

T.C

TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİYABETİK MAKÜLA ÖDEMİNDE İNTRAVİTREAL
BEVACİZUMAB UYGULAMASININ SONUÇLARI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Emre GÜLER

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Yüksel TOTAN

Ankara 2014

T.C

TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DIYABETİK MAKÜLA ÖDEMİNDE İNTRAVİTREAL
BEVACİZUMAB UYGULAMASININ SONUÇLARI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Emre GÜLER

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Yüksel TOTAN

Ankara 2014

ÖNSÖZ

İhtisas eğitimim boyunca engin bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen, her konuda yeniliklere açık olan, olgun ve erdemli kişiliğini daima örnek aldığım, tezimin konu seçiminden itibaren oluşumunun her aşamasında büyük desteğini gördüğüm değerli hocam Prof. Dr. Yüksel Totan'a teşekkürlerimi sunarım.

Sayın hocalarım Prof. Dr. İbrahim F. Hepşen ve Doç. Dr. Ramazan Yağcı'ya eğitimim süresince iyi bir göz hekimi olabilmem için teorik ve pratik deneyimlerini benimle paylaştıklarından dolayı ayrı ayrı teşekkür ederim.

Birlikte uyum içinde çalıştığımız uzmanlarıma ve asistan arkadaşlarıma, verilerin istatistiğinin yapılmasında büyük emeği olan Dr. Fatma B. Güragaç'a, bölüm hemşerilerimiz Nilgün Namalır ve Tuba Şakrak'a ayrı ayrı teşekkür ederim.

Hayatımın her anında yanımda olan, tez aşamasında da yoğun desteklerini benden esirgemeyen annem Fatma Güler, babam Necati Güler ve kardeşim Seyit Güler'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Emre Güler

Ankara, 2014

ÖZET

Güler Emre, Diyabetik Maküla Ödeminde İntravitreal Bevacizumab Uygulamasının Sonuçları, Uzmanlık Tezi, Ankara 2014

Amaç: Bu çalışmanın amacı diyabetik maküla ödeminde (DMÖ) intravitreal bevacizumab (IVB) uygulamasının 9 aylık etkinliğini ve güvenilirliğini araştırmaktır. Ayrıca IVB tedavisine dirençli gözlerde Ozurdex implant uygulamasının sonuçlarını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif çalışmaya en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (GK) 6/60 ile 6/12 arasında (Snellen) ve optik koherens tomografi ile ölçülen santral maküler kalınlığı (SMK) 275 mikron (μ) üzerinde olan 40 hastanın 40 gözü dahil edilmiştir. Tüm olgulara 6 hafta arayla 2,5 mg IVB (Avastin, Genentech, Inc., United States) uygulandı. 18. hafta sonunda IVB uygulamasına cevapsız hastalara Ozurdex (Allergan, Irvine, CA, United States) implantasyonu uygulandı. Hastalar 36 hafta süreyle takip edildi ve SMK, en iyi düzeltilmiş GK, komplikasyonlar açısından değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların (18 erkek, 22 kadın) yaş ortalaması $62,6 \pm 7,7$ yıldır. GK ve SMK değerleri sırasıyla $0,76 \pm 0,43$ (logMAR) ve $491 \pm 131 \mu$ idi. 9 aylık takip sonunda GK ve SMK değerleri sırasıyla $0,62 \pm 0,37$ (logMAR) ve $376 \pm 146 \mu$ olup istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklılık vardı (sırasıyla $p=0,03$ ve $p=0,01$). 18. haftada Ozurdex uygulanan 17 hastanın (%42,5), Ozurdex sonrası GK değerinde 1 ve 3. aylarda, SMK değerlerinde ise 1, 3 ve 6. aylarda anlamlı şekilde iyileşme mevcuttu ($p<0,05$). Her iki değerde 3. aydan sonra 6. aya kadar anlamlı şekilde bozulma saptandı (sırasıyla $p=0,20$ ve $p=0,03$). IVB tedavisine yanıt veren 23 hastanın (%57,5) 18. ve 36. hafta ortalama SMK değerleri $363 \pm 82 \mu$ ve $296 \pm 41 \mu$ olup, her iki ölçümde de başlangıca göre anlamlı şekilde azalma saptandı ($p=0,01$). GK ve GİB değerlerinde ise hiçbir takipte başlangıca göre anlamlı değişiklik izlenmedi ($p>0,05$).

Sonuç: 6 haftalık 2,5 mg IVB uygulaması DMÖ tedavisinde etkili ve güvenilir bir tedavi yöntemi olarak kabul edilebilir. IVB tedavisine dirençli DMÖ hastalarında ise Ozurdex implantasyonu etkili ve güvenilir bir alternatif yöntem olarak kabul edilebilir.

Anahtar Sözcükler

1. Diyabet
2. Maküla ödemi
3. Bevacizumab
4. Ozurdex
5. Vasküler endotelyal büyüme faktörü

ABSTRACT

Güler Emre, The Results of Intravitreal Bevacizumab for Diabetic Macular, Expertise Thesis, Ankara 2014

Purpose: The primary purpose is to evaluate 9 months safety and affectivity of intravitreal bevacizumab (IVB) in patients with diabetic macular edema (DME). The secondary aim is to evaluate the Ozurdex implantation in patients unresponsive to regular IVB.

Material and Method: In this prospective study, we enrolled 40 eyes of 40 patients with best corrected visual acuity (BCVA) 6/60 ile 6/12 (Snellen equivalent) and central macular thickness 275 microns (μ) on optical coherence tomography. 6 weekly 2.5 mg IVB (Avastin, Genentech, Inc., United States) was applied to all study subjects. At 18 weeks Ozurdex implant (Allergan, Irvine, CA, United States) was applied to patients unresponsive to IVB. At last visit (36. weeks) the BCVA, CMT, and complications were evaluated.

Results: The mean age of the patients (18 male, 22 female) was 62.6 ± 7.7 years. Baseline BCVA and CMT was 0.76 ± 0.43 (logMAR) and $491 \pm 131 \mu$, respectively. At 9 months, the mean BCVA ($p=0.03$) and CMT ($p=0.01$) significantly improved to 0.62 ± 0.37 (logMAR) and $376 \pm 146 \mu$, respectively. Ozurdex was implanted in 17 eyes (42.5%) unresponsive to IVB at 18 weeks. Statistically significant improvements from baseline were observed in BCVA (at 1 and 3 months) and CMT (at 1, 3, and 6 months) ($P<0.05$). In addition, both parameters significantly worsened at 6 months compared to 3 months ($p=0.20$ and $p=0.03$, respectively). Regarding the 23 patients (%57,5) who were responsive to IVB, the CMT was significantly improved at 18 and 36 weeks with the mean values of $363 \pm 82 \mu$ and $296 \pm 41 \mu$, respectively ($p=0,01$). However, no significant difference was observed for BCVA and IOP values during follow up period ($p>0.05$).

Conclusion: The 6 weekly regular IVB is effective and safe for treatment of DME. Additionally, Ozurdex implant may be an effective and safe alternative in treatment of DME nonresponsive to regular IVB.

Keywords

1. Diabetes
2. Macular edema
3. Bevacizumab
4. Ozurdex
5. Vascular endothelial growth factor

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
ÖZETLER.....	II
İÇİNDEKİLER.....	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	VII
TABLolar	VIII
ŞEKİLLER	IX
1.GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Retina Anatomisi.....	3
2.2.Diyabetik Retinopati Patogenezi	8
2.3.Diyabetik Retinopati Epidemiolojisi	11
2.4.Diyabetik Maküla Ödemine Neden Olan Risk Faktörleri Retinopati	12
2.5.Diyabetik Retinopatinin Sınıflandırılması.....	14
2.6.Diyabetik Makülopati.....	16
2.7.Diyabetik Maküla ödeminde tanı yöntemleri.....	18
2.8.Diyabetik Maküla ödeminde tedavi.....	20
3.MATERYAL-METOD.....	27
4.BULGULAR.....	31
5.TARTIŞMA.....	49
6.SONUÇLAR.....	55
7.KAYNAKLAR.....	57

KISALTMALAR

- BM:** Bazal Membran
DM: Diabetes Mellitus
DMÖ: Diyabetik Maküla Ödemi
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FAZ: Foveal Avasküler Zon
FFA: Fundus Floresein Anjiografi
LFK: Lazer Fotokoagülasyon
GİB: Göz İçi Basıncı
İRMA: İntraretinal Mikrovasküler Anomali
VH: Vitreus Hemorajisi
İVTA: İntravitreal Triamsinolon Asetonid
İVB: İntravitreal Bevacizumab
KAMÖ: Klinik Olarak Anlamlı Maküla Ödemi
LogMAR: Minimum Rezolüsyon Açısının Logaritması
MA: Mikroanevrizma
NPDR: Nonproliferatif Diyabetik Retinopati
OKT: Optik Koherens Tomografi
ODNV: Optik Disk Neovaskülarizasyonu
PAN: Panretinal
PDR: Proliferatif Diyabetik Retinopati
PCK: Protein Kinaz C
RPE: Retina Pigment Epiteli
TPA: Doku Plazminojen Aktivatörü
TxA2: Tromboksan A2
VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VWF: Von Willebrand Faktörü

TABLolar DİZİNİ**Sayfa**

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri.....	31
Tablo 2. Hastaların oküler demografik özellikleri.....	32
Tablo 3. Tüm hastaların ortalama SMK ve GİB değışimleri.....	33
Tablo 4. Ozurdex uygulanan hastalarda GK, SMK ve GİB değışimleri.....	36
Tablo 5. Ozurdex yapılmayan olguların ortalama en iyi GK, SMK ve GİB değışimleri.....	38
Tablo 6. Ozurdex uygulanan ve sadece IVB tedavisi alan olgularda ortalama SMK, GK ve GİB değeri.....	41
Tablo 7. Ozurdex uygulanan ve sadece IVB tedavisi alan olgularda ortalama SMK, GK ve GİB değeri.....	41

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Grafik 1a. Tüm hastalarda SMK değişimi.....	34
Grafik 1b. Tüm hastalarda en iyi GK değişimi.....	34
Grafik 1c. Tüm hastalarda GİB değişimi.....	35
Grafik 4a. Ozurdex uygulananlarda en iyi GK değişimi.....	36
Grafik 4b. Ozurdex uygulananlarda SMK değişimi.....	37
Grafik 4c. Ozurdex uygulananlarda GİB değişimi.....	37
Grafik 5a. Ozurdex yapılmayan olguların ortalama en iyi GK değişimleri.....	39
Grafik 5b. Ozurdex yapılmayan olguların ortalama SMK değişimleri.....	39
Grafik 5c. Ozurdex uygulanmayan olgularda ortalama GİB değişimleri.....	40
Şekil 1. Birinci olgunun IVB öncesi OKT görüntüleri.....	43
Şekil 2. Birinci olgunun 3. doz IVB sonrasında OKT görüntüleri.....	43
Şekil 3. Birinci olgunun 36. hafta sonunda OKT görüntüleri.....	44
Şekil 4. İkinci olgunun İVB öncesi OKT görüntüleri.....	44
Şekil 5. İkinci olgunun 3. doz IVB sonrasında OKT görüntüleri.....	45
Şekil 6. İkinci olgunun Ozurdex implantasyonunun 3. ayında OKT görüntüleri.....	45
Şekil 7. İkinci olgunun Ozurdex implantasyonunun 6. ayında OKT görüntüleri.....	46
Şekil 8. Üçüncü olgunun IVB öncesi OKT görüntüleri.....	46
Şekil 9. Üçüncü olgunun 3. doz IVB sonrasında OKT görüntüleri.....	47
Şekil 10. Üçüncü olgunun Ozurdex implantasyonunun 3. ayında OKT görüntüleri.....	47
Şekil 11. Üçüncü olgunun Ozurdex implantasyonunun 6. ayında OKT görüntüleri.....	48

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetik retinopati (DR) dünya genelinde körlüğün başlıca nedenlerindedir [1]. DR gelişen hastalarda görme kaybına yol açan temel neden maküla ödemidir [2, 3]. Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy çalışmasına göre, 10 yıl ve üzeri tip 1 diabetes mellitus (DM) hastalarında %20,1; tip 2 DM hastalarında %25,4 oranında diyabetik maküla ödemi (DMÖ) gelişmektedir [4].

Kan-retina bariyerinin bozulması sonucunda gelişen vasküler sızıntı maküler ödeme ve kalınlaşmaya yol açmaktadır [5]. Kan-retina bariyerindeki bozulma ise damar endoteline lökositlerin adezyonu (lökotaksis) ve vasküler endotelyal growth faktör (VEGF), hücreler arası adezyon malekülü-1, tümör nekrozis faktör- α ve intelökin-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin etkisi sonucu gelişmektedir [6, 7].

The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) çalışmasına göre klinik anlamlı maküla ödeminde (KAMÖ) fokal lazer fotokoagülasyon (LFK) ile %50 oranında görme kaybı önlenmektedir [8, 9]. Ancak 3 yıllık takip sonunda olguların %12'sinde 15 harflik görme kaybı gelişmiş ve sadece %3'ünde 15 harflik görme artışı saptanmıştır.

Kapiller damarlardan yaygın sızıntılar, sert eksudalar ve kistoid boşlukların gelişimiyle karakterize olan diffüz DME [10] tedavisinde LFK'nın etkisinin sınırlı olduğu ETDRS başta olmak üzere önceki çalışmalarda gösterilmiştir [10, 11]. Bu nedenle, DMÖ tedavisinde alternatif yöntemler gündeme gelmiştir. İntravitreal olarak uygulanan vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) inhibitörü ve kortikosteroid ilaçlar bu amaçla en yaygın kullanılanlardır.

VEGF hipoksiye bağlı olarak başlıca kapiller endotel hücrelerinden salınan ve kan-retina bariyerini bozarak ödem gelişimine yol açan bir glikoproteindir [12]. VEGF aktivitesinin inhibisyonu DMÖ tedavisinde son yıllarda kullanılan temel tedavi yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Birçok çalışmada bu ajanların DMÖ tedavisinde etkinliği gösterilmiştir; Ranibizumab (Lucentis, Genentech, Inc., United States), Pegaptanib (Macugen, OSI/Eyeteck, United States), Aflibercept (EYLEA; Regeneron, United States).

Bevacizumab (Avastin, Genentech, Inc., United States) kolorektal kanser tedavisinde FDA (U.S., Food and Drug administration) onayı olan, yaşa bağlı maküla

dejenerasyonu (YBMD) ve DMÖ başta olmak üzere oküler patolojilerde off-label kullanılan rekombinant anti-VEGF molekülüdür. Önceki çalışmalarda DMÖ tedavisinde etkinliği ve güvenilirliği gösterilmiştir [13, 14].

Anti-VEGF tedavisine dirençli DMÖ patogenezinde VEGF dışı inflamatuvar sitokinler de etkilidir. Steroidler VEGF dâhil birçok proinflamatuvar sitokinlerin salınımını ve lökosit adezyonunu önlemektedir [15]. Bu nedenle anti-VEGF dirençli DMÖ'de steroidler iyi bir alternatif olabilir.

Ancak steroidlerin intravitreal uygulanması göz içi basınç (GİB) artışı ve katarakt gelişimine yol açabilmektedir [16]. Bu yan etkileri azaltmak için düşük ve sabit dozda yavaş salınım yapabilen intravitreal implantlar geliştirilmiştir. Ozurdex (Allergan, Irvine, CA, United States) 6 ay süre ile, günlük 0,7 mg deksametazon salınımı yapabilen bir intravitreal implanttır. Önceki çalışmalarda Ozurdex implantın vitrektomize ve non-vitrektomize DMÖ tedavisinde etkili ve güvenilir olduğu gösterilmiştir [17] [18]

Bu çalışmanın primer amacı DMÖ olan gözlerde 6 haftalık aralıklarla uygulanan 2,5 mg intravitreal Bevacizumab (IVB) tedavisinin görme keskinliği ile retina kalınlığı üzerine etkileri ve olası komplikasyonları araştırmaktır. Sokender amacı ise IVB tedavisine yanıt alınamayan olgularda Ozurdex implant uygulamasının etkinliği ve güvenilirliği araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. RETİNA ANATOMİSİ

2.1.1. Retina

Nöroektodermden gelişen ve gözün en iç tabakası olan retina, dış retina pigment epiteli (RPE) ve iç nöral retina olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır. Bu iki kısım arasında bulunan potansiyel boşluğa "subretinal alan" denir. Ora serrata ve peripapiller bölge haricinde anatomik olarak birbirine yapışık olmayan bu iki tabakanın birbirinden ayrılması retina dekolmanına neden olabilmektedir.

Vorteks venlerinin skleraya giriş yeri, retinayı santral (posterior) ve periferal (anterior) olmak üzere iki bölgeye ayırmaktadır. Anatomik ekvator bu iki bölgenin iki disk çapı önünde yer almaktadır. Emetropik sağlıklı bir insanda ekvator, ora serratadan 6,0 mm temporalde, 5,8 mm nazalde, 5,1 mm üstte ve 4,8 mm altta bulunur. Retina kalınlığı periferde en ince olup (yaklaşık 0,1 mm), arka pole doğru artmaktadır (midperiferde 0,14 mm ve makülanın periferinde 0,23 mm). Retinanın en ince olduğu yer fovea merkezi (ortalama 0,1 mm), en kalın olduğu yer ise optik sinir ile birleştiği yerdir. Retina histolojik olarak 10 tabakadan oluşmaktadır.

İçten dışa doğru retinanın histolojik tabakaları:

- 1-İç limitan membran
- 2-Sinir lifleri tabakası
- 3-Ganglion hücreleri tabakası
- 4-İç pleksiform tabaka
- 5-İç nükleer tabaka
- 6-Dış pleksiform tabaka
- 7-Dış nükleer tabaka
- 8-Dış limitan membran
- 9-Koni ve basiller
- 10-Retina pigment epiteli.

A. Retina Pigment Epiteli

Retina pigment epitelini, küboid yapıda melanin pigmenti içeren, tek sıralı, 4-6 milyon arası hücre oluşturmaktadır. Bruch zarına yapışık olan bu tek sıralı hücrelerin arasında zonula okludens adı verilen sıkı bağlantılar bulunmaktadır. Bu sıkı bağlantılar sayesinde ışığın koroide geçmesi engellenebilmektedir. Bu sıkı bağlantılar ikinci kan-retina bariyerini de oluşturmaktadır.

Fotoreseptörler hücrelerin fonksiyonlarının devam ettirilmesinde hayati öneme sahip olan pigment epitel hücrelerinin şekil ve boyutları farklılık göstermektedir. Pigment epitel hücreleri foveada daha yüksek, dar ve pigmentli olduğu için fluorescein anjiografisinde koroid fluoresansının maskelenmesine bağlı olarak fovea daha karanlık bir görünüme sahiptir.

B. Fotoreseptör Tabakası

Fotoreseptör hücreleri gözün kırıcı ortamı tarafından yönlendirilen görüntüyü nöral sinyallere dönüştüren hücrelerdir. Aydınlıkta aktif koniler ve karanlıkta aktif basiller olmak üzere iki tip fotoreseptör hücresi bulunmaktadır. Her iki fotoreseptör hücresinin dış segmentleri mukopolisakkarid bir örtüyle kaplıdır ve pigment epiteli ile temas halindedir. Konilerin en yüksek sayıda bulunduğu yer fovea iken, basil bulunmamaktadır. Işıktaki renk ayrımı ve keskin görmeden sorumlu koni pigmentleri 419 nm (mavi), 531 nm (yeşil), 558 nm (kırmızı) olmak üzere ışık spektrumunun üç bölgesindeki fotonları absorbe ederler. Karanlıkta görmeden sorumlu olan basil hücreleri foveadan 0,5 mm uzaklıkta ortaya çıkarlar, konilerden daha dar ve uzun yapıdadırlar.

C. Dış Limitan Membran

Fotoreseptörlerin iç segmentleri ile Müller destek hücrelerinin dış uzantıları arasındaki bağdan oluşur. Gerçek bir membran olmayıp, ora serratada pigment epiteli ile birleşmektedir.

D. Dış Nükleer Tabaka

Fotoreseptörlerin çekirdek ve sitoplazmalarının bulunduğu bölgedir.

E. Dış Pleksiform Tabaka

Birinci nöron fotoreseptörler ile bipolar ve horizontal hücrelerin arasındaki sinapsların bulunduğu bölgedir.

