olguların hiçbirinde katarakt, endoftalmi, retina dekolmanı, vitreus hemorajisi vb. bir komplikasyon izlenmedi.

5. TARTIŞMA

DMÖ, artan vasküler geçirgenlik nedeniyle, retinal kapillerden intraretinal ve subretinal alana olan sızıntı sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu sızıntı mikroanevrizmalardan kaynaklandığında sınırlı bölgeleri, kan-retina bariyerindeki yaygın bozulmadan kaynaklandığında ise daha geniş alanları etkileyebilmektedir. Fokal makula ödemi vakaları laser fotokoagülasyonu ile büyük oranda kontrol altına alınabilmekte, fakat diffüz makula ödemi bulunan gözler bu tedaviye çoğu kez direnç göstermektedir. Diffüz DMÖ'nin patogenezi kesin olarak bilinmemekle birlikte retinanın iskemik bölgelerinden salınan endojen faktörlerin kapiller geçirgenliği arttırdığı, bunun da ödeme yol açtığı düşünülmektedir (56).

DMÖ'nin tedavisinde steroid ve anti-VEGF ajanlar olmak üzere çeşitli medikal tedavi seçenekleri mevcuttur (40,57).

Seri şekilde yapılan anti-VEGF tedavisine rağmen bazı DMÖ olguları VEGF dışındaki bazı sitokin ve proinflamatuvar ajanların (IL-1,IL-8,PG vb) etkisiyle tedaviye direnç gösterebilir (7). Kronik DMÖ olan ve ardışık aylık anti-VEGF tedavisine tam yanıt alınamayan olgularda, kortikosteroide geçmek çeşitli nedenler ile uygun olabilir. DMÖ'in uzun süre devam etmesi halinde tekrarlayan anti-VEGF enjeksiyonlarıyla tedaviye cevap azalmaktadır. Bu da daha fazla anti-VEGF enjeksiyonu gerektirmekte ve beraberinde artmış risk faktörlerini de içermektedir. Başlangıçta bir iyileşme gözlenmesine rağmen, bu hastalarda daha fazla iyileşme gözlenmeyebilir, ayrıca hastalığı kontrol etmek için daha fazla enjeksiyon ve daha uzun tedavi süresi gerekmektedir. Kronik DMÖ'e bağlı zaten fotoreseptör hasarı gelişmiş olup süre uzadıkça bu hasar daha fazla artar ve tedaviye yanıt daha kötü ve zor olabilmektedir. Bu yüzden tekrarlayan anti-VEGF enjeksiyonlarına rağmen dirençli kronik DMÖ de kortikosteroid tedavisine geçmek anatomik ve fonksiyonel iyileşme sağlayabilir, çünkü kortikosteroidlerin anti-enflamatuvar etkileri dışında anti-VEGF etkileri ve damar duvarını stabilize etmeleri

nedeniyle daha geniş bir etki spektrumuna sahip oldukları düşünülebilir (8-58-59).

Biz kendi klinik pratiğimizde DMÖ'ün başlangıç tedavisinde kortikosteroidleri güvenlik profili nedeniyle nadiren tercih etmekteyiz, en azından günümüzde yapılan randomize kontrollü klinik çalışmalarda kortikosteroidlerin anti-VEGF'lere üstünlüğü gösterilebilmiş değildir. Bu yüzden DMÖ'de intravitreal kortikosteroidler; anti-VEGF'ler kontreendike ise, tekrarlayan anti-VEGF uygulamalarına kötü uyum söz konusu ise ve en önemlisi de anti-VEGF'lere karşı direnç varsa düşünülebilir (60).

Grid laser ve anti-VEGF'ler gibi çeşitli tedavilere dirençli kronik DMÖ olgularında yavaş salınımlı İVDİ'nin etkili ve alternatif bir yöntem olduğu çeşitli çalışmalarda belirtilmektedir (61,62-63).

Yapılan çalışmalarda dirençli kronik DMÖ nedeniyle İVDİ uygulanmış hastalarda, EDGK'de artış, SMK'da azalma saptanmıştır. İVDİ'nin maksimum etkinliği 1.ayda ortaya çıkmış ve bu etki 6 aylık sürede azalarak devam etmiştir (60,61,62-63). Bizim çalışmamızda da tüm hastalarda başlangıca göre EDGK'de ilk 3 ayda istatistiksel olarak anlamlı bir artış görüldü. Aynı şekilde ilk 3 ayda SMK'da da başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edildi. Tedavinin maksimum etkinliği 1.ayda gözlemlendi ve bu etki 3. aya kadar devam etti, takiben diğer aylarda etkinliği azaldı. 4.aydan itibaren etkinlikteki azalmanın sebebi ilacın vitreusdaki konsantrasyonunun azalması ile ilgili olabilir (64).

