

TC
NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi

Yrd. Doç. Dr. Fatih HOROZOĞLU

**BİLATERAL DİYABETİK MAKÜLA ÖDEMİ OLAN
HASTALARDA KOMBİNE İNTRAVİTREAL
TRİAMSİNOLON ASETAT VE BEVACİZUMAB
ENJEKSİYONUNUN YALNIZCA BEVACİZUMAB
ENJEKSİYONU İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Özkan SEVER

TEKİRDAĞ 2013

TEŐEKKÜR

Namık Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında asistanlık eğitimim süresince büyük emeği olan nezaketi, bilgi ve tecrübesi ile bana hep yardımcı olan Ana bilim dalı başkanımız ve tez danışmanım olan Yrd. Doç. Dr. Fatih Horozođluna, her türlü cerrahi deneyimini hiç sıkılmadan benimle paylaşan Yrd. Doç. Dr. Tansu Gönen'e ve bize bilgi ve becerisi ile destek olan Yrd. Doç. Dr. Aşkın Onur'a, asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline; ayrıca benden maddi manevi desteğini hiç esirgemeyen eşim ve kızıma içtenlikle sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım...

Dr.Özkan SEVER

Tekirdağ 2013

KISALTMALAR

- İVTA:** İntravitreal triamsinolon asetonid
İVB: İntravitreal bevacizumab
BVC: Bevacizumab
DR: Diyabetik Retinopati
DMÖ: Diyabetik Maküla Ödemi
DM: Diyabetes mellitus
DM tip I: İnsuline Bağımlı Diyabetes Mellitus
DM tip II: İnsuline Bağımsız Diyabetes Mellitus
DCCT: Diabetes Control and Complications Trial
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FAZ: Foveal Avaskuler Zon
FGF: Fibroblast buyume faktoru
UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study Group
FFA: Fundus Floresein Anjiografi
GİB: Goz ici basıncı
PDR: Proliferatif diabetik retinopati
NVD: Disk neovaskularizasyonu
NVE: Retinanın diğere alanlarında neovaskularizasyon
IGF-1: İnsulin benzeri buyume faktor 1
IGF-2: İnsulin benzeri buyume faktor 2
KAMÖ: Klinik anlamlı makula odemi
NPDR: Nonproliferatif diabetik retinopati
OCT: Optik koherens tomografi
PKC: Protein Kinaz C
RPE: Retina pigment epiteli
SMK: Santral makula kalınlığı
VEGF: Vaskuler endotelyal buyume faktoru
- <: kucuktur >: buyuktur µ: mikron mg: miligram mm: milimetre

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	1-2
GENEL BİLGİLER	3-24
GEREC VE YONTEM	25-26
BULGULAR	27-38
TARTIŞMA	39-42
SONUC	43-44
OZET	45-47
KAYNAKLAR	48-59

GİRİŞ ve AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM) tüm dünyada en sık rastlanan endokrin hastalıktır ve endojen insülinin mutlak veya göreceli yetersizliği, periferik etkisizliği sonucu ortaya çıkan; kronik hiperglisemi, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluk, kapiller membran değişiklikleri ve hızlanmış aterosklerozis ile seyreden bir sendromdur (1). Diabetin dört büyük komplikasyonundan birisi olan diyabetik retinopati ise gelişmiş ülkelerde 20-64 yaş arası en sık körlük sebebidir (2,3). Tip 1 Diabetes Mellitus (D.M.)' da 20. yılda %99, Tip 2 D.M.' da 20. yılda %60 oranında değişik derecelerde retinopati bulunmuştur (3,4). Yapılan araştırmalarda diyabetik retinopatinin kornea hassasiyetinde azalma, gözyaşı yapımında azalma, epitelyal keratopati, gecikmiş yara iyileşmesi, kornea epitelinde değişiklikler, katarakt, retinal kapiller iskemik değişiklikler, maküla ödemi ve iskemisi, optik nöropati, vitreus hemorajisi, traksiyonel retina dekolmanına kadar uzanabilen birçok patolojiye sebep olduğuna rastlanmıştır (5).

Diyabetik retinopati (DR); diabetes mellitusun mikrovasküler komplikasyonlarından biri olup, günümüzde görme kayıplarının en önemli nedenlerinden biridir. Tip 1 diyabetlilerde görme kaybı en sık proliferatif değişikliklere bağlıken, tip 2 diyabetlilerde en sık neden diyabetik maküla ödemidir (6).

Diyabetik maküla ödemi (DMÖ) non-proliferatif diyabetik retinopati (NPDR) ve proliferatif diyabetik retinopatinin (PDR) her evresinde görülebilir. Diyabetik retinopatinin şiddeti arttıkça maküla ödemi görülme oranı da artar; hafif NPDR'de %3, orta-ağır NPDR'de %38 ve PDR'de %71 (7).

Fokal DMÖ fokal lazer fotokoagülasyon ile etkin şekilde tedavi edilirken, diffüz maküla ödeminde lazer fotokoagülasyon tedavisinin sonuçları sınırlıdır. Olk ve arkadaşları grid lazer yapılmış 303 gözü 3 yıl sonra incelemiş; %14,5'inde iki veya daha fazla sıra düzelme olduğunu, %60,9'unda görme keskinliğinin aynı kaldığını ve %24,6'sında iki sıra veya daha fazla kötüleşme olduğunu tespit etmişlerdir (8).

Lazer tedavisine dirençli olgularla karşılaşılması ve lazer tedavisinin komplikasyonları (azalmış gece görüşü, parasantral skotom, maküler fibrozis, koroidal neovasküler membran gelişimi, skar genişlemesi vb.) doktorları yeni tedavi seçenekleri üzerinde yoğunlaştırmıştır (9,10).

İntravitreal kortikosteroid ilk kez 1970' lerde retina dekolman cerrahisi sonrası skar dokusu oluşumunu engellemek için hayvan modellerinde kullanılmıştır (11) ve 1999'da diyabetik maküla ödemi tedavisinde yine hayvan modellerinde Kenalog formunda enjekte edilmiştir. Daha sonra ilk olarak 2001'de Jonas tarafından lazere cevapsız diyabetik maküla ödemi olan hastalarda kullanılmış ve etkili sonuçlar alınmıştır (12). Kortikosteroid analogu olan TA'nın maküla ödemi hangi mekanizma ile azalttığı bilinmemektedir, fakat araşidonik asit yolunu inhibe ederek anti-enflamatuar etki, vasküler endotelial büyüme faktörü üretimini azaltarak antianjiojenik etki gösterirler. Ayrıca retinal damarlar ve kan-retina bariyerini stabilize ederek kapiller geçirgenliği azalttığı gösterilmiştir (13,14,15).

Ayrıca diyabetli hastalardan alınan vitreus örnekleri bize Vasküler Endotelial Büyüme Faktörünün (VEGF) patofizyolojide önemli bir yeri olduğunu göstermiştir (16). Diyabetik maküla ödemi olan olgularda kapiller permeabilite artışından sorumlu olan faktörlerden birisi olan VEGF ve özellikle VEGF-A bir pan anti-VEGF monoklonal antikoru olan Bevacizumab (BVC) tarafından inhibe edilerek tedavi edilmektedir (17). Her ne kadar resmi onayı bulunmasa da triamsinolona nispeten katarakt ve glokom gibi yan etkilerinin daha az olması gibi ek faydeleri ile bevacizumab; diyabetik maküla ödeminde çoktan kullanıma sokulmuştur (18).

Bu çalışmada amacımız bilateral diyabetik maküla ödemi bulunan hastalarda bir göze bevacizumab, diğer göze bevacizumab ile kombine 1 mg triamsinolon asetat verilmesinin maküla ödemi üzerindeki görsel ve anatomik prognoza etkisini retrospektif olarak araştırmak ve olası komplikasyonları irdelemektir.

GENEL BİLGİLER

Maküla Anatomisi

Maküla temporal vasküler arklarla sınırlanan yaklaşık 5 mm'lik alan olup merkezi (fovea) optik disk merkezinin 4 mm temporalinde ve 0.8 mm inferiorundadır. Histolojik olarak 2 veya daha fazla ganglion hücre tabakası içerir. Çoğunlukla Henle tabakasında yerleşen karotenoid pigmentler nedeniyle sarı renkli görüldüğü için makula lutea ismi de verilmiştir. Bu pigmentlerden en önemlileri ksantin ve lutein olup foveadan uzaklaştıkça oranları değişir. Santral alanda (foveadan 0.25 mm çap içinde) lutein/ksantin 1:2.4, periferde ise (2.2-8.7 mm) 2:1 oranındadır. Bu dağılım rod ve kon dağılımıyla uyumludur.

Fovea

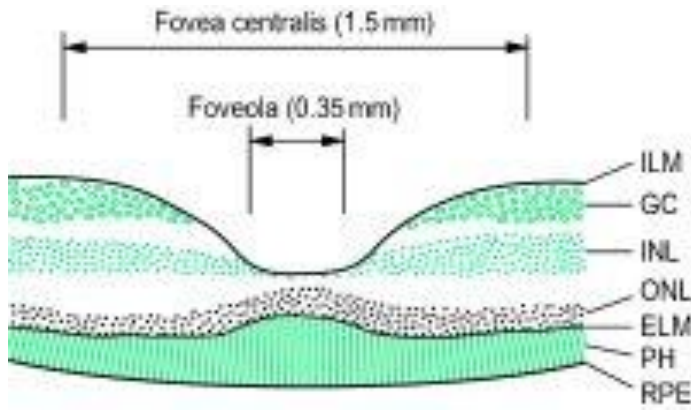
Fovea, makula merkezinde 1.5 mm çapında (yaklaşık optik disk büyüklüğünde) ve iç yüzeyi iç retina katlarının incelmesine bağlı olarak konkav görülen alandır. 2. ve 3. nöronların yana itilmesine bağlı olarak 22 derecelik bir konkavite oluşur (clivus). Fovea kenarında ganglion hücre tabakası ve iç nükleer tabaka kalınlaşır. Fovea içerisinde ise her iki tabakada kaybolur. Ortalama retina kalınlığı yaklaşık 0.25 mmdir. Fovea kenarı ise yaklaşık 0.55 mm ile retinanın en kalın yeridir. Fovea kenarı biomikroskopik olarak iç limitan membranın oluşturduğu halka şeklindeki refle olarak gözlenir.

Foveola

Foveola, foveanın merkezinde olup bazal lamina kalınlığı azalmıştır ve yalnızca uzamış ve farklılaşmış koniler, Müller hücreleri ve diğer glial hücrelerden oluşur (mm² de 38500 koni). Yaklaşık olarak 0.35 mm çapındadır. Bu bölgedeki konilerin şekli rodlara benzerken sitolojik olarak ekstramaküler konularla benzerdir. Umbo, fovea merkezinde oftalmoskopik olarak görülebilen foveolar refledir. Burası retinanın en ince olduğu yerdir (0.13 mm).

Foveal avasküler zon (FAZ) retinal damarların bulunmadığı yaklaşık 0.5-0.6 mm çaplı alandır.

Şekil 1: Foveanın histolojik yapısı



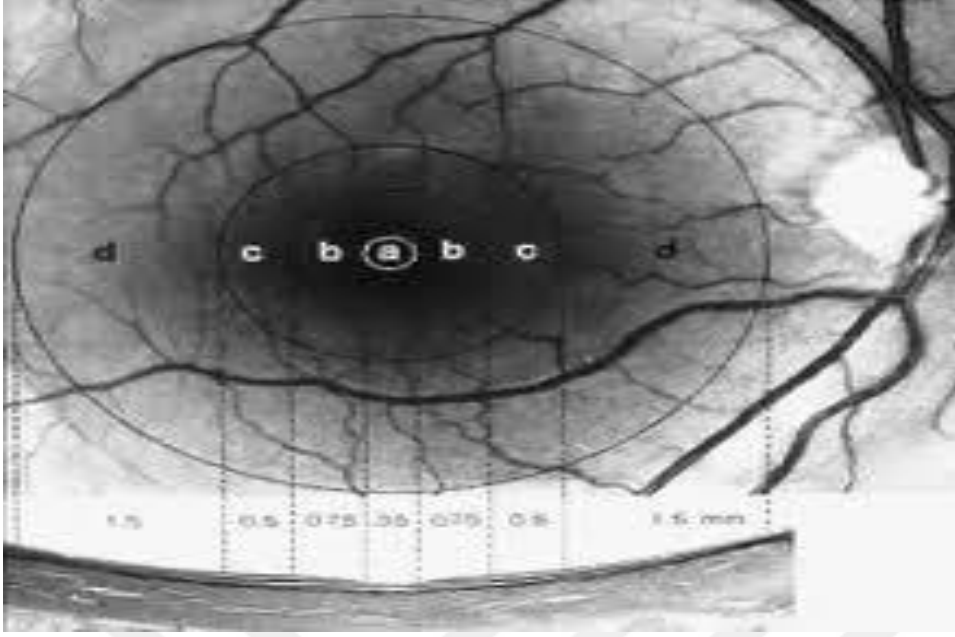
Parafovea

Parafoveal retina, foveayı çevreleyen yaklaşık 0.5 mm genişliğindeki alandır. Bu bölgede iç nükleer, ganglion hücreleri ve sinir lifleri tabakası kalınlaşmıştır.

Perifovea

Perifovea, parafoveadan makulanın dış sınırına uzanan 1.5 mm genişliğindeki alandır. Ganglion hücreleri periferik retinadaki gibi tek sıralıdır.

Şekil 2: Maküla anatomisi



a.Foveola b.Fovea c.Parafovea d.Perifovea

Kan retina bariyeri iki ana yapıdan oluşur;

1-Dış Kan- Retina Bariyeri: Komşu iki retina pigment epiteli arasındaki sıkı bağlantılardan (zonula okludens, zonula adherens) oluşur.

2-İç Kan-Retina Bariyeri: Retinal kapiller endotelleri arasındaki sıkı bağlantılardan oluşur. Foveanın en merkezdeki kısmı kapillerlerden yoksundur (FAZ). Normal kişiler arasında FAZ'ın büyüklüğünün değişik olduğu düşünülmektedir (19). Fakat boyutları genellikle yaklaşık olarak 400- 500 mikrometre çapındadır (20).

Floresin anjiyografide perifoveolar kapiller oklüzyona 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 (21,22).

Etiyoloji ve Patogenez

Diyabetik retinopati, retinanın prekapiller arteriol, kapiller ve venüllerini etkileyen mikrovasküler bir hastalıktır. Bugün için diyabetik mikrovasküler hastalığın nedeni

bilinmemektedir. Gerek diyabetik retinopati gerekse diğer komplikasyonlara yol açan etkenin kronik hiperglisemi olduğu sanılmaktadır. Uzun süre hiperglisemiye maruz kalan retinada aldoz redüktaz enzim yolu (sorbitol yolu) veya proteinlerin enzimatik olmayan glikozilasyonu gibi metabolik anomaliler oluşmaktadır.(23,24)

Diyabetik retinadaki metabolik anomaliler sonucunda şu histolojik değişiklikler ortaya çıkmaktadır;

Diyabetik retinopatinin gelişmesinde etkili olan olaylar sırasıyla;

- 1-Kapiller endotelial bazal membran kalınlaşması,
- 2-Kapiller endotel, perisit hücre hasarı ve endotelial proliferasyon,
- 3-Defektif oksijen transportu,
- 4-Trombosit fonksiyon bozukluğu.

Bu değişiklikler ve diyabette kan viskozitesindeki artış sonucunda retinada “fokal intraretinal kapiller tıkanıklıklar” ile “vasküler permeabilite artışı ve sızıntılar” ortaya çıkar. Diyabetik retinopatinin ortaya çıkışı ve prognozunu etkileyen sistemik faktörler içinde en önemlisi diyabetin metabolik kontrolüdür (25).

Diyabetik retinopatiye neden olan nihai yol tam ayrıntılarıyla bilinmese de kabul gören muhtelif teoriler mevcuttur. En geçerli teorilerden biri sorbitol yolu teorisidir.

Diyabetik retinopatiden ve büyük bir olasılıkla diyabetin diğer komplikasyonlarında sorumludur. En önemli enzimleri aldoz redüktaz ve sorbitol dehidrogenazdır (26,27). Aldoza redüktaz ile glukoz sorbitole, galaktoz galaktile çevrilir, diğer enzim olan sorbitol dehidrogenaz ile sorbitol fruktoza çevrilir.

Diyabetiklerde, özellikle insuline ihtiyaç duymadan glukozu alabilen dokularda (vezikula seminalis, sinir dokusu, lens ve kornea) aldoz redüktaz aktivitesi artmıştır. Bu dokularda sorbitol ve galaktile hücresel duvarından diffüze olamaması yüzünden hücre içinde birikmeye başlar, böylece ozmotik kuvvetler ve elektrolit dengesizlikleri ile hücre şişmeye başlar, bu olayın doğal sonucu olarak hücre duvarı zarar görmektedir (28). Bu mekanizma deneysel diyabetik hayvanlardaki kataraktlarda, diyabetlerde, gerçek diyabet kataraktında ve galaktozemili çocuklardaki kataraktan da sorumludur (29).

Yapılmış bir çalışmada, yüksek glukoz içeren ortamdaki endotel hücrelerinin normalden daha fazla bazal membran materyali sekrete ettikleri bulunmuştur (30). Retinal kapillerlerin hücre iskeletini endotelyal hücreler ve perisitler oluşturur. Aldo redüktaz retina perisitlerinde, schwann hücrelerinde de bol miktarda bulunmaktadır. Damar duvarının yapısal bütünlüğünü sağlayan perisitler, kapiller endotel hücreleri ile birlikte iki hücre arasındaki sıkı bağlantıları, iç kan-retina bariyerini oluşturur (31,32,33). Kontraktiliteleri dolayısıyla da perisitler kapillerlerin çaplarına da etki ederler. Sağlıklı damarlarda her bir endotel hüresine karşılık bir perisit bulunur (31,32).

