

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİYABETİK MAKÜLER ÖDEM OLGULARINDA
İNTRAVİTREAL RANİBİZUMAB TEDAVİ ETKİNLİĞİNİN
HEİDELBERG HRA-OCT CİHAZI PROGRESYON ANALİZİ
İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Kudret (TUŞAN) ÖZKAN

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Ayhan SAĞLIK

ŞANLIURFA

2017

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİYABETİK MAKÜLER ÖDEM OLGULARINDA
İNTRAVİTREAL RANİBİZUMAB TEDAVİ ETKİNLİĞİNİN
HEİDELBERG HRA-OCT CİHAZI PROGRESYON ANALİZİ
İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Kudret (TUŞAN) ÖZKAN

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Ayhan SAĞLIK

ŞANLIURFA
2017

TEŞEKKÜR

Harran Üniversitesi Tıp Fakóltesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında asistanlığım süresince bilgi ve deneyimleri ile yetişmeme katkıda bulunan çok değerli hocalarıma, 4 yıl boyunca birlikte mutluluk ve uyum içinde çalıştığım değerli asistan arkadaşlarıma ve kliniğimizin hemşire ve personel tüm çalışanlarına sonsuz teőekkürler. Bu tezi hazırlamamda katkılarından dolayı sayın danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Ayhan SAĞLIK'a teşekkür ederim.

Ayrıca hiçbir zaman benden yardımlarını esirgemeyen sayın Yrd. Doç. Dr. Tuğba GÖNCÜ ve Yrd. Doç. Dr. Fatih Mehmet ADIBELLİ hocalarıma çok teşekkür eder ve şükranlarımı sunarım.

Her zaman yanımda olduklarını hissettiğim ve desteklerini benden esirgemeyen kıymetli eşim, oğlum ve aileme sonsuz sevgiler.

Dr. Kudret (TUŞAN) ÖZKAN

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	V
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
GRAFİKLER DİZİNİ	VII
KISALTMALAR	VIII
ÖZET	X
ABSTRACT	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Retina	3
2.1.1. Retina Topografik Anatomisi	4
2.1.1.1. Maküla	5
2.1.1.2. Periferik Retina	7
2.1.2. Retinal Vaskülarizasyon	9
2.1.2.1. Retinal Arterler	9
2.1.2.2. Retinal Venler	10
2.1.2.3. Retinal Kapillerler	10
2.2. Diabetes Mellitus	10
2.2.1. Diabetes Mellitusun Sınıflandırılması	11
2.2.2. Diabetes Mellitus Tedavisi	11
2.3. Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi	11
2.4. Diyabetik Retinopati Risk Faktörleri	12
2.4.1. Diyabet Süresi ve Tipi	12
2.4.2. Diyabetin Kötü Kontrolü	12
2.4.3. Hipertansiyon	13
2.4.4. Hiperlipidemi	13
2.4.5. Gebelik	13
2.4.6. Nefropati Varlığı	13
2.4.7. Anemi	14
2.4.8. Ek Oküler Patoloji Varlığı	14

2.5. Diyabetik Retinopati Patogenezi	14
2.5.1. Diyabetik Mikroanjiopatide Biyokimyasal Mekanizmalar	14
2.5.1.1. Non-enzimatik Glikozilasyon	14
2.5.1.2. Oksidatif Stres	15
2.5.1.3. Sorbitol Yolu	15
2.5.1.4. Miyoinozitol Metabolizmasının Değişmesi	15
2.5.1.5. Protein Kinaz C sistemi	16
2.5.1.6. Hemodinamik Bozulma	16
2.5.2. Histopatoloji	16
2.5.2.1. Perisit Kaybı	17
2.5.2.2. Kapiller Bazal Membranda Kalınlaşma	17
2.5.2.3. Mikroanevrizma	17
2.5.2.4. Aselüler Kapiller	17
2.5.2.5. Kan-Retina Bariyerinde Bozulma	18
2.5.2.6. Mikroglial Aktivasyon	18
2.5.2.7. Retinal Nörodejenerasyon	18
2.6. Diyabetik Retinopatinin Sınıflandırılması	18
2.7. Diyabetik Makülopati	20
2.7.1. Diabetik Maküler Ödem Patogenezi	20
2.7.1.1. Kan-Retina Bariyeri	20
2.7.1.2. Vazoaktif Faktörler	21
2.7.1.3. Vitreoretinal Arayüz	22
2.7.2. Diyabetik Maküler Ödem Sınıflaması	22
2.7.3. Diyabetik Maküler Ödeminin Klinik Sınıflandırması	24
2.7.4. Diyabetik Maküler Ödem Tanı Yöntemleri	24
2.7.4.1. Oftalmoskopi	24
2.7.4.2. Fundus Floresein Anjiyografi (FFA)	25
2.7.4.3. Optik Koherens Tomografi	25
2.7.4.4. Fundus Fotoğraflama	30
2.7.4.5. Retina Kalınlık Analizörü	30
2.8. Diyabetik Maküla Ödeminde Tedavi	30
2.8.1. Sistemik Faktörlerin Tedavi	31
2.8.2. Lazer Fotokoagülasyon Tedavisi	32
2.8.2.1. Fokal Lazer Fotokoagülasyon Tedavisi	33

2.8.2.2. Grid Lazer Fotokoagülasyon Tedavisi	33
2.8.3. Medikal Tedavi	34
2.8.3.1. İntravitreal Steroidler	34
2.8.3.2. VEGF İnhibitörleri	35
2.8.4. Cerrahi Tedavi	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1. İstatistiksel Analiz	41
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇLAR	49
KAYNAKLAR	50



Tablo-1: ETDRS' ye göre DR sınıflandırılması	19
Tablo-2: Hastaların demografik özellikleri	42
Tablo-3: Maküler ödem tiplerine göre gözlerin dağılımı	42
Tablo-4: Tedavi öncesi ve tedavi sonrasında en iyi düzeltilmiş görme keskinliği değerleri	43
Tablo-5: Tedavi öncesi ve tedavi takibinde santral foveal kalınlık değerleri	44



ŞEKİLLER DİZİNİ

SAYFA NO

Şekil-1: Retina, RPE ve koryokapillarisin histolojik olarak yerleşimi	4
Şekil-2: Makula anatomisi	5
Şekil-3: Foveanın histolojik yapısı	7
Şekil-4: OKT tarihçesi	26
Şekil-5: TD-OKT ve SD-OKT rezolusyon farkı	27
Şekil-6: Sağlıklı makula ve retinal tabakaların, SD-OKT görüntüsü	27



GRAFİKLER DİZİNİ

SAYFA NO

- Grafik-1:** DMÖ olan hastanın Spectralis HRA-OCT progresyon (follow-up) analizi ile SFK değişimleri 29
- Grafik-2:** Enjeksiyon öncesi ve sonrası en iyi düzeltilmiş görme keskinliği değişimleri (logMAR) 43
- Grafik-3:** Enjeksiyon öncesi, 1.ay, 3.ay ve 6. ay santral foveal kalınlık değerleri 44



KISALTMALAR

ACE	: Anjiotensin dönüştürücü enzim
BM	: Bazal membran
DCCT	: Diyabet kontrol ve komplikasyon çalışması
DM	: Diyabetes mellitus
DMÖ	: Diyabetik maküla ödemi
DR	: Diyabetik retinopati
EİDGK	: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği
ETDRS	: Diyabetik retinopati erken tedavi çalışması
FAZ	: Foveal avasküler zon
FFA	: Fundus floresein anjiografi
FK	: Fotokoagülasyon
GK	: Görme keskinliği
HT	: Hipertansiyon
HbA_{1c}	: Glikolize hemoglobin
İLM	: İç limitan membran
İRMA	: İntraretinal mikrovasküler anomali
İVTA	: İntravitreal triamsinolon
KAMÖ	: Klinik olarak anlamlı maküla ödemi
KMÖ	: Kistoid maküla ödemi
MÖ	: Maküler ödem
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LFK	: Lazer fotokoagülasyon
MA	: Mikroanevrizma
MH	: Mikrohemoraji
NPDR	: Nonproliferatif diyabetik retinopati
NVE	: Neovaskülarizasyon
OAD	: Oral antidiyabetik
OKT	: Optik koherens tomografi
OD	: Optik disk
NVD	: Optik disk neovaskülarizasyonu

PDR	: Proliferatif diyabetik retinopati
PKC	: Protein kinaz C
PRP	: Panretinal fotokoagülasyon
RPE	: Retina pigment epiteli
RTA	: Retina kalınlık analizatörü
SFK	: Santral fovea kalınlığı
TA	: Triamsinolon
TxA₂	: Tromboksan A2
VB	: Venöz boncuklanma
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VİH	: Vitreus içi hemoraji



ÖZET

Diyabetik Maküler Ödem Olgularında İntravitreal Ranibizumab Tedavi Etkinliğinin Heidelberg HRA-OCT Cihazı Progresyon Analizi İle Değerlendirilmesi

Dr. Kudret (TUŞAN) ÖZKAN

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Amaç: Bu çalışmada diyabetik maküler ödem (DMÖ) olgularında intravitreal ranibizumab tedavi etkinliğinin Heidelberg HRA Optik Koherens Tomografi (OKT) cihazı progresyon analizi ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim dalında Kasım 2015 – Kasım 2016 tarihleri arasında DMÖ tanısıyla takipleri bulunan ve tedavi için intravitreal 0,5 mg/0,05 ml ranibizumab (Lucentis; Genentech Inc, South San Francisco, CA, US) enjeksiyonu uygulanmış hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Fundus floresein anjiyografide (FFA) makülada sızıntısı ve OKT’de santral fovea kalınlığının (SFK) 250µm üzerinde maküler ödem saptanan ve intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların enjeksiyondan sonraki 1. ay, 3.ay ve 6. ay kontrollerinde görme keskinliği (GK) ve OKT progresyon analizi ile maküla ödemleri değerlendirildi. İlk 3 aylık tedavi sonrasında SFK ölçümü 250µm üzerinde olan hastalara tekrar enjeksiyon uygulanmıştı.