Çalışmamızda 36 gözün 9'unda (%25) İVDİ enjeksiyonu sonrası 6 aylık sürede nüks izlenmezken, 27 gözde (%75) İVDİ enjeksiyonu sonrası 4.aydan itibaren nüks görüldü. Takiplerinde EDGK'de azalma olan (ETDRS'de 5 harf veya üstü kayıp) veya OKT'de ölçülen SMK'da en az 150µ kalınlık artışı saptanan gözlerde ek tedavi yapıldı. Bu amaçla toplam 3. ay sonunda 16 göze , 4.ay sonunda 17 göze, 5.ay sonunda da 16 göze ek İVRB enjeksiyonu yapıldı. Bunun neticesinde ek tedavi ile birlikte hastalarımızın 4.ay, 5.ay ve 6.ay takiplerinde başlangıca göre EDGK'de artış ile SMK'da azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. İVDİ'nin ilaç salınım profili 2 fazdan oluşmaktadır. Yüksek konsantrasyonda salınım olan başlangıç fazı (anti-

enflamatuar genlerin aktivasyonu) ile, düşük konsantrasyonda salınım olan ikinci fazı (aktive olmuş enflamatuar genlerin süpresyonu) içermektedir (65). Çalışmamızda İVDİ'nin düşük konsantrasyonda salınım olan ikinci fazı İVRB enjeksiyonu ile desteklenmiştir. Bu uygulama ile hastaların en azından bir kısmı daha uzun süre ödemsiz tutularak; hasta kompliyansı arttırılabilmekte ve makula ödeminin dalgalanması azaltılarak geri dönüşümsüz yapısal hasar nedeni olan fotoreseptör atrofi yavaşlatılabilmektedir. Çalışmamızda başlangıca göre 6. ay sonunda EDGK'deki artış ile SMK'daki azalma arasında istatistiksel olarak orta düzeyde pozitif anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.

Çalışmamızdaki hasta grubunun daha önceden fokal laser, grid laser ve en az 3 doz ardışık anti-VEGF gibi çeşitli tedaviler almış kronik DMÖ'ü olan hastalardan oluşması nedeniyle görme keskinliğindeki düzelme fonksiyonel hasar ile ilişkili olarak sınırlı kalmış olabilir.

Bilindiği üzere diffüz DMÖ'nin patogenezinde retinanın iskemik bölgelerinden salınan endojen faktörlerin kapiller geçirgenliği arttırarak ödeme yol açtığı düşünülmektedir (56). Çalışmamızda İVDİ enjeksiyonu sonrasında 6 aylık takip boyunca hastaların büyük bir kısmında ek İVRB enjeksiyonuna ihtiyaç duyuldu. İVDİ enjeksiyonundan 3 ay sonra 26 gözde (19 hasta) makuler ödemin nüks ettiği görüldü. Nüks izlenen 26 gözün 15'ini PDRP'li gözler oluştururken, 11 gözü ise NPDRP'li gözler oluşturmaktaydı. 15 PDRP'li göze, İVDİ sonrası toplam 27 doz (ortalama=1.8) ek İVRB enjeksiyonu yapılırken, 11 NPDRP'li göze ise toplam 21 doz (ortalama=1.9) ek İVRB enjeksiyonu yapıldı. Bu nedenle nüks izlenen 26 gözün (19 hasta) tekrar FFA ile değerlendirilip periferik retinal iskemi ve neovaskülarizasyon açısından araştırılmasına karar verildi. Ancak nüks izlenen 26 gözün sadece 3'ünde periferik retinal iskemi saptandı ve bu alanlar lazer fotokoagülasyon ile kapatıldı. Periferik retinal iskemi saptanan 3 gözde de PDRP mevcuttu. Yapılan çalışmalarda geniş açılı FFA'nın retinanın 200 derece kadarlık alanını tek bir görüntülemeye gösterdiği ve bize daha önce konvansiyonel FFA ile retinada göremediğimiz özellikle periferik alanların anjiyografik olarak görüntülenmesini sağladığı bildirilmiştir (66). Aslında biz nüks izlenen tüm

gözleri geniş açılı FFA ile değerlendirebilseydik belkide daha fazla gözde periferik retinada iskemi saptama şansımız olabilecek ve neden bu kadar fazla ek İVRB enjeksiyonuna ihtiyaç duyulduğunu açıklayabilme imkanımız olabilecekti.