Bir çalışmada perisit ve endotel hücrelerinin direkt temasının endotel hücre proliferasyonunu engellemekte önemli bir faktör olduğu ileri sürülmüştür (33). Diyabetik hastalarda perisit hücrelerindeki dejenerasyon, foksiyon bozukluğu, endotel hücrelerinden fazla bazal membran materyali sekresyonu sonucu damar duvarlarında zayıflıklar, anormal dilatasyonlar, anormal hücre proliferasyonları oluşur. Kapiller lümenler eritrosit agregasyonları ve trombüs ile tıkanır (30,31,33). Defektli oksijen transportu sonucu oluşan hipoksi ve kronik hiperglisemi, perisit ve endotel hücrelerinin oteoregülasyon mekanizmasını da etkileyerek olayı kısır döngü haline getirmektedir. Yeterince kontrol edilemeyen diyabetiklerde 2-3 difosfogliseric asit seviyesi düşmekte, glikozile hemoglobin artmakta ve bu iki faktör hemoglobinden dokuya oksijen geçişini azaltmaktadır. Bunun dışında eritrositlerin mikro vizkozite özelliğinin artması, deforme olabilme özelliğinin azalması hipoksiyi daha derin hale getirir (34).

Retinal kan akımı lokal doku ihtiyacına göre oto regülatuar bir mekanizma ile ayarlanmaktadır (35). Bir takım deneyler hipergliseminin retinal kan akımını arttırdığını göstermiştir (36). Doku hipoksisi durumunda vasküler yatakta dilatasyon olur ve kompensasyon mekanizmaları retina kan akımını artırır.

Hipoksik retinanın cevabı iki türlü olur; birinci cevap, beslenemeyen alanları kanlandırmak için normalde bulunmayan kollateral damarlar oluşturmak, ikinci cevabı ise hipoksik retinadan açığa çıkan maddelerin yeni damar oluşumunu yani neovaskülarizasyonu başlatmasıdır. Neovaskülarizasyon ile proliferasyon aşamasına geçilmiş olur. Neovaskülarizasyonun mekanizması tam olarak anlaşılmış değildir. Patogeneze sorumlu faktörler retina damarlarından, retina pigment epitelinden ve retinanın kendisinden salınır. Bilinenlerin en önemlisi Vasküler Endotelyal Büyüme Faktör (VEGF)dür (37). Yapılan araştırmalarda PDR'li hastaların vitreusunda VEGF, NPDR' li hastalara göre anlamlı olarak

yüksek bulunmuştur. Diğerleri İnsülin benzeri Büyüme Faktörü I (IGF-II), İnsülin benzeri Büyüme Faktörü II (IGF-II) ve Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF)'dür.

Diyabetik Retinopatide Epidemiyoloji

Dünya popülasyonun yaklaşık %1,5-2 'sinde diyabet mevcuttur. Diyabetik hastaların da yaklaşık %25 'inin herhangi bir evrede diyabetik retinopatiye sahip olduğu düşünülmektedir (38).

Diyabetik retinopati, diyabetli hastalarda görme kaybının en önemli nedenidir ve diyabetik komplikasyonlara sahip hastaların yaklaşık %49' unda görülmektedir. Bu oran Amerika Birleşik Devletlerinde %47, gelişmiş Avrupa ülkelerinde %39' dur. Bununla birlikte diyabetin süresi arttıkça retinopati prevalansı da artmaktadır. Beş yıldan daha az süre ile tip 1 diyabete sahip hastalarda retinopati prevalansı %17 iken bu oran 15 yıl ve daha fazla diyabetli hastalarda % 97.5' lere varmaktadır. Tip 2 diyabetli hastalarda ise insülin kullanan grupta retinopati prevalansı 15 yıldan sonra %80' lerin üzerine çıkmaktadır (39).

Diyabetik retinopatili hastalarda görülen maküler ödem görme kayıplarının %50' sinden sorumludur. Genel olarak tüm diyabetik hastaların yaklaşık %9' unda, makülanın santralinde bir optik disk çapı kadar olan alanda maküla ödemi saptanmıştır. Bu olguların %40' ında maküla merkezi etkilenecek görme keskinliğini 0,5' in altına indirmektedir.

Diyabetik maküla ödeminin görülme sıklığı hastalığın başlangıç zamanı ve süresi ile korrelasyon göstermektedir. 30 yaşından önce (erken başlangıçlı) diyabeti saptanan olgularda 10 yıl sonrasında DMÖ insidansı %0,05, 30 yaşından sonra (geç başlangıçlı) saptananlarda 3 yıllık takip sonunda Tip 1 de %3, Tip 2 de %8 olarak izlenmiştir (2).

DMÖ saptanan hastaların yaklaşık olarak %50' sinde takip eden 2 yıl içerisinde görme keskinliğinde 2 veya daha fazla sıra görme kaybı görülür. Retinopati gelişen her hastada körlük gelişmesede, diyabete bağlı görme kayıpları hastaların günlük aktivitelerinde önemli problemler yaşamalarına neden olmaktadır (40).

Diyabetik Retinopatide Klinik Sınıflama

1976 yılında Airlie House Sempozyumu ile diyabetik retinopatinin ilk sınıflaması yapıldı. Buna göre DR zemin (background) ve proliferatif olmak üzere 2 devreye ayrılıyordu. ETDRS grubuna göre ise diyabetik retinopati aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır;

1. Retinopati yoktur.

2. Zemin diyabetik retinopati;

a. Hafif NPDR

-Mikroanevrizmalar

-Yüzeysel retina hemorajileri

-Sert eksudalar

b. Orta NPDR; Hafif NPDR'ye yumuşak eksudalar eklenir.

c. Ciddi NPDR; Orta NPDR'ye ek olarak 2 kadranda tespihlenme belirtisi

venöz boncuklanmalar (beading) 1 kadranda intraretinal mikrovasküler anormallikler (IRMA)

d. Çok ciddi NPDR; 4 kadranda mikroanevrizma, en az 2 kadranda venöz

boncuklanma, en az 1 kadranda IRMA

3. PDR

a. Başlangıç PDR (Erken)

b. Yüksek riskli

c. İleri PDR

d. İnvolyüsyonel PDR (41,42)

Nonproliferatif Diyabetik Retinopati

Hafif nonproliferatif diyabetik retinopati, en azından bir tane retinal mikroanevrizmanın varlığı ile belirlenir. Fakat hemoraji ve mikroanevrizmaların varlığı bu safhada tanımlanmamıştır. Hafif nonproliferatif diyabetik retinopatinin 1 yıl içerisinde proliferatif diyabetik retinopatiye ilerleme riski %5'tir ve 5 yıl içerisinde yüksek risk proliferatif diyabetik retinopatiye ilerleme riski % 15'tir. Orta derecede nonproliferatif diyabetik retinopati, hemorajiler veya mikroanevrizmalar veya her ikisi ile karakterizedir. Yumuşak eksuda, venöz boncuklanma ve intraretinal mikroanjyopatilerin varlığı tanımlanmıştır. Bir yıl içerisinde proliferatif diyabetik retinopatiye ilerleme riski %12-27

olarak tanımlanmıştır. Beş yıl içerisinde yüksek risk proliferatif diyabetik retinopatiye ilerleme riski %33 olarak tanımlanmıştır. (43).

Proliferatif Diyabetik Retinopati

Proliferatif diyabetik retinopati retina yüzeyinden meydana gelen yeni damar oluşumları ile karakterizedir. Yeni damarlar optik disk yüzeyinden gelişebilir ve vitreus kavitesine yönelebilirler (diskte neovaskülarizasyon, NVD, Retinanın diğer alanlarındaki neovaskülarizasyon NVE). Kısmi dekolle arka hyaloid boyunca gelişirlerse, arka vitreus yüzeyli şekilde tanımlanırlar. Fibroblastlar ve glial elementler yeni damarlara eşlik ederler. Fibrogial dokunun proliferasyonu retinopatinin baskın özelliği olur. Proliferatif diyabetik retinopati ‘rubeosis iridis’i, yani iris yüzeyinde yeni damar oluşumlarını da içerir (44). ‘‘Persistant vitreus hemorajileri’’, retina dekolmanı, opak membran formasyonu ve neovasküler glokom meydana gelen istenmeyen komplikasyonlardır (43).

Diyabetik retinopati hangi klinik sınıflamaya girerse girsin görme keskinliği düşüklüğünde en önemli sebeplerin başında maküladaki patolojiler yer alır. Diyabetik maküla ödemi görme keskinliğini en çok düşüren olay olması nedeni ile tedavinin ana kısmını oluşturur.

Diyabetik Makülopati

Diyabetik retinopatide makülayı etkileyen, intraretinal ve preretinal olabilen patolojileri kapsayan geniş ve kapsayıcı bir terimdir. Bu intraretinal değişiklikleri retinal iskemi ve retinal ödemden oluşan iki büyük komponente ayırabiliriz. Bu iki komponent kendi arasında ilişkilidir. Retinal iskemi kapiller ve arterioller nonperfüzyona bağlıdır. Retinal ödem kan-retinal bariyerin yıkılması sonucu gelişir (45).

Maküler ödem 2 başlık altında sınıflandırılabilir.

1.Fokal maküler ödem:

Mikroanevrizma, dilate retinal kapillerler veya daha az sıklıkla intraretinal mikrovasküler anomalilerden, fokal kaçaklardan gelişen lokalize ödemli alanlarıdır. Etrafında ki ödemsiz retinadan sıklıkla kısmen veya tamamen sert eksüdalarla ayrılmış şekilde görülür. Biyokimyasal olarak sert eksüdalar, plazma orjinli lipoproteinlerden oluşur.

Mikroanevrizmalar sert eksüdala çemberinin merkezinde yer alır. Ciddi vakalarda retina altındaki sert eksüda birikimine bağlı fotoreseptör dejeneransı gelişebilir. Bu durum foveola altına doğru uzanan sert eksüda plaklarının olduğu hastalarda santral yerleşimli olmayan plaklara sahip hastalara göre daha ağır ve düzelmeyen görme keskinliği kaybı olmasının nedeni olabilir. Yine makula altındaki subretinal eksüdaların stimülasyonu ile retina pigment epitelinin fibröz metaplazisi sonucu gelişen fibröz plaklar da bulunabilir (46, 47).

2-Diffüz maküler ödem:

Yaygın dilate kapillerlerden diffüz sızıntı sonucu gelişir. Anjiografide retinal damarların genişliğinin arttığı ve interkapiller boşluğun genişlediği görülür. Klinikopatolojik çalışmalarda da kapiller yatağın bir kısmındaki oklüzyon varlığı ve damar duvarının asellüler olduğu, bir kısmında da dilatasyon ve damar duvarının hipersellüler olduğu görülmüştür (48). Kapiller oklüzyon sonucunda gelişen hipooksijenizasyonu kompanse etmek amacıyla patent kapillerlerin dilate olduğu ve bunlardan gelişen diffüz kaçakların ödem gelişimine yol açtığı düşünülmektedir.

Diffüz kaçak görülen gözlerdeki diffüz ödem çoğunlukla sert eksüdalarla ilişkili değildir. Spontan olarak ödemin düzeldiği hastalarda da eksüdatif kalıntılar oluşmamaktadır. Bu da iç kan-retina bariyerinde oluşan jeneralize yıkımın sadece su gibi küçük moleküllere izin verdiğini göstermektedir. Fokal ödemin tersine anjiografide geç fazlarda floresein göllenmesi şeklinde görülen kistoid boşluklarda sık görülür. Bazı hastalarda kistoid ödem görülebilir.

Diffüz maküler 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. Kardiovasküler hastalıklar, nefropati, ciddi hipertansiyon veya preeklampsi gibi sistemik hastalıklardan da olumsuz etkilenmektedir.

Yapılan deneysel çalışmalarda dış kan-retina bariyerinin de yıkılabildiği ve diffüz maküler ödem gelişmesinde etkili olabileceği gösterilmiştir. Streptozosinle diyabetik yapılan hayvanlarda RPE’de nekroz ve hücre yapılarında değişim izlenmiş, vitreus florofotometri ile de retinal kapillerlerden geçiş olmadan vitreusta artmış floresein seviyeleri gözlenmiştir (49).

Maküler İskemi

Retinal kapillerlerin kapanması diyabetik retinopatinin erken bulgularından biridir. Fundus floresein anjiografi (FFA)’da foveal avasküler zonda genişleme ve düzensizlik şeklinde görülür (49).

Foveal avasküler zonun 1000 µm çapından daha büyük olduğu hastalarda görme keskinliğinde azalma görülebilir (50). İskemi ile birlikte dilate olan damarlarda kan akımı artışı sonucu diffüz ödem gelişimi veya var olan ödemde artış görülebilir. Ödem ve iskeminin birlikte görüldüğü gözlerde prognoz daha kötüdür (50).

DIYABETİK MAKÜLA ÖDEMİ RİSK FAKTÖRLERİ

A-Diyabetin süresi ve tipi:

Diyabetik retinopati ve maküla ödemi gelişimini belirleyen önemli risk faktörlerinden biri diyabetin süresidir. Diyabetik retinopati tip 1 diyabette ilk 10 yılda nadir görülürken, 30 yıldan sonra %32 oranında görülmektedir. Tip 2 diyabette ise ilk yıllarda %3 iken, 25 yıldan sonra %28 olarak bildirilmiştir. Ayrıca diyabetin tipi makülopati gelişiminde de önem taşımaktadır. Tip 1 diyabette %11,2 oranında diyabetik maküla ödemi görülürken, tip 2 diyabette %8,4 olarak görüldüğü bildirilmiştir (2).

B-Glisemik Kontrol:

Diyabetik retinopati gelişiminde önemli rol oynayan faktörlerden biri de kan glikoz seviyesidir. Uzun süreli kan glikoz seviyesi HbA1c (Glikolize hemoglobin) ile belirlenir. Normal popülasyonda %4-6 arasında iken diyabetik hastalarda daha yüksek seyredir (51). Klein ve ark.’nın yaptığı çalışmada HbA1c seviyelerinde her %1’ lik artış için maküler ödem görülmesinde 1.44 kat rölatif risk artışı olduğu bildirilmiştir (52).

C-Retinopatinin Evresi:

Bresnick' in çalışmasında NPDR de %3, orta ve ağır NPDR de %38 oranında maküla ödemi görüldüğü bildirilmiştir (7). Ancak DR' nin evresinden bağımsız olarak da ciddi görme kayıpları gelişmektedir ve sebep olarak diyabetik makülopati gösterilmiştir (53).

Maküla ödemi ve maküla iskemisi olarak kendini gösteren diyabetik makülopati non proliferatif evredeki görme kayıplarının %80' ninden sorumludur (54).

D-Hiperlipidemi:

Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy ve ETDRS çalışmalarında yüksek kan lipid seviyeleri ve sert eksüda gelişimi arasında doğru orantı olduğu gösterilmiştir. Total ve LDL kolesterol seviyelerindeki artışın geniş ve çok sayıda sert eksüdaya neden olduğu ve bununla birlikte maküler ödemi görüldüğü gösterilmiştir (55,56).

E-Hipertansiyon:

Sistemik hipertansiyon DR' de vasküler komplikasyon gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Sistolik hipertansiyon tip1 ve 2 diyabetlilerde maküla ödem riskini 3-5 kat artırırken, diastolik hipertansiyon varlığında yalnızca tip 1 diyabetlilerde 3 kat risk artışı olduğu bildirilmiştir (2).

F-Renal Yetmezlik:

Retinopatili hastaların %30' unda proteinüri, yüksek BUN ve yüksek kreatinin seviyeleri bulunmaktadır ve proliferatif evreye geçişte ciddi risk faktörüdür. Üremi optik disk ödeme, yaygın retinal ve maküler ödeme neden olmaktadır. Renal hastalığın tedavisi ile birlikte ödemde azalma görülmüştür (7,48,57).

G-Gebelik:

Diyabetik hamilelerde özellikle hipertansiyon ve proteinüri varlığı diyabetik retinopati progresyonunu ve aynı zamanda maküler ödem görülme sıklığını ve şiddetini arttırmaktadır. Maküler ödem genellikle hamileliğin üçüncü trimestirinde gerilemesine rağmen bazı vakalarda uzun dönemli görme keskinliği azalmasına sebep olmaktadır (58,59).

H-Anemi:

Ciddi anemi ve düşük hematokrit seviyeleri DR' de risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Aneminin tedavisi ile maküladaki sert eksudaların azaldığı gözlenmiştir (54).

I-Oküler Patolojiler:

Tek taraflı karotis arter tıkanıklığı, miyopi, optik atrofi, glokom, geniş koryoretinal skarlı gözlerde diğer göze göre daha az retinopati geliştiği ve varolan retinopatinin daha az ilerleme gösterdiği saptanmıştır (60).

Katarakt cerrahisinin DR ve DMÖ üzerinde olumsuz etkileri olduğu tespit edilmiştir (61). Panretinal fotokoagülasyon (PAN) yapılan hastaların %43' ünde maküler ödemde geçici artış görülürken, bunların %25' inde tedaviye rağmen artış devam etmiştir (62).