F. İç Nükleer Tabaka

İkinci nöron bipolar hücreleri, bağlantı hücreleri, amakrin ve yatay hücreleri ve Müller hücrelerinin çekirdeklerinin bulunduğu bölgedir.

G. İç Pleksiform Tabaka

İç pleksiform kat ikinci nöron bipolar hücreleri, üçüncü nöron gangliyon hücreleri ve amakrin hücreleri arasındaki sinapsların bulunduğu bölgedir.

H. Gangliyon Hücre Tabakası

Sayıları 1,2 milyon olan, üçüncü nöron olan gangliyon hücrelerinden oluşmaktadır. İç pleksiform tabaka gibi fovea merkezinde gangliyon hücreleri bulunmaz. Merkez hücreleri daha küçüktür dendritleri konilerle sinaps yapar. Daha büyük perifer hücreleri ise bipolar hücreler ile sinaps yaparlar.

İ. Sinir Lifi Tabakası

Gangliyon hücrelerinin aksonları, korus genikulatum lateralede sonlanan sinir lifleri katını oluşturur. Gangliyon hücre aksonları dışında, retina arter ve venleri, astrositler, mikroglial hücreler ve oligodendrositler de bu tabakada bulunmaktadır.

J. İç Limitan Membran

Retinayı vitreustan ayıran, retinanın en iç katmanıdır.

2.1.2. Retinanın Topografik Anatomisi

Retina topografik olarak santral retina (maküla) ve periferik retina olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır.

2.1.2.1. Maküla

Maküla topografik olarak 4 bölümden oluşmaktadır:

A. Fovea

Fovea, optik sinir başı merkezinin 4,0 mm temporalinde ve 0,8 mm inferiorunda, yaklaşık 1,5 mm çapında, hafif bir çöküklük olarak görülmektedir. Foveada sinir lifleri, gangliyon hücreleri ve iç pleksiform tabakaları yoktur. Foveanın 0,57 mm santralinde sadece koniler fotoreseptör hücresi olarak bulunmaktadır.

B. Foveola

Foveola, foveanın merkezinde yer alan, 350 mikron çap ve 150 mikron kalınlığında, sadece konilerin bulunduğu bir çukurluktur. Foveola, avasküler bir yapıda olup, kapiiler damarların oluşturduğu bir halka ile çevrilidir. Foveola merkezinde 150-200 mikron çapında, görme keskinliğinin en yüksek olduğu umbo yer alır.

C. Parafovea

Foveayı çevreleyen, 0,5 mm çapındaki bölge olup, özellikle iç nükleer ve gangliyon hücre tabakasında belirgin hücre artışı ile karakterize bölgedir.

D. Perifovea

Fovea merkezinden 2,75 mm uzaklıkta, 1,5 mm genişliğinde, çok sayıda gangliyon hücre tabakası ve bipolar hücre tabakası içeren bölgedir.

2.1.2.2. Periferik Retina

A. Ekvator

Perifovea ile ora serrata arasında yer alan, yaklaşık 3 mm genişliğindeki bölgedir.

B. Ora serrata

Ora serrata nöral retinanın sonlanarak silyer cisim ile birleştiği yerdir. Bu bölgede fotoreseptör bulunmamaktadır. Ora serratada retina pigment epiteli silyer cisim epiteline, Bruch's membranı pigment epiteli bazal membranına, Müller hücreleri pigmentsiz epitele, iç limitan membran ise pigmentsiz epitelin bazal membranına dönüşür. Limbusun ora serrataya uzaklığı temporalde 7 mm, nazalde 6 mm'dir. Bu bölgede nöral retina ve pigment epiteli birleşerek retina altı sıvının pars planaya geçişini engeller. Retina ora serratada 20-30 adet parmaksı uzantılar vererek testere dişi görünümü oluşturur.

C. Pars plana

Ora serratası ile silyer cismin pars pilikatası arasında bulunur ve nazalde 3 mm, temporalde 4,5 mm genişliğindedir.

2.1.3. Vitreus

Berrak, şeffaf, jel benzeri bir madde olan vitreus 4 cc hacminde, 1,0053-1,0089 özgül ağırlığında, 4 gr ağırlığındadır. Yapı olarak hömor aköze benzeyen vitreus %99 oranında sudan oluşur. Refraktif indeksi 1,334'tür. Gençlerde vitreusun %80'i jel, %20'si sıvı yapısında olmakla birlikte, ilerleyen yaşlarda sıvı oranı %50'e kadar artabilir. Önde silyer cismin pigmentsiz epiteline, arkada optik disk çevresine sıkıca yapışmıştır. Bazı bireylerde maküla çevresine de yapışık olabilmektedir. Vitreus ve damarlar arasında da bir miktar bağlantı bulunabilir. Ancak optik disk yüzeyi ile bağlantısı bulunmamaktadır. Ora serrata posteriorunda, vitreus ile iç limitan membran optik disk çevresine kadar sıkı temastadır. Buna arka hyaloidal yüzey adı verilir.

Periferik retina ve ora serratada sıkı yapışıklık 2,6 mm genişliğinde vitreus bazını oluşturur. Vitreus bazının ön sınırı ora serratanın 1-2 mm önünde, arka sınır

ise 1-4 mm arkasında bulunur. Vitreus korteksi yaklaşık 100 µm kalınlıkta olup ön ve arka hyaloidi içerir. Kollajen fibrilleri, hücreler, proteinler ve mukopolisakkaridlerden oluşmaktadır.

2.1.4. Retinanın Kan Dolaşımı

Retinanın iç 2/3 tabakaları oftalmik arterin dalı olan santral retinal arter tarafından, dış 1/3'ü ise koroidal dolaşımdan difüzyonla beslenir. Koroidal dolaşımdan kaynaklanan ve toplumun %6-20'sinde bulunan siliyoretinal arter papilla temporal kenarından çıkarak maküla bölgesini besler. Oftalmik arterin santral retina arterlerinden sonraki dalları olan kısa ve uzun arka siliyer arterler optik sinir etrafından globa girerler. Posterior koriokapillaris kısa arka siliyer arterlerden, anterior koriokapillaris ise uzun arka siliyer arterlerden ve ön siliyer arterlerden beslenir.

Retinal kapiller endotel hücreleri birbirlerine zonula occludensler ile sıkıca yapışık olup, iç kan-retina bariyerini oluşturmaktadır. Koriyokapillerlerin duvarlarında ise geniş pencereler bulunmaktadır.

Retinanın venöz drenajı santral retina ven aracılığı ile direkt olarak kavernöz sinüse ulaşır. Retinal venlerin çapı arterlere göre daha geniş olup, arter-ven çap oranı 2/3'tür. Koroidal venler ise vorteks venleri ve üst-alt oftalmik venler aracılığıyla kavernöz sinüse drene olur. Retinada lenfatik damar yoktur.

2.2. DİYABETİK RETİNOPATİ PATOGENEZİ

DR, retinada kapillerlerin, venüllerin ve arteriyollerin tutulduğu bir anjiyopati ve buna eşlik eden bir nöropati olarak tanımlanabilir [19]. Günümüzde, gelişmiş batılı ülkelerdeki 40-65 yaş grubunda, DR en sık körlük nedenidir [20].

Diyabetik retinopati, retinadaki prekapiller arteriyoller, kapillerler ve venülleri etkileyen bir mikroanjiyopatidir. Ancak daha büyük çapta damarların da etkilendiği durumlar görülebilir. Diyabetik retinopati gelişimine yol açan temel patolojik mekanizmalar non-enzimatik glikozilasyon, oksidatif stres, sorbitol yolu, protein Kinaz C sistemi ve hemodinamik anormallikler başlıkları altında özetlenebilir.

2.2.1. Non-enzimatik glikozilasyon

Hipergliseminin kronikleştiği durumlarda glikoz non-enzimatik olarak proteinlere bağlanır ve bir dizi reaksiyon sonucunda parçalanmaya dirençli, ileri glikozilasyon ürünlerine (AGE, Advanced Glycosylation Endproducts) dönüşür. Uzun yarı ömürlü bu makromoleküller bazal membranda albümin, IgG birikimine ve serbest radikal oluşumunda artışa neden olurlar [21].

2.2.2. Oksidatif stres

Oksidatif stres sonucu ortaya çıkan serbest radikaller, antioksidanların kan ve doku düzeylerinde azalmaya neden olur. Oksidasyon artışı proteinlerin çapraz bağlarını bozarak farklı aminoasit ürünlerinin ortaya çıkmasına neden olur. Sonuç olarak, kan şekilli elemanlarında aglütinasyon ve agregasyon artışı ve mikrotromboz oluşumu görülür [22].

2.2.3. Sorbitol yolu

Glukoz aldoz redüktaz enzimi ile sorbitole, sorbitol ise sorbitol dehidrogenaz yardımıyla fruktoza dönüşür. Glukoz sorbitole dönüşürken NADPH kullanılır. Fazla glukoz varlığında NADPH fazla tüketilir ve myoinositol ortaya çıkar. Myoinositol ise vasküler disfonksiyona neden olur. Ayrıca NADPH düzeyinin azalmasına bağlı sorbitol düzeyi artar. Bu kısır döngünün sonucunda artan sorbitol ve myoinositol yaygın vasküler disfonksiyona neden olabilmektedir [10].

2.2.4. Protein Kinaz C (PKC) sistemi

Yüksek glikoz düzeyleri endotel hücrelerinde PKC aktivitesinde artışa ve vasküler permeabilite, kontraktilite, hücresel proliferasyon, bazal membran sentezi, büyüme hormon ve sitokin artışına neden olmaktadır [23].

2.2.5. Hemodinamik anormallikler

Yükselmiş hidrostatik basınç sonucu potansiyel zararlı etkiye sahip moleküllerin, immün maddelerin ve proteinlerin damar duvarı ve bağ dokusu içine geçişinde artış meydana gelir. Bu mekanizmanın BM kalınlaşmasında rol oynadığı düşünülmektedir.

2.2.6. Diyabetik Mikroanjiyopati Patogenezi

Mikroanjiyopati gelişimindeki patofizyolojik mekanizmalar:

- i. Perisit kaybı
- ii. Mikroanevrizma oluşumu
- iii. Bazal membran (BM) kalınlaşması
- iv. Kapiller yatakta fokal kapanmalar
- v. Vasküler geçirgenlikte artış ve kan-retina bariyerinde bozulma.

BM kalınlaşmasında etkili mekanizmalar şunlardır:

- i. Sorbitol ve galaktilol gibi şeker alkolleri ile BM metabolizmasındaki enzimlerde değişiklik
- ii. Aldo redüktaz ve sorbitol dehidrogenaz ile BM yapısının direkt etkilenmesi
- iii. Kollojenin glikozillenmesi
- iv. Kollojen depolanması
- v. Hiperglisemiye bağlı fibronektin ve heparan sülfat gibi BM' in diğer yapı taşlarında değişiklik.

Mikroanevrizmalar:

Diyabetik retinopatinin klinik olarak saptanan en erken bulgusudur. Oluşumu hakkında 2 tip görüş mevcuttur:

- i. Endotel hücrelerindeki fokal proliferasyonlar
- ii. Artmış kan akımı ve hidrostatik basınçla beraber perisitlerin kaybolması ve bu bölgelerden kapiller duvarın dışarı doğru balonlaşması [24].

Vasküler Hücrelerdeki Değişiklikler:

Perisit kaybı erken histolojik bulgulardan biridir ve hiperglisemiye bağlı sorbitol yolu aktivasyonu bundan sorumlu tutulmaktadır [25]. Retinal kan akımındaki değişikliklerle beraber kapiller çapta artma, bazal membranda kalınlaşma, endotel hücre proliferasyonu, damar yapısında bozulma, mikroanevrizma oluşumu ve permeabilite artışı görülmektedir.

Pıhtılaşma sistemindeki değişiklikler:

Diyabetik hastalarda doku plazminojen aktivatör (TPA) aktivitesi azalır, Von Willebrand (VWF), fibrinojen ve tromboksen A2 (TXA2) seviyeleri artar. Trombosit adezyonu ve eritrosit agregasyonundan TXA2 ve VWF değerlerindeki artış sorumlu tutulmuştur. Sorbitol yolu ile artan NADPH tüketimi damar fonksiyon bozukluğuna ve endotel hasarına yol açmaktadır. Bunun sonucunda vazokonstriktör TXA' de artma, vazodilatör Prostaglandin I2' de azalma görülür. Gelişen vazospazm ve kan viskozitesindeki artış iskemiye zemin hazırlamaktadır [26, 27].

Kan retina bariyerinde bozulma ve vasküler geçirgenlik:

Kan retina bariyerinde bozulmaya neden olan hücresel değişiklikler:

- i. Kapiller hücreler arasındaki sıkı bağlantılarda açılma [28]
- ii. Diyabetik mikroanjiopatide kapiller endotel hücre proliferasyonu ile birlikte sitoplazmik fenestrasyonlar gelişir [29].

Neovaskülarizasyon:

Diyabetik retinopatide kapiller oklüzyon sonucu gelişen hipoperfüzyona cevap olarak vazoproliferatif faktörler salınır ve neovaskülarizasyon başlar. Normalde retinanın vasküler yapılarında anjiogenezisi uyaran faktörler denge halindedir. Diyabetik retinopati mevcudiyetinde retinada gelişen hipoksi sonucunda salgılanan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) başta olmak üzere birçok vazoproliferatif ajan saptanmıştır [30].

2.3. DİYABETİK RETİNOPATİ EPİDEMİYOLOJİSİ

Diyabetik hastalarının yaklaşık %25' inde herhangi bir evrede diyabetik retinopati olduğu düşünülmektedir [31]. 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 uzun süreli diyabeti olan hastalarda %97,5'e kadar çıkabilmektedir. Tip 2 diyabetli hastalarda ise insülin kullanan grupta retinopati prevalansı 15 yıldan sonra %80 üzerine çıkmaktadır. Diyabetik retinopatisi olan hastalarda görme kayıplarının %50'sinden maküler ödem sorumludur. Diyabetik maküla ödeminin görülme sıklığı hastalığın başlangıç zamanı

ve süresi ile ilişkilidir. 30 yaşından önce (erken başlangıçlı) diyabet gelişen olgularda 10 yıl sonrasında DMÖ sıklığı %0,05 iken 30 yaşından sonra (geç başlangıçlı) diyabet gelişen olgularda 3 yıl içerisinde sıklık Tip 1 de %3, Tip 2 de %8 olarak izlenmiştir [32].

2.4. DİYABETİK RETİNOPATİ VE MAKÜLA ÖDEMİNE NEDEN OLAN RİSK FAKTÖRLERİ

2.4.1. Diyabetin süresi ve tipi

Diyabetik retinopati gelişimini belirleyen en önemli risk faktörü 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 ise %28 olarak bildirilmiştir. Ayrıca diyabetin tipi makülopati gelişiminde de önem taşımaktadır. Tip 1 diyabette DR gelişim riski %11,2 oranında iken tip 2 diyabette %8,4 şeklindedir.

2.4.2. Glisemik Kontrol:

Diyabetik retinopati gelişiminde 2. Önemli risk faktörü kan glikoz düzeyidir. Uzun süreli kan glikoz regülasyonu kan HbA1c (Glikolize hemoglobin) seviyesi ile belirlenir. Yapılan bir çalışmada HbA1c seviyelerinde her %1'lik artışın DMÖ riskini 1.44 kat artırdığı gösterilmiştir [33].

2.4.3. Retinopatinin Evresi:

Bresnick'in çalışmasında NPDR de %3, orta ve ağır NPDR de %38 oranında maküla ödemi görüldüğü bildirilmiştir [34]. Maküla ödemi ve maküla iskemisi olarak kendini gösteren diyabetik makülopati non-proliferatif evredeki görme kayıplarının %80'inden sorumludur.

2.4.4. Hiperlipidemi:

Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy ve ETDRS çalışmalarında total ve LDL kolesterol seviyelerindeki artışın geniş ve çok sayıda sert eksüdaya neden olduğu gösterilmiştir [35].

2.4.5. Hipertansiyon:

Sistolik hipertansiyon tip 1 ve 2 diyabet hastalarında maküla ödem riskini 3-5 kat artırırken, diastolik hipertansiyon tip 1 diyabet hastalarında maküla ödem riskini 3 kat artırmaktadır [32].

2.4.6. Renal Yetmezlik:

Non-proliferatif evreden proliferatif evreye geçişte proteinüri, yüksek BUN ve kreatinin seviyeleri ciddi risk faktörleridir. Renal hastalığın tedavisi ile birlikte maküla ödeminde gerileme saptanmıştır [10, 34].

2.4.7. Gebelik:

Diyabetik hamilelerde özellikle hipertansiyon ve proteinüri varlığı diyabetik retinopati progresyonunu ve aynı zamanda maküler ödem görülme sıklığını ve şiddetini arttırmaktadır [36, 37].

2.4.8. Anemi:

Ciddi anemi ve düşük hematokrit seviyeleri DR' de risk faktörü olarak kabul edilmiştir.

2.4.9. Oküler Patolojiler:

Tek taraflı karotis arter tıkanıklığı, miyopi, optik atrofi, glokom ve geniş koryoretinal skar olan gözlerde retinopatinin daha az geliştiği ve progresyonun yavaşladığı gösterilmiştir.

Katarakt cerrahisinin DR ve DMÖ üzerinde olumsuz etkileri olduğu tespit edilmiştir [38].

Panretinal fotokoagülasyon (PAN) yapılan hastaların %43' ünde maküler ödemde geçici artış görülürken, bunların %25'inde tedaviye rağmen artış devam etmiştir [39].

YAG lazer kapsülotomi maküla ödemi progresyonunu hızlandırmaktadır. Santral veya retinal ven dal tıkanıklıkları DR ve DMÖ' de prognozu kötüleştirmektedir [40].

2.5. DİYABETİK RETİNOPATİNİN SINIFLANDIRILMASI

Diabetik retinopati, ETDRS çalışmasına göre iki ana grup altında sınıflandırılır:

1-Nonproliferatif diabetik retinopati (NPDR)

2-Proliferatif diabetik retinopati (PDR)

Diabetik maküler ödem NPDR ya da PDR ile beraber bulunabilir.

2.5.1. NPDR

1. Hafif NPDR:

Arka kutupta en az bir mikroanevrizma bulunmalıdır. Dağınık halde hemoraji ve mikroanevrizmalar vardır. Baska herhangi bir diyabetik lezyon izlenmez. 1 yılda PDR gelişme riski %5'tir. 5 yılda yüksek riskli PDR gelişme riski %15'dir.

2. Orta NPDR:

Daha geniş bir alanda hemoraji ve/veya mikroanevrizmalarla karakterizedir. Yumusak eksüdalar, venöz boncuklanma ve IRMA hafif derecede bulunabilir 1 yılda PDR gelişme riski %12-27'dir. 5 yılda yüksek riskli PDR gelişme riski %33'dür. Hafif ve orta dereceli NPDR' li hastalar panretinal lazer tedavisi için uygun adaylar değildirler. 6-12 ay aralıklarla güvenle takip edilebilirler. Maküler ödem varlığı hafif veya orta siddetteki NPDR' de daha sık aralıklarla takibi gerektirir. Eğer klinik olarak anlamlı maküler ödem varsa (KAMÖ) fokal lazer tedavisi önerilir.

3. Ağır NPDR:

Hemorajiler, mikroanevrizmalar, IRMA' lar ve venöz boncuklanmaların şiddetini dikkate alarak aşağıdaki lezyonlardan herhangi birisi ile karakterizedir:

- i. Dört kadranda hemoraji veya mikroanevrizma
- ii. En az iki kadranda venöz boncuklanma
- iii. En az bir kadranda IRMA

1 yılda PDR gelişme riski %52' dir. 5 yılda yüksek riskli PDR gelişme riski %60'tır. 2-4 ay ara ile izlenirler. KAMÖ varlığında LFK yapılır. Klinik olarak

anlamli olmayan makuler odemde panretinal LFK hazirlik amaciyla fokal LFK yapilabilir.

4. Çok ağır NPDR:

Ağır NPDR bulgularinin en az iki tanesi olmalidir. Neovaskularizasyon henüz gelişmemiştir. 1 yılda PDR gelişme riski %75'dir. 2-3 ay ara ile izlenir. Panretinal FFK düşünülebilir. Makuler ödem (KAMÖ olmasa da), olası panretinal LFK öncesi hazirlik olarak tedavi gerektirebilir. KAMÖ fokal tedavi gerektirir.