Ayrıca nüks gelişen olgularda metabolik durumun kontrolü de önem arz etmektedir. Metabolik durumun kontrolü, diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının önlenmesinde mutlak gereklidir. Glisemik kontrolün en önemli göstergelerinden birisi HbA1c'dir. Normal değer %3-6 arasındadır. Her %10'luk HbA1C düşüşü retinopatinin ilerleme riskini %35-40 azaltır (29). Yeni tanı almış 5102 hastanın dahil edildiği UK Prospective Diabetes Study çalışmasında tip 2 diyabette, sıkı glisemi kontrolünün, retinopati olasılığını belirgin şekilde azalttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada her % 1'lik HbA1c düşüşü ile mikrovasküler komplikasyonların %35 oranında azaldığı ortaya konulmuştur (30). Amerikan Diyabet Cemiyeti, HbA1c'nin % 7'nin altında, açlık kan glukoz düzeyinin de 110 mg/dl'nin altında olmasını önermektedir (31). Çalışmamızda tüm hastaların enjeksiyon öncesi açlık ve tokluk kan şekerleri ile HbA1c düzeyleri kaydedildi ve yüksek bulunan olgular endokrinoloji kliniğine konsülte edilerek kan şekeri regülasyonları sağlandı. 15 hastanın HbA1c düzeyi %7 den az, 13 hastada ise %7-9 arasında iken ortalama HbA1c düzeyi 7.0 ± 0.9 idi. İVDİ enjeksiyonu sonrası nüks izlenmeyen gözlerin ortalama HbA1c düzeyi 6.8 ± 0.5 iken, İVDİ enjeksiyonu sonrası nüks görülen gözlerin ortalama HbA1c düzeyi 7.2 ± 0.4 olarak saptandı.

DMÖ'in ranibizumab ile tedavisinde görsel sonuçlar, aylık enjeksiyonların yapıldığı (RISE VE RIDE çalışması) çalışmalarda anlamlı bulunmuştur (67). RESTORE çalışmasında ise sadece Ranibizumab uygulanan grupta EDGK'de ortalama değişim 1 yıl sonunda 6.1 harf olmuştur (6). Deksametazon implant ile yapılan bir çalışmada ise 3 yıllık süre boyunca EDGK'de 0.7 mg deksametazon uygulanan grupta 6.5 harf kazanım olmuştur (68). Deksametazon implant ile anti-VEGF tedavilerin etkinliğinin karşılaştırılması için randomize kontrollü çalışmalar gerekmektedir. Bizim çalışmamız, ardışık en az üç anti-VEGF enjeksiyonunu takiben İVDİ

uygulanan hastaların 6 aylık sonuçları ile ardışık aylık 6 anti-VEGF uygulanan hastaların sonuçlarını karşılaştırmamıştır. Ancak gelecekte yapılacak, yukarıda bahsedilen iki gruba randomize edilmiş çalışmaların, anti-VEGF'lere dirençli olgularda steroidlere geçmenin 6 ay boyunca sadece steroidlerle tedaviye göre daha etkili olup olmayacağı konusunda önemli bilgiler sağlayacağını düşünüyoruz.