Bulgular: Çalışmaya 52 hastanın 71 gözü dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 56,9 ± 8,9 yıl (27-74 yıl) idi. Hastaların ranibizumab enjeksiyon öncesi GK ortalaması 0,64±0,43 LogMar (logarithm of the minimum angle of resolution) iken, enjeksiyon sonrası 1.ay 0,58±0,39 LogMar, 3.ay 0,55±0,38 LogMar ve 6.ay 0,54±0,36 LogMar olarak bulundu. Enjeksiyon sonrası 1. ayda GK’ndeki artış istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,22) fakat enjeksiyon sonrası 3. ay ve 6. aydaki GK’lerindeki artış ise istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla p=0,043 ve p=0,027). santral foveal kalınlıklar değerlendirildiğinde enjeksiyon öncesi SFK ortalaması 544,7 ± 181,1µm iken enjeksiyon sonrası 1. ay SFK 422,3 ± 183,3µm, 3.ay SFK 337,8 ± 145,3µm ve 6. ay SFK 295,0 ± 91,2µm olarak izlendi. Enjeksiyon sonrası tüm kontrollerdeki SFK değeri enjeksiyon

öncesi değere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha az olduğu izlendi (tüm kontroller için $p<0,001$). Hiçbir hastada enjeksiyon ile ilişkili önemli komplikasyonla karşılaşılmadı.

Sonuçlar: Diyabetik maküler ödem tedavisinde intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun GK'de artış ve Heidelberg HRA OKT progresyon analizine göre SFK'da azalma sağladığı görüldü.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik maküler ödem, ranibizumab, Optik Koherens Tomografi, progresyon analizi



ABSTRACT

Evaluation of Intravitreal Ranibizumab Treatment Efficiency in Patients with Diabetic Macular Edema by Progression Analysis of Heidelberg HRA-OCT Device

Kudret (TUŞAN) ÖZKAN, MD

Specialty Thesis, Department of Ophthalmology

Aim: The purpose of the study was to evaluate the efficacy of intravitreal ranibizumab treatment with progression analysis program of Heidelberg HRA-OCT device in diabetic macular edema (DME) patients.

Materials and Methods: Patients who received intravitreal injections of ranibizumab (Lucentis; Genentech Inc, South San Francisco, CA, US) 0.5 mg / 0.05 ml for treatment with DME between November 2015 and November 2016 were reviewed retrospectively. Intravitreal injection of ranibizumab was performed in patients with macular edema which was demonstrated in Fundus fluorescein angiography (FFA) and central foveal thickness (CFT) was measured to be more than above 250µm in OCT. Patients were examined before and 1 month, 3 months and 6 months after ranibizumab injection. Visual acuity (VA) and CFT were measured by OCT progression analysis. After first 3 month re-injection was considered for patient with a CFT measurement above 250µm.

Results: This study included 71 eyes of 52 patients. The mean age of the patients was 56.9 ± 8.9 years (27-74 years). The mean pre-injection VA of the patients was $0,64 \pm 0,43$ Log Mar (logarithm of the minimum angle of resolution), while the post-injection at 1st month was $0,58 \pm 0,39$ Log Mar, at 3rd month $0,55 \pm 0,38$ Log Mar and at 6th month was 0.54 ± 0.36 Log Mar. The improvement of VA at 1st month post-injection was not statistically significant ($p = 0,22$). However, VA improvements at 3rd month and 6th month were statistically significant ($p=0,043$ ve $p=0,027$ respectively). The mean pre-injection CFT was 544.7 ± 181.1 µm, the mean post-injection CFT at 1st month was 422.3 ± 183.3 µm, at 3rd month was 337.8 ± 145.3 µm and at 6th month was $295.0 \pm 91,2$ µm. All of the post-injection CFT values were decreased significantly as compared to pre-injection CFT value ($p<0,001$ for all post-injection controls). No significant injection related complication was encountered in patients.

Conclusion: In the treatment of DME, intravitreal ranibizumab injection significantly increased VA and decreased CFT in Heidelberg HRA-OCT progression analysis.

Key words: Diabetic macular edema, ranibizumab, Optical Coherence Tomography, progression analysis.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM), insülinin mutlak veya göreceli yetersizliği veya periferik organlardaki etkisizliği sonucu ortaya çıkan multisistemik hastalıktır (1). Dünyada en sık rastlanan endokrin hastalık olarak bilinmektedir. Son 20 yılda endüstriyel toplumlarda DM insidansı hızla artış göstermektedir. DM hastalığının değişik toplumlarda görülme sıklığının %1-2 olduğu belirtilmektedir (2). Özellikle çalışma yaşı grubundaki popülasyonda görme kaybına sebep olması toplumları ekonomik ve sosyal yönden olumsuz şekilde etkilemektedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu 2013 yılı verilerine göre dünyada 382 milyon diyabet hastası bulunmaktadır ve bu sayının 2035 yılında 592 milyon seviyesine ulaşması beklenmektedir (3).

Diabetes Mellitus (DM) kronik hiperglisemi nedeniyle karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluk, kapiller membran değişiklikleri ve hızlanmış ateroskleroza sebep olur (1). Diyabetik hastalarda, kornea hassasiyetinde ve gözyaşı yapımında azalma, epitelyal keratopati, gecikmiş yara iyileşmesi, kornea epitelinde değişiklikler, katarakt, glokom, retinal kapiller iskemik değişiklikler, makula ödemi ve iskemisi, optik nöropati, vitreus hemorajisi, traksiyonel retina dekolmanına kadar uzanabilen birçok patoloji izlenmektedir (4).

Diyabetik retinopati (DR), DM'un bir komplikasyonu olarak görülen retinal vaskülopatidir. Retinadaki değişiklikleri büyük oranda maküler ödem ve neovaskülarizasyon oluşturmaktadır (5). Diyabetik retinopati ciddiyetinde en iyi belirteç hastalığın süresidir (6). Beş yıldan az süreli tip I DM (İnsülin Bağımlı DM)'de retinopati sıklığı nadirdir, buna karşın 5-10 yıldır tip I DM olanların % 27'sinde, 10 yıldan uzun süredir tip I diyabeti olanların % 71-90'ında diyabetik retinopati mevcutken, 20-30 yıl sonra insidans % 95'e yükselir ve bu hastalarda % 30-50'sinde proliferatif diyabetik retinopati (PDR) gelişir (7).

Diyabetik hastalarda görme kaybına yol açan başlıca sebep maküla ödemidir (8). Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) çalışması tip 1 DM'lu bireylerde 14 yıl içinde diyabetik maküler ödem (DMÖ) gelişme insidansını %26 olarak bulmuştur (9). Benzer şekilde Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) çalışması tip 1 DM'lu bireylerde 9 yıl içinde DMÖ gelişme insidansını %27 olarak bulmuştur (10). Tip 2 DM'li bireylerde ise DMÖ gelişimi insidansı daha yüksek olarak bulunmuştur (11). Retinopatinin ciddiyetiyle doğru orantılı olarak DMÖ sıklığı da artış göstermektedir.

Hafif derecede non-proliferatif diyabetik retinopati'de (NPDR) bu oran %3 iken, orta/ciddi derecede NPDR'de %38, PDR'de ise %71 oranında DMÖ bildirilmiştir (12).

Diyabetik maküler ödeminin tedavisinde ilk olarak risk faktörlerinin eliminasyonu ve glisemik kontrolün sağlanması önerilmesine rağmen çoğu olguda yeterli olmamaktadır (13). Bunun yanında Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) çalışması fokal/grid lazer fotokoagülasyonun orta derecede görme keskinliği kaybını 3 yıl içinde yaklaşık olarak %50 oranında azalttığının gösterilmesi bu yöntemin standart bir tedavi yöntemi olmasına katkı sağlamıştır (14). Lee ve Olk (15), grid lazer tedavisi ile DMÖ vakalarının % 68 ile % 94'ünde iyileşme sağlandığını, GK'nin % 61 vakada stabilize olduğunu bildirmişlerdir. Aynı serideki gözlerin % 24,6'sında GK'nin 3 veya daha fazla sıra gerilediği bildirilmiştir. ETDRS çalışmasında klinik olarak belirgin maküla ödemi vakalarında faydalı olduğu bildirilen lazer tedavisinin diffüz maküla ödemi bulunan gözlerde sınırlı fayda sağladığı başka çalışmalarla kanıtlanmıştır (16,17). Aynı zamanda, lazer tedavisi uygulanan gözlerin % 24'ünde 36 aylık takip sonrasında maküla merkezini içine alacak şekilde retina kalınlaşması gözlenmiştir. Tüm bunlar DMÖ gelişen gözlerin bir bölümünün LFK tedavisine dirençli olduğunu göstermektedir.

Lazer tedavisinin dirençli vakalarda yetersiz olduğunun görülmesiyle alternatif tedavi yöntemleri araştırılmıştır. Yöntemler arasında cerrahi tedavi olarak pars plana vitrektomi, medikal tedavi olarak ise protein kinaz C inhibitörleri, vasküler endotelial growth faktör (VEGF) inhibitörleri, intravitreal kortikosteroid enjeksiyonu ve yavaş salımlı intravitreal kortikosteroid implantları sayılabilir (18,19,20).

Kronolojik olarak maküler lazer fotokoagülasyondan, intravitreal steroid enjeksiyonuna ve daha sonra anti-VEGF ajanlara doğru gelişen DMÖ tedavi yöntemleri arasında, hastalığı hasta temelli değerlendirebilmek ve tedavi yöntemini kişiselleştirebilmek için bu yöntemlerin birbirlerine göre anatomik ve fonksiyonel düzelmede avantaj ve dezavantajlarına hakim olmak önem taşır.