2.5.2. PDR

Yeni damar oluşumu ve fibröz doku proliferasyonu ile karakterize diyabetik retinopati PDR olarak tanımlanır. Yeni damarlar optik disk yüzeyinden çıkıp direkt vitreus boşluğuna doğru gelişim gösterebilirler ya da retinal sirkülasyonun herhangi bir yerinden çıkıp arka vitreus yüzeyinde parsiyel AVD boyunca gelişebilirler. Yeni damar oluşumuna fibroblastlar ve glial hücrelerin eşlik etmesiyle, fibrogial doku proliferatif retinopatinin predominant komponenti haline gelebilir. Preretinal veya vitreus hemorajisi olabilir. Proliferatif retinopati ayrıca rubeosis iridis ya da iris yüzeyi ve ön kamara açısında yeni damar oluşumlarını da kapsar.

1. Erken PDR:

Neovaskularizasyonlar gelişmiştir. Yüksek riskli PDR bulguları henüz gelişmemiştir. 5 yılda yüksek riskli PDR gelişme riski %75'tir. Panretinal LFK gerekebilir. Makuler ödem, KAMÖ olmasa bile, panretinal öncesi fokal tedaviden fayda görebilir. Ağır NPDR, çok ağır NPDR ve erken PDR' li hastalarda, özellikle ağır veya çok ağır NPDR ile beraber yeni damar oluşumu, eleve yeni damarların varlığı ya da NVD varlığında erken panretinal lazer tedavisi düşünülebilir.

2. Yüksek Riskli PDR:

Aşağıdaki bulgulardan en az birinin varlığıyla karakterizedir:

- i. 1-NVD $> 1/3$ - $1/2$ disk alanı
- ii. 2-NVD + VH / Preretinal hemoraji
- iii. 3-NVE $> 1/2$ disk alanı + VH / Preretinal hemoraji

Panretinal lazer fotokoagülasyon yapılır.

2.6. DİYABETİK MAKÜLOPATİ

NPDR gelişen olgularda görme kayıplarının %80'inden diyabetik makülopati sorumludur. Diyabetik makülopati aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir:

A-Maküla iskemisi

B-Maküla ödemi

- Fokal diyabetik maküla ödemi
- Diffüz diyabetik maküla ödemi

C-Mikst tip maküla ödemi

2.6.1. Maküla iskemisi:

İskemik makülopatideki oftalmoskopik olarak görme azlığını açıklayacak maküla ödemi olmayan olgularda iskemik makülopatiden şüphelenilmelidir. Tanı FFA' da perifoveolar kapiller tıkanıklığına bağlı ortaya çıkan FAZ genişlemesi ile konulmaktadır. Bununla birlikte, iskeminin genişliği ile görme keskinliği arasında bir bağlantı olmadığı bildirilmiştir [41].

2.6.2. Fokal diyabetik maküla ödemi:

Maküla merkezinden itibaren bir disk çapı (1500 mikron) uzaklıktaki bir alanda yer alan herhangi bir retina kalınlaşması ya da sert eksüda kümelenmesi fokal diyabetik maküla ödemi olarak adlandırılır. Olguların birçoğunda dış retinal (iç ve dış pleksiform) veya subretinal katmanda yerleşen sert eksudalar lipoprotein yapısında olup iç kan-retina bariyerinin bozulmasına bağlı olarak gelişmiştir. FFA' da fokal kaçağın asıl sebebinin mikroanevrizmalar olduğu gösterilmiştir.

Klinik uygulamada fokal bir ödemin şiddetini belirlemek ve tedavi kriterlerini daha kolay saptayabilmek amacıyla, ilk kez 1987 yılında 'The Early Treatment

Diabetic Retinopathy Study Research Group' tarafından "klinik olarak belirgin maküla ödemi" terimi tanımlanmıştır. Fokal tipteki bir diyabetik maküla ödeminin, klinik olarak belirgin maküla ödemi olarak kabul edilebilmesi için, aşağıdaki üç kriterden birine uyması gerekmektedir:

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

2.6.3 Diffüz diyabetik maküla ödemi:

İç kan-retina bariyerinin yaygın olarak bozulmasına bağlı olarak gelişen, foveal avasküler zonu da içine alan, iki veya daha fazla disk çapı büyüklükteki retina kalınlaşması diffüz diyabetik maküla ödemi olarak tanımlanır [42, 43]. Kalınlaşmış arka hyaloid membranın makülaya uyguladığı tanjansiyel ve vertikal traksiyon da diffüz maküla ödemi artırıcı etkiye sahiptir [44].

Diffüz maküla ödeminde sert eksüda gelişimi neredeyse gözlenmemektedir. İç ve dış kan-retina bariyerlerinin yaygın hasar görmesine rağmen sert eksüda gelişmemesi su gibi küçük moleküllerin retinaya sızmalarına karşın, lipoproteinler gibi büyük moleküllerin retinaya sızamadıklarını gösterir.

Semptomlar:

En sık görülen semtom görme keskinliğinde azalma olup, görme keskinliği 10/10 seviyesi ile el hareketi seviyesi arasında olabilmektedir. Görme keskinliği DMÖ süresi ile yakından ilişkili olmakla birlikte, ödemin şiddeti ile her zaman korele değildir. Ayrıca, mavi-sarı renk algılama defekti, karanlık adaptasyonunda bozulma, mikropsi ya da metamorfopsi de görülebilir [2].

Klinik Özellikler:

Genellikle bilateraldir, foveal refle seçilememektedir. Maküla merkezini de içine alan bir disk çapında veya daha geniş retinal kalınlaşma alanları mevcuttur. Sistemik risk faktörleri kontrolsüz hiperglisemi, hipertansiyon, kardiyovasküler ve

renal yetmezlik, preeklampsi gibi, ödemin gelişmesinde ve progresyonunda etkili olabilmektedir.

2.6.4. Mikst tip maküla Ödemi:

Klinik pratikte sık karşılaşılan bu durumda, fokal ve diffüz ödem bir arada bulunabilmektedir.

2.7. DİYABETİK MAKÜLA ÖDEMİNDE TANI YÖNTEMLERİ

Günümüzde DMÖ tanısında ve hastalığın takibinde kullanılan yöntemler şunlardır:

- i. Oftalmoskopi
- ii. Fundus Floresein Anjiografisi (FFA)
- iii. Optik Koherens Tomografi (OKT)
- iv. Retina Kalınlık Analizörü (RTA)
- v. Fundus Fotoğraflama

2.7.1. Oftalmoskopi

Maküla ödemi tanısında önemli olan makülanın stereoskopik olarak değerlendirilmesidir. Direkt oftalmoskopide makülanın 3 boyutlu görüntüsü sağlanamadığı için indirekt oftalmoskopi yöntemi tercih edilmelidir. Biomikroskopik indirekt oftalmoskopi için Goldman, Hruby gibi kontakt lensler veya 60 D, 78 D, 90 D asferik lensler kullanılabilir. Oftalmoskopide DMÖ gelişimini gösteren en önemli bulgu maküla kalınlaşmasıdır. KAMÖ tanısı da bu muayene ile konulabilmektedir. KAMÖ tanısında görme keskinliğinin de bir ölçüt olmadığı, bazı olgularda görme keskinliğinin tam olabileceği unutulmamalıdır [45].

2.7.2. Fundus Floresein Anjiografisi (FFA)

FFA vasküler sızıntı alanlarını saptamakta kullanılan nitelleyici ve fonksiyonel bir görüntüleme sistemidir. DMÖ olgularına FFA fokal, diffüz veya kistoid paternde floresein sızıntısı, kapiller kayıplar ve dilatasyonlar, iskemi gibi patolojiler hakkında bilgi verir [46].

FFA tek başına yeterli değildir ve kontakt lens muayenesi ile birlikte değerlendirilmesi gerekir. Çünkü sızıntının ödem olarak değerlendirilebilmesi için retinal kalınlaşma da olması gerekmektedir.

FFA maküler iskeminin tanınmasında oldukça faydalı bir tanı yöntemidir.

2.7.3. Optik Koherens Tomografi (OKT)

OKT dokuların yüksek çözünürlükle, kesitsel olarak görüntülenmesini sağlayan, non invaziv ve non-kontakt bir yöntemdir. Dokulara gönderilen ve farklı doku katmanlarından geri yansıyan ~800 nm dalga boyundaki infrared ışığın yansımaya gecikme zamanını ve şiddetini ölçerek, yüksek çözünürlükte (1-15 mikron (µm)) kesit görüntülerinin alınmasına olanak tanır. Time Domain OKT (TD-OKT) olarak bilinen orijinal OKT prensibinde referans aynasının mesafesi değiştirilerek dokudan yansıyan ışığın yapısı değerlendirilir, bir yazılım programı aracılığıyla yansımaya gecikmeleri mesafe birimlerine dönüştürülür. Son dönemlerde piyasaya sürülen (2006) Fourier domain OKT (veya spektral domain OKT) ile görüntü çekim hızı ve çözünürlüğünde belirgin gelişmeler oldu.

DMÖ' deki OKT bulguları preretinal (vitreomaküler traksiyonlar ve epiretinal membranlar), intraretinal (kistoid maküla ödemi, kistoid dejenerasyon, sert eksudalar) ve subretinal (seröz maküla dekolmanı, subretinal fibrozis ve sert eksudalar) olarak 3 ayrı bölümde incelenebilir [47]. DMÖ ile vitreomaküler traksiyon veya epiretinal membranın birlikte oluşu, OKT' de gösterildiği takdirde tedavi yöntemi cerrahidir.

2.7.4. Retina Kalınlık Analizörü

Retina yüzeyine oblik bir açıyla lazer sliti göndererek vitreoretinal ve korioretinal yüzeyden yansımaları değerlendirir ve retina kalınlığı hakkında bilgi verir.

2.7.5. Fundus Fotoğrafı

Stereoskopik veya non-stereoskopik 20-35-50 derecelik kameralar ile yapılan renkli fundus fotoğraflaması DMÖ' de progresyon ve tedavi etkinliği takibinde kullanılmaktadır.

2.8. DİYABETİK MAKÜLA ÖDEMİNDE TEDAVİ

2.8.1. Lazer Fotokoagülasyon Tedavisi

DMÖ tedavisinde lazer fotokoagülasyon (LFK) fokal ve grid olmak üzere iki şekilde uygulanabilir. KAMÖ ve maküla merkezinin tehdit altında olduğu ödem olgularında endikedir. ETDRS'in LFK uygulama kuralları aşağıda sıralanmıştır:

1. Klinik olarak anlamlı olmayan maküla ödemi tedavisiz takip edilir. Ancak takip sırasında maküla ödemi artarsa veya foveaya yaklaşırsa LFK uygulanır.
2. KAMÖ' nde foveal tutulum varsa LFK uygulanır. 3 yıllık takip sonunda LFK uygulanmayan olguların %35-45'inde 2 sıra görme kaybı saptanmıştır.
3. Eğer KAMÖ'nde foveal tutulum söz konusu değilse LFK kararı aşağıdaki durumlara dikkat edilerek verilmelidir:
 - a) Lezyon FAZ merkezine 500 μ ' dan uzaksa (FAZ merkezinden 1 disk çapı mesafeye kadar alanda en az bir disk çapında retina kalınlaşması) LFK kararı verilir
 - b) Kalınlaşma FAZ merkezinden 300-500 μ mesafede olunca LFK perifoveal kapiller halkayı tahrip etme riski taşır. Bu nedenle, görme keskinliği 0,5' in altındaysa ve kalan görmeyi tahrip etmeyecekse LFK uygulanır. Aksi halde takip edilir. Takip esnasında, eğer görme daha azalır ya da, ödemde artış görülürse LFK kararı verilir.
4. IRMA ve MA' lardan diffüz sızıntı alanları gelişirse LFK planlanır.
5. Makülada FAZ dışında kapiller kaybı gösteren alanlar gelişirse, LFK kararı verilir. LFK kararı verilen olgulara fokal, grid veya kombine (fokal+grid) tedavi protokollerinden biri uygulanır [48, 49].

2.8.1.1. Fokal Lazer Tedavisi

Maküla merkezinden itibaren 500-3000 µm alan içinde sızıntı gösteren mikroanevrizmalar üzerine 50-100 µm çapında spot büyüklüğü ve 0,1 sn süre ile lezyon beyazlaşmaya kadar lazer uygulanır [50]. Fokal lazer tedavisi sızıntı gösteren odakları etkisizleştirir. Tedavinin etkisi en erken altı haftada, en geç altı ay içinde ortaya çıkar. ETDRS fokal LFK tedavisini orta derecede görme kaybını 5 yıl içerisinde %50 oranında azalttığını göstermiştir [51, 52].

2.8.1.2. Grid Lazer Tedavisi

Maküla merkezinden 500-3000 µm uzakta olacak şekilde FAZ' ın kenarından 50 µm ile başlayıp perifere doğru 200 µm ye kadar artan lazer spot büyüklüğü, 0,1 sn süre ve birer spot ara ile uygulanır. Fokal sızıntılara da fotokoagulasyon uygulanırsa modifiye grid tedavisi olarak adlandırılır. Tedavinin etkinliği en erken 3 ay sonra değerlendirilmelidir. Grid tedavisi pigment epitelini uyararak RPE pompa aktivitesini ve fagositozu artırır. Ortaya çıkan atrofik alanlar ödemin mekanik olarak emilimini ve oksijenin sağlıklı retina katmanlarına ulaşmasını sağlamaktadır [11, 53].

Uzun süreli maküla ödemi, maküla merkezinde yoğun eksuda plağının olması, ödemin kistoid karakterde oluşu, ağır maküler iskemi ve tedavi öncesi düşük görme keskinliği lazer tedavisinde prognozu olumsuz etkileyen faktörlerdir.

2.8.2. Medikal Tedavi

2.8.2.1. Antioksidanlar

Yapılan çalışmalarda antioksidanların mikrovasküler hasara neden olan serbest oksijen radikallerinin oluşumunu engellediği gösterilmiştir. Bursell ve ark. randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, 10 yıldan az süreli tip 1 diabeti olan hastalarda dört ay yüksek doz E vitamini ile retinal kan akımı ve renal fonksiyonlarda anlamlı düzelleme saptamışlardır [54].

2.8.2.2. Aldoz Redüktaz İnhibitörleri

Hiperglisemiye bağlı olarak artan aldoz redüktaz enzim aktivitesi ve hücre içi sorbitol düzeyi osmotik hücre hasarına neden olmaktadır. Sorbinil, aldoz redüktaz enzim inhibitörüdür. ‘Sorbinil Retinopathy Trial’ çalışma grubu insülin bağımlı diyabeti olan 497 hastada oral sorbinil kullanımının mikroanevrizma gelişimini anlamlı olarak yavaşlattığını göstermiştir. Ancak olguların %7’sinde ilk 3 ay içerisinde sorbinile bağlı hipersensitivite reaksiyonu gelişmiştir [55].

2.8.2.3. İleri Glikolizasyon Son Ürün İnhibitörleri

Aminoguanidin glikozilasyon son ürünlerinin oluşmasını engellemektedir. Deneysel çalışmalarda perisit kaybı ve mikroanevrizma oluşumunu engellediği gösterilmiştir. İnsanlarda yapılan çalışmalarda retinopati ilerleyişini yavaşlattığı ancak anemiye neden olduğu saptanmıştır [56].

2.8.2.4. Protein Kinaz C İnhibitörleri

Doku hipoksisi nedeniyle aktive olan protein kinaz C (PKC), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) sentez ve salınımında artışa neden olmaktadır. Ruboksitaurin (RBX); PKC beta izoenzimini selektif olarak inhibe etmektedir. Faz 3 klinik çalışmaları tamamlanan RBX FDA onayı ile diyabetik retinopati tedavisinde kullanılması amaçlanmaktadır. Protein Kinase C beta Inhibitor Diabetic Retinopathy Study çalışmasında, DMÖ olgularında günlük 32 mg RBX ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde görme kaybında yavaşlama tespit edilmiştir [57].

2.8.2.5. İntravitreal Steroidler

Kortikosteroidler; araşidonik asit metabolizmasını bloke ederek birçok pro-inflamatuvar sitokinlerin ve aynı zamanda VEGF’ in düzeylerini azaltmaktadır. Bu amaçla kullanılan Triamsinolon Asetonid (TA) enjeksiyonları subtenon 20-40 mg ve intravitreal 4-25 mg dozlarında uygulanmaktadır. Yapılan çalışmalarda, intravitreal TA uygulanan olgularda subtenon uygulamaya göre santral maküla kalınlığı ve görme keskinliğinde daha anlamlı düzelme saptanmıştır [58].

2.8.2.5.1. İntavitreal triamsinolon asetonidin komplikasyonları:

A. Göz içi basınç (GİB) artışı:

Steroidlerin en sık görülen ve topikal, perioküler, nazal ve sistemik kullanımlarda ortaya çıkabilen komplikasyonu göz içi basınç artışı (GİB) artışıdır. Steroidlerin aközün trabeküler ağdan dışarı akımını nasıl zorlaştırdığı henüz bilinmemektedir. Bununla birlikte, steroidlerin trabekül hücreleri içinde DNA replikasyonunu arttığı ve bir takım hatalı polipeptidlerin üretilmesine neden olduğu in vitro çalışmalarda gösterilmiştir.

Stereoide bağlı GİB artışı iki haftadan kısa süreli kullanımlarda çok nadir gelişmektedir. Ayrıca steroid tedavisinin ilk 6 haftasından sonra da GİB artışı gelişebileceği unutulmamalıdır.

İlacın bir yıldan az kullanılması durumunda stereoide GİB artışı ilacın kesilmesi ile ortalama 2 haftada gerilemekte iken 18 aydan uzun süren tedavilerde kalıcı GİB yüksekliği gelişmektedir [59].

B. Katarakt:

En sık görülen 2. komplikasyondur [60].

C. Psödohipopyon:

İVTA'nın ön kamaraya migrasyonu sonucu görülen komplikasyondur. Bu yüzden en sık psödofak ve afak hastalarda görülür. Steril vitritis ve endoftalmiden enjeksiyondan hemen sonra ortaya çıkması ile ayrılabilir.

D. Steril Vitritis:

Vitritis ve hipopyonla seyreden, kültür negatif inflamatuvar bir olaydır.

E. Endoftalmi:

İVTA sonrası kültür pozitif endoftalmi insidansı %0,87' dir. Görme keskinliği sonuçları yüz güldürücü değildir.

F. Retinal yırtıklar

2.8.2.6. Anti-VEGF Ajanlar

Vasküler endotelyal büyüme faktörü; retina pigment epitel hücreleri, gangliyon hücreleri, retinal vasküler yataktaki endotel hücreleri tarafından salgılanan ve in vivo anjiogenezisi sağlayan önemli bir faktördür. Dört ana izoformu mevcuttur: VEGF 121, VEGF 165, VEGF 189, VEGF 206. Diyabetik retinopati patogenezinde predominant form VEGF 165'tir [61]. İlk kez 1939' da Ide ve ark. tümör kökenli damarlanma faktöründen bahsetmiş, 1971'de Folkman kanser tedavisinde antianjiogenezis tedavisini öne sürmüştür. 1997' de metastatik kolorektal kanserde klinik çalışmalar başlamış ve 2004' de MCC tedavisinde FDA onayı alınmıştır. Antianjiogenetik tedavide Bevacizumab (Avastin) ve Pegaptanib Sodyum (Macugen), Ranibizumab (Lucentis) kullanılmaktadır.

Pegaptanib sodyum (Macugen; Eyetech Pharmaceuticals Inc, New York and Pfizer Inc, New York, US), selektif VEGF 165 inhibisyonu yapan bir aptamerdir. Aptamerler; spesifik bir şekilde kıvrılmış olan ve ekstrasellüler hedeflere çok yüksek bir affinite ile bağlanan, antikor şeklinde hareket eden kimyasal olarak sentezlenmiş oligonükleotidlerdir. Yapılan faz 2 çalışmada 0,3 mg, 1 mg, 3 mg dozlarında uygulanarak 36 hafta takip edilmiştir. 0,3 mg en düşük etkili doz olarak saptanmıştır ve görme keskinliğinde artış, santral retina kalınlığında azalma, lazer fotokoagülasyon ihtiyacında azalma, retinal neovaskülarizasyonda belirgin gerileme sağladığı görülmüştür [62].