DMÖ'ün tedavisinde çoklu tedavi kombinasyonları yerine göre tercih edilebilmektedir. Son zamanlarda kortikosteroidlerin anti-enflamatuvar etkisi ve VEGF salınımını baskılayarak vasküler geçirgenliği azaltması kortikosteroidlere ilgiyi arttırmıştır. Ancak katarakt oluşumu ve GİB'nda artışa neden olması endişe yaratmıştır (57). Kortikosteroid tedavisinin beklenen komplikasyonları GİB artışı ve katarakt progresyonu olmasına rağmen intraoküler kortikosteroidler arasında da bu komplikasyonlar açısından farklı insidans oranları mevcuttur. Mevcut intravitreal kortikosteroidlerin farklı farmokokinetik ve farmakodinamik özellik göstermeleri güvenlik profillerinin farklı olmasını açıklamaktadır. İVDİ, intravitreal fluosinolon asetonid ve İVTA'in trabeküler ağ hücrelerinde farklı farklı gen ekspresyonuna yol açtığı gösterilmiştir (69). Ayrıca deksametazonun lipofilik özelliğinin triamsinolon asetat ve fluosinolon asetatından daha az olması nedeniyle lens ve trabeküler ağ hücrelerinde daha az birikmesine neden olur. Bu durum GİB'ndaki yükselmenin ve katarakt progresyonundaki artışın deksametazonda neden daha az olduğunu açıklamaktadır (70). İVTA ve intravitreal fluosinolon asetat ile karşılaştırıldığında İVDİ'ta GİB artışı daha az bulunmuştur (71). DMÖ hastalarında intravitreal fluosinolon asetatın etkinliğinin araştırıldığı 3 yıllık faz 3 çalışmasında (FAME çalışması) insizyonel GİB düşürücü tedavi uygulama oranları sırasıyla yüksek doz grubunda %8.1, düşük doz grubunda %4.8, sham grubunda %0.5 bulunmuştur (72). FAME çalışmasında katarakt cerrahisine daha fazla ihtiyaç duyulmuş olup yüksek doz, düşük doz ve sham gruplarında sırasıyla %87.2, %80.0, %27.3 bulunmuştur (72).

DMÖ'de İVDİ'nin etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirildiği toplam 1048 hastanın dahil edildiği 3 yıllık randomize sham kontrollü başka bir çalışmada deksametazon implantın güvenlik profili diğer intraoküler kortikosteroidlerin

güvenlik profilinden daha iyi bulunmuş ve steroidin kullanıldığı diğer çalışmalarda bildirilenden daha az GİB artışı (%36) saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada deksametazon implantın sistemik açıdan hiçbir beklenmedik yan etkisi gözlenmemiştir. Yine aynı çalışmada deksametazon implantın tekrarlanması ile steroide uzun süre maruz kalmanın fakik hastalarda katarakt gelişimi ve ilerlemesinde bir artışa neden olduğu bulunmuştur. Hastaların büyük kısmında GİB artışı medikal tedavi ile kontrol altına alınmış ve sadece 1 (%0.3) hastada steroid ile ilişkili GİB artışı için insizyonel cerrahi gerekmiştir (68).

Bizim çalışmamızda da başlangıçta ve tedaviden sonra ortalama GİB değerleri karşılaştırıldığında, tedaviden sonraki 1. ve 2. aylarda istatistiksel olarak anlamlı yükselme olduğu görülmüştür. Ancak bu yükselme 3. aydan itibaren başlangıç değerlerine dönmüştür. Takiplerinde 25 mmHg ve üzeri GİB; 1.ayda 7 gözde, 2.ayda 3 göz ve 3.ayda 1 göz olmak üzere toplam 11 (%30.5) gözde saptanmıştır. Tüm hastalarda GİB medikal tedavi ile kontrol altına alınmış, hiçbir olguda glokom cerrahisine ihtiyaç duyulmamıştır. 20 fakik hastanın hiç birinde bu 6 aylık takipte katarakt gelişimi izlenmemiştir.

Bazı çalışmalarda (64-73), İVDİ sonrası endoftalmi, retina dekolmanı ve vitreus hemorajisi gibi komplikasyonlar bildirilmesine rağmen bizim çalışmamızda bu komplikasyonlar görülmemiştir. Bunun sebebi olarak; çalışmadaki hasta sayısının az olmasına bağlı olarak çalışmanın yeterince güçlü olmaması gösterilebilir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Kronik DMÖ nedeniyle daha önce çeşitli tedaviler almış ancak bu tedavilere rağmen makula ödemi sebat eden hastalarda İVDİ, EDGK ve SMK üzerinde kısa vadede olumlu etkiye sahip olup dirençli DMÖ'de alternatif ve ek bir tedavi seçeneği olarak sunulabilir. Dirençli kronik DMÖ olgularında periferik retinanın geniş açılı FFA ile iskemi açısından değerlendirilmesi ek bir fayda sağlayabilir. Tedavinin etkinliği için iyi bir glisemik kontrol gerekmekte ve bunun önemini hastalara iyi anlatmak gereklidir.

7. ÖZET

AMAÇ: Kronik diyabetik makuler ödem (DMÖ) nedeniyle daha önce çeşitli tedaviler almış ancak bu tedavilere rağmen makula ödemi sebat eden hastalarda intravitreal deksametazon implantının (İVDİ) etkinliğini araştırmak.