Bu çalışmamızda DMÖ 'lü hastalarda intravitreal ranibizumab tedavi etkinliğinin Heidelberg HRA OCT cihazı progresyon analizi ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Retina

Retina, sklera ve koroidden sonra göz küresinin en içteki üçüncü tabakasıdır. Dış retina pigment epiteli (RPE) ve iç nöral retina olmak üzere iki tabakadan oluşur. Bunların arasında potansiyel bir boşluk bulunur. Duyusal tabaka ile RPE arasındaki bu fizyolojik boşluğa, "subretinal alan" denir. Arkada sinir lifi tabakası hariç bütün retina tabakaları optik sinir başında sonlanır. Periferde sensoriyel retina ora serrataya uzanır ve pars plana pigmentsiz siliyer epitel ile devam eder. Retina komşu pigment epiteli ve altındaki skleranın şeklini alsa bile pigment epiteline sadece iki bölgede, optik disk ve ora serratada sıkı bağlantısı bulunur. Diğer bölgelerde bağlantısı zayıftır. Pigment epiteliyle sensoriyel retina arasında anatomik bağ yoktur. Birbirlerine sadece yaslanmışlardır. Retina dekolmanı, santral seröz koryoretinopati gibi hastalıklarda sensoriyel retina pigment epitelinden ayrılır.

Retina, vorteks venlerinin skleraya girdiği yerde meydana gelen daire ile santral (posterior) ve periferal (anterior) olmak üzere ikiye ayrılır. Anatomik ekvator bu dairenin iki disk çapı önündedir. Bireyin refraktif durumuna bağlı olarak değişmekle birlikte, emetropik erişkin göz retinasında ekvator, ora serratadan temporalde 6,0 mm, nazalde 5,8 mm, üstte 5,1 mm ve altta 4,8 mm geride bulunur. Retina periferde ince olup arka pole doğru kalınlaşır. Periferde yaklaşık 0,1 mm, midperiferde 0,14 mm ve makülaperiferinde 0,23 mm kalınlıktadır. Fovea merkezinde ince olup yaklaşık 0,1 mm'dir. Optik sinirle birleştiği yer ise en kalın bölgeyi oluşturur.

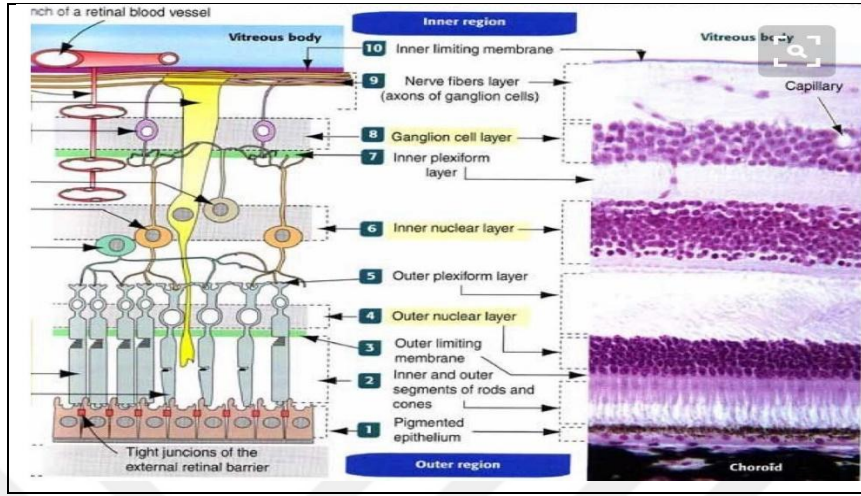
Retina histolojik olarak 10 tabakadan oluşur (21). İçten dışa doğru bu tabakalar şu şekildedir:

- 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



Şekil-1: Retina, RPE ve koryokapillarisin histolojik olarak yerleşimi

Duyusal retinada 3 adet nükleer ve 3 adet fibriler tabaka bulunmaktadır.

Nükleer tabakalar; fotoreseptörlerin nükleuslarını içeren dış nükleer tabaka, bipolar, horizontal, amakrin ve müller hücrelerinin nükleuslarını içeren iç nükleer tabaka, ganglion hücrelerinin nükleuslarını içeren ganglion hücreleri tabakasıdır.

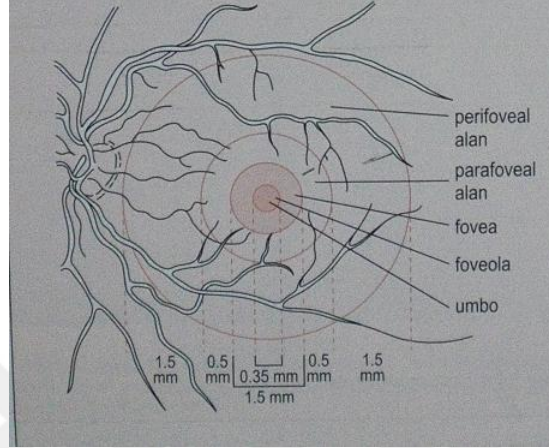
Fibriler tabakalar; kon ve rodların, bipolar ve horizontal hücrelerle sinaps yaptığı dış pleksiform tabaka, bipolar, amakrin ve ganglion hücrelerinin sinaps yaptığı iç pleksiform tabaka, ganglion hücrelerinin aksonlarının oluşturduğu sinir lifleri tabakasıdır. İnternal limitan membran (ILM), müller hücrelerinin ayakları çıkıntılarınınca (foot plate) oluşturulan, müller hücresi bazal membranıdır. Kalınlığı değişkendir.

2.1.1. Retina Topografik Anatomisi

Retina oftalmoskopik ve mikroskopik olarak incelenebilir. Oftalmoskopik olarak retina, santral retina (maküla) ve periferik retinadan (ekvator ve ora serrata) oluşur.

2.1.1.1. Maküla

Umbo, foveola, fovea, parafovea ve perifovea birlikte makülayı oluştururlar (Şekil 2). Maküla periferik retinadan ganglion hücre tabakasıyla ayrılır. Maküla da ganglion hücre tabakası birkaç hücre kalınlığındayken, periferik retinada bir hücre kalınlığındadır (22).



Şekil-2: Makula Anatomisi

Umbo: Fovea retina merkezindeki çukurluk olarak kendini gösterir; kenar, yamaç ve taban kısımlarından oluşmuştur. Tabanı foveola'ya karşılık gelir ve bunun da merkezine umbo denilmektedir. Umbo, makülanın tam ortasında olup en yüksek görme keskinliği sağlayan retina alanıdır. Umbo, fovea merkezinde oftalmoskopik olarak görülebilen foveolar reflerdir. Burası retinanın en ince olduğu yerdir (0.13 mm). Bu terimler anatomik terimlerden ziyade klinik terimlerdir. Foveola ve umbo'da koni tipi fotoreseptörler bulunur. En yüksek koni konsantrasyonu, umbo'da, 150-200 μm çapında bir alanda bulunur ve burası santral koniler buketi olarak adlandırılır (22).

Foveola: 350 μm çaplı ve 150 μm kalınlığında bir fovea çukurluğudur. Santral koniler buketi foveola tarafından çevrelenmiştir. Bu bölge avasküler olup koniler burada yoğun biçimde paketlenmiş ve eksternal limitan membranla bağlanmıştır. Foveola umbo ile birlikte dış retinanın en görülebilir kısmını teşkil eder. Foveal avasküler zon (FAZ) retinal damarların bulunmadığı yaklaşık 0.5-0.6 mm çaplı alandır.

Patolojik durumlarda, normal foveolar refle kaybı, glial bozulmanın (akut sinir hücreleri hasarı, dumanlı ödem) göstergesi olabilir. Bu bozulma primer olarak veya ince olan internal limitan membrana sıkıca bağlı vitreus aracılığıyla sekonder olarak ortaya çıkabilmektedir. Böylece foveal refle kaybı, glial hücrelerin ve sekonder olarak konilerin traksiyonu ve ödeme işaret edebilir. İç glial tabaka kist benzeri skizis oluşturacak şekilde nükleer tabakadan ayrılabilir (22).

Fovea: Santral retinanın vitreusa bakan yüzünde hafif bir çöküklük şeklindedir. Fovea, optik sinir başı merkezinin 4,0 mm temporalinde ve 0,8 mm aşağısında yer alır ve yaklaşık 1,5 mm çaplı alandır. Foveanın derinliği değişmekle birlikte, ortalama 0,25 mm'dir. Foveada ikinci ve üçüncü nöronların kenara doğru itilmesine bağlı olarak 22 derecelik bir çukurluk oluşur. Foveada sinir lifleri, ganglion hücreleri ve iç pleksiform tabakaları yoktur. Foveal çukurluğun merkezindeki fotoreseptör katmanında sadece koniler bulunmaktadır ve bu hücreler yüksek GK için özelleşmişlerdir. Fotoreseptör aksonları merkezi 100 µm lik alan dışına çıkmadıkça bipolar hücrelerle sinaps yapmaz. Bu anatomik özelliklerden dolayı ışık saçılımı en aza indirgenmiştir. Rodlar uzun ve ince dış segmentleri ile foveal duvarın eğiminde bulunurlar. Fovea santralindeki rodların olmadığı saha 350-600 µm çapındadır.