Ranibizumab (Lucentis; Genentech Inc, South San Francisco, CA, US), rekombinant, human anti-VEGF antikorudur ve tüm VEGF izoformlarını inaktive eder. Vitreus yarı ömrü 3,2 gün olup molekül ağırlığının düşük (48.000 D) olması sebebiyle retina katlarına geçebilmektedir. Önceki çalışmalarda ranibizumab tedavisinin iyi tolere edildiği, görme keskinliği düzelmesinde ve santral retinal kalınlık azalmasında etkin olduğu görülmüştür [63].

Bevacizumab (Avastin; Genentech, South San Francisco, California, US), human monoklonal antikor olup VEGF A' nın tüm izoformlarına etkilidir. Retinanın tüm katlarını geçebilmektedir, ancak %1,9-4,4 oranında tromboemboli riski bulunmaktadır. Diyabetik retinopatide kullanım endikasyonları maküla ödemi,

iris neovaskularizasyonu, retina ve disk neovaskularizasyonu, vitrektomi sonrası reprodiferasyon ve nüks hemorajiden korunmaktır. Haritoglou ve ark. diabetik maküla ödemli 51 göze 1.25 mg Bevacizumab içeren 0.05 ml enjeksiyon uygulamışlar ve 6 haftalık izlemde %29'unda, 12 haftalık izlemde ise %26'sında en az 3 sıra görme artışı elde etmişlerdir. Ortalama santral retina kalınlığında görme keskinliği ile ilişkili anlamlı azalma saptanmıştır. İntravitreal bevacizumab'ın fotokoagülasyon, İVTA, vitrektomi gibi tedavilere cevap vermeyen diffüz diyabetik maküla ödemi olan gözlerde faydalı olduğu bildirilmiştir [14].

2.8.2.7. İntravitreal İmplantlar

Günümüzde vitreusta daha uzun süre kortikosteroid konsantrasyonu sağlayacak 3 implant bulunmaktadır: Ozurdex, Retisert ve Iluvien. İntravitreal implantların avantajları lipofilik, eliminasyonlarının kolay ve yan etkilerinin az olmasıdır. Dezavantajları ise; uygulama tekniğine bağlı materyal kaçağı, endoftalmi, retina dekolmanı ve sütür açılması gibi komplikasyonların görülmesidir.

Kronik non infeksiyöz arka segment üveitlerinde intravitreal flusinolon asetat implantları 3 yıla kadar etkili ve FDA onaylı olarak uygulanmaktadır. 951 DMÖ olan hasta üzerinde yapılan bir çalışmada 24 ay sonunda belirgin görme artışı saptanmasına rağmen, %90 olguda katarakt ve %60 olguda GİB artışı saptanmıştır [64].

Ozurdex implant ise 6 aya kadar steroid salınımı yapmaktadır ve DMÖ tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Yapılan prospektif, randomize kontrollü bir çalışmada tedaviye rağmen 90 günden fazla kalıcı maküla ödemi olan 315 hasta 350 µg yada 700 µg Ozurdex uygulanarak ya da gözlenerek 6 ay takip edilmiştir. 90. günde 700 µg implant uygulanan grupta %35, 350 µg implant uygulanan grupta %24 görme artışı saptanmıştır. Ortalama santral retina kalınlığında Ozurdex 700 µg uygulanan grupta 160 µ, Ozurdex 350 µg uygulanan grupta 20 µ azalma saptanmıştır. Bir hastada Propionibacterium Acnes'e bağlı endoftalmi gelişmiş ve tedavi ile gerilemiştir. Ozurdex 350 µg uygulanan grupta göz içi basıncı artışı %18, 700 µg uygulanan grupta %15 olarak saptanmış, topikal tedaviye yanıt alınmıştır. Kalıcı maküla ödeminde deksametazon implant tedavisi ile 90. günde görme keskinliğinde anlamlı düzelme ve 180 gün boyunca iyi tolerans elde edilmiştir. Kronik DMÖ

olgularında Ozurdex implant uygulamasının ilk 3 aylık dönemde belirgin SMK azalmasına yol açtığı, ancak 3. Aydan sonra tekrar SMK artışı olduğu saptanmıştır. Ozurdex uygulamasının GİB artışı ve katarakt oranları açısından oldukça güvenilir olduğu da saptanmıştır [65].

2.8.2.8. Cerrahi Tedavi

Pars Plana Vitrektomi (PPV)

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

Arka hiyaloidin soyulması ile ilgili değişik çalışmalarda %45'ten %100'e varan görme artış oranları verilmiştir. İLM soyulması ile ilgili çalışmalarda ise %80'e varan oranlar bildirilmiştir. Özellikle kistoid karakterler taşıyan diffüz maküler ödemli olgularda görsel başarı %14 gibi oldukça düşük oranlar bulunmuştur [66].

3. MATERYAL-METOD

Bu prospektif çalışma Eylül 2012-Ocak 2014 tarihleri arasında Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde DMÖ nedeniyle IVB uygulanan 40 hastanın 40 gözü üzerinde yürütülmüştür. Çalışma için Turgut Özal Üniversitesi etik kurulundan onay alınmıştır. Çalışma ayrıca Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yapılmıştır.

Çalışmaya dâhil edilme ölçütleri;

1. 18 yaş üzerinde,
2. Tip 2 DM hastası,
3. En iyi düzeltilmiş GK 35 ile 69 ETDRS harfi arasında (Snellen 6/60 ile 6/12),
4. OKT'de SMK 270 mikron ve üzerinde,
5. Fundus muayenesi ve görüntülemesi için saydam ortam, pupiller dilatasyonu yeterli, kooperasyonu tam ve GİB'ı 30 mmHg altı,
6. Düzenli takiplere gelebilecek,
7. Son 3 ay içerisinde diğer gözden VEGF tedavisi almamış,
8. En az 1 defa maküler LFK uygulanmış, olan hastalar.

Çalışma dışı bırakılma ölçütleri;

1. Maküler iskemi (FFA'da yaygın (1000 μ üzerinde) kapiller non-perfüzyon),
2. DM dışında maküler ödem yapan başka bir durumun,
3. Maküler ödemde gerileme olmasına rağmen görme artışını engelleyebilecek eşlik eden oküler patolojiler (foveal atrofi, submaküler yoğun sert eksudalar, yoğun katarakt, ambliyopi),
4. Maküler ödemde azalmayı engelleyebilecek ek oküler patolojiler (retinal vasküler tıkanıklıklar, oküler enflamatuvar hastalıklar, neovasküler glokom),
5. Son 3 ay içerisinde DMÖ için herhangi bir tedavi uygulanmış,
6. Son 3 ay içerisinde PFK uygulanmış,
7. HbA1c düzeyinin %11 üzerinde,
8. Kronik böbrek yetmezliği ve karaciğer nakli yapılmış,
9. Son 6 ay içerisinde geçirilmiş tromboembolik ve kardiyak iskemik hastalıkları,
10. Son 3 ay içerisinde sistemik anti VEGF tedavisi alan,
11. Son 3 ay içerisinde intraoküler cerrahi geçirmiş,

12. Kontrolsüz glokom,

13. Afaki ve PDR olan hastalar.

Çalışmaya dâhil edilen hastalara DR ve hastalıklarının olası seyri ile ilgili bilgi verildi. Gözlerinin tedavi öncesindeki durumu, o ana kadar uygulanan tedavilerin etkinliği ve tedavi seçenekleri anlatıldı. Hastalar IVB uygulanış biçimi, beklenen etkisi ve olası komplikasyonları hakkında bilgilendirildi ve işlemin gerçekleştirilmesi için hastalardan bilgilendirilmiş onam formları alındı.

Preoperatif dönemde olguların sistemik ve oftalmolojik hikâyeleri kaydedildi. Detaylı oftalmolojik muayeneleri yapılarak görme keskinlikleri (Snellen eseli ile), göz içi basınçları (Goldmann aplanasyon tonometresi) ile ölçüldü. Görme keskinlik değerleri istatistiksel analiz yapılabilmesi için LogMAR'a çevrildi. Biyomikroskopik muayeneleri ve 90 dioptri (D), 78 D ve kontakt maküla lensleriyle fundus muayeneleri yapıldı. Her hastaya FFA ve renkli fundus fotoğrafı çekildi. Her olguya OKT (Zeiss Cirrus HD OKT) incelemesi yapılarak SMK belirlendi. Maküler kalınlık 6 mm'lik maküler alan içerisinde ölçüldü. Merkez 1 mm'lik halka alanının kalınlığı SMK olarak kaydedildi. Belirtilen tetkikler ve fundus muayenesiyle birlikte DR derecesi ve maküla ödemi tipi belirlendi. Hastaların ayrıca başlangıç kan basınç değerleri ve HbA1c değerleri ölçüldü ve kaydedildi.

Takipler

2,5 mg IVB uygulamasını takiben olgular 6 haftalık periyodlarla 36. haftaya kadar takip edilmiştir. İlk 3 enjeksiyon ardından (18. hafta) olgular tedaviye devam ve cevapsızlık açısından tekrar değerlendirildi. OKT ile ölçülen SMK'da en 50 µ azalma saptanmayan hastalar tedaviye cevapsız kabul edildi. Bu hastalara Ozurdex implantasyonu uygulandı. 50 µ ve üzerinde azalma olan, ancak SMK değeri 275 µ altına gerilemeyen hastalarda IVB uygulamasına devam edildi. 275 µ altında SMK değeri olan olgularda ise 6 haftalık enjeksiyonsuz takiplere SMK tekrar 275 µ üzerine yükselinceye kadar devam edildi.

Her takipte, en iyi düzeltilmiş GK, GİB, ön-arka segment muayenesi ve OKT ölçümü yapıldı. FFA ve renkli fundus fotoğrafı ise 18. ve 36. haftalarda tekrarlandı. En son kontrolde ise kan basıncı ve HbA1c tekrar ölçüldü.

IVB tekniği

Göz kapakları %10'luk povidon-iyodin emdirilmiş steril gazlı bezle silindi. Topikal anestezi için proparakain hidroklorid damlatıldı. Steril kapak ekartörü yerleştirildikten sonra, göz yüzeyine % 5'lik povidon-iyodin dökülerek 2 dakika bekletildi. Göz yüzeyi daha sonra steril izotonik solüsyonla yıkandı. Fakik gözlerde limbustan 3.5 mm, psödo-fakik gözlerde 3 mm steril pergelle işaretlendi. Bu belirlenen noktalardan 30-gaugelik iğne ile midvitreusa dik olarak girilerek 0,1 ml (2,5 mg) bevacizumab enjekte edildi. Enjeksiyon sonrası iğne geri çekildikten hemen sonra ilacın veya vitrenin geri sızmasını ve konjonktiva kanamasını önlemek için enjeksiyon noktasına pamuk uçlu aplikatör ile hafifçe, kısa süreli basınç uygulandı. Enjeksiyonun hemen sonrasında göz tonusu dijital olarak kontrol edilip ışık hissini olup olmadığı sorgulandı. Işık hissi kaybolan hastalarda limbustan 27-gauge insülin enjektörü ile ön kamaraya girilerek parasentez uygulandı ve hastanın ışık hissi gelinceye kadar ameliyathanede tutuldu. Enjeksiyon uygulanan göze %5 povidon-iyodin ve moksifloksasin antibiyotik damla damlatıldıktan. Enjeksiyon sonrası 4 gün boyunca moksifloksasin damla tedavisine devam edildi. Enjeksiyondan 30 dakika sonra GİB tekrar kontrol edildi ve 30 mmHg üzerinde olan olgularda gereken tedavi uygulandı. Hastalar gözlerinde ani ve beklenmedik görme azalması, ağrı, kızarıklık gibi şikâyetlerin oluşması durumunda vakit kaybetmeden kliniğe başvurmaları konusunda uyarıldı. Tüm hastalar ertesi gün kontrole çağrılarak biyomikroskopik muayeneleri yapıldı, GK ve GİB ölçüldü.

Ozurdex uygulama tekniği

IVB uygulamasında olduğu gibi preoperatif hazırlık yapıldı. Subkonjonktival jetokain ile anestezi takiben limbusun 3 mm gerisinden hazır, tek kullanımlık, 22-gauge aplikatör ile intravitreal enjekte edildi.

Postoperatif dönemde ise IVB enjeksiyonundaki prosedürler aynı şekilde uygulandı.

Çalışmamızda IVB ve Ozurdex uygulaması öncesi ve sonrası en iyi GK, OKT ile ölçülen SMK ve olası komplikasyonlar değerlendirilmiştir.

İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizi SPSS for Windows 17.0 programı ile yapıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Verilerin dağılımının homojen olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Homojen dağılım gösteren verilerin karşılaştırılması için eşleştirilmiş örneklem t testi kullanıldı. İki bağımsız grubun karşılaştırılması ise bağımsız t testi ile yapıldı. P değeri 0,05'in altında ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

40 hastanın 40 gözü (22 sağ, 18 sol göz) çalışmaya dâhil edildi. İlk hasta Kasım 2012 çalışmaya katıldı, son hastanın en son kontrolü ise Ocak 2014'te gerçekleşti. Hastaların yaş ortalaması $62,61 \pm 7,76$ yıl (47-76 yıl arası) olup 18'si erkek (%45), 22'i kadın (%55) idi. Hastaların ortalama diyabet süresi 120 ± 40 aydı. Ortalama HbA1c seviyesi $7,4 \pm 1,3$ (%) idi (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri.

Hasta sayısı (sayı)	40
Kadın/Erkek (sayı)	18/22
Ortalama yaş (yıl)	$62,61 \pm 7,76$
Diyabetin ortalama süresi (ay)	120 ± 40
Ortalama HbA1c (%)	$7,4 \pm 1,3$
Ortalama sistolik KB (mmHg)	135 ± 15
Ortalama diyastolik KB (mmHg)	75 ± 10

Diyabetik maküla ödeminin ortalama süresi $32,7 \pm 8,1$ aydı. Hastaların 7 tanesinde grid, 4 tanesinde panretinal LFK öyküsü bulunmakta idi. 5 hastada ise vitrektomi öyküsü mevcuttu. Hastaların başlangıç SMK değeri 491 ± 131 μ (300-775 μ) idi. Başlangıç en iyi düzeltilmiş GK $0,76 \pm 0,43$ logMAR (0,18-1,3 logMAR) idi (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların oküler demografik özellikleri.

Sağ/Sol göz (sayı)	22/18
Ortalama DMÖ süresi (ay)	32.7 ± 8.1
Önceki lazer sayısı (grid/scatter) (sayı)	7/4
Önceki vitrektomi (sayı)	5
Ortalama SMK (mikron, µ)	491 ± 131 (300-775)
Ortalama en iyi GK (logMAR)	0,76 ± 0,43 (0,18-1,3)
Fakik (sayı)	32
Psödo fakik (sayı)	13

Bir hasta (excitus nedeniyle) çalışmayı tamamlayamadı. Bu hasta en son 18. haftada görüldü, istatistiksel analizde bu hastanın verileri dikkate alınmadı. Ortalama enjeksiyon sayısı 5 idi.

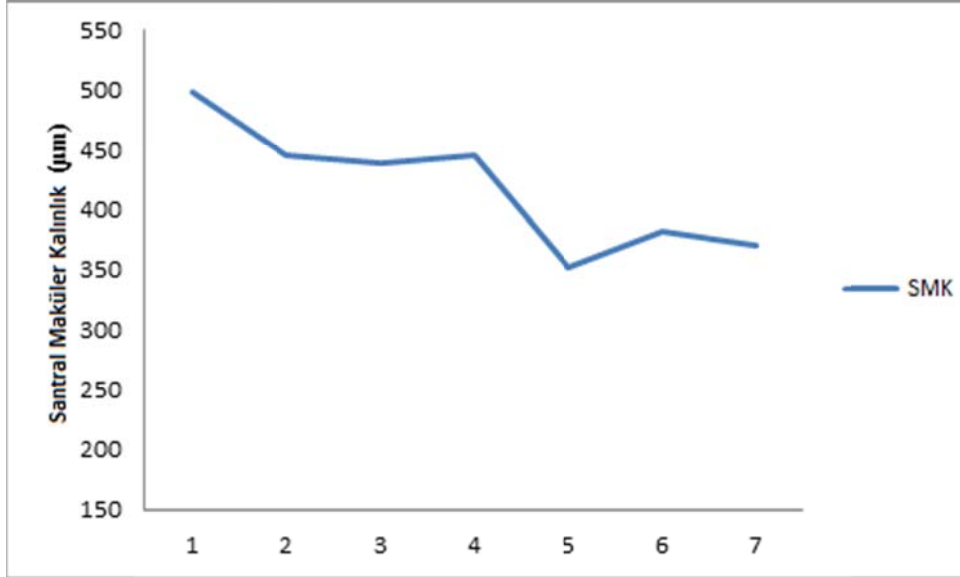
Etkinlik

Tüm hastalar dikkate alındığında 9 aylık takip sonunda, en iyi GK $0,76 \pm 0,43$ (logMAR)' dan $0,62 \pm 0,37$ (logMAR) düzeyine çıkmış olup, aradaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,03$). SMK değeri ise $491 \pm 131 \mu$ düzeyinden $376 \pm 146 \mu$ düzeyine gerilemiş olup, ortalama 115μ seviyesinde olan bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p= 0,01$). GİB değerleri ise başlangıç ve 9 ay sırasıyla ortalama $16,6 \pm 2,9$ mmHg ve $17,5 \pm 3,6$ mmHg olup, istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p= 0,06$) (Tablo 3, Grafik 1a, 1b, 1c).

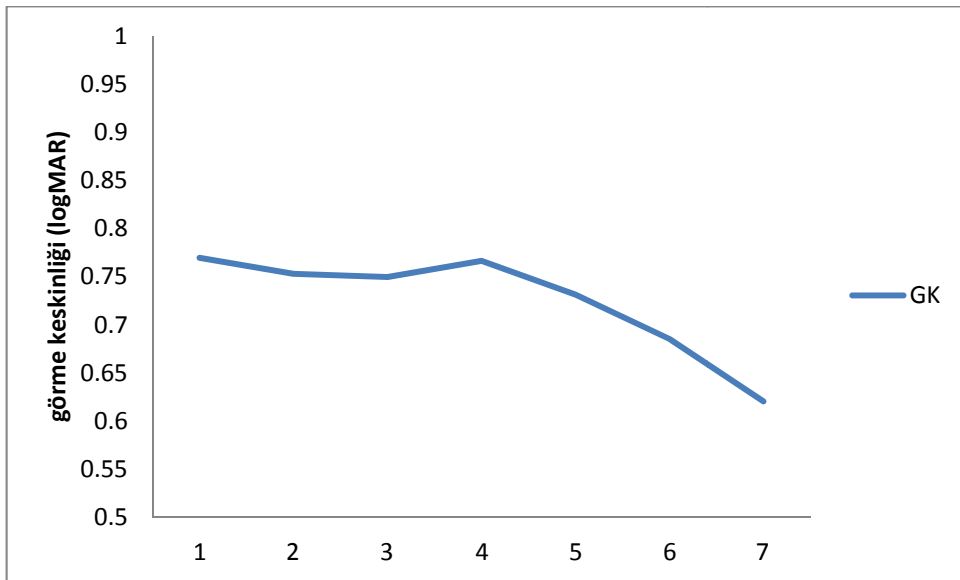
Table 3. Tüm hastaların en iyi GK, SMK ve GİB değerleri.