YAG lazer kapsülotomi maküla ödemi progresyonunu hızlandırmaktadır. Santral veya retinal ven dal tıkanıklıkları DR ve DMÖ' de prognozu kötüleştirmektedir (63)

Maküla Değerlendirmesinde Kullanılan Tanı Yöntemleri

Fundus Floresein Anjiografi (FFA)

Maküla ödemi tanısı biomikroskopik fundus muayenesi sonrası büyük ölçüde konur. Bu noktada tedavi planlaması ve takibinde klinikte en çok kullanılan yardımcı tanı yöntemi FFA'dır. Normal retinal damarlar floresein moleküllerinin ekstravasküler alana geçişine izin vermezken, floresein kaçaklarının görülmesi ana mantığı oluşturur. Anormal vasküler permeabilitenin varlığıyla birlikte tanı desteklenmiş olur. Diyabetik maküler ödemde FFA'da görülebilecek ilk belirti venlerin etrafında gelişen mikroanevrizma divertikülleridir. Retinopati ilerledikçe arterler etrafında da divertikül gelişimi ve kapiller yatakta dilatasyon görülür (64). FFA tedavi planlaması içinde yardımcı olup, geç fazlarda çekilen görüntülerle retina kalınlığı ile kaçakların seviyesini ve lokalizasyonunu tahmin etmede faydalıdır. Kan-retina bariyerini değerlendirmek için vitreus florofotometri ve laser flare hücre fotometri gibi genellikle araştırmalarda kullanılan tanı yöntemleri de mevcuttur.

Optik Koherens Tomografi (OCT)

Optik Koherens Tomografi (OCT) retina anatomisinin çapraz kesitli görüntülerini sağlayabilen yeni bir görüntüleme yöntemidir. OCT kızıl ötesine yakın 840 nm'lik bir diod laser ışığı yardımı ile dokuların optik geri yansıtma özelliklerini kullanarak retinanın iç yapısı hakkında yüksek çözünümlü ve derinlemesine bilgiler sağlar. Retina yapılarının yansıtıcılık derecelerine göre farklı renklendirilmiş tomografi kesitleri yapısal bilgilerin yanı sıra yapıların gerçek boyutları ve yansıtıcılıkları gibi niceliksel bilgiler de sağlar (65,66). OCT dijital bir teknik olduğu için kantitatif ölçümler kolaylıkla tomogramlardan elde edilebilir. Kantitatif bilgilerin ulaşılabilirliği sayesinde de hastalığın seyrini izlemek OCT ile çok kolay olabilmektedir. OCT' de aksiyel mesafe ölçümü esastır ve bu özelliği ile A-mod USG ile benzeşir. Göz içindeki çok küçük boyutlardaki farklı yapılardan yansıyan ışınlar bu yapıların birbirinden farklı aksiyel boyutları hakkında bilgi verir (67,68).

OCT maküla ödemi, maküla deliği, epiretinal membran, yaşa bağlı maküla dejeneresansı, optik sinir başı druzeni, optik disk piti gibi patolojilerin yanı sıra retina sinir lifi tabakası kalınlığının değerlendirilmesi ve ön segment yapılarının görüntülenmesinde de kullanılmaktadır. Yüksek çözünümlü, kolay uygulanabilen ve hasta uyumunun iyi olduğu bir görüntüleme tekniği olarak, OCT gelecekte başta retina patolojileri olmak üzere pek çok oftalmik patolojinin tanı ve takibinde önemli bir yere sahip olabilecektir. Maküla ödemi sıklıkla diyabetik retinopati, retinal ven tıkanıklığı, üveit, retinitis pigmentosa gibi hastalıklarda görülür veya katarakt ekstraksiyonu sonrası ortaya çıkabilir. Retinada sıvı birikimi duysal retina kalınlığında artış ile maküla ödeminin klinik ve anjiyografik bulgularına sebep olur. OKT retina kalınlığını 10 µ'luk uzunlamasına çözümü ile niceliksel olarak değerlendirebilir. Kistik maküla ödemli hastalardan elde edilen görüntüler bilinen histopatoloji ile yakından uyumludur.

Tomografide dış pleksiform ve iç nükleer tabakalarda yansıtıcılığı olmayan boşluklar ve neredeyse iç limitan membrana kadar uzanan geniş merkezi kistler izlenir. Kistik maküla ödeminin görüntülenmesinde OCT'nin anjiyografi kadar etkin olduğu bildirilmiştir (69).

Zaman içinde aynı bölgenin tomografilerinden retina kalınlığının ölçülmesi, sıvı birikiminin artış veya azalmasını takipte nesnel bir yöntem oluşturabilir. Yapılan çalışmalarda maküla ödeme yönelik laser fotokoagülasyon tedavisi öncesi ve sonrasında retina kalınlık değişimlerini niceliksel olarak izlemede OCT' nin yararlı olduğu görülmüştür (70,71).

Foveada ise retinanın ön sınırı sinir lifi tabakası, arka sınırı ise RPE ve koryokapillaris uyan yüksek yansıtıcı tabakalar şeklinde gözükmetedir. RPE direkt olarak foveanın altında koryokapillaristen farklı görünür ki burada pigmentasyon en fazladır. Minimal yansıtıcılı fotoreseptörlerin üzerinde orta ve düşük derecede değişen yansıtıcılı tabakalar retinanın çok katlı yapısını ortaya çıkarır. Tahmini ışına paralel olarak uzanan, fibröz yapılardan oluşmuş iç ve dış pleksiform tabakalardan orta derecede geri saçılım gözlenmektedir. Zıt olarak beklenen ışına paralel olarak yönlenmiş fotoreseptörler ve hücre gövdeleri bulunan nükleer tabakalardan minimal bir geri saçılma not edilmiştir. Retinal kan damarları tomogramda, RPE ve koryokapillaristen kaynaklanan yansımaların gölgelenmesi ve damarların artmış geri saçılımları ile belirlenir. Daha geniş koroid damarları ayrıca görüntüde görülmektedir.

Retinal yapı veya hücre morfolojisindeki değişimler OCT üzerinde gözlenen optik özelliklerde değişimlere neden olur. OCT ile ölçülen görünür yansıtıcılık, üzerini örten ortamın gerçek yansıtıcılık, saçıcılık ve absorpsiyon karakterlerinin kombinasyonudur. Bu yüzden retinal görüntüleme için gerekli yansıtıcılık kornea, aköz, lens, vitre ve ön retinal tabakalardaki anormalliklerden etkilenebilir. OCT ile ölçülen retinal kalınlık, FFA'nın aksine, hastanın vizyonu ile korelasyon gösterir (72). Retinal Kalınlık Analizatörü(RTA) de hızla elde edilebilen retina görüntüleri sağlar. OCT' den daha hızlıdır ve harekete bağlı daha az artefakt oluşturma avantajı vardır, üç boyutlu görüntü verir.

Bununla birlikte intraretinal patolojileri göstermede yetersiz kalmaktadır. Kullanım alanı sadece maküler kalınlıktaki topografik değişimler ile sınırlıdır (73,74).

DİYABETİK MAKULER ÖDEMDE MEDİKAL TEDAVİ

A. SİSTEMİK FAKTÖRLERİN KONTROLÜ

1. Glisemik kontrol
2. Kan basıncı kontrolü
3. Hiperlipidemi kontrolü

B. LAZER FOTOKOAGULASYON

1. Fokal Lazer Fotokoagulasyon
2. Grid Lazer Fotokoagulasyon

C. PKC-B İNHİBİTÖRLERİ

D. VEGF İNHİBİTÖRLERİ

1. Anti-VEGF ajanlar

2. İntravitreal steroidler (Triamsinolon asetonid, Fluosinolon asetonid, Deksametazon)

A. SİSTEMİK FAKTÖRLERİN KONTROLÜ

1. Glisemik kontrol

Metabolik durumun kontrolü, diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının önlenmesinde mutlak gereklidir. Glisemik kontrolün en önemli göstergelerinden birisi HbA1c'dir. DCCT sonuçlarına göre yoğun tedavi ile glisemi kontrolü, konvansiyonel tedaviye göre daha başarılı olup, retinopati sıklığını ve şiddetini olumlu yönde etkilemektedir (75). Yoğun tedavi uygulanan grupta diyabetik maküler ödem gelişme riski bu çalışma sonuçlarına göre %29 oranında, KAMÖ gelişme riski de %23 oranında azalmaktadır. Her %10'luk HbA1c düşüşü retinopatinin ilerleme riskini %35-40 azaltır. UKPDS'de her %1'lik HbA1c düşüşü ile mikrovasküler komplikasyonların %35 oranında azaldığı gösterilmiştir (76).

2. Kan basıncı kontrolü

Hipertansiyonun diyabetik retinopatinin progresyonunda ve diyabetik maküler ödemin insidansında artış ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Sistolik hipertansiyon tip1 ve 2 diyabetlilerde makula ödem riskini 3-5 kat artırırken, diastolik hipertansiyon varlığında yalnızca tip 1 diyabetlilerde 3 kat risk artışı bildirilmiştir (2, 77, 78). Tip 1 diyabetlilerde Lisinopril kullanımı ile retinopati ilerlemesi arasındaki ilişki araştırılmış ve 24 aylık takip sonunda progresyonda %73 oranında risk azalması olduğu saptanmıştır (79). ACE inhibitörlerinin sadece hipertansiyonu kontrol altına alarak mı retinopati üzerinde olumlu etki ettiği, yoksa direkt mi etki ettiği halen belirsizdir.

3.Hiperlipidemi kontrolü

Özellikle, kötü glisemik kontrolü olan hastalarda total kolesterol, LDL ve trigliserid seviyeleri genellikle artmış, HDL seviyeleri ise azalmıştır. ETDRS'de, Total kolesterol seviyesi 240 mg/dl üzerinde olan hastalarda, sert eksüda görülme olasılığı 200 mg/dl'nin

altında olan hastalara göre 2 kat daha fazladır (56). Simvastatin gibi lipid düşürücü ilaçların retinopati üzerine etkili olabileceği düşünülmektedir.

B.LAZER FOTOKOAGULASYON

1. Fokal Lazer Fotokoagulasyon

Maküler ödem tedavisinde, fokal kaçak noktalarına; mikroanevrizmalara fokal lazer fotokoagulasyon 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, makülada 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 (41).

Diffüz maküler ödemli gözlere yapılan fokal lazer fotokoagulasyon sonrasında görme keskinliği kaybı oranının azaldığı, ancak hastaların çok azında görme keskinliğinde artış olduğu gösterilmiştir (80,81). Yapılan çalışmalarda 2. yıl sonunda görme keskinliği aynı kalan veya iki ve daha fazla satır artışı olanların oranı %60 ve %90, kontrol grubunda ise %37 ve %57 olarak bulunmuştur.

2. Grid Lazer Fotokoagulasyon

Argon yeşil, kripton red, sarı ve kırmızı dye lazer kullanılabilir. 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. Grid fotokoagulasyon tedavisi fokal yapılabileceği gibi foveadan her yönü 2 disk çapı kadar olan alana genişletilebilir. Optik diskten başlayıp temporal arkları dolaşan, makülopapüler demeti içermeyen, at nalı şeklinde de uygulanabilir (41).

Diffüz maküla ödeminde grid lazerin etkinliği birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir. Bu konuda yapılan en büyük çalışma ETDRS çalışmasıdır (82). Bu çalışmada hafif-orta dereceli NPDR'li ve diffüz maküla ödemli gözlere grid lazer fotokoagulasyon uygulanmıştır. 2 yıllık takip sonunda %16 oranında görme keskinliğinde bir sıra ve daha fazla artış olduğu, %77 gözde görme keskinliğinin değişmediği, %7'sinde ise kötüleştiği bildirilmiştir.

Yapılan diğer çalışmalarda da tedavi sonrasında gözlerin %68 ve %94'ünde maküler ödemin düzeldiği fakat %24.6'sında tedaviye rağmen görme keskinliğinde üç veya daha fazla sıra kaybı olduğunu bildirilmiştir (8,81).

Fotokoagulasyon sonrası görme keskinliğinin az olmasının sebepleri şöyle sıralanabilir (83):

- Merkezi tutan diffüz maküler ödem
- Diffüz floresein kaçakları
- Maküler iskemi(geniş perifoveal kapiller nonperfüze alanlar)
- Foveada sert eksüda depositleri
- Belirgin kistoid maküler ödem

Grid lazer fotokoagulasyon komplikasyonları ise şunlardır (84):

- 1-Metamorfopsi
- 2-Parasantral skotom
- 3-Foveal yanıklar
- 4-Maküla ödeminde artış
- 5-Koroid neovaskülarizasyonudur.

C-PROTEİN KİNAZ C İnhibitörleri (PKC İnhibitörleri)

Diyabetik maküla ödemindeki mekanizmalardan biri de VEGF aracılı vasküler geçirgenlik artışıdır. VEGF endotel hücre proliferasyonu ve mikrovasküler kaçak gelişimi için güçlü bir mediatördür (17, 85). VEGF'nin bu etkileri PKC izoformlarınınca gerçekleştirilir. Aiello ve ark. VEGF'nin intravitreal enjeksiyonu ile ratlarda retinal vasküler permeabilitenin ve retinal PKC aktivitesinin arttığını göstermişlerdir (86). PKC, retina damar duvarına etkilidir. Düz kas kontraktilesini değiştirir, sitokinleri etkiler ve bazal membran protein sentezini artırır. Böylece endotel geçirgenliği artar ve anjiogenezis uyarılır.

Halen, parsiyel selektif kinaz blokörü olan PKC 412 (N-benzoilstaurosporine, NovartisPharma) ve selektif PKC inhibitörü olan Ruboxistaurin (LY333531 - Lilly) in etkileri araştırılmaktadır. Ruboxistaurin, PKC $\beta 1$ ve $\beta 2$ 'nin selektif blokörüdür. Çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada daha önce lazer tedavisi almamış, hafif-orta düzeyde retinopatisi olan hastalar seçilerek Ruboxistaurin uygulanmış ve en az 2.5 yıl boyunca izlenmişlerdir (87). Maküla ödeminde gerileme veya yavaşlama olup olmadığı araştırılmıştır. İyi glikemik kontrolü olan hastalarda maküla ödemi gelişimini geciktirdiği ve lazer tedavisi ihtiyacını azalttığı görülmüştür. Hafif/orta NPDR'li ve foveadan 2 disk çapı içinde olan, fakat 300 μ m retinal kalınlık veya foveadan 500 μ m'de sert eksüda plağı olmaması kaydıyla, hastaların tedavi için uygun olduğu bildirilmiştir. Halen yeni çalışmalar devam etmektedir.

D-VEGF İnhibitörleri

1. Anti-VEGF ajanlar

VEGF ilk kez 1983'te izole edilerek, vasküler permeabilite faktörü olarak tanımlanmıştır. 46 kDa homodimer bir glikoproteindir. Retinal endotel hücrelerinde, diğer endotel hücrelerine göre daha yüksek sayıda VEGF reseptörü vardır. VEGF vasküler endotel hücrelerindeki özgül reseptörlere bağlanarak vasküler geçirgenliği artırır. Sinyal proteinler fosforilasyona uğrar, PK C- β aktivasyonu olur. VEGF, vazopermeabiliteyi arttırdığı gibi aynı zamanda anjiogenezisi de uyarır. Halen 2 preparat üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

A- Pegabtanib Sodyum (Macugen-Eyetech-Pfizer)

Aptamer yapıdadır. VEGF 165 izomerine etkilidir. Selektifdir. Macugen diyabetik maküla ödeminde 0.3 mg. intravitreal injeksiyon şeklinde uygulanmaktadır. OCT’de maküla kalınlığında bariz azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (88).

B- Rhu-Fab (Lucentis-Genentech-Novartis)

Selektif olmayan pan VEGF inhibitörüdür.

2-İntravitreal kortikosteroid uygulaması

A- İntravitreal Triamsinolon Asetonid Uygulanması; Steroidlerin sistemik kullanımı ile ağır ve ciddi sistemik komplikasyonların oluşabilmesi, bölgesel uygulama seçeneklerinin araştırılmasına yol açmıştır.

McQueen ve arkadaşları (89), tavşanlarda 1 mg olarak intravitreal uygulanan triamsinolonun klinik muayenede, ERG' de ve elektron mikroskopik incelemede birtoksiste oluşturmadığını göstermişlerdir. Martidis ve arkadaşları en az 2 kez laser tedavisi uygulanmasına rağmen başarı elde edilememiş 16 maküla ödemli diyabetik olguya 4 mg intravitreal triamsinolon enjekte etmiş ve OKT'de 1. ayda %55, 3.ayda %57.5 ve 6.ayda %38 maküla kalınlığında azalma belirlemişlerdir (90). Görme keskinliği ise 1. ayda 2.4 Snellen sırası, 3. ayda 2.4 Snellen sırası ve 6. ayda ise 1.3 Snellen sırası artmıştır.

Martidis ve arkadaşları ayrıca hastaların 26 gözüne 25 mg intravitreal triamsinolon injeksiyonu yapmıştır, bu gözlerin 8'i psödofovakik olup, 9'u da daha önce grid laser ile tedavi edilmiştir. Bir aydan uzun süreli takibi olan 21 gözün 17'sinde (%81) görme artışı saptamışlardır. Ancak bu çalışmada 6 ay ve daha uzun takibi olan hasta sayısı sadece 7'dir. Her ne kadar, diyabetik maküla ödeminde intravitreal triamsinolonun başarılı olduğu izlenimi genel kanı olarak mevcutsa da, altın standart olarak kabul edilen laser uygulamasına olan üstünlüğü randomize çalışmalarda şu ana kadar ortaya konulamamıştır.

Ayrıca uygulama dozunun etkinlik süresi, tekrar ne zaman yapılması gerektiği belirsizdir.