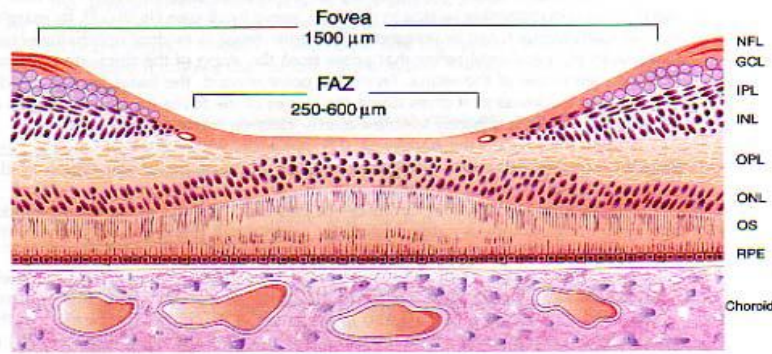
Parafovea: Fovea kenarını çevreleyen, 500 µm kalınlığında bir kemerdir. Burada iç nükleer tabaka, ganglion hücreleri tabakası ve sinir lifleri tabakası oldukça kalındır. 4-6 tabaka ganglion hücresi ile 7-11 tabaka bipolar hücresi bulunur. Hücreler bu bölgenin periferinde sayı bakımından azalma gösterir.

Perifovea: Perifovea, parafovea 'yı kemer olarak saran, 1500 µm genişliğinde bir alandır. Burada ganglion hücreleri periferik retinadaki benzeri olarak tek hücre kalınlığına kadar inmektedir.

Foveal Avasküler Zon (FAZ): Retinal damarların bulunmadığı 0,5-0,6 mm çaplı alandır. Foveanın içine, foveolanın dışına yerleşmiştir. Kan retina bariyeri iki ana yapıdan oluşur;

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

2-İç Kan-Retina Bariyeri: Retinal kapiller endotelleri arasındaki sıkı bağlantılardan oluşur. Foveanın en merkezdeki kısmı kapillerlerden yoksundur. Normal kişiler arasında FAZ' ın büyüklüğünün değişik olduğu düşünülmektedir. Fakat boyutları yaklaşık olarak 400-500 μm çapındadır. Floresein anjiyografide perifoveolar kapiller oklüzyona bağlı FAZ' daki genişlemeyi; FAZ çevresinin görünüşünün düzensizleşmesi, çentikli görünüm alması, içteki kapiller halkada devamsızlıklar olması, çevredeki kapiller yataktaki kapiller arası boşluklarda genişleme ve mikroanevrizmal formasyonların olması ile tanımlarız.



Şekil-3: Foveanın histolojik yapısı

2.1.1.2. Periferik Retina

Perifer retina, yakın, orta, uzak ve ekstrem perifer olarak ayrılmıştır. Yakın perifer 1.5 mm genişliğindeyken, orta perifer, yaklaşık 3 mm genişliğindedir. Uzak perifer ekvator ile ora serrata arasında kalan alandır. Ora serrata ve pars plana ise ekstrem perifer olarak adlandırılır (22).

Ekvator: Yakın periferde 1,5 mm genişliğinde perifovea ile ora serrata arasında yer alan yaklaşık 3 mm genişlikteki bölgedir. Vorteks venleri ekvatorunda, saat 1,5,7 ve 11 kadrantları hizasında konumlanmıştır. Gözün çevresi ekvatorunda ortalama 72 mm, ora serratada 60 mm'dir.

Ora serrata: Nöral retinanın sonlandığı, silyer cisim ile retinanın birleştiği yerdir. Ora serratada fotoreseptör yoktur. Burada retina pigment epiteli silyer cisim epiteline, Bruch's membranı pigment epiteli bazal membranına dönüşür. Genişliği temporalde 2 mm,

nazalde 1 mm'dir. Limbustan ora serrataya uzaklık temporalde 7 mm, nazalde 6 mm'dir. Ora serrata bölgesinde sensoriyel retina, pigment epiteli ile birleşir ve retina altı sıvının pars planaya geçişi engellenir. Retina ora serratada 20-30 adet parmaksı uzantılar vererek testere dişi görünümü verir.

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

Vitreus: Hacmi 4 cc'dir; glob hacminin 2/3'ünü oluşturmaktadır. Arka kamara arkasındaki tüm globu dolduran, berrak, şeffaf, jel benzeri bir maddedir. % 99'u sudan oluşur ve özgül ağırlığı 1,0053-1,0089 arasındadır. Ağırlığı yaklaşık 4 gr'dır. Refraktif indeksi 1,334'tür ve hümor aköze benzer. Vitreus hyaluronik asit içeren sıvı fazda ve kollajen benzeri madde içeren katı fazda olabilir. Genç insanlarda vitreusun % 80'i jel, % 20'si sıvı yapıdadır. Yaşlandıkça sıvı vitreusun hacmi % 50'ye ulaşır. Vitreusun iki bölgede çok sıkı bağlantısı mevcuttur. Önde silier cismin pigmentsiz epiteline sıkıca bağlanmıştır. Arkada optik disk çevresine yapışıktır. Bazı bireylerde makula çevresinde de sıkı bağlantılar bulunabilmektedir. Vitreus ve damarlar arasında da bir miktar bağlantı bulunabilir. Silier proseslere, zonüllere ve 8-9 mm çaplı anüler bir alanda da (Weigert'in hyaloidokapsüler ligamanı) lensin arka yüzüne gevşek olarak yapışıktır. Diğer alanlarda vitreus lens arka kapsülünden Berger alanı adı verilen bir boşlukla ayrılmıştır. Ön hyaloidal yüzey ora serrata anteriorunda vitreal bir kondansasyon gösterir. Ora serrata posteriorunda, vitreus İLM ile optik disk çevresindeki yapışıklığa kadar sıkı temastadır. Buna arka hyaloidal yüzey adı verilir. Vitreus sıkı yapıştığı periferik retina ve ora serratada vitreus bazını oluşturur. Vitreus bazı 2,6 mm genişliğindedir. Ön sınırı ora serratanın 1-2 mm önünde, arka sınır ise 1-4 mm arkasında bulunur. Vitreus korteksi yaklaşık 100 µm kalınlıktadır ve ön ve arka hyaloidi içerir. Tüm vitreusu çevreler ve kollajen fibrilleri, hücreler, proteinler ve mukopolisakkaridlerin kondansasyonundan oluşur. Fibrillerin yönleri rastgele dizilmiştir ve kalınlıkları 10 nm kadardır. Retina ve vitreus korteksinin birleşim yerinde, korteksi İLM'den ayıran 40 nm'lik elektrolusen bir boşluk

bulunur. İnce fibriller bu alana doğru uzanır. Santral vitreusun yoğunluğu kortikal vitreusa göre daha azdır ve merkezde 1-2 µm ve periferde doğru 2,1- 3,3 µm kalınlıkta olmak üzere fibriller daha gevşek bir organizasyonda bulunurlar.

2.1.2. Retinal Vaskülarizasyon

Gözün arteriyel beslenmesi internal karotid arterin ilk dalı olan oftalmik arter tarafından sağlanır. Oftalmik arterden ayrılan retina santral arteri, retinanın iç 2/3'ündeki tabakaları besler. Retinanın dış 1/3'ü ise (retina pigment epiteli, fotoreseptörler) koroidden diffüzyonla beslenir. Oftalmik arterin santral retina arterinden sonraki dalları olan kısa ve uzun arka siliyer arterler optik sinir etrafından global girerler. Posterior koriokapillaris kısa arka siliyer arterlerden, anterior koriokapillaris ise uzun arka siliyer arterlerden ve ön siliyer arterlerden beslenir. Retinanın venöz drenajı santral retina veniyle sağlanır. Optik sinirden çıkan venöz drenaj direkt olarak kavernoöz sinüse ulaşır. Koroidin venöz drenajı ise vorteks venleri ile üst ve alt oftalmik venler aracılığıyla kavernoöz sinüste sonlanır.

2.1.2.1. Retinal Arterler

Retinanın nörosensöriyel katı santral retinal arterden ve varsa siliyoretinal arterden beslenir.

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

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

2.1.2.2. Retinal Venler

Ora serratada venler, arterlere göre daha perifere kadar giderler. Ekvatordan itibaren arterlerle birlikte seyrederek ve papillada toplanarak santral retinal veni oluştururlar. Arter ve venler sık sık çaprazlaşırlar. Çaprazlaşma bölgelerinde aynı kılıf içinde olduklarından arteriyosklerozda arter veni ezer (Gunn belirtisi). Santral retinal ven, oftalmik vene, sonra da kavernöz sinüse dökülür. Venlerin çapı arterlere göre daha geniştir. Normalde arter-ven çapları oranı 2/3'tür.

2.1.2.3. Retinal Kapillerler

Kapillerler Retina arteriyoller ile venülleri arasında bulunur. Koriyokapillerlerin duvarlarında geniş pencereler bulunmaktadır ve geçirgendirler ancak, retina kapillerleri sızdırmazdır. Retina pigment epiteli dış, retina kapillerleri iç kan-retina bariyerini oluştururlar. Kapillerlerin bazal zarının içinde, birbirlerine zonula okludenslerle sıkıca yapışık endotel hücreleri, duvarlarında da kasılmalarını sağlayan çizgisiz kas lifleri, perisitler vardır. Normalde perisit hücresi ve endotel hücresi oranı birbirine eşittir.

Derin retinal kapillerler: İç nükleer ve dış pleksiform tabakalarının birleşim yerinde bulunurlar. Derin kapillerler, yüzeysel kapillerlerden kaynaklanırlar ve onlara, dikine gelen kapillerlerle bağlıdırlar.

Yüzeysel retinal kapillerler: Retinanın sinir lifi tabakasında bulunmaktadır.

2.2. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus, insülin sekresyonunda defekt veya insüline karşı direnç sonucu ortaya çıkan multisistemik bir hastalıktır. Kronik hiperglisemi sonucunda göz, böbrekler, kardiyovasküler sistem ve sinirlerde hasar oluşmaktadır. Tip I DM de insülin sekresyonunda bütünüyle kayıp izlenirken, daha sık ve ileri yaşta karşılaşılan tip II DM de ise insülin etkisine direnç görülmektedir (23).