GEREÇ VE YÖNTEM: Dirençli kronik DMÖ'li 28 hastanın 36 gözü retrospektif olarak çalışma kapsamına alındı. Çalışmaya daha önceden 1 ay ara ile en az üç doz anti-VEGF tedavisi alan hastalar ile optik koherens tomografide (OKT)'de ölçülen santral makula kalınlığı (SMK) 6 ay ve daha uzun süre 300µ ve üzerinde sebat eden kronik DMÖ olan tip 2 DM hastaları dahil edildi. Hastaların İVDİ tedavisinden önce ve sonra aylık takiplerde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK), göz içi basıncı (GİB) ve SMK kaydedildi. Takiplerinde ETDRS'de 5 harf veya üstü kayıp olan ve OKT'de ölçülen SMK'da en az 150µ kalınlık artışı saptanan hastalara ek tedavi uygulandı.

BULGULAR: Hastaların başlangıçta; ortalama EDGK 0.65 ± 0.30 LogMAR, SMK $501.2 \pm 145.9\mu$ ve GİB değerleri 16.2 ± 2.5 mmHg idi. Tedavisinden sonra; 1.ay, 2.ay, 3.ay kontrollerinde ortalama EDGK sırasıyla 0.53 ± 0.27 ($p=0.002$), 0.46 ± 0.27 ($p=0.000$), 0.54 ± 0.31 ($p=0.014$) LogMAR, ortalama SMK sırasıyla 293.7 ± 77.6 ($p=0.000$), 273.3 ± 51.3 ($p=0.000$), 351.0 ± 112.3 µ ($p=0.000$) idi. Takiplerinde fonksiyonel ve/veya yapısal kötüleşme görülen gözlere ek tedavi yapıldı. Bu amaçla 3. ay sonunda 16 göze , 4.ay sonunda 17 göze, 5.ay sonunda da 16 göze İVRB enjeksiyonu yapıldı. Ek tedaviden sonra 4.ay, 5.ay, 6.ay ortalama EDGK sırasıyla 0.54 ± 0.33 ($p=0.022$), 0.54 ± 0.35 ($p=0.029$), 0.50 ± 0.32 ($p=0.000$) logMAR, ortalama SMK sırasıyla 353.7 ± 125.2 ($p=0.000$), 381.8 ± 152.5 ($p=0.001$), 360.2 ± 140.1 µ ($p=0.000$) saptandı. Ortalama GİB değerleri ise tedaviden sonra 1. ve 2. aylarda

istatistiksel olarak anlamlı arttı (sırasıyla 18.9 ± 5.2 ($p=0.002$) ve 18.3 ± 5.1 mmHg ($p=0.025$), ancak 3. ay itibarıyla başlangıç değerlerine döndü.

SONUÇ: Kronik DMÖ nedeniyle daha önce çeşitli tedaviler almış ancak bu tedavilere rağmen makula ödemi sebat eden hastalarda, İVDİ ilk 3 ayda belirgin etkiye sahip olup dirençli DMÖ'de alternatif bir tedavi seçeneği olarak sunulabilir. Ancak 3. aydan sonra bu etkiyi sürdürmek için ek tedavilere ihtiyaç duyulabilir.

ANAHTAR KELİMELER: Diyabet, Dirençli makula ödemi, İntravitreal dexametazon implant, Retinopati

8. SUMMARY

OBJECTIVE: To investigate the efficiency of intravitreal dexamethasone implant (IVDI) in patients with persistent macular edema refractory to various treatments for chronic diabetic macular edema (DME).

MATERIAL AND METHOD: Thirty-six eyes of 28 patients with persistent chronic DME and Type 2 DM were included in this retrospective study. Patients included had central macular thickness (CMT) of ≥ 300 μm measured by optical coherence tomography (OCT) for six months and longer and received at least 3 consecutive monthly intravitreal injections of anti-VEGF previously. The best corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure (IOP), and CMT of the patients were recorded before treatment and at monthly visits after treatment. Additional treatment was administered to patients with a loss of five or more ETDRS letters and at least 150μ or more increase in CMT measured by OCT at regular follow-ups.