Intravitreal triamsinolon uygulamasının sık komplikasyonları şunlardır:

1-Glokom: 75 gözlük bir seride Jonas ve ark 25 mg'lık uygulamada olguların%52'sinde 21 mmHg' nin üzerinde oküler hipertansiyon saptamışlardır (91). GİB, iki ayda pik yapmakta olup grupta ortalama artış 8.3 mmHg'dir. Bu çalışmada 1 göze trabekülektomi yapılması gereksinimi doğmuştur. İlk injeksiyonda GİB yükselmişse, tekrar yapılan injeksiyonda GİB yine yükselir. Bir diğer çalışmada ise 4 mg'lık uygulama ile 12. haftada 43 gözün 12' sinde (%28) GİB ortalama 10mmHg yükselmiştir (92).

2-Endoftalmi 3 şekilde izlenmektedir; (93).

a- Kültür (+) endoftalmi

b- Kültür (-) endoftalmi

c- Psödoendoftalmi

Kültür(+) endoftalmi, injeksiyondan sonraki ilk 14 gün içinde görülmektedir. İnsidans %0.23 (440 gözde, 1 göz)(94) ve %0.87 (922 gözde 8 göz) (95) olarak bildirilmiştir. Nonenfeksiyöz endoftalmi ise %1.6-6.7 arasında bildirilmiştir (94,96). Genellikle kültür (+) endoftalmiye göre daha erken (2-7 gün) görülür. İlacın taşıyıcısı olan benzil alkolden şüphelenilmektedir. Ancak triamsinolon asetonidin milipor filtreden geçirilmesi benzil alkolü süzmek için yeterli değildir. Rodriguez -Coleman ve ark yaptığı bir çalışmada ticari üründe %0.99 oranında olan benzil alkolün, ilacın muhtelif filtrelerden geçirilmesiyle %3.6-4.3'e kadar yükseldiği gösterilmiştir (97). Bunun nedeni benzil alkolün lipofilik ortamı sevmesinden dolayı triamsinolon kristallerine yapışmasıdır.

3-Travmatik katarakt ve varolan kataraktın ilerlemesi

4-Retinal yırtık

5-İntravitreal Hemoraji

6-Psödohipopiyon: İVTA'nın ön kamaraya geçişi sonucu görülen komplikasyondur. Daha sık psödofak, afak ve periferik iridektomi olan ve fakik gözlerde görülür. İnjesiyondan hemen sonra ortaya çıkması steril vitrit ve endoftalmi tanısından uzaklaştırır.

7-Steril Vitrit: Vitrit ve hipopiyonla seyreden, bakteri içermeyen inflamatuvar olaydır. Sadece izlemek yeterlidir. Bu durumu gerçek endoftalmiden ayırmak güçtür. Oranı yaklaşık %0.87 dir.

B- İntravitreal Fluosinolon asetonid

Deksametazonun insan vasküler düz kas hücrelerinde VEGF ekspresyonunu inhibe ettiği ve ratlarda VEGF ekspresyonunu ve vasküler permeabiliteyi azalttığı gösterilmiştir (98,99).

Fluosinolon asetonid (COS Retisert- Bausch and Lomb) implantı rezervuarı niteliğindedir. Yavaş salınımlıdır ve etkinliği 1000 güne kadar sürmektedir. Yapılan çeşitli çalışmalarda etkinliği gösterilmiştir (100,101,102).

Tavşanlar üzerinde fluosinolon asetonid implant denemelerinde. 2 ve 15 mg.lık dozlarda yapılan çalışmada 1 yıl sonunda toksik etki görülmemiştir (103). Kronik üveitli hastalarda 2.5 yıl ömürlü fluosinolon asetonid implantı ile görme keskinliği korunmakta, enflamasyon kontrol altına alınmakta ve kullanılan ilaç sayısında belirgin azalma görülmektedir (101). Diyabetik maküla ödemli gözlerde, etkinliği 1000 güne kadar süren fluosinolon asetonid implantı sonrasında, tedavi grubunda %68.7, kontrol grubunda ise %27.5 oranında maküla kalınlığında azalma olmaktadır (100).

İntravitreal Biodegradabl Deksametazon

Bu konuda en çok kabul gören ve uygulanan implant OzurdexR (Allergan Inc., Irvine, CA, USA) dir. FDA tarafından retina ven tıkanıklıklarına bağlı makula odemi ve nonenfeksiyöz üveitler için onay almış olan bu implant 700 µgdeksametazon içermektedir. Özel bir aplikator ile vitreyeenjekte edilir; sutur gerektirmez. Etkin maddenin implanttan diffüzyon ile salınımı bifaziktir. 6. haftaya kadar yüksek dozlarda, daha sonra 6. aya kadar daha düşük dozlarda devam etmektedir. Biyo-uyumlu ve biyo-cozunurluk özelliğe sahip olup göz içerisinde CO₂ ve suya metabolize olmaktadır. 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. İlaç etkisini 3 ay boyunca

devam ettirmekte, floresein kaçacağında azalma ve maküla kalınlığında belirgin incelmeye yol açmaktadır (104).

DİYABETİK MAKÜLER ÖDEMDE CERRAHİ TEDAVİ

Diyabetik makula ödeminde diğer bir tedavi seçeneği cerrahi tedavidir. Gergin, yapışık ve kalınlaşmış arka hyaloid kronik maküla ödeminin sebeplerinden birisidir (105, 106, 107). Tam mekanizma bilinmesede kalın ve gergin arka hyaloidin yaptığı tanjansiyel traksiyonla ödeme neden olması olasıdır. OCT ile yüksek yansıtıcılığa sahip arka hyaloid ve yaptığı traksiyon görülebilir.

İlk kez 1992’de Lewis ve ark. gergin yapışık arka hyaloidin olduğu kronik makula ödemli gözlerde PPV + arka hyaloid soyulması sonrasında, ödemde tamamen düzelme ve görme keskinliğinde artma bildirmişlerdir (105). Yapılan diğer çalışmalarda yazarlar %45 ila %100 arasında başarı sonuçları (görme keskinliğinde anlamlı artış) bildirmişlerdir (106,108).

İç limitan membranın (ILM) hücre proliferasyonu için iskelet görevi gördüğü ve vitreomaküler yüzeyi ilgilendiren hastalıkların patogenezinde rol oynadığı bilinmektedir. Diyabetik hastalarda bir bazal membran olan ILM’in da vücuttaki diğer bazal membranlar gibi kalınlaşma göstermekte ve kronik diyabetik maküla ödemli gözlerden alınan ILM’ların idiopatik maküla deliği olgularından alınanların neredeyse iki katı kalınlığa ulaşmaktadır(109). PPV + arka hyaloid ve ILM soyulması sonrasında ödemde azalma olmakta ve görme keskinliği artmaktadır (110).

Kronik ödeme bağlı subfoveal sert eksüda birikimi gelişen olgularda lazer tedavisi etkili olmamaktadır. ETDRS’den de bilindiği gibi bu olguların yaklaşık 1/3’ünde subretinal fibrozis ve kalıcı fotoreseptör hasarı gelişmektedir. Cerrahi olarak submaküler mesafedeki eksüdaların temizlenmesiyle görme keskinliğinde artış elde edilebilir (111, 112). Fakat bu sonuçların aksine uzun dönemli takip sonunda görme keskinliği artışında kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığı da gösterilmiştir (113).

GEREÇ VE YÖNTEM

Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Retina bölümü tarafından takip edilen ve diyabetik maküler ödemi olan 21 hastanın 42 gözü çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya oftalmoskopik muayenede diyabetik maküla ödemi bulguları olan ve OCT'de maküla kalınlıkları ≥ 300 μm olan hastalar dahil edildi. Üveit, vitreomaküler traksiyon, gergin ve yapışık arka hyaloid, epiretinal membran, 6 aydan daha az süre önce geçirilmiş katarakt operasyonu, retinal ven tıkanıklığı, epiretinal membran, yaşa bağlı maküla dejeneransı gibi maküler ödem yapabilecek oküler patolojisi olan hastalar, medikal tedavi ile kontrol altına alınamayan glokom hastaları çalışma kapsamına alınmadı.

Hastaların injeksiyon öncesindeki sistemik ve oftalmolojik hikayeleri kaydedilip, injeksiyon öncesinde ve injeksiyon sonrası 1.gün,1.hafta, 1. 3. ve 6. aylarda oftalmolojik muayeneleri yapılmıştı. ETDRS (Early Treatment for Diabetic Retinopathy Study) eşeli kullanılarak en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ve yarıklı ışık biomikroskopisi ile muayeneleri yapılarak ön segment bulguları değerlendirilmişti. Goldmann applanasyon tonometresi ile göz içi basınçları ölçülmüştü. Tropicamide damla ile pupiller dilatasyonun ardından 90 D lens ile detaylı fundus muayeneleri yapılmıştı. Santral maküla kalınlıkları (SMK) Spectral Optical Coherence Tomography (Cirrus HD-OCT, Carl Zeiss Ophthalmic System Inc) kullanılarak ölçüldü.

Hastaların randomize olarak seçilen bir gözlerine kombine 1mg / 0,05ml intravitreal triamcinolone (İVTA) ile 1,25mg / 0,05 ml intravitreal bevacizumab (İVB),diğer gözlerine ise sadece 1,25 mg / 0,05 ml İVB injeksiyonu yapılmıştı.

Hastalarda sistemik ek hastalık olarak 15'inde hipertansiyon mevcuttu. Hastalar minimum 3 ay olmak üzere 3 ila 6 ay arasında takip edildi. 21 gözden 16'sında nonproliferatif, 5 gözde ise proliferatif diyabetik retinopati mevcuttu. 3 hasta hariç tüm hastalara (6 aydan daha yakın olmamak üzere) daha önceden panretinal ve/veya fokal lazer fotokoagülasyon uygulanmıştı.

Intravitreal injeksiyonlar ameliyathanede, steril şartlar altında yapıldı. Göz kapakları ve çevresi %10' luk povidon-iyodin emdirilmiş steril gazlı bezle silindi. Anestezi yapmak için topikal proparakain hidroklorid uygulamasından sonra göz %5'lik povidone iodine ile yıkandı. İnjesiyonlar süpero-temporal kadrandan uygulandı. Fakik gözlerde limbustan 4 mm geriden, psödofakik gözlerde 3,5 mm geriden, 27- gaugeluk iğne ile 0.1 ml (1 mg) triamsinolon asetonid ve\veya 1,25 mg\0,05 ml bevacizumab enjekte edildi. İnjesiyon sonrası sızmayı önlemek için steril pamuklu çubuk ile yara yerine bastırıldı ve sonrasında her

hastaya yeni bir vigamox (%0,5 moxifloksasin) damla damlatıldı ve bu damlalar hastalara 4 gün boyunca günde 4 damla damlatmak üzere verildi. Herhangi bir kızarıklık, ağrı, çapaklanma durumunda hastaların tekrar başvurması önerildi. İnjesiyondan sonra triamsinolon asetonid kristallerinin maküler bölgeye oturmamaları için hastalara en az 2 saat boyunca dik pozisyonda kalmaları gerektiği söylendi.

İnjesiyonların komplikasyonları hakkında hastalara bilgi verildi ve tüm hastalardan injesiyon öncesi aydınlanmış onam formları alındı. Takip kriterleri olarak düzeltilmiş görme keskinliği, 3. ayda HgA1c düzeyleri, GİB değerleri, santral maküla kalınlıkları (SMK) ve OCT ile ölçülen belirlendi. Hastalar 1. gün, 1. hafta, 1.,3.,6. aylarda tam oftalmolojik muayeneden geçirildi. Düzeltilmiş görme keskinlikleri, GİB değerleri, maküla ödeminin düzeyi, kaydedildi. SMK tespiti için injesiyondan sonraki 1.hafta,1, 3, ve 6. aylarda hastaların OCT ölçümleri yapıldı.

İstatiksel analizler uygun bilgisayar programı ile (SPSS for Windows, SPSS PASW 18.0 statistics, Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında Student t test ve normal dağılım göstermeyen parametrelerin 2 grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Paired Sample t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon testi kullanıldı. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi. Korrelasyonlar için Pearson Korrelasyon analizi kullanılmıştır. Etik kurul onay yazısı ve bilgilendirme formu ekte sunulmuştur.

BULGULAR

Bu retrospektif çalışma Namık Kemal Üniversitesi Retina Polikliniğinde 2012 Ocak-2013 Nisan arasında bilateral diyabetik maküla ödemi tanısıyla takip edilen 21 olguyu içermektedir. Yaşları ortalama 65.4 ± 8.9 (46 ile 89) arasında değişen 11'i kadın (%52) , 10'u erkek (%48) olan 21 hastadan elde edilmiştir. Hastaların ortalama diyabet süresi 20.5 ± 9.77 yıl idi. Hastalarımızın yaş ortalaması $65,4 \pm 8,9$, ortalama takip süreleri 4.7 ± 1.5 ay idi. (12 hasta için 6 ay ve 9 hasta için 3 aydır.) . Hastaların 15 tanesi hipertansif idi. 42 gözün 39 tanesi fakik 3 tanesi psödo fakik idi. Ortalama HbA1c seviyeleri $9,1 \pm 2.2$ idi. Hastaların preoperatif özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Hastaların Preoperatif Demografik Özellikleri

Preoperatif	Triamsinolon+Bevacizumab	Bevacizumab	P
Görme Keskinliği (ort \pm SD)	48.9 ± 13.90	57.1 ± 13.50	P >0.05
Göziçi Basıncı (ort \pm SD)	15.8 ± 3.10 mmHg	15.6 ± 3.20 mmHg	P >0.05
Santral Maküla Kalınlığı (ort \pm SD)	546.8 ± 165.6 μ m	494.7 ± 114.4 μ m	P >0.05

Independent sample T test *p<0.05, Pearson Korrelasyon test

Hastaların bir gözüne kombine intravitreal triamsinolon ve bevacizumab, diğer gözüne ise sadece bevacizumab injeksiyonu uygulanmış idi.

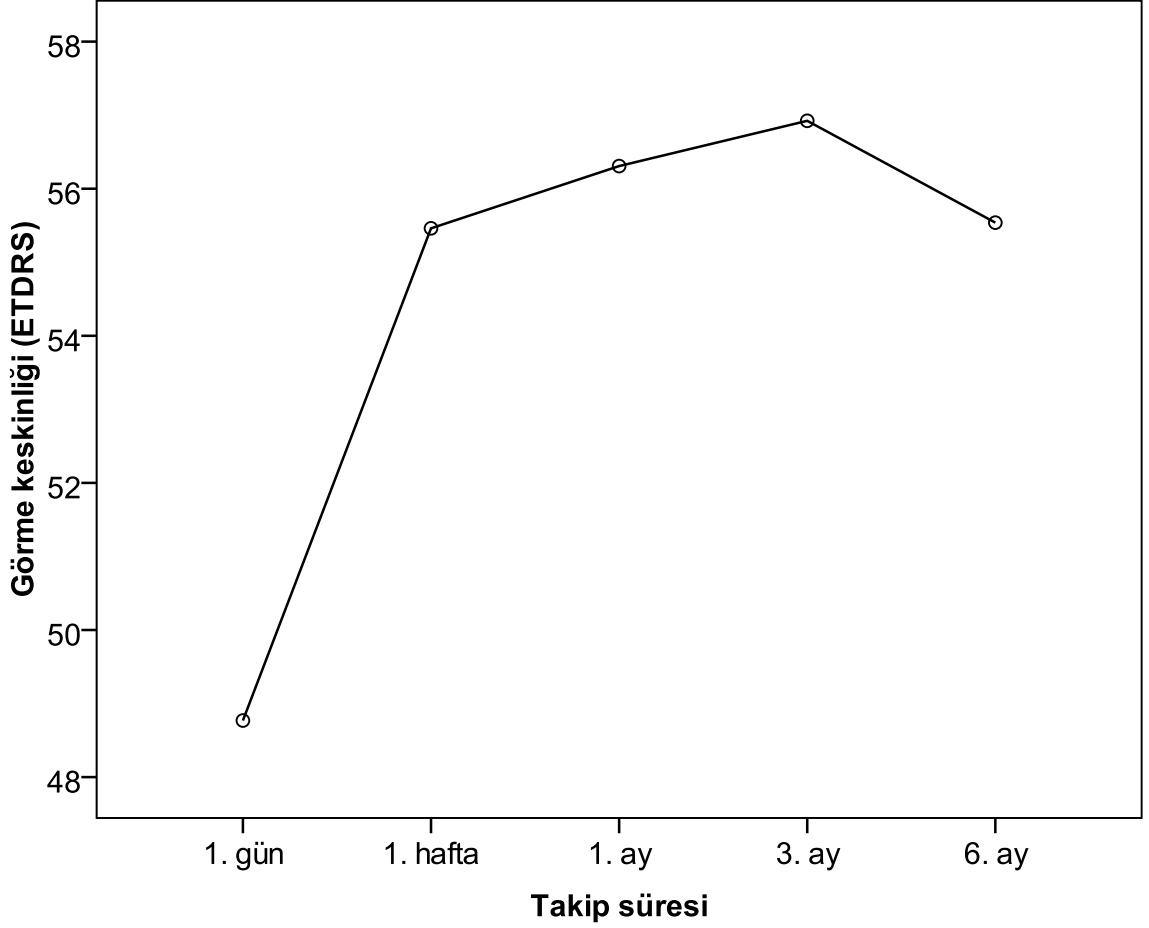
İnjesiyon öncesi ve injeksiyon sonrası 1.gün,1.hafta,1.ay, 3.ay, 6.ay ETDRS görme keskinlikleri, göziçi basınçları (GİB) ve santral maküla kalınlıkları (SMK) ölçülmüştür.

İVTA + İVB grubu ile İVB grubu arasında preoperatif ortalama ETDRS görme keskinliği (p<0,59) , SMK (p<0.243) ve GİB (p<0.779) açısından anlamlı bir fark yoktu.