2.2.1. Diabetes Mellitusun Sınıflandırılması

Tip I; İnsüline Bağımlı DM: Endojen insülin salgısının az olması veya yokluğu ile karakterizedir. İnsülin dış kaynaklardan yerine konmalıdır (24). Beş yıl veya daha az süredir Tip I DM olan hastalarda nadiren herhangi bir DR bulgusu saptanır. Buna karşın, 5-10 yıllık diyabetli hastaların % 27' sinde, 10 yıldan uzun süre diyabeti olan hastaların % 71-90' nında DR vardır. 20-30 yıldır diyabeti olanlarda ise insidans % 95' e yükselir ve bu hastaların yaklaşık % 30-50' sinde proliferatif diabetik retinopati (PDR) vardır (25).

Tip II; İnsüline Bağlı Olmayan DM: Tip II DM, Tip I DM' ye göre 10 kat daha fazla görülür ve bu hastalık çoğunlukla 40 yaş üstünü etkilemektedir. Tip II DM' de insülinin etkisine karşı direnç vardır. Bu direnç insülinin plazma membran reseptörüne az bağlanması ve reseptör sonrası etki yetersizliğinden kaynaklanır. Hastalarda çoğunlukla insülin düzeyi normal sınırlar içindedir ancak uyarılmış insülin salgısı yetersizdir (26).

İkincil DM: Ekzokrin pankreas hastalıkları (örn. pankreatit), ilaçlar (örn. glukokortikoidler), insülin etkisinde genetik defektler (örn. tip A insülin direnci), endokrinopatiler (örn. Cushing sendromu), enfeksiyonlar (örn. Konjenital rubella) gibi çeşitli nedenlere ikincil gelişen DM sebepleridir (27).

2.2.2. Diabetes Mellitus Tedavisi

Bütün DM olgularında tedavinin başlangıcındaki amaç, hiperglisemi nedeniyle gelişen semptom ve komplikasyonların önlenmesidir. Açlık kan şekerinin 100-140 mg/dl düzeyinde, tokluk kan şekerinin ise 100-200 mg/dl düzeyinde tutulması hedeflenmelidir. DM tedavisinde diyet, oral hipoglisemik ilaçlar ve insülin kullanılır (28).

2.3. Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi

Dünya popülasyonunun yaklaşık % 1,5-2' sinde diyabet mevcuttur. Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation-IDF) verilerine göre 2013 yılı itibariyle tüm Dünya genelinde 382 milyon diyabet hastası olduğu ve bu sayının 2035 yılında 592 milyon seviyesine çıkacağı tahmin edilmektedir (3).

Diyabetik hastaların yaklaşık % 49' unda diyabetik retinopati görülmektedir. Bu oran Amerika Birleşik Devletlerinde % 47, gelişmiş Avrupa ülkelerinde % 39'dur. Diyabetin süresi arttıkça retinopati oranı da artmaktadır. Beş yıldan daha az tip I diyabetli hastalarda retinopati prevalansı %17 iken bu oran 15 yıl ve daha fazla diyabetli hastalarda % 97,5'lere varmaktadır. Tip II diyabetli hastalarda ise insülin kullanan grupta retinopati prevalansı 15 yıldan sonra %80'lerin üzerine çıkmaktadır. DR'li hastalarda görülen maküler ödem görme kayıplarının % 50'sinden sorumludur. 30 yaşından önce (erken başlangıçlı) diyabeti saptanan olgularda 10 yıl sonrasında DMÖ insidansı % 0,05, 30 yaşından sonra (geç başlangıçlı) saptananlarda 3 yıllık takip sonunda Tip I de % 3, Tip II de % 8 olarak izlenmiştir (6).

2000 yılı içinde ülkemizde yapılan "Diyabetik Retinopatinin Prevalansı" konulu çok merkezli, kesitsel, periyod prevalans çalışmasında, 14 ayrı merkezde gerçekleştirilmiş ve sonuçlar GATA merkezli olarak toplanmıştır. Çalışmaya alınan 2362 hastada, DR prevalansı %30,5, 30 yaş altı insüline bağımlı diyabeti olan 215 hastada %31,2, insüline bağımlı olmayan diyabeti olan 47 hastada %27,7, 30 yaş ve üstü insüline bağımlı diyabet olan 560 hastada %50,5, insüline bağımlı olmayan diyabet olan 1480 hastada %22,7 olarak bulunmuştur (29).

2.4. Diyabetik Retinopati Risk Faktörleri

2.4.1. Diyabet Süresi ve Tipi

Diyabetik Retinopati gelişimini belirleyen en önemli risk faktörü diyabet süresidir. DR, tip I diyabette ilk 10 yılda nadir görülürken, 30 yıldan sonra %32 oranında görülmektedir. Tip II diyabette ise ilk yıllarda %3 iken, 25 yıldan sonra %28 olarak bildirilmiştir. Ayrıca diyabetin tipi makülopati gelişiminde de önem taşımaktadır. Tip I diyabette %11,2 oranında DMÖ görülürken, tip 2 diyabette %8,4 olarak görüldüğü bildirilmiştir (30).

2.4.2. Diyabetin Kötü Kontrolü

Yüksek kan glikoz seviyesi DR gelişiminde önemli faktörlerden biridir. Uzun süreli kan glikoz seviyesi HbA_{1c} (Glikolize hemoglobin) ile belirlenir. Normal popülasyonda %4-6

arasında iken diyabetik hastalarda daha yüksektir (31). Klein ve ark.'nın yaptığı çalışmada HbA_{1c} seviyelerinde her %1'lik artışta maküler ödem görülmesinde 1,44 kat rölatif risk artışı olduğu bildirilmiştir (32).

2.4.3. Hipertansiyon

Sistemik hipertansiyon DR'de vasküler komplikasyon gelişiminde önemli rol oynar. Sistolik hipertansiyon tip I ve tip II diyabetlilerde maküla ödem riskini 3-5 kat artırırken, diyastolik hipertansiyon varlığında yalnızca tip I diyabetlilerde 3 kat risk artışı olduğu bildirilmiştir (30).

2.4.4. Hiperlipidemi

Total ve LDL kolesterol seviyelerindeki artışın sert eksüda oluşumuna neden olduğu ve ek olarak maküler ödemin görüldüğü bildirilmiştir. Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) ve ETDRS çalışmalarında yüksek kan lipid seviyeleri ile sert eksüda gelişimi arasında doğru orantılı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (33,34).

2.4.5. Gebelik

Gebelerde hipertansiyon ve proteinüri varlığı diyabetik retinopati progresyonunu ve maküler ödem görülme sıklığını ve şiddetini arttırmaktadır. Genelde üçüncü trimesterde maküler ödem gerilemekte ancak bazı vakalarda uzun dönemli düşük GK'e sebep olabilmektedir (35).

2.4.6. Nefropati Varlığı

Proliferatif evreye geçişte ciddi risk faktörüdür. Retinopatili hastaların %30'unda proteinüri, yüksek üre ve kreatinin seviyeleri bulunmaktadır. Üremi optik disk ödemine, yaygın retinal ve maküler ödeme neden olmaktadır. Renal hastalığın tedavisi ile birlikte ödemde azalma izlenmiştir (36).

2.4.7. Anemi

Ciddi anemi ve düşük hematokrit seviyesi de DR' de risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Aneminin tedavisi ile maküladaki sert eksudaların azaldığı gözlenmiştir (37).

2.4.8. Ek Oküler Patoloji Varlığı

Katarakt cerrahisinin DMÖ ve DR üzerinde olumsuz etkileri olduğu tespit edilmiştir (38). Panretinal fotokoagülasyon sonrası hastaların %43'ünde maküler ödemde geçici artış görülmüş, tedaviye rağmen bir kısmında maküler ödemin devam ettiği izlenmiştir (39). Nd: YAG lazer kapsülotomi maküla ödemi progresyonunu hızlandırmaktadır. Santral veya retinal ven dal tıkanıklıkları DR ve DMÖ'de prognozu kötüleştirmektedir (40).

2.5. Diyabetik Retinopati Patogenezi

Diyabetik retinopatide biyokimyasal değişiklikler:

- Artmış oksidatif stres
- Protein kinaz C aktivasyonu
- Non-enzimatik glikozilasyon
- Sorbitol yolu

2.5.1. Diyabetik Mikroanjiopatide Biyokimyasal Mekanizmalar

Diyabetik retinopati, retinal prekapiller arteriyolları, kapillerleri ve venülleri etkileyen mikroanjiyopatidir. DR'ye ilişkin patolojik değişimlerin ortaya çıkmasında rol oynayan başlıca patolojik biyokimyasal mekanizmalar non-enzimatik glikozilasyon, oksidatif stres, sorbitol yolu aktivitesindeki artış, miyoinozitol metabolizmasında değişiklik, protein Kinaz C sistemi, hemodinamik anormallikler başlıkları altında açıklanmaktadır.

2.5.1.1. Non-enzimatik Glikozilasyon

Uzun süreli hiperglisemide glikoz, proteinlere kimyasal bakımdan nonenzimatik olarak bağlanarak bozulmaya dayanıklı maddelerin ortaya çıkmasına sebep olur. Non-enzimatik glikozilasyon hipergliseminin seviyesi ve devam süresine bağlı gelişen yavaş bir

reaksiyondur. Ketamin ve amadori ürünleri adını verdiğimiz proteinler, bir dizi reaksiyona uğrayarak ileri glikozilasyon (AGE=Advanced Glycosylation Endproducts) ürünlerinin ortaya çıkmasına neden olur. Parçalanmaya dirençli AGE bazal membranda albümin ve IgG birikimine yol açar. Oluşan ara ürünler ise serbest radikal oluşumunu arttırmırlar.