RESULTS: At baseline; mean BCVA was 0.65 ± 0.30 LogMAR, mean CMT was 501.2 ± 145.9 μm , and mean IOP was 16.2 ± 2.5 mmHg. Mean BCVA improved to 0.53 ± 0.27 ($p=0.002$), 0.46 ± 0.27 ($p=0.000$), 0.54 ± 0.31 ($p=0.014$) logMAR after the 1st, 2nd and 3rd months respectively. Mean CMT decreased to 293.7 ± 77.6 ($p=0.000$), 273.3 ± 51.3 ($p=0.000$), 351.0 ± 112.3 μm ($p=0.000$) after the 1st, 2nd and 3rd months respectively. Patients who showed a worsening of their clinical and/or functional condition at follow up visits recommended for additional treatment. For this reason, at the end of 3 months 16 eyes, at the end of 4 months 17 eyes and at the end of 5 months 16 eyes received additional intravitreal ranibizumab. Mean BCVA improved to 0.54 ± 0.33 ($p=0.022$), 0.54 ± 0.35 ($p=0.029$), 0.50 ± 0.32 ($p=0.000$) LogMAR at 4th, 5th, and 6th months respectively after additional treatment. Mean CMT did decrease to 353.7 ± 125.2 ($p=0.000$), 381.8 ± 152.5 ($p=0.001$),

360.2±140.1 μ (p=0.000) at 4th, 5th, and 6th months respectively. IOP increased significantly at months 1 and 2 (18.9±5.2 (p=0.002), 18.3±5.1 mmHg (p=0.025) respectively) and then came back to baseline levels after the 3rd month.

CONCLUSION: Intravitreal dexamethasone implant produced significant improvements at the first three months in patients with chronic persistent macular edema refractory to various treatments and may be offered as an alternative choice of treatment. However, additional treatment might be necessary in order to sustain this improvement, after the third month.

KEYWORDS: Diabetes, Intravitreal dexametazone implant, Refractory macular edema, Retinopathy

9. KAYNAKLAR

1. Davidson J.K. Clinical Diyabetes Mellitus, Diyabetic Eye Disease. Thime Medica Publishers.1991:427-44.
2. Wilds S, Roglic G, Green A, et al. Global prevelance of diabetes: estimate for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care. 2004;27:1047-53.
3. Waltenberger J, Lange J, Kranz A. Vascular endothelial growth factor-A-induced chemotaxis of monocytes is attenuated in patients with diabetes mellitus: A potential predictor for the individual capacity to develop collaterals. Circulation. 2000;102:185–90.
4. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis less than 30 years. Arch Ophthalmol.1984;102:520-32.
5. Fong DS, Girach A, Boney A. Visual side effects of successful scatter laser photocoagulation surgery for proliferative diabetic retinopathy: a literature review. Retina. 2007;27: 816-24.
6. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al; RESTORE study group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. Ophthalmology. 2011;118:615-25.
7. Funatsu H, Noma H, Mimura T, et al. Associtaion of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. Ophthalmology. 2009;116:73-79.
8. Kook D, Wolf A, Kreutzer T, et al. Long-term effect of intravitreal bevacizumab (avastin) in patients with chronic diffuse diabetic macular edema. Retina. 2008;28:1053-60.
9. Tamura H, Miyamoto K, Kiryu J, et al. Intravitreal injection of corticosteroid attenuates leukostasis and vascular leakage in experimental diabetic retina. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005;46:1440–44.
10. Haller JA, Bandello F, Belfort R, et al. GENEVA Study Group. The GENEVA study: randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. Ophthalmology. 2010;117:1134-46.

11. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*. 1993;43:817–24.
12. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type I diabetes. *Ophthalmology*. 1998;105:1801-15.
13. Giusti, C. Retinopathy in juvenile diabetes: a 10-year (1990-2000) Review. *Pediatric Diabetes*, 2001;2:83-93.
14. Satman İ, TURDEP Group: D Care. 2002;25:1551-6.
15. Hiller R, Sperduto RD, Podgor MJ, et al. Diabetic retinopathy and cardiovascular disease in type II diabetics. The Framingham Heart Study and the Framingham Eye Study. *Am J Epidemiol*. 1988;128:402–9.
16. Kanski JJ. *Klinik Oftalmoloji*; 7. Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri. 2011;534–35.
17. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*. 1993;43:817-24.
18. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch. Ophthalmol*. 1984;102:527–32.
19. Cogan DG, Toussaint D, Kuwabara T. Retinal vascular patterns. *Arch Ophthalmol*. 1961;66:100– 12.
20. Marshall GE, Konstas AG, Lee WR. Immunogold fine structural localization of extracellular matrix compounds in aged human cornea. Types I–IV collagen and laminin. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1991;229:157.
21. Pandit RJ, Taylor R. Mydriasis and glaucoma: exploding the myth. *Asystematic review*. *Diabet Med*. 2000;17:693-99.
22. Buabbud JC, Allatayfeh MM, Sun JK. Optical coherence tomography imaging for diabetic retinopathy and macular edema. *Curr Diab Rep*. 2010;10:264-69.