Hastaların İVTA + İVB grubu için preoperatif ortalama ETDRS skoru 48.9 ± 13.9 , İVB grubu için ise 57.1 ± 13.5 idi. Post-injesiyon 1.gün,1.hafta,1.ay,3.ay ve 6.ay ETDRS skorları İVTA + İVB ve İVB grubu için sırasıyla 49.8 ± 13.07 , 54.7 ± 12.7 ve 57.5 ± 12.6 , 60.4 ± 12.05 ve 58.8 ± 12.1 , 62.2 ± 14 ve 407.3 ± 108.7 , 489.9 ± 167.4 ve 55.5 ± 8.7 , 55.6 ± 14.9 idi.

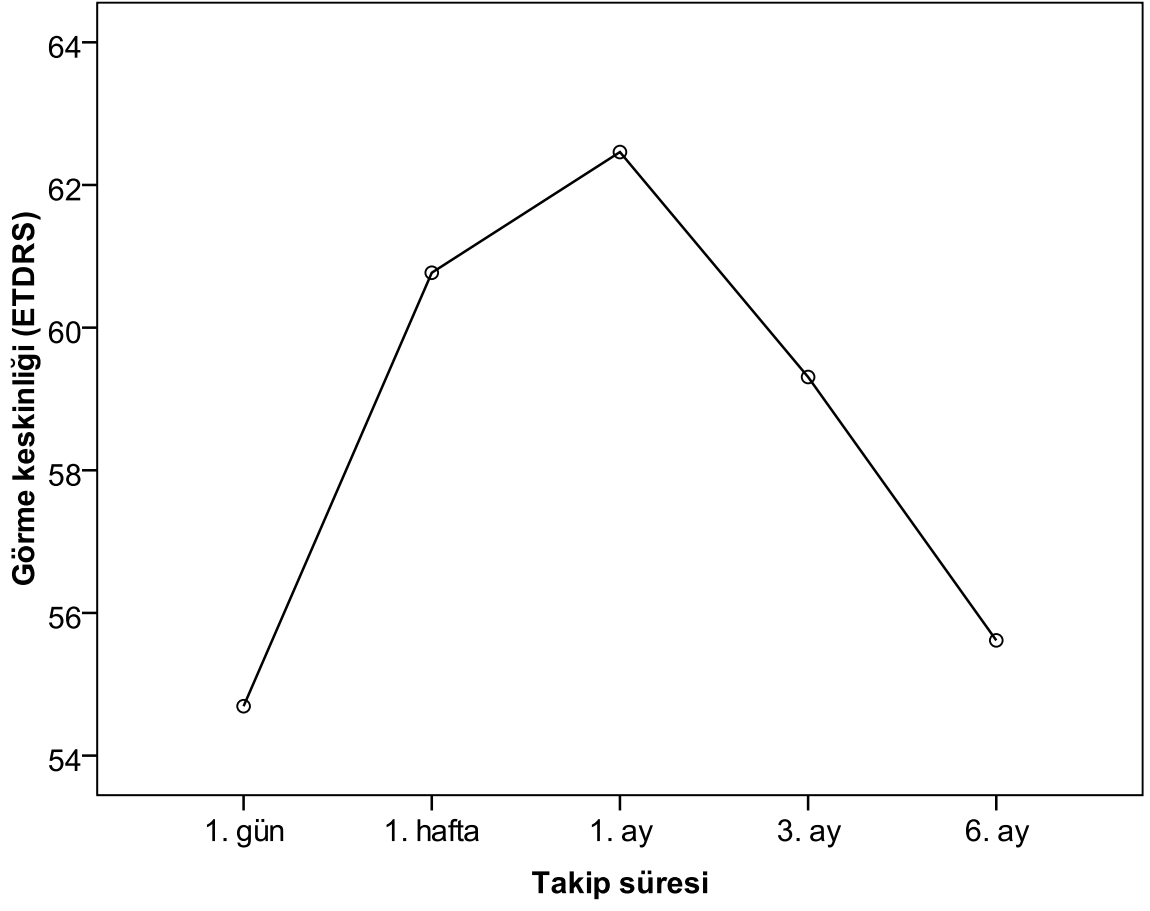
İVTA + İVB uygulanan hastaların grup içi görme keskinlikleri değişimi 1.hafta ($p < 0.00$) , 1.ay ($p < 0.00$) , 3. Ay ($p < 0.00$) ve 6. Ay için ($p < 0.03$) anlamlı idi. Grafik 1’de grup içi görme keskinlikleri değişimi gösterilmektedir.

Grafik 1. İntravitreal Triamsinolon + Bevacizumab Uygulanan Hastaların Görme Keskinlikleri Değişimi



Sadece İVB uygulanan hastaların grup içi görme keskinlikleri değişimi 1. hafta ($p < 0,01$), 1. ay’da ($0,04$) anlamlı iken, 3. ay ($p < 0,23$) ve 6. ay’da ($p < 0,875$) anlamlı bulunmadı. İVB grubunun görme keskinlikleri Grafik 2’de verilmiştir.

Grafik 2. Bevacizumab Uygulanan Hastaların Görme Keskinlikleri Değişimi



Hastaların 1.gün, 1. hafta, 1. ay, 3. ay ve 6. ayda görme keskinlikleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 2).

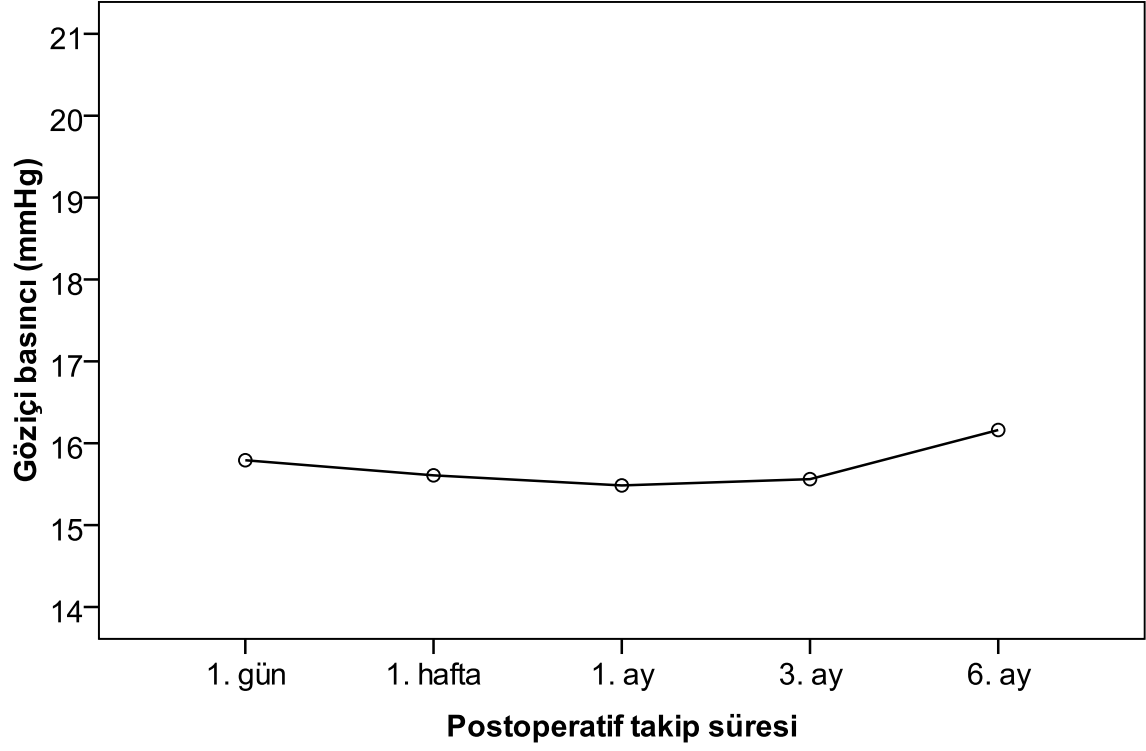
Tablo 2.İntravitreal Triamsinolon + Bevacizumab (İVTA +İVB) ile Sadece Bevacizumab (İVB) Uygulanan Hastaların Görme Keskinlikleri Arasındaki Değişimin Karşılaştırılması

Görme Keskinliği	İVTA + İVB	İVB	P
1.Gün *	49.8 ± 13.07	54.7 ± 12.70	P < 0,012
1.Hafta *	57.5 ± 12.60	60.4 ± 12.05	P < 0,013
1.Ay **	58.8 ± 12.10	62.2 ± 14	P < 0,045
3. Ay *	59.3 ± 13.60	59 ± 13.70	P < 0,01
6. Ay *	55.5 ± 8.70	55.6 ± 14.90	P < 0,03

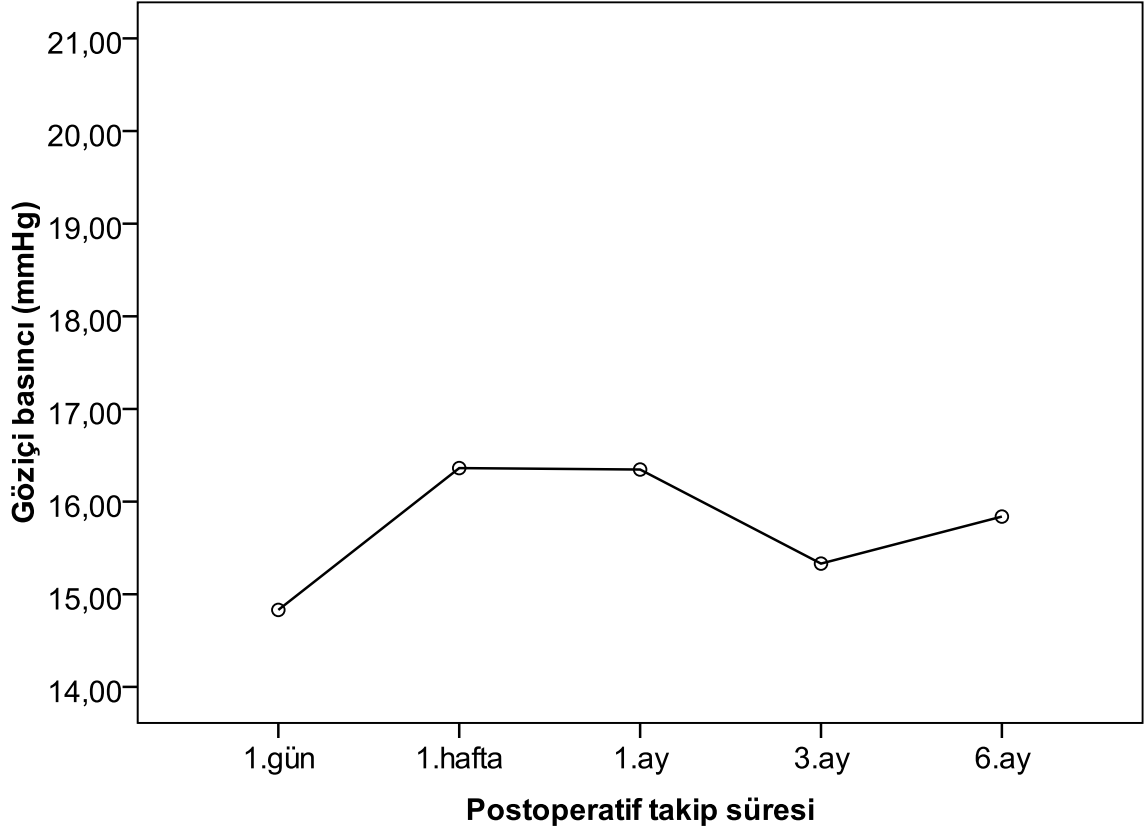
*Mann Whitney-U test p<0.05 **Independent Sample t test p<0.05

Hastaların İVTA + İVB grubu için preoperatif ortalama tonusu 15.8 ± 3.1 mmHg, İVB grubu için ise 15.6 ± 3.2 mmHg idi. Post-injeksiyon 1.gün, 1.hafta, 1.ay, 3.ay ve 6.ay tonusları ise İVTA + İVB ve İVB grubu için sırasıyla 15.8 ± 4.4 , 14.8 ± 2.7 ve 15.6 ± 3.2 , 16.4 ± 3.4 ve 15.5 ± 3.0 , 16.3 ± 2.6 ve 15.6 ± 3.1 , 15.3 ± 2.8 ve 16.2 ± 2.8 , 15.8 ± 2.8 mmHg idi. İVTA+İVB uygulanan hastaların tonus değişimleri Grafik 3'te, sadece İVB uygulanan hastaların tonus değişimleri Grafik 4'te verilmiştir.

Grafik 3. İntravitreal Bevacizumab + Triamsinolon Uygulanan Hastaların Göziçi Basınç Değişiklikleri



Grafik 4. İntravitreal Bevacizumab Uygulanan Hastaların Göziçi Basınç Değişiklikleri



Pre ve post-injeksiyon hiçbir hastada İVTA + İVB grubu ile İVB grubu arasında takip sonuna kadar herhangi bir anlamlı GİB değışikliği oluşmadı ($p>0,05$) (Tablo 3).

Tablo 3. İnvitreal Triamsinolon + Bevacizumab (İVTA + İVB) ile Sadece Bevacizumab(BVC) Uygulanan Hastaların Göziçi Basınçları Arasındaki Değişimin Kıyaslanması

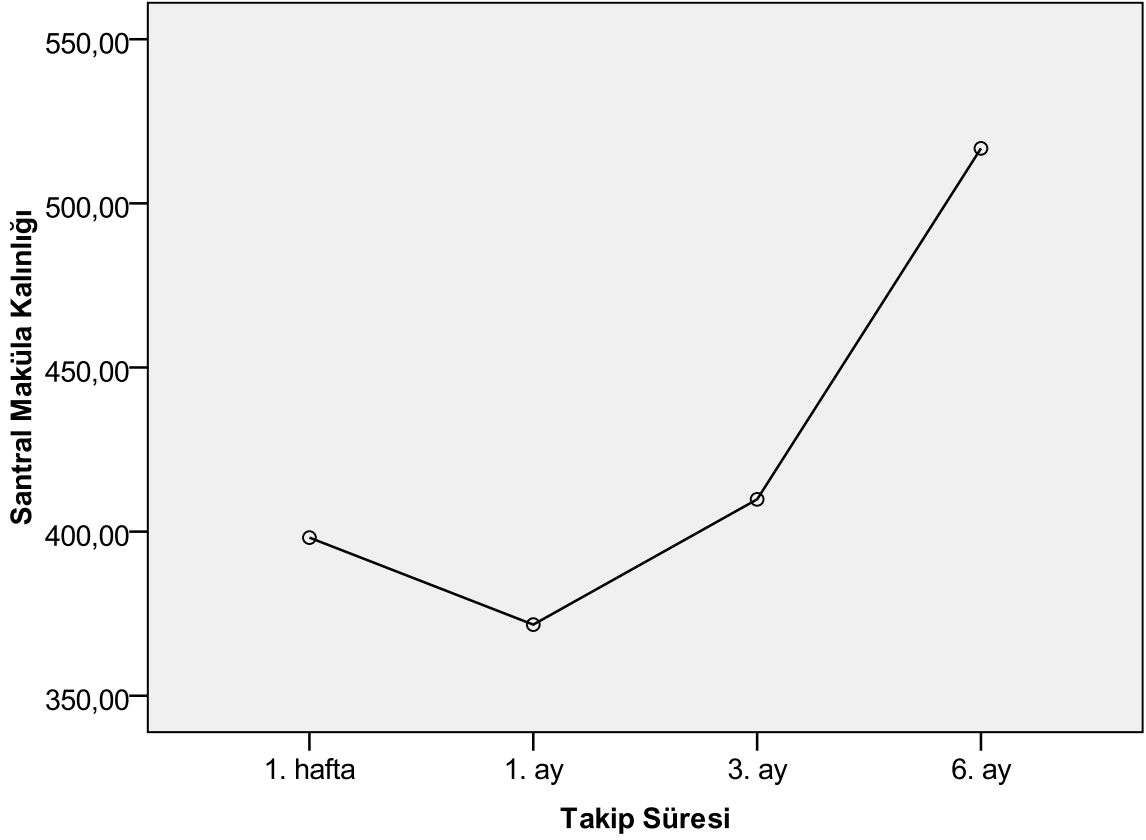
Göziçi Basıncı	İVTA + İVB	İVB	P
1.Gün *	15.8 ± 4.50mmHg	14.8 ± 2.70 mmHg	P > 0,05
1.Hafta*	15.6 ± 3.20 mmHg	16.4 ± 3.30 mmHg	P > 0,05
1.Ay*	15.5 ± 3.00 mmHg	16.3 ± 2.60 mmHg	P > 0,05
3. Ay **	15.6 ± 3.10 mmHg	15.3 ± 2.80 mmHg	P > 0,05
6. Ay*	16.2 ± 2.80 mmHg	15.8 ± 2.80 mmHg	P > 0,05

*Mann Whitney-U test $p<0.05$ **Independent Sample t test $p<0.05$

Hastaların İVTA + İVB grubu için preoperatif ortalama SMK'ları $546.8 ± 165.6$ mμ , İVB grubu için ise $494.7 ± 114.4$ mμ idi. Post-injeksiyon 1. hafta, 1. ay, 3.ay ve 6.ay SMK'ları ise İVTA + İVB ve İVB grubu için sırasıyla $370.2 ± 84.7$, $443.3 ± 103.9$ ve $363.7 ± 105.3$, $430.4 ± 133.2$ ve $407.3 ± 108.6$, $484.8 ± 167.4$ ve $516.7 ± 158.0$, $550.4 ± 191.5$ mμ idi.