	GK (logMAR)	SMK (μm)	IOP (mmHg)
Başlangıç	0,76 \pm 0,43	491 \pm 131	16,6 \pm 2,9
1. enj	0,75 \pm 0,43 (p= 0,54)	437 \pm 108 (p= 0,05)	16,7 \pm 3,2 (p= 0,63)
2. enj	0,74 \pm 0,41 (p= 0,49)	430 \pm 130 (p= 0,17)	16,8 \pm 2,0 (p= 0,38)
3. enj	0,76 \pm 0,43 (p= 0,91)	437 \pm 153 (p= 0,58)	16,9 \pm 2,97 (p= 0,23)
4. enj	0,73 \pm 0,43 (p= 0,29)	351 \pm 123 (p= 0,01)	17,4 \pm 3,1 (p= 0,02)
5. enj	0,68 \pm 0,39 (p= 0,03)	376 \pm 146 (p= 0,01)	17,2 \pm 3,4 (p= 0,13)
6. enj	0,62 \pm 0,37 (p= 0,01)	365 \pm 134 (p= 0,01)	17,5 \pm 3,6 (p= 0,06)

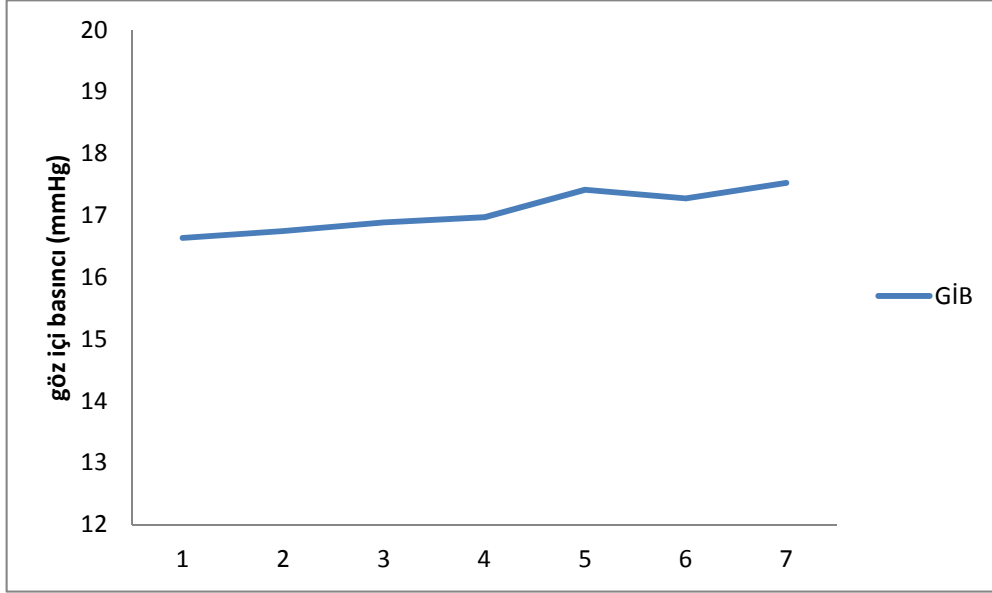
Grafik 1a. Tüm hastalarda SMK değişimi.



Grafik 1b. Tüm hastalarda en iyi GK değişimi.



Grafik 1c. Tüm hastalarda GİB değişimi.



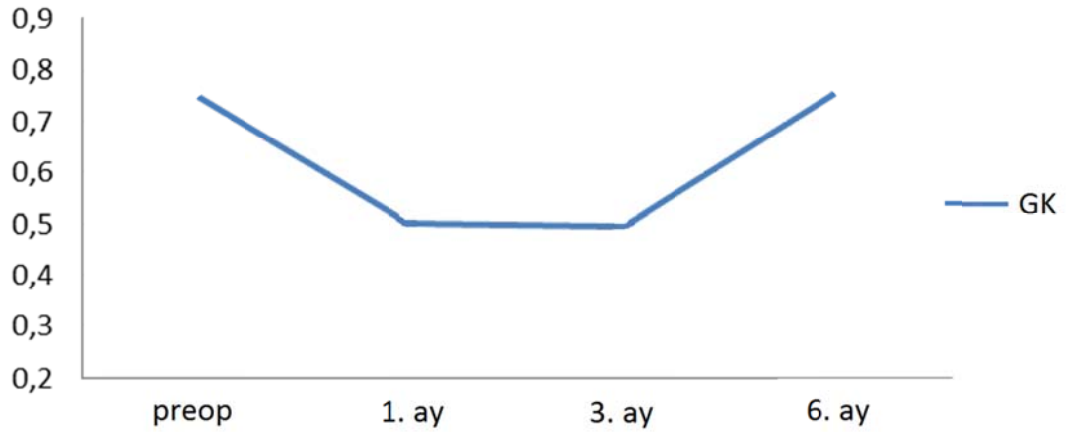
3 enjeksiyon sonunda (18. hafta) hastaların ortalama SMK ve en iyi düzeltilmiş GK değerleri sırasıyla; $437 \pm 153 \mu$ ve $0,76 \pm 0,43$ (logMAR) olup, her ikisinde de başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme yoktu ($p= 0,58$ ve $0,91$, sırasıyla). Bu aşamada IVB tedavisine yanıtız olan 17 hastaya (%42,5) intravitreal Ozurdex uygulandı. 23 hastada (%57,5) ise IVB tedavisi ile çalışma ölçütlerine göre yeterli SMK azalması ve en iyi düzeltilmiş GK iyileşmesi görüldü.

Tablo 4'te 18. haftada IVB tedavisine cevapsız olup Ozurdex uygulanan hastaların preoperatif ve postoperatif (1, 3 ve 6. ay) SMK, en iyi GK ve GİB değişimleri gösterilmektedir.

Tablo 4. Ozurdex uygulanan hastalarda GK, SMK ve GİB değerleri.

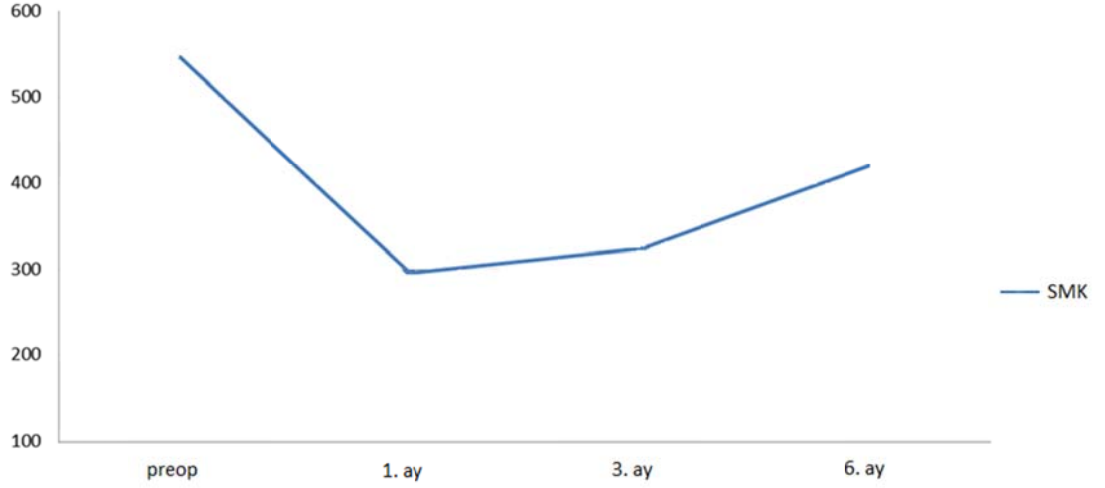
	GK (logMAR)	SMK (μm)	IOP (mmHg)
Preoperatif	0.75±0.35	551 ± 135	15.2 ± 2.5
1. ay	0.50±0.28 (p= 0.01)	295 ± 70 (p= 0.02)	18.0 ± 5.3 (p= 0.01)
3. ay	0.49±0.28 (p= 0.01)	324 ± 104 (p= 0.02)	16.4 ± 3.7 (p= 0.07)
6. ay	0.76±0.37 (p= 0.40)	423 ± 147 (p= 0.03)	14.7 ± 2.1 (p= 0.11)

En iyi GK 1 ve 3. aylarda anlamlı şekilde iyileşirken ($p < 0,05$); 6. ayda 3. aya göre anlamlı şekilde gerilemektedir ($p= 0,20$) (grafik 4a).

Grafik 4a. Ozurdex uygulanan hastalarda en iyi GK değişimi.

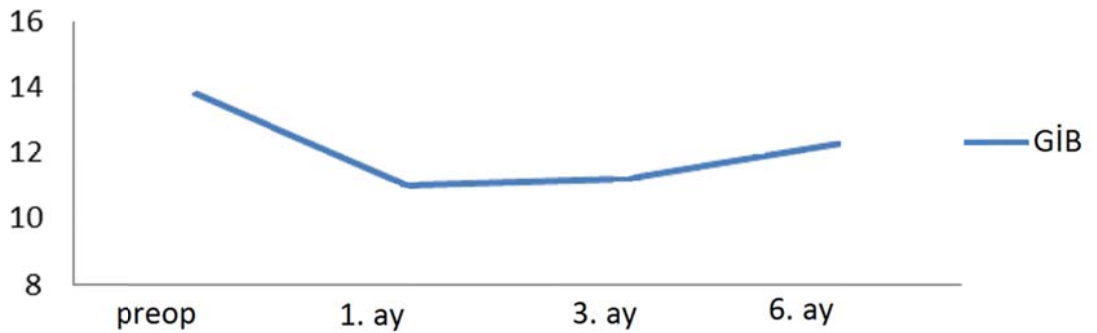
Bütün takiplerde SMK'da anlamlı şekilde iyileşme mevcuttu ($p < 0,05$), ancak 3. aydan sonra anlamlı şekilde artış görülmüştür ($p = 0,03$) (grafik 4b).

Grafik 4b. Ozurdex uygulanan hastalarda SMK değişimi.



GİB 1. ayda anlamlı şekilde yükseldi, bununla birlikte 6. ay sonunda başlangıca göre fark yoktu (grafik 4c).

Grafik 4c. Ozurdex uygulanan hastalarda GİB değişimi.

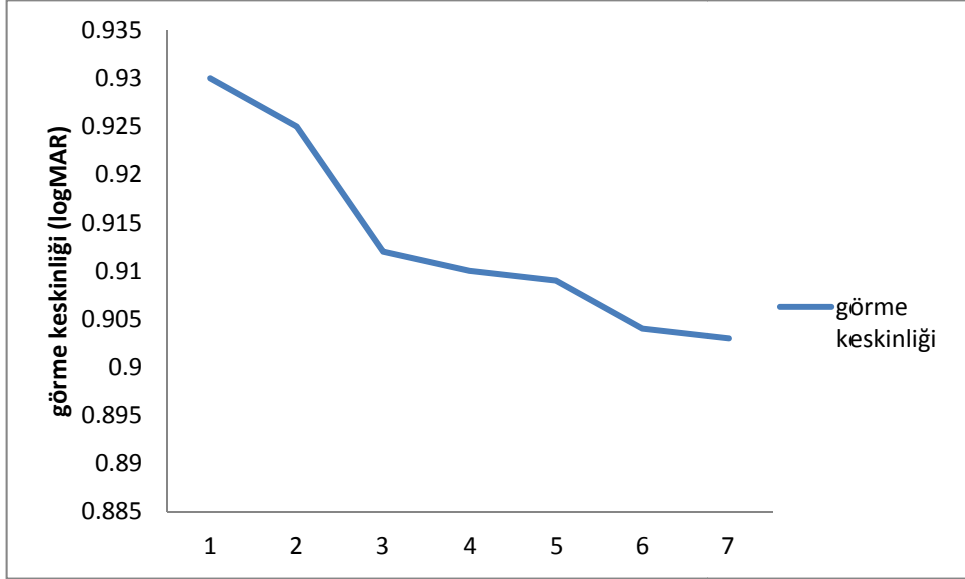


IVB tedavisine yanıt veren 23 hastanın SMK, en iyi GK ve GİB değişimleri tablo 5 ve grafikler 7a, 7b ve 7c'da gösterilmektedir.

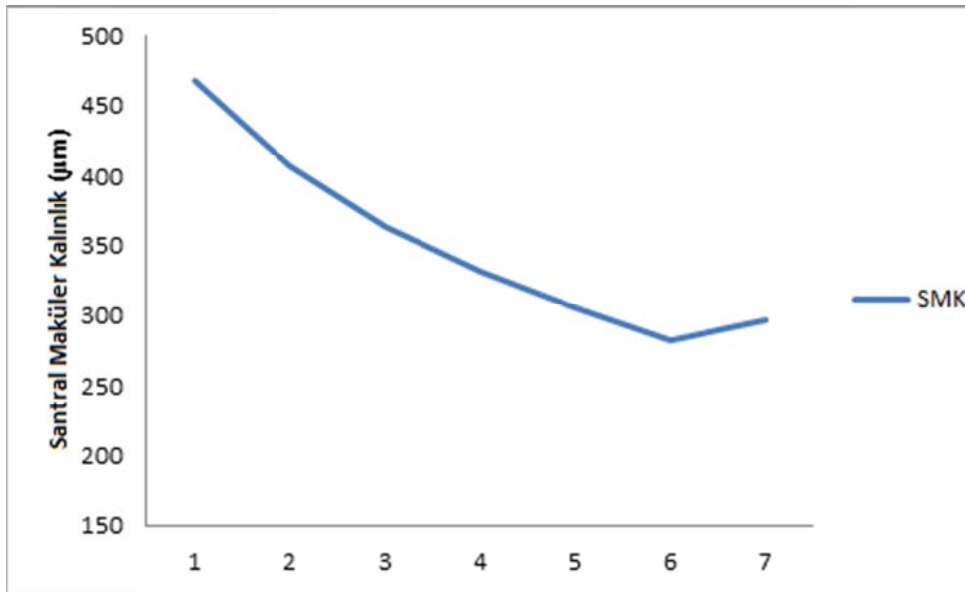
Tablo 5. IVB tedavisine yanıt veren hastalarda en iyi GK, SMK ve GİB değerleri.

	GK (logMAR)	SMK (µm)	IOP (mmHg)
Başlangıç	0,93 ± 0,35	467 ± 113	17,2 ±2,5
1. enj	0,92 ± 0,31 (p=0,16)	407 ± 90 (p=0,19)	16,6 ±2,3 (p=0,23)
2. enj	0,91 ± 0,36 (p=0,53)	363 ± 82 (p=0,01)	17,0 ±2,2 (p=0,55)
3. enj	0,91 ± 0,38 (p=0,30)	331 ± 82 (p=0,01)	17,3 ±2,5 (p=0,83)
4. enj	0,90 ± 0,41 (p=0,96)	305 ± 53 (p=0,01)	17,6 ±2,5 (p=0,34)
5. enj	0,90 ± 0,35 (p=0,66)	281 ± 37 (p=0,01)	17,6 ±2,8 (p=0,34)
6. enj	0,93 ± 0,37 (p=0,19)	296 ± 41 (p=0,01)	17,5 ±2,5 (p=0,34)

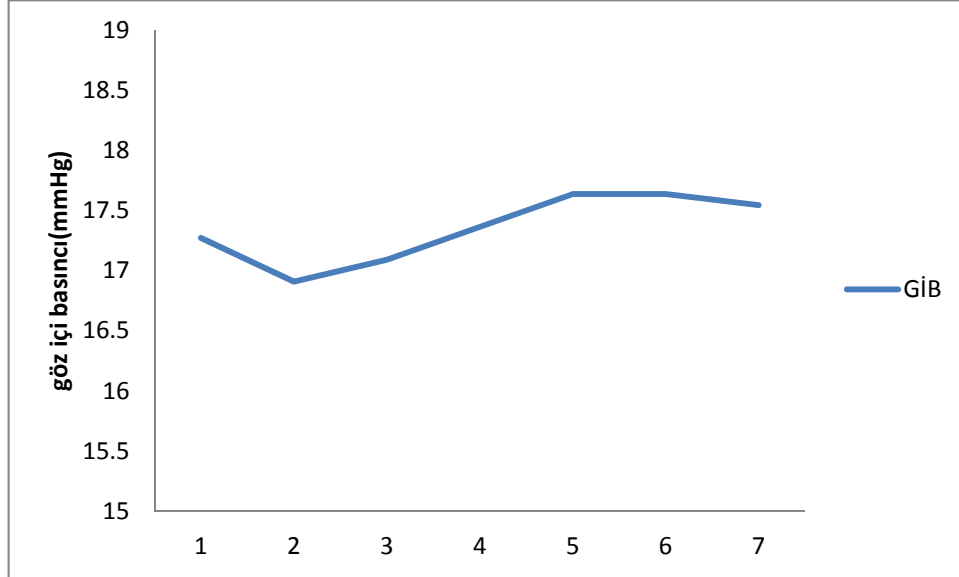
Grafik 5a. IVB tedavisine yanıt veren hastalarda ortalama en iyi GK değişimleri.



Grafik 5b. IVB tedavisine yanıt veren hastalarda ortalama SMK değişimleri.



Grafik 5c. IVB tedavisine yanıt veren hastalarda ortalama GİB değışimleri.



IVB tedavisine yanıt veren hastaların 18. ve 36. hafta ortalama SMK değeri 363 ± 82 µ ve 296 ± 41 µ olup, her iki ölçümde de başlangıca göre anlamlı şekilde gerileme saptanmıştır (p= 0,01). Buna karşın en iyi GK ve GİB değeriinde hiçbir takipte başlangıca göre anlamlı değışiklik saptanmamıştır (p>0,05). Bu hastaların 8 tanesinde SMK 270 µ altında idi ve enjeksiyonlara ara verildi. Geride kalan 15 hastada ise SMK henüz 270 µ altına düşmediği için enjeksiyonlara devam edildi. Son kontrolde bu 15 hastanın 2 tanesinde SMK 270 µ altında idi.

Tablo 6 ve 7 ise IVB tedavisine yanıtız (Ozurdex uygulanan) hastaların 3. ve 6. ay en iyi GK, SMK ve GİB değeriini IVB tedavisine yanıt veren hastaların 6. ay değeri ile karşılaştırmaktadır.

Tablo 6. Ozurdex uygulanan olguların 3. ay ve sadece IVB uygulanan hastaların 36. hafta ortalama SMK, GK ve GİB değerleri.

	Ozurdex (3. ay)	IVB (36. hafta)	P değeri
SMK (μm)	324 \pm 104	296 \pm 41	P= 0,25
GİB (mmHg)	16.4 \pm 3.7	17,5 \pm 2,5	P= 0,15
GK (logMAR)	0.49 \pm 0.28	0,93 \pm 0,37	P= 0,03

Tablo 7. Ozurdex uygulanan olguların 6. ay ve sadece IVB uygulanan hastaların 36. hafta ortalama SMK, GK ve GİB değerleri.

	Ozurdex (6. ay)	IVB (36. hafta)	P değeri
SMK (μm)	423 \pm 147	296 \pm 41	P= 0,01
GİB (mmHg)	14.7 \pm 2.1	17,5 \pm 2,5	P= 0,01
GK (logMAR)	0.76 \pm 0.37	0,93 \pm 0,37	P= 0,52

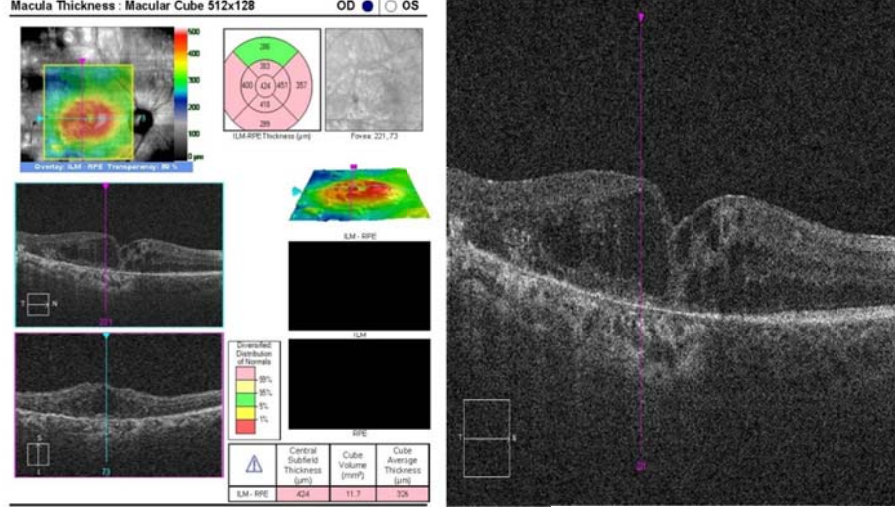
Bu sonuçlara göre Ozurdex 3. ay SMK değeri ile IVB 36. hafta SMK değeri arasında anlamlı farklılık yoktu ($p= 0,25$). Ancak, Ozurdex 6. ay SMK değeri IVB SMK değerine göre anlamlı olarak yüksekti ($p= 0,01$). En iyi GK ise Ozurdex grubunda 3. ayda IVB grubuna göre anlamlı olarak yüksekti, ancak 6. ayda gruplar arası farklılık yoktu ($p= 0,52$). Ozurdex 3. ay GİB değerleri ile IVB GİB değerleri arasında fark yoktu ($p= 0,15$), ancak Ozurdex 6. ay GİB değeri IVB grubuna göre anlamlı şekilde düşüktü ($p= 0,01$).