23. Ivanisevic M, Stanic R. Importance of fluorescein angiography in the early detection and therapy of diabetic retinopathy. *Ophthalmologica*. 1990;201:9-13.
24. American Academy of Ophthalmology. Preferred Practice Pattern: Diabetic Retinopathy. American Academy of Ophthalmology. 2003.
25. Guan K, Hudson C, Flanagan JG. Comparison of Heidelberg Retina Tomograph II and Retinal Thickness Analyzer in the assessment of diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis. Sci*. 2004;45:610-16.
26. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report no.19. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Arch Ophthalmol*. 1995;113:1144–55.
27. Gandorfer A, Messmer EM, Ulbig MW, et al. Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. *Retina*. 2000;20:126–33.
28. Davis D, Fisher MR, Gangnon RE, et al.: Risk factors for high risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: ETDRS Report 18. *Invest. Ophthalmol Vis. Sci*. 1998;39:233-52.
29. Saatçi AO: Diabetik Makulopatiye Medikal Tedavi, *Ret-Vit*:2004:12: özel sayı, 267-70.
30. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;21:23-31.
31. American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1998;21:23-31.
32. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. *Br Med J*. 1998;317:703-13.
33. Bandello F, Pognuz R, Polito A, et al. Diabetic macular edema: classification, medical and laser therapy. *Semin Ophthalmol*. 2003;18:251-58.

34. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. ETDRS Report 2. *Ophthalmology*. 1987;94:761-74.
35. Olk RJ, Akduman L. Minimal intensity diode laser (810 nanometer) photocoagulation (MIP) for diffuse diabetic macular edema (DDME). *Semin Ophthalmol*. 2001;16:25-30.
36. Kozak I, Oster SF, Cortes MA, et al. Clinical Evaluation and Treatment Accuracy in Diabetic Macular Edema Using Navigated Laser Photocoagulator NAVILAS. *Ophthalmology*. 2011;118:1119-24.
37. Jousseaume AM. Diabetic Macular Edema. In Jousseaume AM, Gardner TW, Kirchhoff B, et al. *Retinal Vascular Disease*. 1st ed. Springer Verlag Berlin Heidelberg; 2007:353-91.
38. Batioğlu F, Ozmert E, Parmak N, et al. Two-year results of intravitreal triamcinolone acetonide injection for the treatment of diabetic macular edema. *Int Ophthalmol*. 2007;27:299-306.
39. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2002;109:920-7.
40. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2008;115:1447-59.
41. Young S, Larkin G, Branley M, et al. Safety and efficacy of intravitreal triamcinolone for cystoid macular edema in uveitis. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2001;29:2-6.
42. Jaffe GJ, Martin D, Callanan D, et al; Fluocinolone Acetonide Uveitis Study Group. Fluocinolone acetonide implant (Retisert) for noninfectious posterior uveitis: thirty-four-week results of a multicenter randomized clinical study. *Ophthalmology*. 2006;113:1020-7.
43. Kwak HW, D'Amico DJ. Evaluation of the retinal toxicity and pharmacokinetics of dexamethasone after intravitreal injection. *Arch Ophthalmol*. 1992;110:259-66.

44. Nehme A, Lobenhofer EK, Stamer WD, et al. Glucocorticoids with different chemical structures but similar glucocorticoid receptorpotency regulate subsets of common and unigue genes in huma trabecular meswork cells. *BMC Med Genomics*. 2009;2:58.
45. Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS, et al; Dexamethasone DDS Phase II Study Group. Randomized controlled trial of an intravitreous dexametha- sone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2010;128:289-96.
46. Boyer DS, Faber D, Gupta S, et al; for the Ozurdex CHAMPLAIN Study Group. Dexamethasone Intravitreal Implant For Treatment Of Diabetic Macular Edema In Vitrectomized Patients. *Retina*. 2011;31:915-23.
47. Julio HA. The steroid device: The Oculex study. *AAO Subspecialty, Day Anaheim, California*. 2003;14-15.
48. Cunningham ET, Adamis AP, Altaweel M, et al. A phase II randomized double masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2005;112:1747-57.
49. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, et al; READ-2 Study Group. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*. 2010;117:2146-51.
50. Arevalo JF, Sanchez JG, Wu L, et al; Pan-American Collaborative RetinaStudy Group. Primary intravitreal bevacizumab for diffuse diabetic macular edema: the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 24 months. *Ophthalmology*. 2009;116:1488-97.
51. Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2006;113: 1695.e1-15.
52. Do DV, Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH, et al. The DA VINCI Study: Phase 2 Primary Results of VEGF Trap-Eye in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2011;118:1819-26.
53. Day S, Acquah K, Mruthyunjaya P, et al. Ocular complications after anti-vascular endothelial growth factor therapy in medicare patients with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2011;152:266-72.