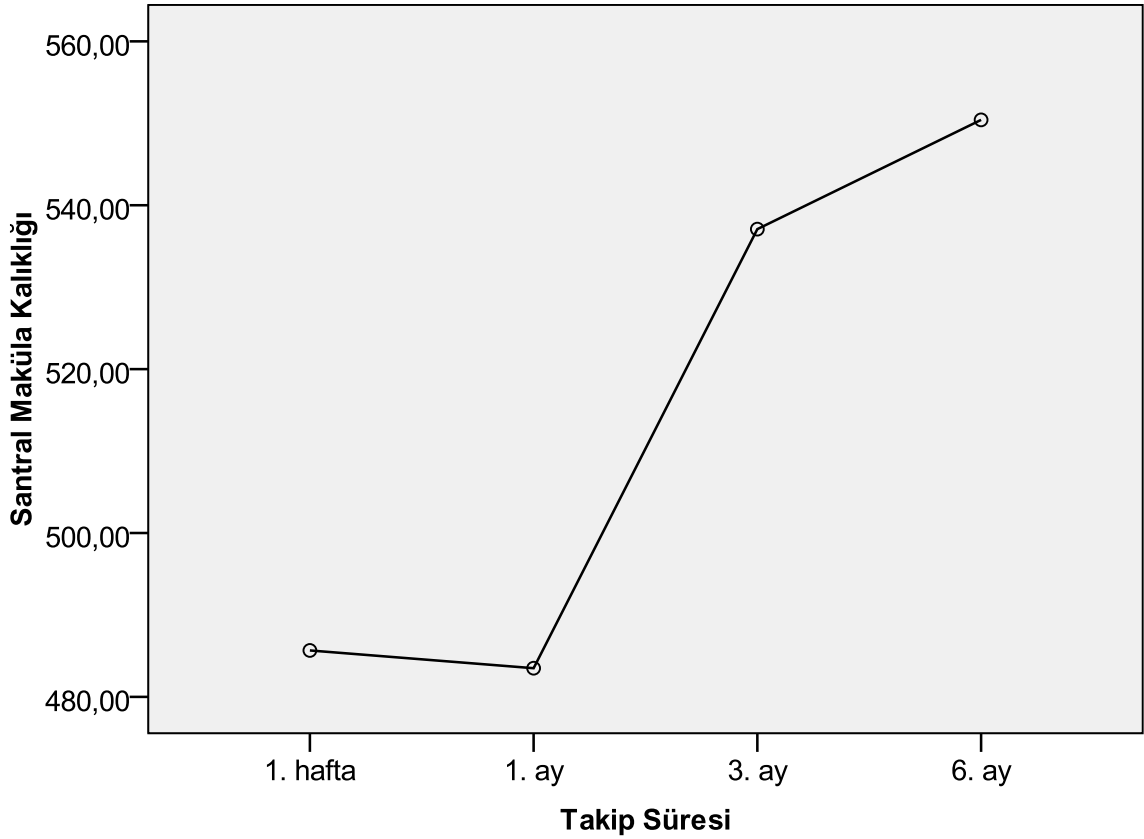
İVTA + İVB uygulanan hastaların grup içi SMK değişimi 1.hafta ($p < 0.00$) , 1.ay ($p < 0.00$) , 3. ay ($p < 0.00$) anlamlı iken; 6. ay için ($p < 0.556$) istatistiksel olarak anlamlı değil idi. Grafik 5'te İVTA + İVB uygulanan hastaların grup içi SMK değişimi gösterilmektedir.

Grafik 5. İntravitreal Triamsinolon + Bevacizumab Uygulanan Hastaların Santral Maküla Kalınlık Değişimleri



Sadece İVB uygulanan hastaların grup içi SMK değişimi 1.hafta ($p < 0.031$), 1.ay ($p < 0.034$) anlamlı iken; 3. ay ($p < 0.741$) ve 6. ay için ($p < 0.366$) istatistiksel olarak anlamlı değil idi. idi. Grafik 6'da İVB uygulanan hastaların grup içi SMK değişimi gösterilmektedir.

Grafik 6. İntravitreal Bevacizumab Uygulanan Hastaların Santral Maküla Kalınlık Değişimleri



Hastaların 1. gün, 1. hafta, 1. ay, 3. ay SMK değişimi İVTA + İVB grubu lehine anlamlı iken 6. ayda SMK değişiklikleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız idi (Tablo 4).

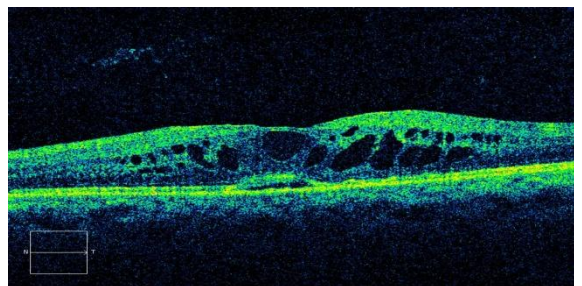
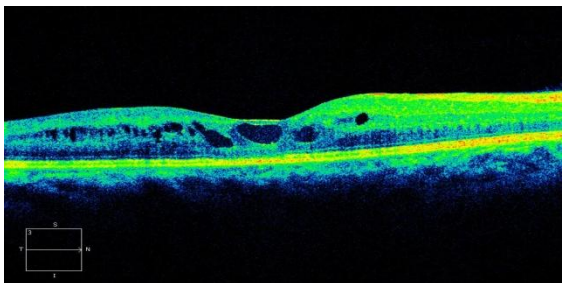
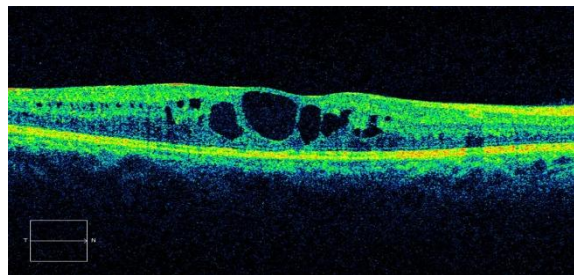
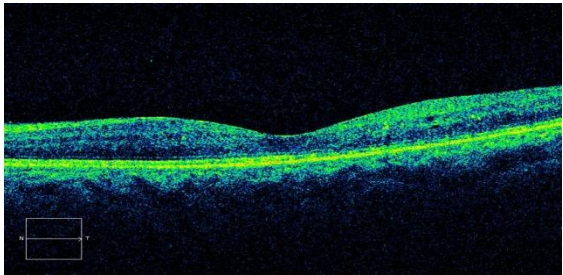
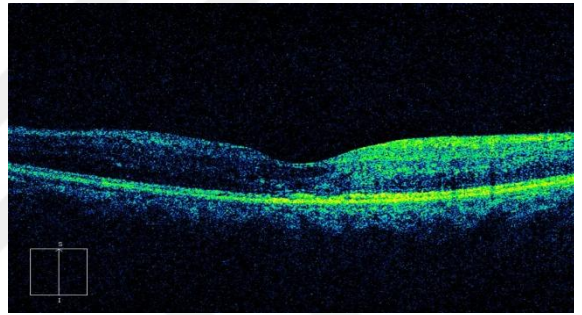
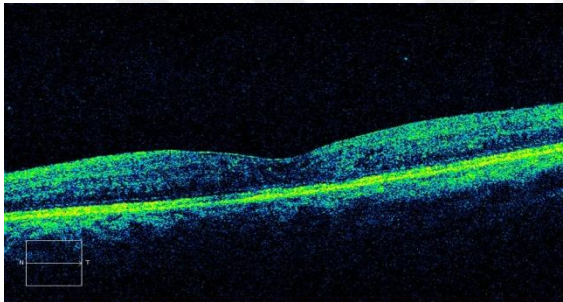
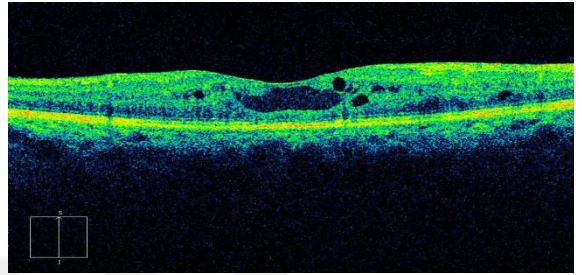
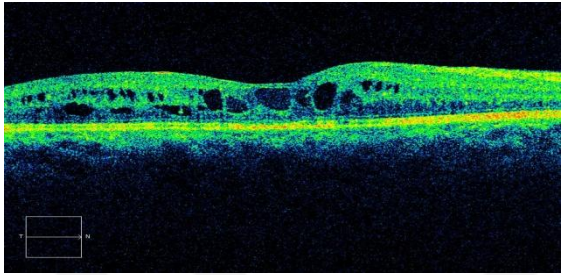
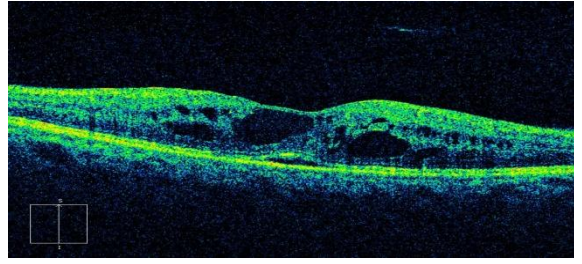
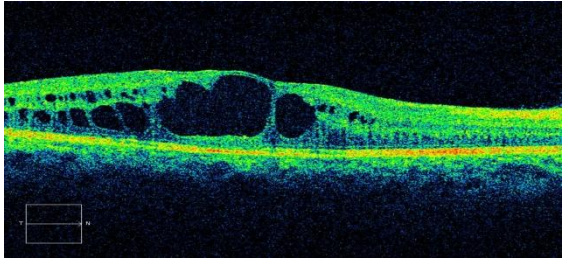
Tablo 4. İntravitreal Triamsinolon + Bevacizumab (İVTA + İVB) ile Sadece Bevacizumab(İVB) Uygulanan Hastaların Santral Maküla Kalınlıkları Arasındaki Değişimin Karşılaştırılması

Santral Maküla Kalınlığı	İVTA + İVB	İVB	P
1.Hafta*	370.2 ± 84.7 mµ	443.3 ± 103.9 mµ	P > 0,04
1.Ay*	363.7 ± 105.3 mµ	430.4 ± 133.2 mµ	P > 0,021
3. Ay *	407. 3 ± 108.6 mµ	484.8 ± 167.4 mµ	P > 0,027
6. Ay **	516.7 ± 158.0 mµ	550.4 ± 191.5 mµ	P > 0,241

*Mann Whitney-U test p<0.05 **Independent Sample t test p<0.05

ŞEKİL 3. Sol sütunda İntravitreal Triamsinolon ve Bevacizumab (İVTA + İVB) uygulanan, sağ sütunda ise sadece Bevacizumab (İVB) uygulanan aynı hastanın sırasıyla preoperatif ve postoperatif 1. hafta , 1. ay, 3. ay ve 6. ay maküla OCT'leri görölmektedir





Şekil 3'te de görüldüğü gibi bilateral diyabetik maküla ödemi olan bir hastanın bir gözüne uygulanan kombine İVTA + İVB injeksiyonu SMK üzerindeki etkisini 3 ay boyunca devam ettirirken sadece İVB uygulanan gözündeki SMK'sında 1.aydan sonra artış izlenmektedir. 6. ayda ise her iki gözde de ödem tekrar başlamaktadır.



TARTIŞMA

Diyabetik retinopati, retinanın prekapiller arteriol, kapiller ve venüllerini etkileyen mikrovasküler bir hastalıktır. Bugün için diyabetik mikrovasküler hastalığın etyolojisi bilinmemektedir. Sonuç olarak mikroanevrizmalardan ortaya çıkan sızıntı sınırlı bölgeleri, kan-retina bariyerindeki yaygın bozulmadan kaynaklandığında ise daha geniş alanları etkileyebilmektedir. Diyabetik retinopatinin ortaya çıkışı ve prognozunu etkileyen sistemik faktörler içinde en önemlisi diyabetin metabolik kontrolüdür (25).

Fokal maküla ödemi vakaları laser fotokoagülasyonu ile büyük oranda kontrol altına alınabilmekte, fakat diffüz maküla 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 artırdığı, bunun da ödeme yol açtığı düşünülmektedir. Diyabetik maküla ödemi gelişimine neden olan en önemli faktörlerden birisi VEGF'tir. VEGF'nin aynı zamanda makrofajlar ve monositler için kemoatraktan olduğu bilinmektedir. Bu hücreler proenflamatuar moleküller oluşturarak vasküler geçirgenliğin artmasında ilave bir rol oynamaktadırlar (88).

Retina hastalıklarında VEGF antagonistleri olan pegaptanib, bevacizumab ve ranibizumab'ın etkinlikleri araştırılmaktadır. Bevacizumab Amerikan İlaç Komitesi tarafından metastatik kolorektal kanserli olgularda kullanıma onay verilen ilk anti-anjiyogenik ajandır (114). İlk olarak sistemik bevacizumab uygulanan çalışmada YBMD'li olgularda 12 haftalık takip süresince görmede artış ve maküla kalınlığında azalma saptanmıştır (115). Ruhsatsız olarak intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulanan YBMD olgularında erken dönemde retina kalınlığının azaldığı ve görmenin düzeldiği bildirilmiştir (116). Bevacizumab'ın intravitreal enjeksiyonu ile kistik retinal değişikliğin ve sızıntının azaldığı ve neovaskularizasyonun gerilediği gösterilmiştir. İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu ile proliferatif diyabetik retinopati, diyabetik maküla ödemi, retinal ven tıkanıklığı ve psödofovistik kistoid maküla ödemi tedavisinde erken dönemde başarılı sonuçlar elde edilmiştir (117-119).

İlk defa 1979'da Machemer ve ark. tarafından intravitreal olarak steroidin kullanıma girmesinden günümüze steroidler yoğun bir şekilde diyabetik maküla ödemi tedavisinde yerlerini almış bulunmaktadır (11). Bir pan anti-VEGF monoklonal antikoru olan Bevacizumab (BVC) ise yan etkileri steroide göre daha az olması ve diyabetik maküla

ödeminde ana sorunlardan birisi olan VEGF ve özellikle VEGF-A'yı inhibe ederek etkinlik gösterdiği kanıtlanmıştır (16-17).

Yüksel ve ark. dirençli DMÖ bulunan hastalara yaptıkları İVB tedavisi neticesinde hastaların %57'sinde görme keskinliğinde en az bir sıra logMAR artışı saptamışlardır. Ancak bunu sağlamak için hastalara 1 ila 4 kez İVB injeksiyonu tekrar edilmiştir. Hastaların %16'sının ne sebeple olursa olsun tedaviye cevap vermediğini ifade etmişlerdir (120).

Welch ve ark. İVB tedavisinin DMÖ üzerindeki etkinliğinin 2-3 hafta arasında olduğunu ve etkinliğin devam edebilmesi için tekrarlayan injeksiyonlar gerektiğini savunmuşlardır (121). Ancak Roth ve ark.'nın yaptığı bir başka çalışmada İVB'nin DMÖ'ye bağlı görme keskinliği ve santral maküla kalınlığı (SMK) üzerine olan etkisi en az 6 hafta sürdüğünü ve bu etkinliğin devam ettirilebilmesi için 12 haftada bir injeksiyon yapılmasının yeterli olacağını ifade etmişlerdir (122). Haritoglu ve Yüksel'in çalışmalarında da bunlara paralel olarak 6-12 hafta arasında yenileyen İVB injeksiyonlarının gerekliliği ortaya konmuştur (119-120).

Karaçorlu ve ark. diffüz DMÖ'sü bulunan olgulara uyguladığı 4 mg / 0,1 ml İVTA neticesinde 3. ve 6. aylarda %66 ve %83,2 oranında görme keskinliği artışı ve % 66.6 ve % 58.3 oranında SMK'da azalma saptanmıştır ancak hastaların %25'inde GİB artışı saptanmıştır (123).

Bu çalışmalarla paralel olarak Massin ve ark. DMÖ'sü bulunan olgulara uyguladığı 4 mg / 0,1 ml TA neticesinde 3. ay sonunda hastaların %42'sinde 2 veya daha fazla sıra vizyon artışı tespit etmişlerdir (124). Ancak hastaların 6. ay OCT sonuçları preoperatif dönemle istatistiksel olarak farklılık arzetmiyordu.

Azad ve ark.'nın yaptığı 20'şer kişilik 3 gruptan oluşan prospektif randomize çalışmada 1,25 mg / 0,5 ml İVB ve 4 mg / 0,1 ml İVTA'nın injeksiyonları neticesinde 6. ayda bile görme keskinliklerinde ve SMK'larda anlamlı bir düzelme tespit edilmekle beraber; maküler grid lazer yapılan grupta anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ($p < 0,191$) (125). Bu çalışmada İVTA uygulanan hastaların %40'ında GİB artışı saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda İVTA + İVB uygulanan hastaların görme keskinlikleri değişimi post- injeksiyon 1. haftadan itibaren 6. aya kadar anlamlı olarak artmış idi. Sadece İVB uygulanan hastaların görme keskinliklerindeki artış ise 1. hafta ve 1. ay' da anlamlı olarak artmış iken; 3. ay ($p<0,23$) ve 6. ay' da ($p<0,875$) anlamsız idi. Bu sonuçlar bize İVB'nin etkinliğinin 3-6 hafta arasında olduğu tezini doğrulamaktadır (120-121). İVTA + İVB uygulanan hastaların ise görme keskinliklerindeki değişim Azad ve ark.'nın 4 mg triamsinolon ile yaptığı çalışmaya paralel olarak 6. ay'da bile yüksek olarak tespit edilmiştir (125). Beer ve ark.'nın 4 mg / 0,1 ml triamsinolon uygulanan gözlerde yaptığı çalışmasında triamsinolonun vitrektomize olmayan gözlerde yarılanma ömrünün 18,6 gün olduğunu ve triamsinolonun 93 ± 28 gün boyunca vitreden ölçülebileceğini göstermiştir (126). Bu sonuçlarda triamsinolonun tek başına etkinliğinin en az 3-4 ay kadar devam edebilmesinin farmakokinetik kanıtı gibi durmaktadır.