Yan etkiler

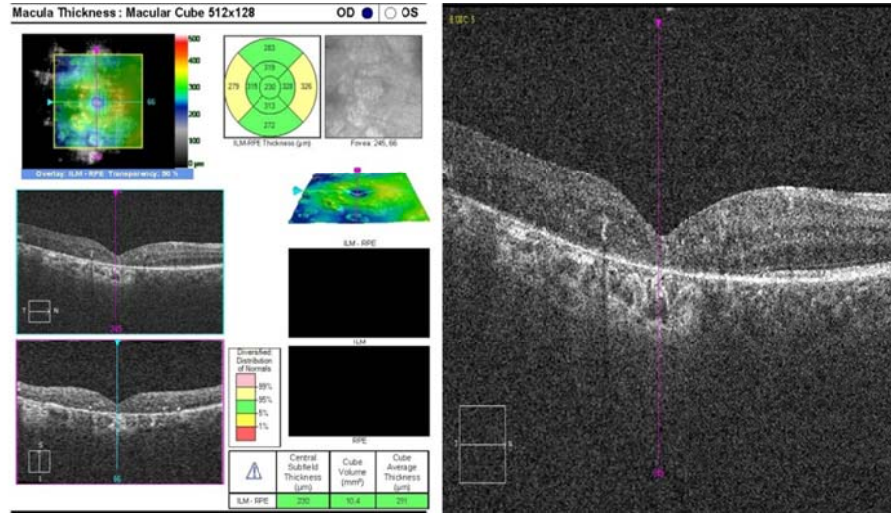
Oküler yan etkiler: Takip süresince hiçbir olguda endoftalmi, yırtıklı retina dekolmanı (RD), vitreus hemorajisi (VH), travmatik katarakt ve oküler enflamasyon gelişmedi. 3 olguda Ozurdex, 1 olguda ise IVB uygulaması sonrası GİB artışı (21 mmHg üzeri, en yüksek değer 32 mmHg) saptandı. Bu olgularda topikal anti-glokomatöz tedavi ile yeterli GİB düşüşü sağlanabildi. 1 olguda Ozurdex uygulaması sonrası hipotoni gelişti. Bu olguda 1 hafta içerisinde spontan olarak GİB normal seviyeye çıktı ve koroid dekolmanı gibi ciddi bir komplikasyona rastlanmadı.

Sistemik yan etkiler: Takip periyodunda hiçbir hastada akut myokard enfarktüsü veya serebrovasküler olay gibi sistemik yan etkiler gelişmedi.

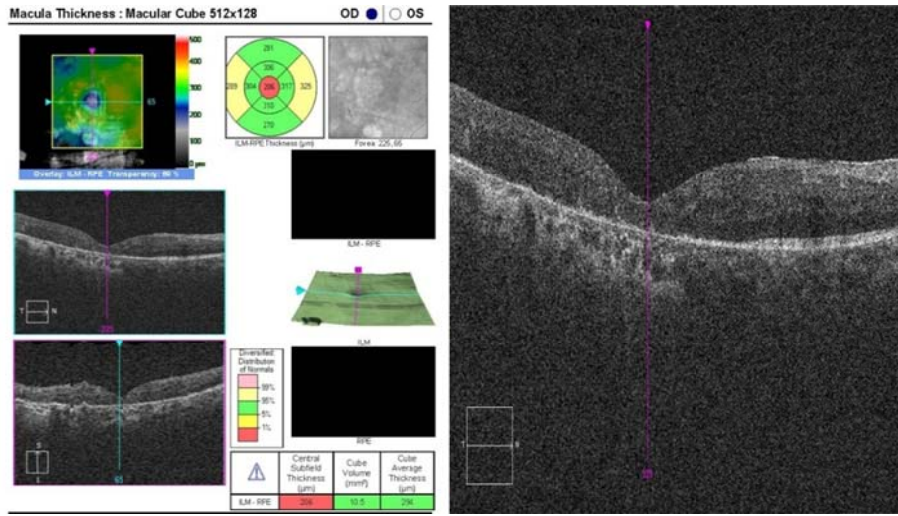
KLİNİK UYGULAMAMIZDAN BAZI ÖRNEKLER



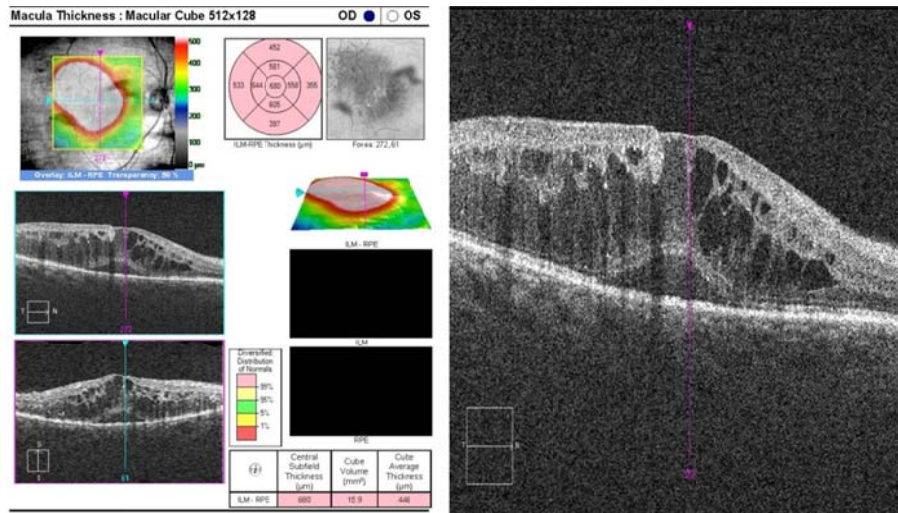
Şekil 1. Sağ gözde görme azalması ile başvuran ve DMÖ tanısı konulan 68 yaşında kadın hastanın OKT görüntüleri. Hastaya IVB uygulandı.



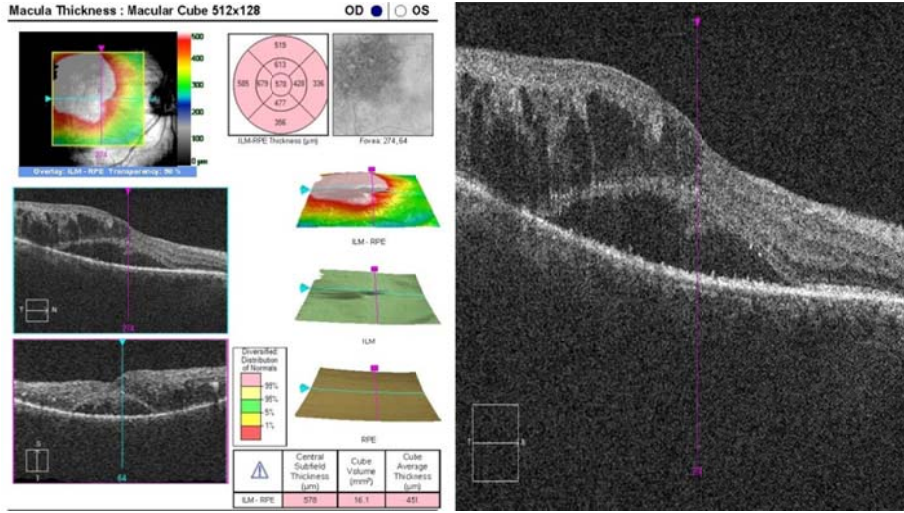
Şekil 2. Hastanın 3. doz IVB uygulaması sonrasında OKT görüntüleri. Hasta 6 haftalık aralıklarla takip edildi.



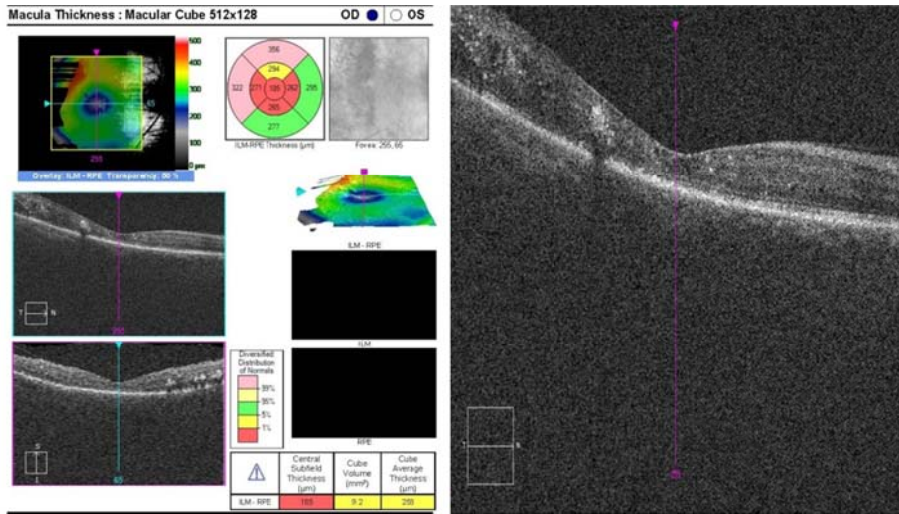
Şekil 3. Hastanın 36. hafta sonunda OKT görüntüleri.



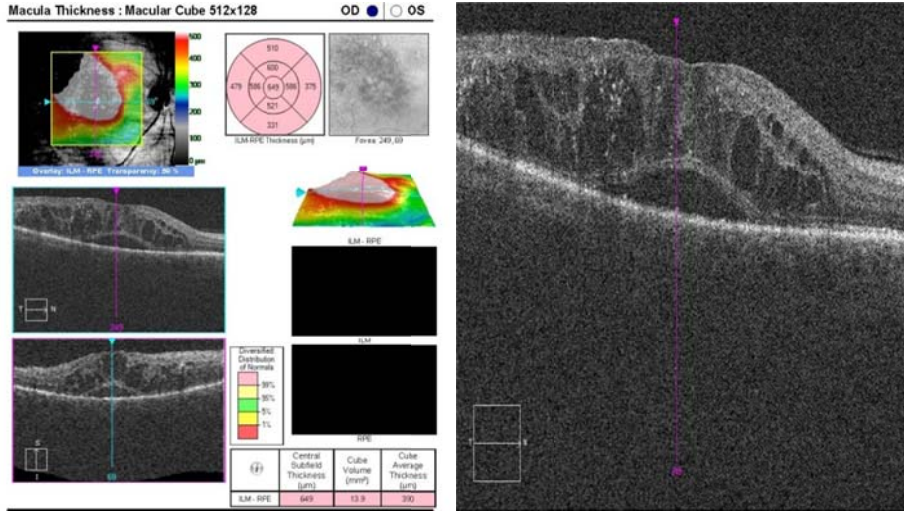
Şekil 4. Sağ gözde görme azalması ile başvuran ve DMÖ tanısı konulan 59 yaşında kadın hastanın OKT görüntüleri. Hastaya IVB uygulandı.



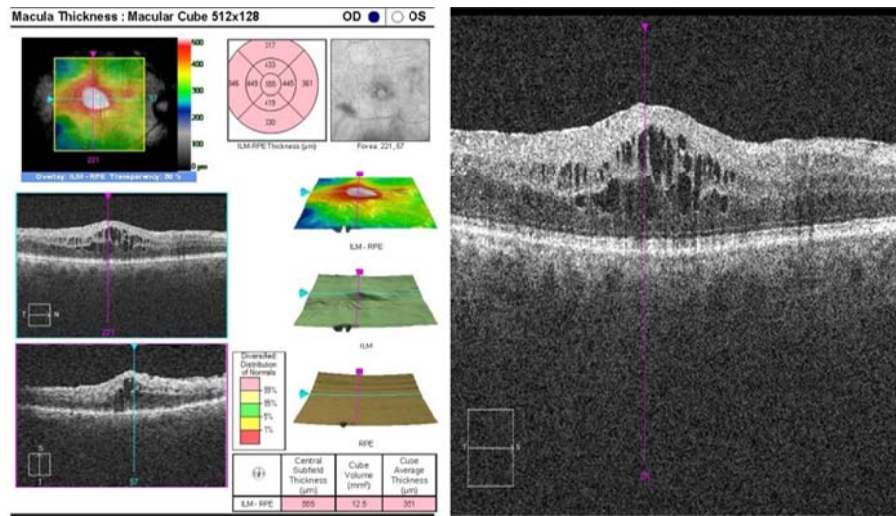
Şekil 5. Hastanın 3. doz IVB uygulaması sonrasında OKT görüntüleri. Hasta IVB tedavisine yanıtız olduğu için Ozurdex implantasyonu uygulandı.



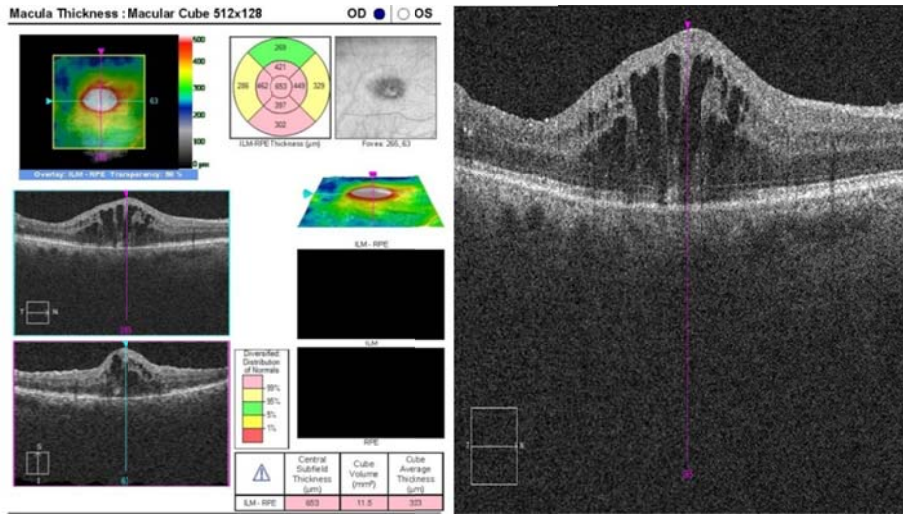
Şekil 6. Ozurdex implantasyonu uygulamasının 3. ayında OKT bulguları.



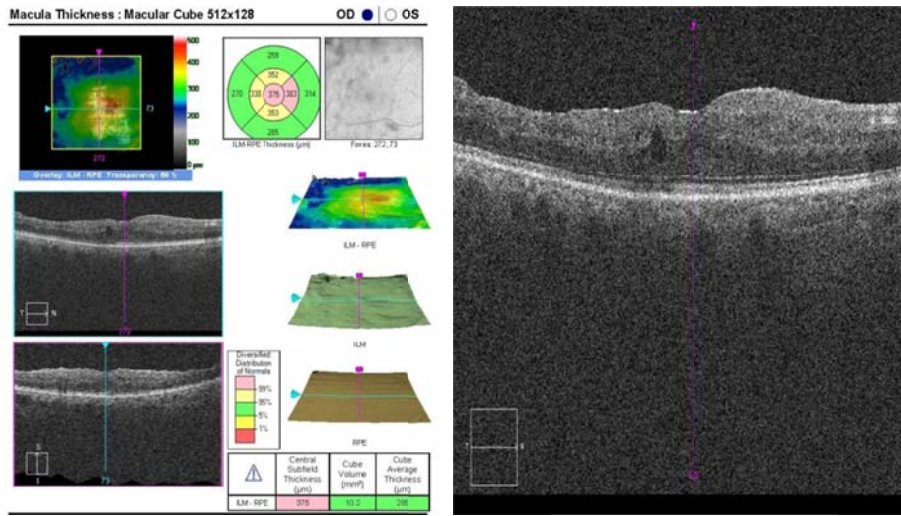
Şekil 7. Ozurdex implantasyonu uygulamasının 6. ayında OKT bulguları. Hastada nüks DMÖ gelişmesi üzerine tekrar intravitreal anti-VEGF uygulandı.



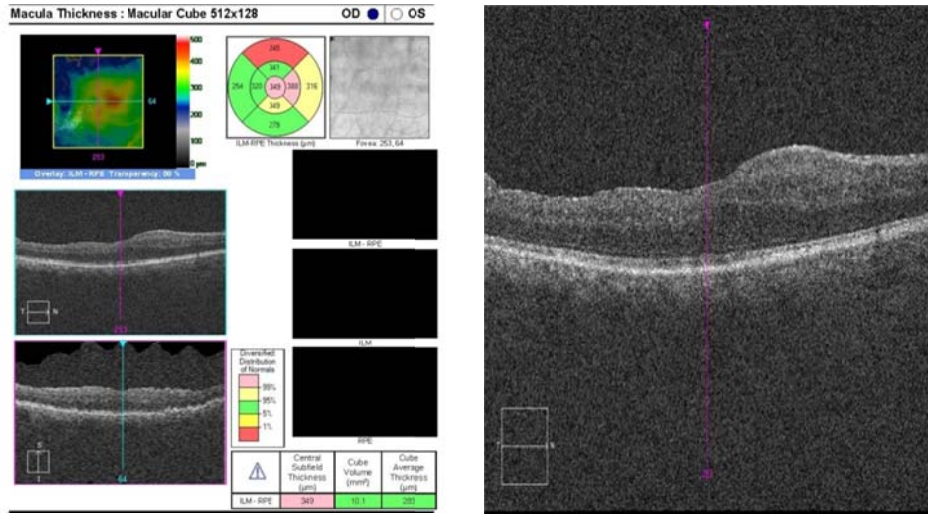
Şekil 8. Sağ gözde görme azalması ile başvuran ve DMÖ tanısı konulan 64 yaşında erkek hastanın OKT görüntüleri. Hastaya IVB uygulandı.



Şekil 9. Hastanın 3. doz IVB uygulaması sonrasında OKT görüntüleri. Hasta IVB tedavisine yanıtız olduğu için Ozurdex implantasyonu uygulandı.



Şekil 10. Ozurdex implantasyonu uygulamasının 3. Ayında OKT bulguları.



Şekil 11. Ozurdex implantasyonu uygulamasının 6. ayında OKT bulguları.

5.TARTIŞMA

Diyabetik hastalarda görme kaybının en sık nedeni DR'nin her aşamasında ortaya çıkabilen DMÖ'dür [3, 67]. ETDRS çalışma sonuçlarına göre maküla diffüz olarak etkilenmedikçe retinadaki fokal vasküler sızdırmalar için fokal LFK önerilmektedir [9]. LFK maküla ödeminin neden olduğu görme kaybı riskini %50 azaltmaktadır. Ancak lazer tedavisi ile diffüz DMÖ'de elde edilen sonuçlar, fokal DMÖ'deki sonuçlar kadar başarılı değildir. Maküla merkezinin tutulmadığı olgularda 3 yıllık lazer tedavi sonuçlarına göre görme kaybı oranları tedavi gören grupta %13,2 iken tedavisiz grupta %22,12'dir. Maküla merkezi tutulumu olan olgularda ise bu oran sırası ile %13,8 ve %33 olarak verilmiştir. Lee ve Olk, grid LFK ile diffüz DMÖ hastalarının yaklaşık %68 ile %94'ünün maküler ödeminde gerileme saptamışlardır. Hastaların %61'inde GK korunmuş olmakla birlikte, %24,6'sında tedaviye rağmen 3 sıra görme kaybı bildirilmiştir [11].

Bu sonuçlar DMÖ tedavisinde yeni arayışlara yol açmıştır. Bu amaçla son yıllarda steroidler ve VEGF inhibisyonu yapan farmakolojik ajanlar ön plana çıkmıştır.

VEGF kan-retina bariyerinde bozulmaya ve maküler ödeme yol açan başlıca medyatörlerdendir. Bu nedenle anti-VEGF ajanlar DMÖ tedavisinde en umut verici tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır [12, 68]. Birçok çalışmada bu ajanların (Ranibizumab, Pegaptanib, Aflibercept ve Bevacizumab), etkinlik ve güvenilirliği araştırılmıştır.