2.5.1.2. Oksidatif Stres

Oksidatif stres sonucu oluşan serbest radikaller, proteinlerin çapraz bağlarını etkileyerek farklı aminoasit kalıntılarının ortaya çıkmasına neden olurlar. Sonuçta kanın şekilli elemanlarının aglütinasyon ve agregasyonlarında artış meydana gelir. Mikrotrombozlar görülür.

2.5.1.3. Sorbitol Yolu

Glikoz aldoz redüktaz enzimi ile sorbitole, sorbitol ise sorbitol dehidrogenaz yardımıyla fruktoza dönüşmektedir. Glikoz sorbitole dönüşürken NADPH kullanılır. Fazla glikoz varlığında NADPH tüketimi artar ve miyoinozitol ortaya çıkar. Miyoinozitol vasküler disfonksiyona sebep olur. Fazla miktarda glikoz alındığında NADPH fazla miktarda tüketilir ve aşırı sorbitol ortaya çıkar. NADPH'ın aşırı tüketimi ve sorbitol birikimi, sorbitol dehidrogenazı etkisizleştirerek işlemin ikinci kısmını bloke eder ve fruktoza dönüşümü engellenir. Sonuçta sorbitol sürekli artar ve kısır döngü oluşur. Bu kısır döngünün sonucunda aşırı sorbitol ve miyoinozitol birikimi ve NADPH tüketimi aracılığıyla yaygın vasküler disfonksiyon ortaya çıkar (41).

2.5.1.4. Miyoinozitol Metabolizmasının Değişmesi

Hiperglisemi hücre düzeyinde Na-K pompasının çalışması ve Na-K ATPaz enziminin etkisini uzatır. Diyabetiklerde glikoz, miyoinozitolün hem tübuluslardan reabsorbsiyonunu hem de hücre içine alınmasını sağlayan Na-K ATPaz enzim transport sistemini yarışmalı olarak inhibe eder. Buna bağlı olarak hücre içi miyoinozitol azalması sorbitol dehidrogenaz enzimini yavaşlatır ve polyol yoluna giren glikozdan fruktoz oluşumu yerine sorbitol miktarı artar. Sorbitol özellikle sinir iletisi ve diğer hücre fonksiyonlarında bozulmaya yol açmaktadır. Normalde sinir hücrelerindeki miyoinozitol konsantrasyonu

plazmadakinin yaklaşık 90-100 katıdır ve diyabetik hastalarda bu oranın azaldığı tespit edilmiştir (42).

2.5.1.5. Protein Kinaz C sistemi

Serin-treonin protein kinaz (PKC) ailesinin bir üyesidir. Hücrede uygun stimulan sonra sitozolden plazma membranına geçerek aktive olur. PKC aktivasyonu, vasküler permeabilite, kontraktilite, hücresel proliferasyon, bazal membran sentezi, hormon ve sitokinlere cevabı düzenler. Yüksek glikoz düzeyleri endotel hücrelerinde PKC aktivitesini arttırarak hücrelerin albümine geçirgenliğinin artmasına, matriks proteinlerinin sentezinin ve vazodilatatör prostaglandin seviyelerinin artmasına neden olmaktadır. Renal mezenkimal hücre kültürlerinde, retinal endotel ve aortik endotelde hiperglisemiye cevap olarak 1-2 diaçilgliserol seviyesi yükselir. Yükselmiş intrasellüler diaçilgliserol düzeyi PKC aktivasyonu ile paralellik göstermektedir. Artmış PKC seviyeleri ise vasküler hücre disfonksiyonlarına yol açar (42).

2.5.1.6. Hemodinamik Bozulma

Yüksek hidrostatik basınç ile zararlı moleküllerin, immün komplekslerin ve proteinlerin damar duvarı ve bağ dokusu içine infiltrasyonlarında artış meydana gelir. Bunun bazal membran (BM) kalınlaşmasında rol oynadığı düşünülmektedir (43).

2.5.2. Histopatoloji

DR, retina küçük damarlarını, arteriolleri, kapillerleri ve venülleri tutan bir mikroangiopatidir. Patogenezinde çeşitli mekanizmalar sorumlu tutulmuş olup birinci etkenin uzun süre hiperglisemiye maruz kalan retinada oluşan biyokimyasal olaylar olduğu düşünülmektedir. DR' de retinada izlenen mikroskopik değişiklikler:

1. Perisit kaybı
2. Kapiller bazal membran (BM) kalınlaşması
3. Mikroanevrizmalar
4. Asellüler kapillerler
5. Kan-retina bariyerinin bozulması

6. Makroglial aktivasyon
7. Retinal nörodejenerasyon

2.5.2.1. Perisit Kaybı

Cogan ve arkadaşları tarafından, tripsine maruz bırakılmış insan retinasında ilk olarak tanımlanmış olan bu bulgu, DR'nin en erken ve özgül bulgularından birisidir (44). Mikroskopide retina kapillerlerinin duvarında nükleus içermeyen perisit hayaletleri, anevrizmal boşluklar olarak izlenir. Perisit kaybı ile hücreler arası bağlantılar ve iç kan-retina bariyeri işlevi hasar görür. Bu durum venöz dilatasyon ve boncuklanma ile sonuçlanır. DR'deki perisit kaybının kesin mekanizması bilinmemekle beraber; başlıca aldoz redüktaz yolağı ve PDGF- β ile PDGF- β reseptörünün ilişkisi suçlanmaktadır (45).

2.5.2.2. Kapiller Bazal Membranda Kalınlaşma

DR'de kapiller bazal membranda kalınlaşma, normalde homojenizlenen bazal membran kollajen diziliminin vakuollü görünüm alması şeklinde elektron mikroskopide izlenebilir. Bu bulgunun gelişmesinde aldoz redüktaz yolağının, ya da bazal membranın bileşenlerinin enzimatik ve enzimatik olmayan glikasyonunun sorumlu olduğu düşünülmektedir (45).

2.5.2.3. Mikroanevrizmalar

DR'nin klinik olarak izlenen ilk bulgusu retinal kapillerlerin mikroanevrizmalarıdır ve fundoskopide küçük, kırmızı intraretinal noktalar olarak görülürler (46). Perisit kaybı ile kapiller duvarındaki zayıflama, dilatasyona yatkın mekanik olarak zayıf noktalar oluşturmaktadır. Mikroanevrizmalar histolojik olarak perisit ölümü ve takip eden endotel çoğalması ile ilişkilendirilmişlerdir (47).

2.5.2.4. Asellüler Kapillerler

DR'ye bağlı retinal kapiller tıkanıklıklarının aydınlatılmasında insan retinasında yapılan in-situ çalışmalarda, mikrovasküler yapılarda artmış perisit ve endotel hücre ölümüne bağlı asellüler kapillerlerin oluştuğu gösterilmiştir (48).

2.5.2.5. Kan-Retina Bariyerinde Bozulma

DR'nin bir parçası olarak diabete bağlı makula ödeminin gelişmesinde, başta ZO-1 ve okludin olmak üzere sıkı bağlantı proteinlerinin fonksiyonunu kaybetmesi önem taşımaktadır (45).

2.5.2.6. Mikroglial Aktivasyon

Diabetik hastaların elektoretinogramlarında b dalgasındaki anormalliklerin, DR'nin izole bir mikroanjiyopatiden çok global bir retina dejenerasyonunu düşündürmesi üzerine insan retinasında yapılan imünohistokimyasal çalışmalarda müller hücre gliozisi saptanmıştır (49).

2.5.2.7. Retinal Nörodejenerasyon

DM' nin bir diğer komplikasyonu da vasküler, metabolik ve aksonal bozukluklar sonucu ortaya çıkan nöropatidir. DR patogeneğinde vasküler patolojilerle birlikte, nöronal değişiklikler de izlenmektedir(50). Yapılan bir deneysel çalışmada retinada klinik bulguların ortaya çıkmadan önce hipergliseminin öncelikle retina gangliyon hücrelerinde ve müller hücrelerinde apoptozise neden olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada iç pleksiform tabaka, iç nükleer tabaka ve gangliyon hücre tabakasında apoptozis gösterilerek nörodejenerasyonun DR' nin önemli bir komponenti olduğu vurgulanmıştır (51).

Yapılan başka çalışmada DR'nin rat modellerinde ve insan retinasında; glutamat eksitotoksitesi, trofik destek ve sinyal yollarının bozulması, oksidatif stres, nöral enflamasyon gibi muhtemel mekanizmalarla nöral hücre apoptozunun artmış olduğu kronik nörodejenerasyonun izlendiği gösterilmiştir (52).

2.6. Diyabetik Retinopatinin Sınıflandırılması

1976 yılında ilk olarak Airlie House Sempozyomu ile DR sınıflaması yapıldı. 1991 yılında ise ETDRS grubu bu sınıflamayı modifiye ederek şu an kullanılan sınıflamayı oluşturmuştur (53). Buna göre DR iki ana grup altında sınıflandırılır:

- 1-Nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR),
2-Proliferatif diyabetik retinopati (PDR),
Diyabetik maküler ödem her iki sınıfa da eşlik edebilir (54).