Karaçorlu ve Azad'ın 4 mg İVTA uygulayarak yaptığı çalışmalarda hastaların sırasıyla %25 ve %40'ında GİB artışı gözlenmiştir (123,125). Bizim çalışmamızda hastaların GİB değişiklikleri her iki grupta da, ne grup içinde ne de gruplar arasında anlamlı bir farklılık oluşturmamıştır.

Çalışmamızda hastaların SMK değişimlerine bakıldığı zaman İVTA + İVB uygulanan hastalarda post-injeksiyon 1. hafta, 1. ay ve 3. ay SMK değişimleri anlamlı iken, 6. ay'daki SMK değişimi anlamlı değil idi. Sadece İVB uygulanan hastaların SMK değişimleri ise 1. hafta ve 1. ay' da anlamlı iken 3. ve 6. ay'da istatistiksel olarak anlamlı değil idi. İVTA + İVB uygulanan hastalar ile sadece İVB uygulanan hastaların SMK değişimleri kıyas edildiği zamana post-injeksiyon 1. hafta, 1. ay, 3. ay ve 6. ay'da anlamlı olarak azalma tespit edilmiş idi. Bu sonuçlar diğer 4 mg / 0,1 ml İVTA ve / veya 1,25 mg / 0,05 ml İVB uygulanan çalışmalarla paralellik göstermektedir (123,125).

Mc Cuen ve ark.'ları 1 mg İVTA uygulanan tavşan gözlerinde ERG ve elektron mikroskopi incelemelerinde herhangi bir toksisite olmadığını göstermiştir (89). Yine Matthias ve ark.'larının yaptığı izole olarak perfüze edilen sığır gözlerinde İVTA'nın 4 mg ve üzerinde retina için toksik olduğunu bildirmişlerdir (112). Bu çalışmada intravitreal toksisite hem elektron mikroskobik olarak hem de ERG ile tespit edilmiştir ve direkt olarak doz bağımlı bir toksisite olabileceği düşünülmüştür. Çünkü çalışmada 1 ve 2 mg İVTA uygulanan hayvanların haricinde tüm dozlarda toksisite gelişirken; 1 ve 2 mg İVTA dozlarında hiçbir toksisite gelişmemiştir. Şimdiye kadarki çalışmaların hepsinden farklı olarak bizim

çalışmamızda İVTA dozu 1 mg olarak belirlenmiştir. Bu doz ile retinal toksisite ve retinal mikrostrüktürel yapılarda bozulma olma olasılığı ekarte edilmiştir. Şimdiye kadarki tüm çalışmalarda VEGF inhibitörlerinin etkinlikleri tespit edilse de altın standart olarak halen lazer tedavisi kullanılmaktaydı ancak yakın zamanda yapılan çalışmaların sonuçları VEGF inhibitörlerinin de etkinliklerinin yüksek seviyede olduğunu göstermektedir. BOLT (Bevacizumab or Laser Treatment Study) çalışmasının 2 yıllık sonuçlarına göre İVB uygulanan hastalar hem vizyon artışında ,hem de kistoid maküla ödemeine bağlı SMK incelmesinde lazere göre daha etkili bulunmuştur (128). BOLT çalışmasındaki intravitreal injeksiyon etkinliğinin sürdürülebilmesi için 2 yılda ortalama 13 kez İVB veya (daha düşük etkinlik gösterse de) 4 kez lazer uygulamak gerekmektedir ki böylece injeksiyona bağlı komplikasyon riski artmaktadır ve hasta konforunu etkilemektedir.

İVTA uygulanan hastaların %0,9'unda ve İVB uygulanan hastaların % 0,1'inde postoperatif endoftalmi gelişme riski mevcuttur (129-130). İVB uygulanan 5900 hastalık geniş bir seride yapılan bir çalışmada akut postoperatif endoftalmilerin hepsinin postoperatif antibiyotik kullanan hastalarda görüldüğünü ifade etmişlerdir ve antibiyotik kullanımının endoftalmi oluşumu üzerine herhangi bir koruyucu etkisi bulunmadığını ifade etmişlerdir (130). Bizim çalışmamızda hiçbir hastamızda postoperatif endoftalmi görülmemiştir.

Bu çalışmada 1 mg / 0,05 ml İVTA + 1,25 mg / 0,05 ml İVB kombinasyonunun görme keskinliğinde 6. aya kadar ve SMK'da 3. aya kadar anlamlı bir değişim sağlaması sayesinde hem etkinlik artışı, hem hasta konforu hem de intravitreal injeksiyon sıklığının azalması gibi avantajlar sağladığı görülmektedir. İnjesiyon sıklığının azalmasına bağlı olarak endoftalmi görülme riski azalmakla beraber, düşük doz İVTA kullanımı ile GİB artışı ve katarakt oluşum riski de azaltılmaktadır.

1 mg / 0,05 ml İVTA + 1,25 mg / 0,05 ml İVB kombinasyonunun diyabetik maküla ödeminde etkili ve güvenli bir yöntem olarak kullanılabilceği değerlendirilmektedir ancak halen daha geniş serilerle bu çalışmanın desteklenmesi gerekmektedir.

SONUÇLAR

1-Difüz diyabetik maküla ödemi olan hastalarda 1 mg / 0,05 ml İVTA + 1,25 mg / 0,05 ml İVB'nin intravitreal injeksiyonu, sadece 1,25 mg / 0,05 ml İVB injeksiyonuna kıyasla daha etkili bir yöntem olarak görülmektedir.

2-İnjeksiyondan sonra görme keskinliği 1. haftadan itibaren hem İVTA + İVB grubu için hem de sadece İVB grubu için artmaya başladı ve İVTA + İVB grubu görme keskinliğini 6. aya kadar sürdürürken, İVB grubunda görme keskinliği 1. aydan itibaren bozulmaktadır.

3- Her iki grup GİB ölçümlerinde ne grupların kendi içerisinde ne de gruplar arasında 6. aya kadar anlamlı bir artış olmamıştır. Yapılan çalışmalarda 4 mg triamsinolon uygulaması ile GİB artışının %25 ila %40 arasında değiştiği bildirilmektedir ancak bizim hiçbir hastamızda GİB değerleri 21 mmHg'yi geçmemiştir. Bu sonuçlar bize 1 mg İVTA uygulamasının GİB artışı üzerinde etkisinin düşük olduğunu göstermektedir.

4-İVTA + İVB uygulanan hastaların OCT ile ölçülen SMK'larındaki düzelme preoperatif döneme nispeten 3 ay boyunca korunurken sadece İVB uygulanan hastaların SMK'larındaki düzelme sadece 1 ay devam etmektedir. Bu da 1 mg triamsinolon kombinasyonunun DMÖ üzerinde İVB etkinliğini arttırdığının bir göstergesi olarak düşünülmektedir.

5- 1 mg / 0,05 ml İVTA + 1,25 mg / 0,05 ml İVB uygulamasının hem görme keskinliği üzerine hem de SMK üzerine olan etkinliği sadece 1,25 mg / 0,05 ml İVB uygulanan hastalara göre daha uzun sürmektedir ve böylece komplikasyon riskini arttıran sık enjeksiyon uygulamasından bizi koruyan bir yöntem olarak değerlendirilebilir.

6-Her iki grupta hiçbir hastada 6 aylık takiplerde katarakt gelişimine rastlanmamıştır; ki bu da bize 1 mg İVTA uygulaması ile steroidlere bağlı sık komplikasyonlardan birisi olan katarakt oluşum riskinin diğer yüksek dozlara göre daha düşük olduğunu göstermektedir.

7-DMÖ'de 1 mg / 0,05 ml İVTA + 1,25 mg / 0,05 ml İVB uygulaması şimdiye kadarki en düşük İVTA kombinasyonu olması ile steroidlere bağılı komplikasyonların hiçbirisinin görülememesi ile güvenli bir yöntem olarak kabul edilebilir.

8-Yapılan çalışmalar 4 mg ve üzerindeki İVTA uygulamalarında tavşan ve sığır retinalarında hem mikrostrüktürel hem de ERG düzeyinde bozulmalar oluşturduğunu ancak 1 mg uygulamanın herhangi bir mikro değişime neden olmadığını göstermişlerdir. Biz de çalışmamızda 1 mg güvenli İVTA dozunu kullandık.

9- DMÖ'de 1 mg / 0,05 ml İVTA + 1,25 mg / 0,05 ml İVB kombinasyonu etkinlik, etkinlik süresi ve düşük komplikasyon riski sayesinde etkili ve güvenli bir yöntem olarak değerlendirilmektedir.

ÖZET

Amaç: Bilateral diyabetik maküla ödemi olan olgularda intravitreal bevacizumab ile kombine intravitreal bevacizumab ile triamsinolon asetat injeksiyonunun etkinlik ve güvenilirlik açısından kıyaslanması.

Materyal Metod: Bu restospektif randomize çalışmada bilateral diyabetik maküla ödemi olan 21 hastanın 42 gözü çalışmaya dahil edilmiştir. Gözlerden birisine 1,25 mg intravitreal bevacizumab (İVB), diğer göze ise 1 mg triamsinolon asetat ile kombine 1,25 mg bevacizumab (İVTA + İVB) intravitreal olarak injekte edildi. Hastaların tümünde optik koherans tomografi (OCT) kullanılarak santral maküla kalınlığı (SMK), ETDRS görme keskinliği ve göziçi basınçları (GİB) ölçülmüştür. İstatistiksel analiz olarak One-Way ANOVA, Independent sample t, Mann-Whitney U, Pearson Correlation testleri kullanılmıştır.

Bulgular: Hastaların ortalama takip süresi 9 hasta için 3 ay ve 12 hasta için 6 aydır. Ortalama takip süresi 4.7 ± 1.5 aydır. İVB ve İVTA + İVB gruplarında ortalama SMK injeksiyon öncesi, postoperatif 1. ay, 3.ay ve 6. ay için sırasıyla $494.7 \pm 114.4 \mu\text{m}$ ve $546.8 \pm 165.6 \mu\text{m}$; $430.4 \pm 133.2 \mu\text{m}$ ve $363.7 \pm 105.3 \mu\text{m}$; $484.8 \pm 167.4 \mu\text{m}$ ve $407.3 \pm 108.7 \mu\text{m}$; $550.4 \pm 191.5 \mu\text{m}$ ve $516.8 \pm 158 \mu\text{m}$ 'dir. Gruplar arasındaki SMK değişimleri 1. ve 3. aylarda anlamlı idi. ($p < 0,05$). İVB ve İVTA + İVB gruplarında ortalama ETDRS görme keskinlikleri injeksiyon öncesi, postoperatif 1. ay, 3.ay ve 6. ay için sırasıyla 57.1 ± 13.5 ve 48.9 ± 13.9 ; 62.2 ± 14 ve 58.8 ± 12.1 ; 59 ± 13.7 ve 59.3 ± 13.6 ; 55.6 ± 14.9 ve 55.5 ± 8.7 'dir. Gruplar arasındaki ETDRS görme keskinlikleri değişimi 1, 3 ve 6. aylarda istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,05$). İVTA + İVB uygulanan grup en iyi düzeltilmiş görme keskinliğine 3. ayda ulaşır 6. aya kadar devam ettirirken; İVB uygulanan grup en iyi düzeltilmiş görme keskinliğine 1. ayda ulaşır ancak 3. aya kadar sürdürebilmektedir

Sonuç: Kombine İVTA + İVB uygulaması yalnızca İVB uygulamasına nispeten görme keskinliği artışı üzerinde daha etkilidir. İVTA + İVB uygulaması görme keskinliği üzerindeki etkinliğini 6. aya kadar sürdürebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: İntravitreal triamsinolon, intravitreal bevacizumab, bilateral, diyabetik

Intravitreal bevacizumab versus bevacizumab and triamcinolone acetonide in eyes with bilateral diabetic macular edema

SUMMARY

Purpose: To compare the effectiveness and safety of intravitreal bevacizumab and intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetonide in eyes with bilateral diabetic macular edema.

Methods: In this retrospective comparative-randomized study, 42 eyes of 21 diabetic patients with bilateral macular edema were evaluated. In one eye intravitreal injection of 1.25 mg bevacizumab (IVB group) was performed and in the fellow eye intravitreal injection of combined 1.25 mg bevacizumab and 1 mg triamcinolone acetonide (IVTA-IVB group) was performed. Main outcome measures were the macular thickness (MT) measured with optical coherence tomography (OCT), ETDRS visual acuity (VA) and intraocular pressure (IOP). One-Way ANOVA, Independent sample t, Mann-Whitney U, Paired sample t test and Wilcoxon tests were used for statistical analysis.

Results: Follow-up time was 3 months for 9 patients and 6 months for 12 patients. Mean follow-up time was 4.7 ± 1.5 months. In the IVB and IVTA-IVB groups, mean MT was $494.7 \pm 114.4 \mu\text{m}$ and $546.8 \pm 165.6 \mu\text{m}$ before injections, was $430.4 \pm 133.2 \mu\text{m}$ and $363.7 \pm 105.3 \mu\text{m}$ at postoperative first month, was $484.8 \pm 167.4 \mu\text{m}$ and $407.3 \pm 108.7 \mu\text{m}$ at postoperative 3rd month, was $550.4 \pm 191.5 \mu\text{m}$ and $516.8 \pm 158 \mu\text{m}$ after 6 months respectively. Comparison of differences between the two groups was significant at first and 3rd months ($p < 0.05$). In the İVB and IVTA-İVB groups, mean ETDRS VA score was 57.1 ± 13.5 and 48.9 ± 13.9 before injections, was 62.2 ± 14 and 58.8 ± 12.1 at postoperative first month, was 59 ± 13.7 and 59.3 ± 13.6 at postoperative 3rd month, was 55.6 ± 14.9 and $55.5 \pm$

8.7 after 6 months respectively. Comparison of differences between the two groups was significant at postoperative first and 3rd and 6 months ($p < 0.05$). There was no significant difference in terms of IOP in both IVB and IVTA-IVB groups and the comparison of the two groups at postoperative 1, 3 and 6 months ($p > 0.05$). IVTA-IVB group gains best visual acuity at 3rd month after the first injection and maintains it for 6 months whereas IVB group gains best visual acuity at first month and can be able to maintain for 3 months.

Conclusions: Injection of combined IVTA-IVB seems to be better than IVB alone in improving visual acuity. IVTA-IVB injection is better to maintain visual acuity gain for 6 months.

Key Words: Intravitreal Triamcinolone, Intravitreal Bevacizumab, Bilateral, Diabetic

KAYNAKLAR

1. Garber AJ. Diabetes Mellitus “internal medicine” Editör: Stein JH Mosby-Year. Book St. Louis, Missouri. 1994; 1391-92.
2. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study Of Diabetic Retinopathy. IV. Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 1984;91:1464-74.
3. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study Of Diabetic Retinopathy II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmology* 1984;102:520-26.
4. Klein R, Klein BEK, 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 Ophthalmology* 1984;102:527-32.
5. Davidson J K. Clinical Diabetes Mellitus, Diabetic Eye Disease, Thime Medical Puplishers. 1991; 427-444.
6. Worlmaid R, Smeeth L, Henshaw K. Medical interventions for diabetic retinopati. In: Worlmaid R, Smeeth L, Henshaw K, eds. Evidence-Based Ophthalmology. London: BMJ Books; 2004:331
7. Bresnick GH: Diabetic macular edema: a review. *Ophthalmology* 1986; 93:989-97
8. Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema: long-term visual results. *Ophthalmology* 1991;98:1594-602.
9. Guyer DR, D’Amico DJ, Smith CW (1992) Subretinal fibrosis after laser photocoagulation for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 113:652–656.

10. Han DP, Mieler WF, Burton TC (1992) Submacular fibrosis after photocoagulation for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 113:513–521.
11. Machemer R, Sugita G, Tano Y. Treatment of intraocular proliferations with intravitreal steroids. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1979; 77: 171-180.
12. JB, Sofker A. Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2001; 132: 425-427.
13. Umland SP, Nahrebne DK, Razac S, Beavis A, Pennline KJ, Egan RW, Billah MM. The inhibitory effects of topically active glucocorticoids on IL-4, IL-5, and interferongamma production by cultured primary CD4+ T cells. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 511-519.
14. Edelman J, Lutz D, Castro MR. Corticosteroids inhibit VEGF-induced vascular leakage in a rabbit model of blood-aqueous barrier breakdown. *Exp Eye Research* 2005;80:249-58.
15. Wilson CA, Berkowitz BA, Sato Y, et al. Treatment with intravitreal steroid reduces blood-retinal barrier breakdown due to retinal photocoagulation. *Arch Ophthalmology* 1992;110:1155-9.
16. Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, D'Amico DJ, Folkman J, Yeo TK, *et al* . Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1994;118:445-50.
17. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, *et al* . Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994;331:1480-7.
18. Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, Wolf A, Priglinger S, Strauss R, *et al* . Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2006;26:999-1005
19. Laatin-kainen L, Larinkari J. Capillary free area of the fovea with advancing age. *Invest Ophthalmol Vis. Sci.* 1977; 16:154-7.
20. Wise GN, Dolleiy CT, Henkin DP. *The Retinal Circulation* New York. Harper &Row, 1971: 27.