Önceki çalışmalarda Pegaptanibin VEGF'in etkinliğini azalttığı gösterilmiştir [69, 70]. The VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization çalışmasında AMD tedavisinde etkili ve güvenilir olduğu gösterilmiştir [71]. Randomize, kontrollü bir çalışmada 0,3 mg Pegaptanib ile sham grubuna göre daha iyi GK artışı olduğu gösterilmiştir [72].

Son yıllarda 2 mg/0.05 mL Aflibercept YBMD tedavisi için FDA onayı almıştır. DMÖ'de etkinliği, DA VINCI çalışması ile araştırılmıştır. Farklı dozlarda Aflibercept'in LFK tedavisi ile karşılaştırıldığı bu çalışmada, 6 ay sonunda SMK azalmasının LFK grubundan daha fazla olduğu görülmüştür. Ancak bu etkinliğin sık enjeksiyon uygulaması gerektirdiği de göz önünde bulundurulmalıdır. Aflibercept ile ilgili Faz 3 çalışması halen devam etmektedir [73].

AMD tedavisinde onay alan Ranibizumab, DMÖ tedavisi için FDA onayını RIDE ve RISE çalışmasından sonra henüz 2012 yılında almıştır. Birçok çalışmada Ranibizumab'ın DMÖ tedavisinde etkinliği araştırılmıştır. RESTORE çalışmasında 12 aylık takip sonunda 0,5 mg Ranibizumab uygulamasının LFK'ya üstün olduğu gösterilmiştir [74]. READ-2 çalışmasında 0,5 mg Ranibizumab tedavisinin (monoterapi veya LFK ile kombine) 24 aylık takipte sonunda BCVA'da belirgin iyileşme sağladığı gösterilmiştir [75]. RIDE ve RISE çalışmalarında, 24 aylık takip sonunda 0,3 mg Ranibizumab'ın erken dönemde etkili bir GK artışı yaptığı gösterilmiştir. Benzer şekilde Diabetic Retinopathy Clinical Research.net (DRCR.net) çalışmasında 0,5 mg Ranibizumab'ın tek başına veya LFK ile kombine edilmesiyle sadece LFK'ya göre belirgin GK artışı yaptığı gösterilmiştir [76].

Bevacizumab VEGF'in bütün izoformlarına bağlanabilen rekombinant monoklonal immunglobulin G molekülüdür. Metastatik koleraktal kanser tedavisinde onayı olup, off-label olarak oküler kullanımı mevcuttur. IVB düşük maliyeti, güvenilirliği ve pozitif etkileri sebebiyle AMD ve DMÖ tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır [13, 77, 78]. Çalışmamızda, 6 haftalık aralıklarla rutin 2,5 mg IVB uyguladığımız DMÖ hastalarının 9 aylık takip süresi boyunca GK ve SMK değişimlerini araştırdık. Ayrıca ardışık 3 enjeksiyon sonucunda 50 µ SMK azalması olmayan hastalarda, alternatif bir tedavi olarak Ozurdex implant uygulamasının da etkilerini değerlendirdik. İlk 3 enjeksiyon sonucunda olguların %57,5'lik kısmında IVB tedavisine yanıt alınmış, ortalama SMK kalınlığı 331 µ olarak hesaplanmıştır. Bu olguların devam eden 6 aylık süreçte de SMK azalması devam etmiş ve en son kontrolde ortalama SMK 269 µ olarak bulunmuştur. Buna karşın olguların %42,5'inde IVB tedavisine yanıt alınmamış ve Ozurdex uygulanmıştır. Bu olgularda ise ilk 3 aylık dönemde etkin SMK gerilemesi mevcut olmakla birlikte, 3. aydan 6. aya kadar SMK artışı saptanmıştır. Her iki grup karşılaştırıldığında ise, sadece IVB uygulananlarda SMK değerlerinin daha düşük olduğu görülmüştür.

DRCR.net çalışmasında 121 göz 12 haftadan fazla takip edilmiş. Çalışma 5 grup üzerinden yürütülmüştür [79]: (1) lazer fotokoagülasyon; (2) 0 ve 6. haftalarda 2 doz 1,25 mg Bevacizumab; (3) 0 ve 6. haftalarda 2 doz 2,5 mg Bevacizumab; (4) 1,25 mg Bevacizumab ve 6. haftada sham enjeksiyon; (5) 1 ve 6. haftada 1,25 mg Bevacizumab ve 3. haftada lazer fotokoagülasyon. Çalışmaya dâhil edilen hastaların

%69'u önceki tedavilere dirençliydi. Sadece IVB uygulanan gruplarda (2 ve 3), 12 hafta sonunda sadece LFK uygulananlara göre belirgin GK artışı ve SMK iyileşmesi saptanmış. Tek bir enjeksiyon yapılanlarda sadece LFK yapılanlara göre farklılık saptanmamıştır. Ayrıca, IVB ve LFK kombine grupta sadece LFK grubuna göre anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Bu çalışma IVB'nin DMÖ tedavisinde etkili ve güvenilir olduğunu ortaya koymuştur.

Bu çalışmada ayrıca 1,25 mg ve 2,5 mg IVB tedavisi arasında anlamlı farklılıklar saptanmamıştır. Literatürde bu konuyla ilgili benzer sonuçlar ortaya koyan çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalardan birisinde, 3 adet aylık IVB enjeksiyonu sonrası 6 ay takip [79], diğerinde ise 12 ay takip yapılmıştır [80]. Her iki çalışmada da ilk 6 aylık dönemde GK ve SMK'da anlamlı bir iyileşme saptanmıştır. Bununla birlikte 12 aylık takip sonunda DMÖ rekürrensi eğilimi olduğu için 2-3 aylık IVB ile SMK artışının önlenebileceğini öne sürmüşlerdir.

Bir diğer çalışmada daha önceki tedavilere dirençli, iskemisi ve düşük GK'sı olan DMÖ hastalarında IVB etkinliği araştırılmıştır [14]. Başlangıçta 1,25 mg IVB uygulanmış, takiplerde GK ve SMK değerlerine göre ek IVB yapılmıştır. 6 aylık takip sonunda GK'da iyileşme mevcut iken, SMK'da belirgin bir düşme saptamışlar. Kook ve ark. kronik diffuz DMÖ' de tekrarlayan IVB ile belirgin GK ve SMK iyileşmesi göstermişler [81]. Bu nedenle daha önceki tedavilere dirençli DMÖ hastalarında da IVB etkili bir alternatif olarak değerlendirilebilir.

Bonini-Filho ve ark. [82] şiddetli kapiller non-perfüzyonu olan 10 hastada IVB etkinliğini araştırmışlar. Başlangıç 1,5 mg IVB enjeksiyonu uygulanmış, kontrollerde intraretinal veya subretinal sıvı olan hastalara tekrar IVB yapmışlar. 54 haftalık takip sonunda SMK ve GK'da iyileşme saptamışlar. Ayrıca FFA'da iskemi progresyonunun yavaşladığı da bildirilmiştir.

BOLT çalışması en az 1 defa maküler LFK uygulanan dirençli DMÖ hastaları üzerinde yürütülen, prospektif, randomize bir çalışmadır. 40 hastaya 6 haftalık 1,25 mg IVB (en az 3, en çok 9), 40 hastaya ise 4 ayda 1 defa LFK (en az 1, en çok 4 defa) uygulanmış. 1 yıllık takip sonunda IVB grubunda GK artışı, LFK grubunda ise kaybı saptanmış. SMK da IVB grubunda belirgin şekilde daha düşük bulunmuş [83]. 1 yıl sonunda ortalama enjeksiyon sayısı 9, LFK sayısı ise 3 olarak hesaplanmış. Henüz yayınlanan bu çalışmanın 2 yıl sonuçları da benzer şekilde idi [84].

IVB tedavisini IVTA ile karşılaştıran çalışmalar da bulunmaktadır. Ahmadih ve ark. [77] 115 hastanın 24 hafta boyunca takip edildiği bir çalışmada, bir grup hastaya 6 haftalık 1,25 mg IVB, diğer gruba ise 6 haftalık IVB ve sadece başlangıç 2 mg IVTA uygulamışlar. 6 ay sonunda iki grup arasında anlamlı bir GK ve SMK farkı saptanmamıştır.

Faghihi ve ark. [85] IVB monoterapi, IVB-IVTA ve maküler LFK uygulanan üç grubu karşılaştırmıştır. IVB 2,5 mg, IVTA ise 2 mg olarak sadece başlangıç vizitte uygulanmış. 6. ve 16. haftalarda her üç grupta GK ve SMK değerlerinde iyileşme saptanmıştır. IVB monoterapi uygulananlarda LFK grubuna göre SMK değerleri 6. haftada daha başarılı iken, 16. haftada bir fark saptanmamıştır. IVB ve IVTA kombine grupta ise 6. ve 16. haftalarda SMK daha düşük olarak saptanmıştır.

Pan-American Collaborative Retina Study Group çalışmasında primer diffüz DMÖ olan 139 hastada IVB tedavisinin 24 aylık sonuçlarını bildirmiştir. Daha önce LFK ve IVTA uygulanan, maküler iskemisi veya geçirilmiş vitrektomi ve katarakt cerrahisi olan (son 6 ayda) hastalar çalışma dışı bırakılmış. IVB en az 1 doz 1,25 ve 2,5 mg dozlarında uygulanmış. Enjeksiyondan 1 ay sonra GK ve SMK değerlerinde iyileşme başlamış ve bu etki 24 aylık süre boyunca da devam etmiş. 24 ay sonunda %51,8 hastada GK artışı saptanmıştır. SMK değeri ise $446 \pm 154 \mu$ 'dan $297 \pm 180 \mu$ düzeyine gerilemiş. Bu çalışmada 1,25 mg ile 2,5 mg dozları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır [86].

IVTA başta GİB artışı (%20-%70) ve katarakt (%15-%20) olmak üzere birçok oküler yan etkilere yol açmaktadır [87, 88]. Bu yan etkileri ortadan kaldırmak için intravitreal sabit dozda steroid salınımı yapan implantlar geliştirilmiştir.

Retisert (Bausch and Lomb, Rochester, NY, United States) non-enfeksiyöz üveitlerin tedavisinde FDA onayı almış, flusinolon asetonid salınımı yapan bir intravitreal implanttır. 2,5 yıl boyunca günlük 0,59 mg salınım yapacak şekilde tasarlanmıştır. Son dönemde dirençli DMÖ hastalarında 3 yıllık etkinliği ve güvenilirliği bildiren bir çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmaya dirençli DMÖ olan 196 hasta dâhil edilmiş ve takip süresi sonunda GK ve SMK değerlerinde etkin iyileşme sağlanmıştır. Ancak olgularda %91 oranında katarakt, %61 oranında ise GİB artışı gelişmiş. GİB artışı olanların %33,8'inde glokom cerrahisi uygulanmış [89].

Iluvien (Alimera Sciences, Alpharetta, GA, United States) flusinolon asetonid salınımı yapan başka bir intravitreal implanttır. The Fluocinolone Acetonide for Macular Edema (FAME) çalışması 965 DMÖ hastasının 36 ay boyunca takip edildiği bir çalışmadır. Bu çalışmada düşük doz (0,2 µg/d) ve yüksek doz (0,5 µg/d) Iluvien implantın etkinliği karşılaştırılmıştır. 36 ay sonunda düşük doz grubunda 15 harf ve üzeri GK artış oranı %34,0 yüksek doz grubunda %28,8 ve sham grubunda ise %13,4 olarak bulunmuş. 36 ay sonunda fakik hastaların neredeyse tamamında katarakt gelişimi saptanmıştır. Glokom cerrahi oranı ise düşük doz grubunda %4,8, yüksek doz grubunda %8,1 olarak hesaplanmıştır [64].

Ozurdex (Allergan, Irvine, CA, United States) retinal ven oküzyonu ve non-enfeksiyöz üveite bağlı maküler ödem tedavisinde FDA onayı alan, deksametazon salınımı yapan bir intravitreal implanttır. DMÖ tedavisinde GK artışı ve SMK azalması yaptığını ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır [17, 18]. 171 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, 0,35 mg grubunda 10 harf ve üzeri artış oranı %21,1, 0,7 mg grubunda %33,3 ve sham grubunda ise %12,3 olarak saptanmıştır. Katarakt gelişimi açısından gruplar arası farklılık saptanmamış. Her iki Ozurdex grubunda GİB artışı oranı (başlangıca göre 10 mmHg ve üzeri) %15 iken, sham grubunda bu oran %2 olarak bildirilmiş. Bu olguların tamamında GİB artışı topikal anti-glokomatöz tedavi ile düzeltilmiş. Ayrıca GİB artış oranı IVTA uygulamasına bağlı orandan daha düşük bulunmuştur. Bir diğer çalışmada 0,7 mg Ozurdex etkinliği vitrektomize gözlerde değerlendirilmiş ve 26 hafta sonunda vitrektomize olgularda DMÖ'nün tedavisinde etkin ve güvenilir olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada IVB tedavisine yanıt alamadığımız dirençli olgularda yan etki profili ve etkinliği dikkate alınarak Ozurdex 0,7 mg uygulanmıştır. Bu olguların ilk 3 aylık dönemde ortalama SMK kalınlığında ve GK seviyelerinde belirgin bir iyileşme saptandı. Ancak 3. aydan 6. aya doğru bu etkinliğin her iki parametre için de azaldığı görülmüştür. Bu sonuçların hastaların DM regülasyonu yeterli olmasına rağmen, ilacın ilk 3 aya göre salınımının ve göz içi konsantrasyonunun azalmasıyla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. 17 olgunun 3'ünde GİB artışı (21 mmHg üzeri, en yüksek değer 32 mmHg) saptandı. Bu olgularda topikal anti-glokomatöz tedavi ile yeterli GİB düşüşü sağlanabildi. 1 olguda hipotoni gelişti. Bu olguda 1 hafta içerisinde spontan olarak

GİB normal seviyeye çıktı ve koroid dekolmanı gibi ciddi bir komplikasyona rastlanmadı.

Ozurdex yapılan olguların 3. ay SMK değeri ile IVB grubunu 36. hafta SMK değeri istatistiksel olarak farksızdı. Ancak Ozurdex uygulamasının 6. ayında SMK değeri IVB grubunda anlamlı olarak daha düşüktü. GK değerlerinde ise Ozurdex uygulananların 3. ayı anlamlı şekilde yüksek iken, 6. ayda arada anlamlı bir fark kalmamıştır. Dirençli DMÖ nedeniyle Ozurdex uygulanan ve 3. aydan sonra maküler ödemde artış saptanan hastalara 6. ayı beklemeden ek tedavi uygulanmasının doğru olabileceğini düşünmekteyiz. Bu tedavinin ne olacağı konusu ise henüz net değildir. Gelecekteki çalışmaların bu konuyu netleştireceğini düşünmekteyiz.

1173 hastanın 12 ay süreyle takip edildiği bir çalışmada en sık bildirilen yan etkiler; 7 sistemik kan basıncı artışı, 6 stroke, 5 myokard enfarktüsü, 5 ölüm, 7 bakteriyel endoftami, 7 traksiyonel retina dekolmanı (TRD) ve 4 üveit idi [90]. Bu oranlar diğer anti-VEGF ajanlar için bildirilen yan etki oranlarından farksızdı [67]. Bizim çalışmamızda 1 hastada GİB artışı (21 mmHg üzeri) saptandı. Bu hastada topikal anti-glokomatöz tedavi ile yeterli GİB düşüşü sağlanabildi. Bunun dışında hiçbir olguda ek oküler komplikasyona rastlanmadı.

TRD büyük bir ihtimalle anti-VEGF seviyelerinde ani düşüğe bağlı olarak neovasküler damarların fibrozisi ve arka hyaloidin kontraksiyonu sonucu gelişmektedir. Arevalo ve ark. [91] IVB uygulaması sonrası %5,2 oranında TRD saptamışlar. Bu nedenle, özellikle HbA1c seviyeleri yüksek, daha önce panretinal LFK uygulanmış veya bu tedaviye dirençli ve izole TRD alanları olan hastalarda IVB oldukça dikkatli uygulanmalıdır. Bizim serimizde herhangi bir olguda TRD gelişimine rastlamadık.

Intravitreal uygulanan Bevacizumab sistemik dolaşıma geçebilmesine karşın [68], sistemik yan etkiler, tromboembolik olaylar gibi yan etkiler daha çok sistemik Bevacizumab tedavisi alan kolorektal kanser hastalarında karşımıza çıkmaktadır. Bizim çalışmamız hiçbir hastada herhangi bir sistemik yan etki saptanmamıştır.

Sonuç olarak IVB uygulaması DMÖ tedavisinde etkili ve güvenilir bir yöntemdir. Bununla birlikte IVB tedavisine dirençli hastalarda Ozurdex implantasyonu alternatif bir tedavi olarak değerlendirilebilir.

6.SONUÇLAR

1. 9 aylık takip sonunda, 40 hastanın en iyi GK $0,76 \pm 0,43$ (logMAR)'dan $0,62 \pm 0,37$ (logMAR) düzeyine çıkmış olup, aradaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p= 0,03$). SMK değeri ise $491 \pm 131 \mu$ düzeyinden $376 \pm 146 \mu$ düzeyine gerilemiş olup, ortalama 115μ seviyesinde olan bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p= 0,01$). GİB ise başlangıç ve 9. ayda sırasıyla ortalama $16,6 \pm 2,9$ mmHg ve $17,5 \pm 3,6$ mmHg olup, istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p= 0,06$).
2. 18. haftada 40 hastanın ortalama SMK ve en iyi düzeltilmiş GK değerleri sırasıyla, $437 \pm 153 \mu$ ve $0,76 \pm 0,43$ (logMAR) olup, her ikisinde de başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme yoktu (sırasıyla $p= 0,58$ ve $p= 0,91$). Bu aşamada IVB tedavisine yanıtız olan 17 hastaya (%42,5) intravitreal Ozurdex uygulandı. 40 hastanın 23'ünde (%57,5) ise IVB tedavisi ile çalışma kriterlerine göre yeterli SMK ve GK iyileşmesi görüldü.
3. Ozurdex uygulananlarda en iyi GK 1 ve 3. aylarda anlamlı şekilde iyileşirken ($p < 0,05$); 6. ayda 3. aya göre anlamlı şekilde gerileme saptandı ($p= 0,20$). Bütün takiplerde SMK'da anlamlı şekilde iyileşme mevcuttu ($p < 0,05$), ancak 3. aydan sonra anlamlı şekilde artış görülmüştür ($p= 0,03$). GİB 1. ayda anlamlı şekilde yüksekti, bununla birlikte 6. ay sonunda başlangıca göre fark yoktu.
4. Ozurdex yapılanlarda 3. ay SMK değeri ile IVB yapılanların 36. hafta SMK değeri arasında anlamlı farklılık yoktu ($p= 0,25$). Ancak, Ozurdex yapılanlarda 6. Ay SMK değeri diğer gruba göre anlamlı olarak yüksekti ($p= 0,01$). En iyi GK Ozurdex grubunun 3. ayında IVB grubuna göre anlamlı olarak yüksekti, ancak 6. ayda gruplar arası farklılık yoktu ($p= 0,52$). Ozurdex grubunda 3. ay GİB değerleri ile IVB grubunun GİB değerleri arasında fark yoktu ($p= 0,15$), ancak Ozurdex grubunda 6. ay GİB diğer gruba göre anlamlı şekilde düşüktü ($p= 0,01$).

5. IVB tedavisine yanıt veren hastaların 18. ve 36. hafta ortalama SMK değerleri $363 \pm 82 \mu$ ve $296 \pm 41 \mu$ olup, her iki ölçümde de başlangıca göre anlamlı şekilde gerileme saptanmıştır ($p= 0,01$). Buna karşın en iyi GK ve GİB değerlerinde hiçbir takipte başlangıca göre anlamlı değişiklik saptanmamıştır ($p>0,05$). Bu hastaların 8 tanesinde SMK 270μ altında idi ve enjeksiyonlara ara verildi. Geride kalan 15 hastada ise SMK henüz 270μ altına düşmediği için enjeksiyonlara devam edildi. Son kontrolde bu 15 hastanın 2 tanesinde SMK 270μ altında idi.
6. 3 olguda Ozurdex, 1 olguda ise Bevacizumab enjesiyonu sonrası GİB artışı (21 mmHg üzeri, en yüksek değer 32 mmHg) saptandı. Bu olgularda topikal anti-glokomatöz tedavi ile yeterli GİB düşüşü sağlanabildi. 1 olguda Ozurdex enjeksiyonu sonrası hipotoni gelişti. Bu olguda 1 hafta içerisinde spontan olarak GİB normal seviyeye çıktı ve koroid dekolmanı gibi ciddi bir komplikasyona rastlanmadı.