Tablo 1. ETDRS' ye göre DR sınıflandırılması

Retinopati yok	Klinik bulgu yok
Çok hafif NPDR	Sadece mikroanevrizmalar
Hafif NPDR	Sert eksuda, yumuşak eksuda ve/veya hafif retinal hemorajiler
Orta NPDR	4 kadranda orta derecede veya 1 kadranda şiddetli retinal hemoraji varlığı En az 1 kadranda hafif IRMA varlığı En az 1 kadranda venöz boncuklanma varlığı
Şiddetli NPDR	Orta NPDR deki bulgulardan en az birisinin bulunması 4 kadranda ciddi retinal hemoraji varlığı 2 veya daha fazla kadranda venöz boncuklanma 1 veya daha fazla kadranda orta veya şiddetli IRMA varlığı
Çok şiddetli NPDR	Şiddetli NPDR deki bulgulardan en az ikisinin birlikte bulunması
Hafif PDR	1 veya daha fazla kadranda 0.5 disk çapından küçük NVE varlığı
Orta PDR	1 veya daha fazla kadranda 0.5 disk çapından büyük NVE varlığı 1/3-1/4 disk çapından küçük NVD varlığı
Yüksek riskli PDR	1/3 disk çapından büyük NVD varlığı 1/3-1/4 disk çapından küçük NVD ve beraberinde vitreus ve preretinal hemoraji varlığı 1/2 disk çapından büyük NVE ve beraberinde vitreus ve preretinal hemoraji varlığı
İleri PDR	Fundusun fokal veya tamamen vitreus hemorajisiyle kaplanması Santral maküler dekolman varlığı

2.7. Diyabetik Makülopati

2.7.1. Diabetik Makuler Ödem Patogenezi

Makuler Ödemde biriken sıvının kaynağı sitotoksik ve vazojenik ödem mekanizmaları ile açıklanmıştır ve oluşum mekanizmasına göre sırasıyla hücre içi ve hücre dışı sıvı birikimi görülebilir. Kan-retina bariyerinin bozulması ile albümin gibi plazma proteinlerinin nöral interstisyuma geçişi mümkün hale gelir ve interstisyel ödem gelişir (55). Vazojenik makular ödemin fokal veya yaygın olması ile klinikte fokal ya da diffüz makula ödemi görülür (56). DMÖ'de retinal kalınlığın artmasında sorumlu yapılar: iç ve dış kan-retina bariyerleri, vazoaktif faktörler ve vitreoretinal arayüz olarak başlıca 3 grupta toplanabilir.

2.7.1.1. Kan-Retina Bariyeri

Sistemik dolaşım ile retina arasında, kan-beyin bariyerine benzer kısıtlayıcı bir bariyer mevcut olduğu ilk kez 1913 yılında Schnaudigel tarafından tavşan retinasında tripan mavisi kullanılarak gösterilmiştir (57). Sistemik dolaşım ve göz, kan-aköz bariyeri ve kan-retina bariyeri seviyelerinde sınırlandırılmıştır (58). Kan-retina bariyeri ise; retinal kapillerler arasındaki, lipid ve proteinlerin sızmasını engelleyen seçici geçirgen sıkı bağlantılar (zonula okludens) ile bunları çevreleyen astrosit ve müller hücresi açısından oluşan iç kan-retina bariyeri ve retina pigment epiteli (RPE) hücreleri arasındaki sıkı bağlantılardan meydana gelen dış kan-retina bariyeri olarak ikiye ayrılabilir (59). Her ikisinin de DMÖ'de hasar gördüğünü savunan sonuçlar mevcuttur (60). Buna ek olarak iç kan-retina bariyerindeki endotel hücrelerinde diğer dokulardakine kıyasla daha az veziküler taşıma görüldüğü bildirilmiştir. Bu da retinanın kuru kalmasını etkileyen başka bir faktördür (61). Deneysel DRP modellerinde, endotelde hem veziküler taşınmayı içeren transselüler yolak ile hem de sıkı bağlantıların işlevini yitirmesi ile paraselüler yolak ile madde geçişinin arttığı gösterilmiştir (62). Kan-retina bariyerinden suyun geçişi; pasif olarak iki yönlü veya RPE pompası aracılığı ile koryokapillarisine doğru aktif olarak tek yönlü gerçekleşmektedir. Bariyerin bozulması ile bu denge de bozulur ve intraretinal sıvı birikimi gerçekleşir (63).

İşlevsel bir iç kan-retina bariyerindeki başlıca yapısal proteinler: ZO-1, ZO-2 ve ZO-3'ten oluşan zonula okludens proteinleri; klaudin ve okludinden oluşmaktadır (64). Glial

hücreler (müller hücreleri ve astrositler) sıkı bağlantı proteinlerini sentezlerler. DR'de görülen retinal nörodejenerasyon ile bu proteinlerin sentezinin etkilenmesinin de DMÖ gelişiminde rol oynadığı düşünülebilir (63). Bariyer bütünlüğünü etkileyebilecek bir başka faktör de artan VEGF miktarı ile okludin ve ZO-1 fosforilasyonunun görülmesidir (65). Ayrıca kan-retina bariyerinin geçirgenliğini düzenleyen bir başka faktör olan glial hücre kökenli nörotrofik faktör (GDNF) sentezi, ileri glikozilasyon son ürünlerinin (AGE) artması ile azalmakta; VEGF sentezi ile ise artmaktadır (66). Bu hücelere ek olarak endotel hücrelerindedeki AGE reseptörü bulunmaktadır. AGE endotelde ICAM-1 aktivasyonuna sebep olur ve ICAM-1'in artmış lökosit adezyonu ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Lökostaz, endotel hücre ölümü için risk oluşturur (67). Glial aktivasyonun diabetik hastalarda başka bir göstergesi, müller hücrelerinde glial fibriler asidik proteinin (GFAP) artmış ekspresyonudur (68).

2.7.1.2. Vazoaktif Faktörler

Endotel bütünlüğünün bozulması ile retina dolaşımı tehlikeye girer ve iskemik retinadan salgılanan VEGF aracılığı ile neovaskülarizasyon başlar (69). VEGF ailesi; VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ve plasental büyüme faktöründen oluşan (PGF), yeni damarlanmanın bilinen en potent uyarıcılarıdır. DMÖ patofizyolojisinde VEGF-A'nın VEGF-165 izoformu sorumlu tutulmaktadır ve VEGF-A, tirozin kinaz biçimindeki VEGFR-1 ve VEGFR-2 reseptörlerine bağlanarak sinyal kaskadlarını tetikler (70). VEGF vasküler geçirgenliğin artmasında histaminden 50000 kat potent bir sinyal proteindir ve kan-retina bariyerinin yıkılmasının DR'de VEGF'e bağlı geliştiğini gösteren sonuçlar mevcuttur (71). VEGF kemotaktik bir ajan olmakla birlikte endotele lökosit adezyonunu arttıran, enflamasyonla ilişkilendirilmiş bir proteindir ve hücresele seviyede bir çok yolağın ortak noktasını oluşturur; bu nedenle DMÖ tedavisinde önemli bir hedef teşkil eder (72). Diabete bağlı vasküler geçirgenliğin artmasında en önemli kaynak müller hücreleridir (73). VEGF'nin ödeme yol açtığı biyokimyasal mekanizmalar arasında hücreler arası sıkı bağlantı proteinleri olan okludin ve ZO-1'in fosforilasyonu ve miktarının azalması, nitrik oksit aracılığı ile damar geçirgenliğinde artış ve VEGF ile aktive olan hücre içi PKC yolunun okludin fosforilasyonunu arttırması sayılabilir (72). PKC yolu, endotelin 1 (ET-1) başta olmak üzere endotelinlerin ekspresyonunu arttırarak vazokonstriksiyona yol açar. Buna ek olarak diyabete bağlı oluşan glikozilasyon son ürünleri doğrudan ET-1 ve VEGF ekspresyonunu arttıran başka bir faktördür (74). DMÖ patogenezinde rol oynadığı düşünülen diğer proteinler:

- Karbonik anhidraz enzimi,
- Anjiyotensin II,
- Hepatosit büyüme faktörü,
- IL-6,
- Bazik fibroblast büyüme faktörü,
- Matriks metalloproteinaz 2 ve 9 enzimleri olarak sayılabilir (63).

2.7.1.3. Vitreoretinal Arayüz

Vitreus PDR'de görülen fibrovasküler proliferasyon için önemli yer oluşturmakla beraber; daha erken safhalarda veya DMÖ gelişiminde çeşitli mekanizmalarla etkili olduğu bilinmektedir. Bunlardan biri özellikle arka vitreus korteksinde ve iç limitan membranda AGE birikmesidir (63). Diabetik hastalarda; vitreusta kollajen çapraz bağların arttığı, biriken AGE'nin vitreoretinal adezyonu ve glial hücre aktivitesini arttırdığı ve çeşitli proteinlerin intravitreal yoğunluğunun değiştiği gözlenmiştir. Bu bulgular DMÖ'de vitreoretinal arayüzün etkisinin sadece mekanik değil, mikroçevrenin ayarlanması ile biyokimyasal olabileceğini de düşündürmektedir (75).

2.7.2. Diyabetik Maküler Ödem Sınıflaması

DMÖ, fovea merkezinden bir disk çapı (1500µm) mesafeye kadar olan alanda diffüz yada fokal sıvı birikimidir ve histopatolojik olarak kan-retina bariyerinin yıkılması sonucu retina katlarında sıvı birikimi ile veya yaygın iskemi sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Klinik olarak dört grupta incelenir:

1. Fokal DMÖ
2. Diffüz DMÖ
3. Karma DMÖ
4. İskemik Makülopati

Fokal DMÖ: Maküla merkezinden itibaren bir disk çapı uzaklıktaki bir alanda herhangi bir retina kalınlaşması ya da sert eksüda oluşumları fokal DMÖ olarak tanımlanır. Çoğunlukla mikroanevrizma ve genişlemiş kapillerlerden kaynaklanan keskin sınırlı lokal retinal kalınlaşma gözlenir ve etrafı genellikle halka şeklinde çevrelenmiş sert eksudalar tarafından çevrelenmiştir. FFA'da foveal avasküler zonun etkilenmediği fokal floresans artışı

ile karakterizedir. Bu nedenle merkezi görme korunmuş olup hastalar genelde semptomsuzdur.