54. Cleary CA, Sharaznayan D, Hickey-Dwyer M. Intravitreal anti-VEGF therapy for neovascular age-related macular degeneration and the risk of stroke. *Ir Med J*. 2011;104:146-9.
55. Gandorfer A, Messmer EM, Ulbig MW, et al. Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. *Retina*. 2000;20:126-33.
56. Akagündüz U. Diyabetik Maküla Ödeminde İntravitreal Triamsinolon Asetonid Tedavisi. Tez J. İstanbul; S.B. Prof.Dr. N.Reşat Belger Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2007.44s.
57. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A phase 2 randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2009;127:245–51.
58. Nakao S, Arima M, Ishikawa K, et al. Intravitreal anti-VEGF therapy blocks inflammatory cell infiltration and re-entry into the circulation in retinal angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:4323–28.
59. Sharma A, Madhusudhan RJ, Nadahalli V, et al. Change in macular thickness in a case of refractory diabetic macular edema with dexamethasone intravitreal implant in comparison to intravitreal bevacizumab: a case report. *Indian J Ophthalmol*. 2012;60:234–35.
60. Lazıc R, Lukıc M, Boras I, et al. Treatment of anti-vascular endothelial growth factor-resistant diabetic macular edema with dexamethasone intravitreal implant. *Retina*. 2014;34:719-24.
61. Pacella E, Vestri AR, Muscella R, et al. Preliminary results of an intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex®) in patients with persistent diabetic macular edema. *Clinical Ophthalmology*. 2013;7:1423–28.
62. Zalewski D, Roczynska D, Roczynska K. Five-Month Observation of Persistent Diabetic Macular Edema after Intravitreal Injection of Ozurdex Implant. *Mediators of Inflammation*. 2014;2014:364143.
63. Rishi P, Rishi E, Kuniyal L, et al. Short-term results of intravitreal dexamethasone implant (OZURDEX) in treatment of recalcitrant diabetic macular edema: a case series. *Oman Journal of Ophthalmology*. 2012;5:79–82.

64. Ferrini W, Ambresin A. Intravitreal dexamethasone implant for the treatment of macular edema after retinal vein occlusion in a clinical setting. *Klin Monbl Augenh- eilkd.* 2013;230:423–26.
65. MD Medeiros, M Postorino, R Navarro, et al. Dexamethasone Intravitreal Implant For Treatment Of Patients With Persistent Diabetic Macular Edema. *Ophthalmologica.* 2014;231:141-46.
66. Patel M, Kiss S. Ultra-Wide-Field Fluorescein Angiography in Retinal Disease. *Curr Opin Ophthalmol.* 2014;25:213-20.
67. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al: RISE and RIDE Resarch Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: result form2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology.* 2013;120:2013-22.
68. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, et al. Three Year, Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology.* 2014;121:1904-14.
69. Nehme A, Lobenhofer EK, Stamer WD, et al. Glucocorticoids with different chemical structures but similar glucocorticoid receptor potency regulate subsets of common and unigue genes in human trabecular meshwork cells. *BMC Med Genomics.* 2014;2009:2:58.
70. Thakur A, Kadam R, Kompella UB. Trabecular mehwork and lens partitioning of corticosteroids: implications for elevated intraocular pressure and cataracts. *Arc Ophthalmol.* 2011;129:914-20.
71. Kiddee W, Trope GE, Sheng L, et al. Intraocular pressure monitoring post intravitreal steroids: a systematic review. *Surv Ophthalmology.* 2013;58:291-310.
72. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et al. FAME Study Group. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2012;119:2125-32.
73. Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS, et al. Dexamethasone DDS Phase II Study Group: randomized controlled trial of an intravitreous dexametha- sone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. *Arch Ophthal- mol.* 2010;128:289–96.