7.KAYNAKLAR

1. Klein BE (2007) Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy. *Ophthalmic epidemiology* 14: 179-183 DOI 10.1080/09286580701396720
2. Klein R, Klein BE, Moss SE (1984) Visual impairment in diabetes. *Ophthalmology* 91: 1-9
3. Soheilian M, Garfami KH, Ramezani A, Yaseri M, Peyman GA (2012) Two-year results of a randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus laser in diabetic macular edema. *Retina* 32: 314-321 DOI 10.1097/IAE.0b013e31822f55de
4. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ (1995) The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 102: 7-16
5. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA (2009) Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Survey of ophthalmology* 54: 1-32 DOI 10.1016/j.survophthal.2008.10.001
6. Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, Rohan R, Murata T, Clermont AC, Aiello LP, Ogura Y, Adamis AP (1999) Prevention of leukostasis and vascular leakage in streptozotocin-induced diabetic retinopathy via intercellular adhesion molecule-1 inhibition. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96: 10836-10841
7. Funatsu H, Noma H, Mimura T, Eguchi S, Hori S (2009) Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 116: 73-79 DOI 10.1016/j.ophtha.2008.09.037
8. (1985) Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Archives of ophthalmology* 103: 1796-1806
9. (1991) Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 98: 766-785
10. Bresnick GH (1983) Diabetic maculopathy. A critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology* 90: 1301-1317

11. Lee CM, Olk RJ (1991) Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Long-term visual results. *Ophthalmology* 98: 1594-1602
12. Caldwell RB, Bartoli M, Behzadian MA, El-Remessy AE, Al-Shabrawey M, Platt DH, Caldwell RW (2003) Vascular endothelial growth factor and diabetic retinopathy: pathophysiological mechanisms and treatment perspectives. *Diabetes/metabolism research and reviews* 19: 442-455 DOI 10.1002/dmrr.415
13. Arevalo JF, Fromow-Guerra J, Quiroz-Mercado H, Sanchez JG, Wu L, Maia M, Berrocal MH, Solis-Vivanco A, Farah ME, Pan-American Collaborative Retina Study G (2007) Primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6-month follow-up. *Ophthalmology* 114: 743-750 DOI 10.1016/j.ophtha.2006.12.028
14. 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 DOI 10.1097/01.iae.0000247165.38655.bf
15. Ferris FL, 3rd, Patz A (1984) Macular edema. A complication of diabetic retinopathy. *Survey of ophthalmology* 28 Suppl: 452-461
16. Massin P, Audren F, Haouchine B, Erginay A, Bergmann JF, Benosman R, Caulin C, Gaudric A (2004) Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic diffuse macular edema: preliminary results of a prospective controlled trial. *Ophthalmology* 111: 218-224; discussion 224-215 DOI 10.1016/j.ophtha.2003.05.037
17. Boyer DS, Faber D, Gupta S, Patel SS, Tabandeh H, Li XY, Liu CC, Lou J, Whitcup SM, Ozurdex CSG (2011) Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina* 31: 915-923 DOI 10.1097/IAE.0b013e318206d18c

18. Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Williams GA, Weinberg DV, Chou C, Whitcup SM, Dexamethasone DDSPIISG (2010) Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. *Archives of ophthalmology* 128: 289-296 DOI 10.1001/archophthalmol.2010.21
19. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, Wilson DM, O'Brien PC, Melton LJ, 3rd, Service FJ (1993) The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 43: 817-824
20. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, Milton RC, Kini MM, Kahn HA, Nickerson RJ, Pool J, Colton TL, Ganley JP, Loewenstein JI, Dawber TR (1980) The Framingham Eye Study monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Survey of ophthalmology* 24: 335-610
21. Stitt AW, Curtis TM (2005) Advanced glycation and retinal pathology during diabetes. *Pharmacological reports : PR* 57 Suppl: 156-168
22. Kador PF, Akagi Y, Terubayashi H, Wyman M, Kinoshita JH (1988) Prevention of pericyte ghost formation in retinal capillaries of galactose-fed dogs by aldose reductase inhibitors. *Archives of ophthalmology* 106: 1099-1102
23. Frank RN (2002) Potential new medical therapies for diabetic retinopathy: protein kinase C inhibitors. *American journal of ophthalmology* 133: 693-698
24. Hammes HP, Lin J, Renner O, Shani M, Lundqvist A, Betsholtz C, Brownlee M, Deutsch U (2002) Pericytes and the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes* 51: 3107-3112
25. Engerman RL (1989) Pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes* 38: 1203-1206

26. Stehouwer CD, Zellenrath P, Polak BC, Baarsma GS, Nauta JJ, Donker AJ, den Ottolander GJ (1992) von Willebrand factor and early diabetic retinopathy: no evidence for a relationship in patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus and normal urinary albumin excretion. *Diabetologia* 35: 555-559
27. Ostermann H, Tschöpe D, Greber W, Meyer-Rusenberg HW, van de Loo J (1992) Enhancement of spontaneous fibrinolytic activity in diabetic retinopathy. *Thrombosis and haemostasis* 68: 400-403
28. Wallow IH, Engerman RL (1977) Permeability and patency of retinal blood vessels in experimental diabetes. *Investigative ophthalmology & visual science* 16: 447-461
29. Viores SA, Van Niel E, Swerdloff JL, Campochiaro PA (1993) Electron microscopic immunocytochemical evidence for the mechanism of blood-retinal barrier breakdown in galactosemic rats and its association with aldose reductase expression and inhibition. *Experimental eye research* 57: 723-735 DOI 10.1006/exer.1993.1180
30. Das A, McGuire PG (2003) Retinal and choroidal angiogenesis: pathophysiology and strategies for inhibition. *Progress in retinal and eye research* 22: 721-748
31. Klein R, Klein BE, Moss SE (1992) Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes care* 15: 1875-1891
32. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL (1984) The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 91: 1464-1474
33. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ (1999) Association of ocular disease and mortality in a diabetic population. *Archives of ophthalmology* 117: 1487-1495
34. Bresnick GH (1986) Diabetic macular edema. A review. *Ophthalmology* 93: 989-997

35. Chew EY, Klein ML, Ferris FL, 3rd, Remaley NA, Murphy RP, Chantry K, Hoogwerf BJ, Miller D (1996) Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Archives of ophthalmology* 114: 1079-1084
36. Sinclair SH, Nesler C, Foxman B, Nichols CW, Gabbe S (1984) Macular edema and pregnancy in insulin-dependent diabetes. *American journal of ophthalmology* 97: 154-167
37. Sunness JS (1988) The pregnant woman's eye. *Survey of ophthalmology* 32: 219-238
38. Jaffe GJ, Burton TC, Kuhn E, Prescott A, Hartz A (1992) Progression of nonproliferative diabetic retinopathy and visual outcome after extracapsular cataract extraction and intraocular lens implantation. *American journal of ophthalmology* 114: 448-456
39. McDonald HR, Schatz H (1985) Macular edema following panretinal photocoagulation. *Retina* 5: 5-10
40. Lopes de Faria JM, Jalkh AE, Trempe CL, McMeel JW (1999) Diabetic macular edema: risk factors and concomitants. *Acta ophthalmologica Scandinavica* 77: 170-175
41. Smith RT, Lee CM, Charles HC, Farber M, Cunha-Vaz JG (1987) Quantification of diabetic macular edema. *Archives of ophthalmology* 105: 218-222
42. Arend O, Remky A, Harris A, Bertram B, Reim M, Wolf S (1995) Macular microcirculation in cystoid maculopathy of diabetic patients. *The British journal of ophthalmology* 79: 628-632
43. Gandorfer A, Messmer EM, Ulbig MW, Kampik A (2000) Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. *Retina* 20: 126-133
44. Nasrallah FP, Jalkh AE, Van Coppenolle F, Kado M, Trempe CL, McMeel JW, Schepens CL (1988) The role of the vitreous in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 95: 1335-1339

45. (1995) Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report no. 19. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Archives of ophthalmology* 113: 1144-1155
46. Kang SW, Park CY, Ham DI (2004) The correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema. *American journal of ophthalmology* 137: 313-322 DOI 10.1016/j.ajo.2003.09.016
47. Otani T, Kishi S, Maruyama Y (1999) Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *American journal of ophthalmology* 127: 688-693
48. Browning DJ, Zhang Z, Benfield JM, Scott AQ (1997) The effect of patient characteristics on response to focal laser treatment for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 104: 466-472
49. Takagi H, Otani A, Kiryu J, Ogura Y (1999) New surgical approach for removing massive foveal hard exudates in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 106: 249-256; discussion 256-247 DOI 10.1016/S0161-6420(99)90054-4
50. (1976) Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. *American journal of ophthalmology* 81: 383-396
51. (1987) Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 94: 761-774
52. Ai E (1992) Current management of diabetic retinopathy. *The Western journal of medicine* 157: 67-70
53. Pendergast SD, Hassan TS, Williams GA, Cox MS, Margherio RR, Ferrone PJ, Garretson BR, Trese MT (2000) Vitrectomy for diffuse diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaloid. *American journal of ophthalmology* 130: 178-186

54. Bursell SE, Clermont AC, Aiello LP, Aiello LM, Schlossman DK, Feener EP, Laffel L, King GL (1999) High-dose vitamin E supplementation normalizes retinal blood flow and creatinine clearance in patients with type 1 diabetes. *Diabetes care* 22: 1245-1251
55. (1990) A randomized trial of sorbinil, an aldose reductase inhibitor, in diabetic retinopathy. Sorbinil Retinopathy Trial Research Group. *Archives of ophthalmology* 108: 1234-1244
56. Kern TS, Engerman RL (2001) Pharmacological inhibition of diabetic retinopathy: aminoguanidine and aspirin. *Diabetes* 50: 1636-1642
57. Group P-DS (2005) The effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with moderately severe to very severe nonproliferative diabetic retinopathy: initial results of the Protein Kinase C beta Inhibitor Diabetic Retinopathy Study (PKC-DRS) multicenter randomized clinical trial. *Diabetes* 54: 2188-2197
58. Bonini-Filho MA, Jorge R, Barbosa JC, Calucci D, Cardillo JA, Costa RA (2005) Intravitreal injection versus sub-Tenon's infusion of triamcinolone acetonide for refractory diabetic macular edema: a randomized clinical trial. *Investigative ophthalmology & visual science* 46: 3845-3849 DOI 10.1167/iovs.05-0297
59. Tranos PG, Wickremasinghe SS, Stangos NT, Topouzis F, Tsinopoulos I, Pavesio CE (2004) Macular edema. *Survey of ophthalmology* 49: 470-490 DOI 10.1016/j.survophthal.2004.06.002
60. Danis RP, Ciulla TA, Pratt LM, Anliker W (2000) Intravitreal triamcinolone acetonide in exudative age-related macular degeneration. *Retina* 20: 244-250
61. Qaum T, Xu Q, Joussen AM, Clemens MW, Qin W, Miyamoto K, Hassessian H, Wiegand SJ, Rudge J, Yancopoulos GD, Adamis AP (2001) VEGF-initiated blood-retinal barrier breakdown in early diabetes. *Investigative ophthalmology & visual science* 42: 2408-2413

62. Cunningham ET, Jr., Adamis AP, Altaweel M, Aiello LP, Bressler NM, D'Amico DJ, Goldbaum M, Guyer DR, Katz B, Patel M, Schwartz SD, Macugen Diabetic Retinopathy Study G (2005) A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 112: 1747-1757 DOI 10.1016/j.ophtha.2005.06.007
63. Chun DW, Heier JS, Topping TM, Duker JS, Bankert JM (2006) A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmology* 113: 1706-1712 DOI 10.1016/j.ophtha.2006.04.033
64. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, Chen S, Boyer D, Ruiz-Moreno J, Garretson B, Gupta A, Hariprasad SM, Bailey C, Reichel E, Soubrane G, Kapik B, Billman K, Kane FE, Green K, Group FS (2012) Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 119: 2125-2132 DOI 10.1016/j.ophtha.2012.04.030
65. Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA, Williams GA, Weinberg DV, Chou C, Whitcup SM, Dexamethasone DDSPIISG (2007) Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Archives of ophthalmology* 125: 309-317 DOI 10.1001/archophth.125.3.309
66. Penfold PL, Wen L, Madigan MC, King NJ, Provis JM (2002) Modulation of permeability and adhesion molecule expression by human choroidal endothelial cells. *Investigative ophthalmology & visual science* 43: 3125-3130
67. Nicholson BP, Schachat AP (2010) A review of clinical trials of anti-VEGF agents for diabetic retinopathy. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 248: 915-930 DOI 10.1007/s00417-010-1315-z

68. Simo R, Hernandez C (2008) Intravitreal anti-VEGF for diabetic retinopathy: hopes and fears for a new therapeutic strategy. *Diabetologia* 51: 1574-1580 DOI 10.1007/s00125-008-0989-9
69. Ishida S, Usui T, Yamashiro K, Kaji Y, Ahmed E, Carrasquillo KG, Amano S, Hida T, Oguchi Y, Adamis AP (2003) VEGF164 is proinflammatory in the diabetic retina. *Investigative ophthalmology & visual science* 44: 2155-2162
70. Bell C, Lynam E, Landfair DJ, Janjic N, Wiles ME (1999) Oligonucleotide NX1838 inhibits VEGF165-mediated cellular responses in vitro. *In vitro cellular & developmental biology Animal* 35: 533-542 DOI 10.1007/s11626-999-0064-y
71. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, Jr., Feinsod M, Guyer DR, Group VISiONCT (2004) Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *The New England journal of medicine* 351: 2805-2816 DOI 10.1056/NEJMoa042760
72. Sultan MB, Zhou D, Loftus J, Dombi T, Ice KS, Macugen Study G (2011) A phase 2/3, multicenter, randomized, double-masked, 2-year trial of pegaptanib sodium for the treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmology* 118: 1107-1118 DOI 10.1016/j.ophtha.2011.02.045
73. Do DV, Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH, Gordon CM, Tolentino M, Berliner AJ, Vitti R, Ruckert R, Sandbrink R, Stein D, Yang K, Beckmann K, Heier JS (2011) The DA VINCI Study: phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 118: 1819-1826 DOI 10.1016/j.ophtha.2011.02.018
74. Bandello F, Cunha-Vaz J, Chong NV, Lang GE, Massin P, Mitchell P, Porta M, Prunte C, Schlingemann R, Schmidt-Erfurth U (2012) New approaches for the treatment of diabetic macular oedema: recommendations by an expert panel. *Eye* 26: 485-493 DOI 10.1038/eye.2011.337

75. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, Channa R, Hatef E, Do DV, Boyer D, Heier JS, Abraham P, Thach AB, Lit ES, Foster BS, Kruger E, Dugel P, Chang T, Das A, Ciulla TA, Pollack JS, Lim JJ, Elliott D, Campochiaro PA, Group R-S (2010) Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 117: 2146-2151 DOI 10.1016/j.ophtha.2010.08.016
76. Elman MJ, Bressler NM, Qin H, Beck RW, Ferris FL, 3rd, Friedman SM, Glassman AR, Scott IU, Stockdale CR, Sun JK, Diabetic Retinopathy Clinical Research N (2011) Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 118: 609-614 DOI 10.1016/j.ophtha.2010.12.033
77. Ahmadi H, Ramezani A, Shoeibi N, Bijanzadeh B, Tabatabaei A, Azarmina M, Soheilian M, Keshavarzi G, Mohebbi MR (2008) Intravitreal bevacizumab with or without triamcinolone for refractory diabetic macular edema; a placebo-controlled, randomized clinical trial. *Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 246: 483-489 DOI 10.1007/s00417-007-0688-0
78. Nagasawa T, Naito T, Matsushita S, Sato H, Katome T, Shiota H (2009) Efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for short-term treatment of diabetic macular edema. *The journal of medical investigation : JMI* 56: 111-115
79. Diabetic Retinopathy Clinical Research N, Scott IU, Edwards AR, Beck RW, Bressler NM, Chan CK, Elman MJ, Friedman SM, Greven CM, Maturi RK, Pieramici DJ, Shami M, Singerman LJ, Stockdale CR (2007) A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 114: 1860-1867 DOI 10.1016/j.ophtha.2007.05.062
80. Yilmaz T, Cordero-Coma M, Gallagher MJ, Teasley LA (2011) Systematic review of intravitreal bevacizumab injection for treatment of primary diabetic macular oedema. *Acta ophthalmologica* 89: 709-717 DOI 10.1111/j.1755-3768.2010.01918.x

81. Kook D, Wolf A, Kreutzer T, Neubauer A, Strauss R, Ulbig M, Kampik A, Haritoglou C (2008) Long-term effect of intravitreal bevacizumab (avastin) in patients with chronic diffuse diabetic macular edema. *Retina* 28: 1053-1060 DOI 10.1097/IAE.0b013e318176de48
82. Bonini-Filho M, Costa RA, Calucci D, Jorge R, Melo LA, Jr., Scott IU (2009) Intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema associated with severe capillary loss: one-year results of a pilot study. *American journal of ophthalmology* 147: 1022-1030, 1030 e1021-1025 DOI 10.1016/j.ajo.2009.01.009
83. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, Fraser-Bell S, Rajendram R, Quhill F, Boos CJ, Xing W, Egan C, Peto T, Bunce C, Leslie RD, Hykin PG (2010) A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology* 117: 1078-1086 e1072 DOI 10.1016/j.ophtha.2010.03.045
84. Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, Michaelides M, Hamilton RD, Esposti SD, Peto T, Egan C, Bunce C, Leslie RD, Hykin PG (2012) 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. *Archives of ophthalmology* 130: 972-979 DOI 10.1001/archophthalmol.2012.393
85. Faghihi H, Roohipoor R, Mohammadi SF, Hojat-Jalali K, Mirshahi A, Lashay A, Piri N, Faghihi S (2008) Intravitreal bevacizumab versus combined bevacizumab-triamcinolone versus macular laser photocoagulation in diabetic macular edema. *European journal of ophthalmology* 18: 941-948
86. Arevalo JF, Sanchez JG, Wu L, Maia M, Alezzandrini AA, Brito M, Bonafonte S, Lujan S, Diaz-Llopis M, Restrepo N, Rodriguez FJ, Udaondo-Mirete P, Pan-American Collaborative Retina Study G (2009) Primary intravitreal bevacizumab for diffuse diabetic macular edema: the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 24 months. *Ophthalmology* 116: 1488-1497, 1497 e1481 DOI 10.1016/j.ophtha.2009.03.016

87. Gillies MC, Sutter FK, Simpson JM, Larsson J, Ali H, Zhu M (2006) Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Ophthalmology* 113: 1533-1538 DOI 10.1016/j.ophtha.2006.02.065
88. Jonas JB (2007) Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic retinopathy. *Developments in ophthalmology* 39: 96-110 DOI 10.1159/000098502
89. Pearson PA, Comstock TL, Ip M, Callanan D, Morse LS, Ashton P, Levy B, Mann ES, Elliott D (2011) Fluocinolone acetonide intravitreal implant for diabetic macular edema: a 3-year multicenter, randomized, controlled clinical trial. *Ophthalmology* 118: 1580-1587 DOI 10.1016/j.ophtha.2011.02.048
90. Wu L, Martinez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, Arevalo JF, Berrocal MH, Farah ME, Maia M, Roca JA, Rodriguez FJ, Pan American Collaborative Retina G (2008) Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 246: 81-87 DOI 10.1007/s00417-007-0660-z
91. Arevalo JF, Maia M, Flynn HW, Jr., Saravia M, Avery RL, Wu L, Eid Farah M, Pieramici DJ, Berrocal MH, Sanchez JG (2008) Tractional retinal detachment following intravitreal bevacizumab (Avastin) in patients with severe proliferative diabetic retinopathy. *The British journal of ophthalmology* 92: 213-216 DOI 10.1136/bjo.2007.127142