21. Bresnick GH, Engerman R, Davis MD, et al. Patterns of trans. Am Acad Ophtalmol 1976, 81:694-709.
22. Kohner EM, Henkind P. Correction of fluorescein angiogram and retinal digest in diabetic retinopathy Am J Ophthalmol 1970; 69:403-14
23. Robert N Frank. On the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. Opht.1991; 98:586-593.
24. Buzney SM, Frank RN, Varna SD, et al. Aldose reductase in retinal muracells. Invest Ophthalmology Vis. Sci.1977; 16:392-6.
25. Frank RN. Etiologic mechanism in diabetic retinopathy. In: Ryan S. S, ed. Retina Vol:2 Medical retina St. Louis CV Mosby 1989; pp 301-26.
26. Hikichi T, Fujio N, Akiba Y, et al. Association between the short-term natural history of diabetic macular edema and the vitreomacular relationship. Ophthalmology1997; 104:473–8.
27. Frank RN, Keim RS, Kennedy A and Frank KW. Galactose induced retinal capillary basement membran thickening; prevention by sorbinil and aldose reductase inhibition. Annotated bibliography. Department of Professional Information. Pfizer Inc.1985.
28. Frank RN. The aldose reductase controversy. Diabetes.1994; 43:169-72.
29. Cagliero E, Maiello M, Boeri D, Roy S, Lorenzi M. Increased expression of basement membrane components in human endothelial cells cultured in high glucose. J Clin. Invest. 1988; 82:735-8.
30. Ashton N. Studies of the retinal capillaries in relation to diabetic and otherretinopathies. Br J Ophthalmol 1963; 47:521–38.
31. Cogan DG, Toussaint D, Kuwabara T. Retinal vascular patterns. Arch Ophthalmol 1961; 66:100–12.
32. De la Rabia G, Ohver FJ, Inoguchi T, King GL. Induction of resistance to endothelin I's biochemical action by elevated glucose levels in retinal pericytes. Diabetes 1992; 41:1533-9.
33. Orlidge A, D'Amore PA Inhibition of capillary endothelial cell growth by pericytes of smooth muscle cells. J Cell Bio. 1987; 105:1455-62.

34. Ditzel J. Hypoxia as a pathogenic factor of microangiopathy with particular reference to diabetic retinopathy. *Acta Endocrinol* 1983; 238(Suppl):39-5.
35. Bili A. Ocular Circulation: Moses RA, ed. *Adler's Physiology of the eye: Clinical Application*. 7 th ed. Louis:CV Mosby 1981; 193-4.
36. Sulhvan PM, Davies EG, Cardwell G, Morris AH, Kohner EM. Retinal blood flow during hyperglycemia. *Invest Ophthalmol Vis.Sci* 1990; 31:2041-5.
37. Pierce E, Foley E, Smith L, Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 1996; 114:1219-28.
38. Klein R, Klein BEK, Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy diabetes care. 1992; 15: 1875-91.
39. Akduman L, Öz Ö. Diyabetik maküla ödeminde medikal tedavi. *Ret - Vit* 2002; 10 : 203-208.
40. Ferris FL III, Patz A: Macular Edema: A complication of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol*. 1984; 28: 452-461.
41. ETDRST Report Number 2: Treatment Techniques and Clinical Guide for Photocoagulation of Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 1987; 94:761-774.
42. ETDRS Report Number 3: Techniques Zatter and local photocoagulation treatment of diabetic retinopathy: Early Treatment Diabetic Retinopaty Study Report Vo. 3. *International Ophthalmology Clinics* 1987; 27:254-264.
43. Jack J Kanski. *Clinical Ophthalmology* Second edition 1989, Chapter: 10. 34- Principles and practice of ophthalmology: Clinical Practise Edited by Daniel M- Albert Frederick A. Jacobiec 1994 by W. 3. Saunders Company Chapter 55-56.
44. Novotny HR, Alvis DL. A method of photographing fluorescence in circulating blood in the human retina *Circulation* 1961; 24:82-86.
45. George H. Bresnick, MD A. Critical Review Highlighting Diffuse Macular Edema *Ophthalmology* 1983; 90:1301-1317.
46. Begg IS, Rootman J. Clinico-pathological study of an organized plaque in exudative diabetic maculopathy. *Can J Ophthalmol* 1976;11:197-202.

47. Sigurdsson R, Begg IS. Organised macular plaques in exudative diabetic maculopathy. *Br J Ophthalmol* 1980;64:392-97.
48. Bresnick G. Diabetic maculopathy: a critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology* 1983;90:1301– 17.
49. Tso, MOM, Cunha-Vaz, JGF, Shih CY, Jones CW. A clinico-pathological study of bloodretinal barrier in experimental diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1979;18:169.
50. Bresnick GH, Condit R, Syrjala S, Patla M et al. Abnormalities of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1984;103:1317-24.
51. Bayrak Y, Yanyalı A, Özman D, Karaağaç H, Nohutçu A. Risk factors for clinically significant macular edema in patients with diabetic retinopathy. *T Klin Ophthalmology*, 2003; 12: 133-138.
52. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. Association of ocular disease and mortality in a diabetic population. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 1487–95.
53. Zender E, Herfurth S, Bohl B, Heinke P, Herrmann U, Kohnert KD, Kerner W. Maculopathy in patients with diabetes mellitus type 1 and type 2: associations with risk factors. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 871-6.
54. Atmaca LS, Gündüz K. Diyabetik retinopatinin tedavisi. *Oftalmoloji* 1993 ;2: 29-46.
55. Klein BE, Moss SE, Klein R, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, XIII: relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology* 1991; 98: 1261–5.
56. Chew EY, Klein ML, Ferris FL, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy: ETDRS Report 22. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1079– 84
57. Miller JW and Damico DJ. Proliferative Diabetic Retinopathy, *Principles and Practice of Ophthalmology*, 1985: 760-782.
58. Sinclair SH, Nesler C, Foxman B, et al. Macular edema and pregnancy in insuli dependent diabetes. *Am J Ophthalmol* 1984; 97: 154–67.
59. Sunness JS. The pregnant woman's eye. *Surv Ophthalmol* 1988; 32: 219–38.

60. Rand LI, Krolewski AS, Ajalla LM, Warram JH, Baker RS, Maki T. Multiple factors in the prediction of risk of proliferative diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 1985; 313: 143-8.
61. Jaffe GJ, Burton TC, Khun E, et al. Progression of nonproliferative diabetic retinopathy and visual outcome after extracapsular cataract extraction and intraocular lens implantation. *Am J of Ophthalmol.* 1992; 114: 448-456.
62. McDonald HR, Schatz H. Macular edema following panretinal photocoagulation. *Retina* 1985; 5: 5– 10.
63. Lopes De Faria JM, Jalkh AE, Trempe CI, Mc Meel JW. Diabetic macular edema, Risk factors and concomitants; *Acta Ophthalmol.* 1999; Scand 77(2): 170-5.
64. Kohner EM, Dollery CT, Paterson JW, et al. Arterial fluorescein studies in diabetic retinopathy. *Diabetes* 1967; 16:1– 10.
65. Imai M, Iijima H, Gotoh T, Tsukahara S. Optical coherence tomography of successfully repaired idiopathic macular holes. *Am J Ophthalmol* 1999; 128: 621-7.
66. Ripandelli G, Coppe AM, Bonini S, Giannini R, Curci S, Costi E, Stirpe M. Morphological evaluation of full-thickness idiopathic macular holes by optical coherencetomography. *Eur J Ophthalmol* 1999; 9: 212-6.
67. Hee MR, Puliafito CA, Wong C. et al. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1995;113: 1019-29.
68. Giovannini A, Amato G, Mariotti C, et al. Optical coherence tomography findings in diabetic macular edema before and after vitrectomy. *Ophthalmic Surg Lasers* 2000;31:187-91.
69. Antcliff RJ, Stanford MR, Chauhan DS, Graham EM, Spalton DJ, Shilling JS, Ffytche TJ, Marshall J. Comparison between optical coherence tomography and fundus fluorescein angiography for the detection of cystoid macular edema in patients with uveitis. *Ophthalmology* 2000; 107: 593-9.
70. Hirakawa H, Iijima H, Gohdo T, Tsukahara S. Optical coherence tomography of cystoid macular edema associated with retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 1999; 128:185-91.

71. Christoffersen N, Sander B, Larsen M. Precipitation of hard exudate after resorption of intraretinal edema after treatment of retinal branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1998; 126: 454-6.
72. Hee MR, Puliafito CA, Duker JS, et al. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1998; 105: 360–70.
73. Asrani S, Zeimer R, Goldberg MF, et al. Application of rapid scanning retinal thickness analysis in retinal diseases. *Ophthalmology* 1997; 104: 1145-51.
74. Weinberger D, Axer-Siegel R, Landau D, et al. Retinal thickness variation in the diabetic patient measured by the retinal thickness analyzer. *Br J Ophthalmol* 1998; 82:1003- 6.
75. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetic treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Ophthalmology* 1995;113:36-51.
76. The UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet*. 1998;352:837-53.
77. Roy MS, Klein R. Macular edema and retinal hard exudates in African-Americans with type I diabetes: the New Jersey 725. *Arch Ophthalmol* 2001;119: 251–9.
78. Lopes de Faria JM, Jalkh AE, Trempe CL, et al. Diabetic macular edema: risk factors and concomitants. *Acta Ophthalmol Scand* 1999;77:170– 5.
79. Chatuverdi N, sddie AK, Stephenson JM, et al. Effect of lisinopril on prpgression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes: EUCLID study group. *Eurodiab*. Controlled trial of lisinopril in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1998;351:28-31.
80. Blakenship GW. Diabetic macular edema and argon laser photocoagulation. A prospective randomized study. *Ophthalmology* 1979;86:69-75.
81. Olk RJ. Modified grid argon (blue-green) laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1986;93:938-48.

82. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Arch Ophthalmology 1985;103:1796-806.
83. Folk JC, Pulido JS. Laser photocoagulation of the retina and choroid. Ophthalmology monograph 11. American Academy of Ophthalmology;1997.
84. Kim JW, Ai E. Diabetic retinopathy. Vitreoretinal Diseases: The Essentials. New York: Thieme; 1999:147
85. Aiello LP, Wong JS. Role of vascular endothelial growth factor in diabetic vascular complications. Kidney Int 2000;77:S113– 9.
86. Aiello LP, Bursell SE, Clermont A, et al. Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated by protein kinase C in vivo and suppressed by an orally effective beta-isoform-selective inhibitor. Diabetes 1997;46:1473– 80.
87. Aiello LP. PKC β inhibition for DME. 5th International Symposium on ocular pharmacology and therapeutics (ISOPT) Monte Carlo, Monaco, March 11-14, 2004.
88. Adamis AP.: Macugen for DME. 5th International Symposium on ocular pharmacology and therapeutics (ISOPT) Monte Carlo, Monaco, March 11-14, 2004.
89. Mc Cuen BW II, Bessler M, Tano Y. et al. The lack of toxicity of intravitreally administered triamcinolone acetonide. Am J Ophthalmol 1981; 91: 785-788.
90. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. Ophthalmology 2002; 109: 920-927.
91. Jonas J, Kreissig I, Degenring RF. Intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. Br J Ophthalmol 2003; 87: 24-27.
92. Bakri JS, Beer PM. The effect of intravitreal triamcinolone acetonide on intraocular pressure. Ophthalmic Surg Las Imag. 2003; 34: 386-390.
93. Mosfeghi D. Complications of intravitreal steroids. AAO Subspecialty Day Anaheim, California 2003;14-15.
94. Nelson ML, Tennant MT, Sivalingam A, et al. Infectious and presumed noninfectious endophthalmitis after intravitreal triamcinolone acetonide injection. Retina 2003; 23: 686-691.

95. Moshfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU et al. Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 791-796.
96. Roth DB, Chieh J, Spiro MJ et al. Noninfectious endophthalmitis associated with intravitreal triamcinolone injections. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 1279-1282.
97. Rodriguez-Coleman H, Yuan P, Kim H, et al. Intravitreal injection of Triamcinolone for Diffuse Macular Edema *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 1085-1086.
98. Nauck M, Karakiulakis G, Perruchoud AP, et al. Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 1998;341:309–15.
99. Heiss JD, Papvassiliou E, Merrill M, et al. Mechanism of dexamethasone suppression of brain tumor-associated vascular permeability in rats. *J Clin Invest* 1996; 98:1400– 8.
100. Ip MS. Fluocinolone implant for DME. 5th International Symposium on ocular pharmacology and therapeutics (ISOPT) Monte Carlo, Monaco, March 11-14, 2004.
101. Jaffe GJ, Ben-Nun J, Guo H, Dunn JP, Ashton P. Fluocinolone acetonide sustained drug delivery device to treat severe uveitis. *Ophthalmology*. 2000 Nov;107(11):2024-33.
102. Jaffe GJ, McCallum RM, Branchaud B, Skalak C, Butuner Z, Ashton P. Long-term Follow-up Results of a Pilot Trial of a Fluocinolone Acetonide Implant to Treat Posterior Uveitis. *Ophthalmology*. 2005 ;24
103. Jaffe GJ, Yang CH, Guo H, Denny JP, Lima C, Ashton P. Safety and pharmacokinetics of an intraocular fluocinolone acetonide sustained delivery device. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000 Oct;41(11):3569-75
104. Kupperman BD, Haller JA, Williams GA, et al. A phase 2 randomized, multicenter, doseranging, controlled, parallel-group trial to assess the safety and efficacy of dexamethasone posterior segment drug delivery system (DEXPS DDS, Posurdex) in the treatment of persistent macular edema. 5th International Symposium on ocular pharmacology and therapeutics (ISOPT) Monte Carlo, Monaco, March 11-14, 2004.
105. Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, et al. Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology* 1992;99:753– 9.

106. Pendergast SD, Hassan TS, Williams GA, et al. Vitrectomy for diffuse diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaloid. *Am J Ophthalmol* 2000;130:178–86.
107. Nasrallah FP, Jalkh AE, Van Coppenolle F, et al. The role of the vitreous in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1988;95:1335–9.
108. Harbour JW, Smiddy We, Flynn HW Jr, et al. Vitrectomy for diabetic macular edema associated with a thickened and taut posterior hyaloid membrane. *Am J Ophthalmol* 1996;121:405-13.
109. Tano Y. Vitrectomy for diabetic macular edema. *American Academy of Ophthalmology-Subspecialty Day 200, Retina* 200;143-45
110. 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.
111. Takagi H, Otani A, Kirvu J, et al. New surgical approach for removing massive foveal hard exudates in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1999;106:249-56.
112. Sakuraba T, Suzuki Y, Mizutani H, et al. Visual improvement after removal of submacular exudates in patients with diabetic maculopathy. *Ophthalmic Surg Lasers*. 2000;31:287-91.
113. Takaya K, Suzuki Y, Mizutani H, et al. Long-term results of vitrectomy for removal of submacular hard exudates in patients with diabetic maculopathy. *Retina* 2004;24:23-29
114. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-42.
115. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twelve-week results of an uncontrolled open-label study. *Ophthalmology* 2005; 112: 1035-1074.
116. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherens tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005; 36: 331-335.

117. Spaide RF, Fisher YL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina* 2006; 26: 275-78.
118. Mason JO 3rd, Albert MA Jr, Vail R. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for refractory pseudophakic cystoid macular edema. *Retina* 2006; 26: 356-57.
119. Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, Wolf A, Priglinger S, Strauss R, Gandorfer A, Ulbig M, Kampik A (2006) Intravitreal bevacizumab (avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina* 26:999–1005
120. Yuksel E, Ozdek S, Yuksel N, Hasanreisoglu B. Intravitreal bevacizumab treatment for refractory diabetic macular edema. *Int ophthalmol.* 2013 Mar 19
121. Welch DE, Elmariah H, Peden MC, Adams SG, Ratnakaram R, Kaushal S (2009) Short-term response of macular oedema to intravitreal bevacizumab. *Br J Ophthalmol* 93:1033–1036
122. Roh MI, Byeon SH, Kwon OW (2008) Repeated intravitreal injection of bevacizumab for clinically significant diabetic macular edema. *Retina* 28:1314–1318
123. Karaçorlu M, Özdemir H, Karaçorlu S, et al. Intravitreal triamcinolone as a primary therapy in diabetic macular edema. *Eye* 2005;19:382-86.
124. Massin P, Audren F, Haouchine B, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic diffuse macular edema. Preliminary results of a prospective controlled trial. *Ophthalmology* 2004;111:218-24.
125. Azad R, Sain S, Sharma YR, Mahajan D. Comparison of intravitreal bevacizumab, intravitreal triamcinolone acetonide, and macular grid augmentation in refractory diffuse diabetic macular edema: A prospective, randomized study. *Oman J Ophthalmol.* 2012 Sep;5(3):166-70. doi: 10.4103/0974-620X.106100.
126. Beer PM, Bakri SJ, Singh RJ, et al. Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection. *Ophthalmology* 2003;110:681-86.

127. Lüke M, Januschowski K, Beutel J, Warga M et al. The effects of triamcinolone crystals on retinal function in a model of isolated perfused vertebrate retina. *Exp Eye Res.* 2008 Jul;87(1):22-9. doi: 10.1016/j.exer.2008.04.005. Epub 2008 Apr 23.

128. Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A et al. A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24-month data: report 3. *Arch Ophthalmol.* 2012 Aug 1;130(8):972-9.

129. Sonmez K, Ozturk F. Complications of intravitreal triamcinolone acetonide for macular edema and predictive factors for intraocular pressure elevation. *Int J Ophthalmol.* 2012;5(6):719-25.

130. Falavarjani KG, Modarres M, Hashemi M. Incidence of acute endophthalmitis after intravitreal bevacizumab injection in a single clinical center. *Retina.* 2013 May;33(5):971-4.