Diffüz DMÖ: Foveal avasküler zon (FAZ)'u da içine alan en az iki disk çapı büyüklüğündeki retina kalınlaşmalarına denir (76). Perifoveal kapillerlerdeki tıkanma diğer bölgelerdeki kapillerlerde diffüz dilatasyon ve geçirgenlik artışına neden olmaktadır. Böylelikle iç kan-retina bariyeri diffüz olarak bozulmuş olur. Aynı zamanda dış kan-retina bariyerinde de diffüz sızıntı meydana gelir. Su gibi küçük moleküller sızıntı oluştururken daha büyük molekül olan lipoproteinler geçemediklerinden diffüz DMÖ'de sert eksuda hemen hemen hiç oluşmaz.

Diffüz DMÖ' li hastaların tamamına yakını tip 2 DM'lu ve hipertansiyonun eşlik ettiği hastalardır. Makülanın küçük bir kısmına sınırlı olabilirken arka kutupta geniş bir bölgede de bulunabilir. Fokal ödemin tersine anjiyografide geç fazlarda floresein göllenmesi şeklinde görülen kistoid boşluklar sık görülür. Bazı hastalarda kistoid ödem görülebilir. Diffüz maküler ödemin diğer bir özelliği bilateral ve simetrik olmaya eğilim göstermesidir. Ayrıca tedavi etmeden izlenen iki gözde de aynı zamanda kaybolup yine aynı zamanda ve simetrik olarak yeniden ödem gelişebilir.

Karma DMÖ: Çoğu hastada MÖ, hem fokal tip DMÖ hem de diffüz tip DMÖ' nün klinik özelliklerini birden taşımaktadır. FFA' da multifokal sızıntı alanlarının yanı sıra diffüz sızıntı bölgeleri de göze çarpmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda DR' nin başlangıç safhalarında MÖ oluşumunda her iki mekanizmanın da rol aldığı gösterilmiştir (77).

İskemik Makülopati: Diabetik retinopatide retinal kapiller tıkanıklık erken görünen değişikliklerdendir. İskemik makülopatide oftalmoskopik bulgular diffüz makülopatideki bulgularla benzerlik gösterir. Bunlar; mikroanevrizmalar, hemorajiler, göreceli olarak daha az olan sert eksudalar ve hafif formdan kistoid forma kadar değişebilen maküler ödem olabilir. Kapiller nonperfüzyonla ilgili küçük alanlar sıklıkla geçicidir, bölgesel olarak kapiller mikroanevrizmalarla ilişkilidir ve fokal iskemiye yanıt olarak proliferatif yanıtın geliştiği düşünülmektedir (78). Kapiller dilatasyon DR de sık rastlanan diğer değişikliktir ve sıklıkla yama şeklinde kapiller tıkanıklık eşlik eder. Lokal iskemi ve hipoksiye kompensatuar bir cevap olarak gelişir.

2.7.3. Diyabetik Maküler Ödeminin Klinik Sınıflandırması

Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)'de maküla ödemi klinik olarak anlamsız, tedavi gerektirmeyen ve klinik olarak anlamlı olan, tedavi gereken, ödem olarak sınıflandırılmıştır (32).

Klinik olarak anlamlı ödem (KAMÖ) kriterleri:

- 1-Makula merkezine 500 µm mesafede retinal ödem,
- 2-Makula merkezinin 500 µm içine uzanan sert eksüda ve bu sert eksüda komşuluğunda retinal kalınlaşma,
- 3-Makula merkezinden 1 disk çapı alan içerisinde 1 disk çapı veya daha büyük retinal kalınlaşma.

Çalışma sonuçlarına göre klinik olarak anlamlı olmayan maküler ödemlerde tedavi etmek için beklenebileceği ve yakın takibin gerekli olduğu belirtilmiştir. KAMÖ'de hastaların erken tedaviden fayda gördüğü ve vakit kaybedilmeden bu hastalara grid LFK'ya başlanması gerektiği bildirilmiştir (79).

2.7.4. Diyabetik Maküler Ödem Tanı Yöntemleri

Erken tanı, retinopatiye bağlı görme kaybını ve retinopati ilerleyişini azaltmaktadır. Tanı ve takipte kullanılan başlıca yöntemler şunlardır:

- Oftalmoskop,
- Fundus Floresein Anjiyografisi (FFA),
- Optik Koherens Tomografi (OKT),
- Retina Kalınlık Analizörü (RTA),
- Fundus Fotoğrafi

2.7.4.1. Oftalmoskopi

Maküla ödemi tanısında önemli olan makülanın stereoskopik olarak değerlendirilmesidir. Direkt oftalmoskopi yüksek büyütme bir görüntü sağlamasına rağmen

stereoskopik görüntü elde edilemediğinden en ideal yöntem biomikroskopik indirekt oftalmoskopidir. Biomikroskopik indirekt oftalmoskopi fundus kontakt lensleri ile (Goldmann, Hruby Lensi) veya 60 D, 78 D, 90 D asferik lenslerle yapılabilir. Bu muayenede maküla ödemi varlığında retina kalınlaşması gözlenir. Retinada ödem geliştikçe retina gri beyaz bir görünüm alır. KAMÖ tanısında GK bir kriter değildir. GK tam olsa bile KAMÖ tanısı konulabilir (80).

2.7.4.2. Fundus Floresein Anjiyografi (FFA)

Maküla ödemi tanısı biomikroskopik fundus muayenesi sonrası büyük ölçüde konur. Tedavinin planlaması ve takibinde en çok kullanılan yöntemlerinden biri olan FFA oldukça yararlı bilgi sağlar.

DMÖ'de FFA:

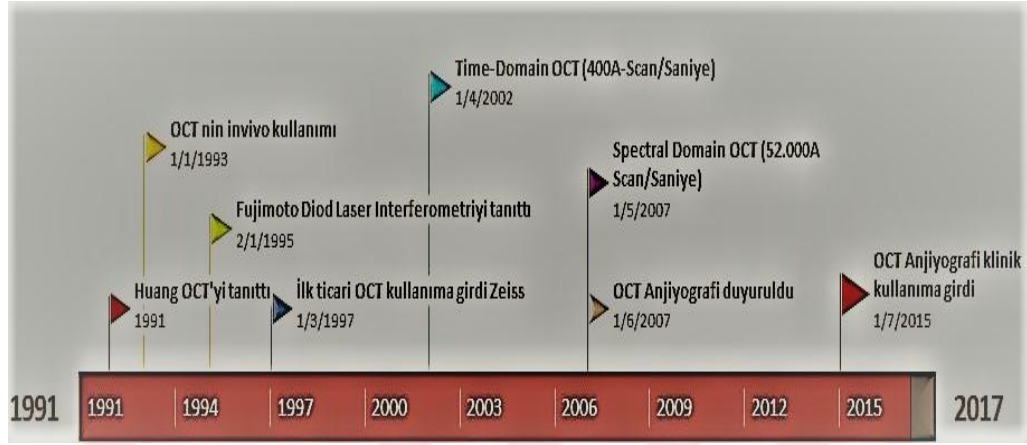
- Fokal, diffüz ve diffüz kistoid floresein sızıntısı,
- Kapiller kayıplar,
- Kapiller dilatasyonlar,
- İskemi gibi patolojileri gösterir.

Normal retinal damarlar floresein moleküllerinin ekstravasküler alana geçişine izin vermezken, floresein kaçaklarının görülmesi ana mantığı oluşturur. Anormal vasküler permeabilitenin varlığıyla birlikte tanı desteklenmiş olur. DMÖ'de FFA'da görülebilecek ilk belirti venlerin etrafında gelişen mikroanevrizmal divertiküllerdir (81). Retinopati ilerledikçe arterler etrafında da divertikül gelişimi ve kapiller yatakta dilatasyon görülür. FFA tedavi planlaması için yardımcı olup, geç fazlarda çekilen görüntülerle retina kalınlığı ile kaçakların seviyesini ve lokalizasyonunu tahmin etmede faydalıdır.

2.7.4.3. Optik Koherens Tomografi

Optik Koherens tomografi (OKT) retina anatomisinin çapraz kesitli görüntülerini sağlayan yeni bir görüntüleme yöntemidir. OKT, ilk olarak Huang ve arkadaşları tarafından Massachusetts Teknoloji enstitüsünde geliştirilmiş ve 1991 yılında yayınlanmıştır. OKT kızıl

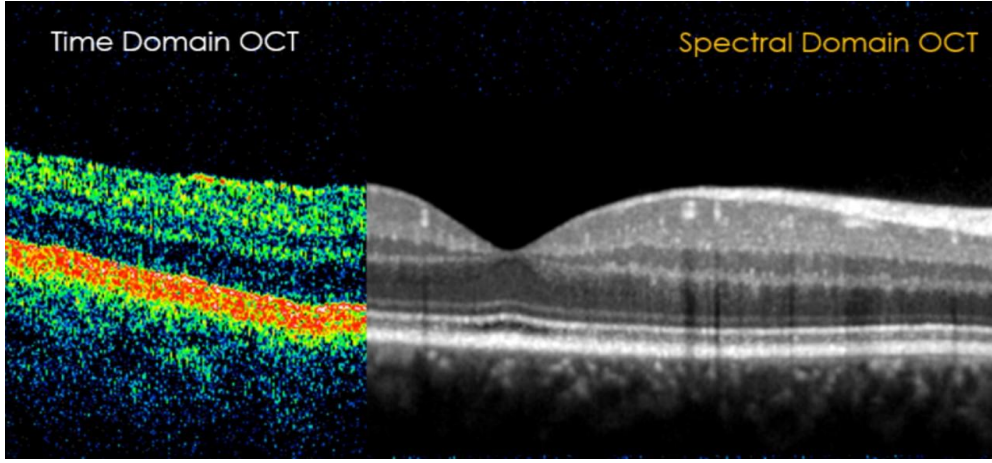
ötesine yakın 840 nm'lik bir diod laser ışığı yardımı ile dokuların optik geri yansıtma özelliklerini kullanarak retina iç yapısı hakkında yüksek çözünümlü ve derinlemesine bilgi sağlar.



Şekil-4: OKT tarihçesi

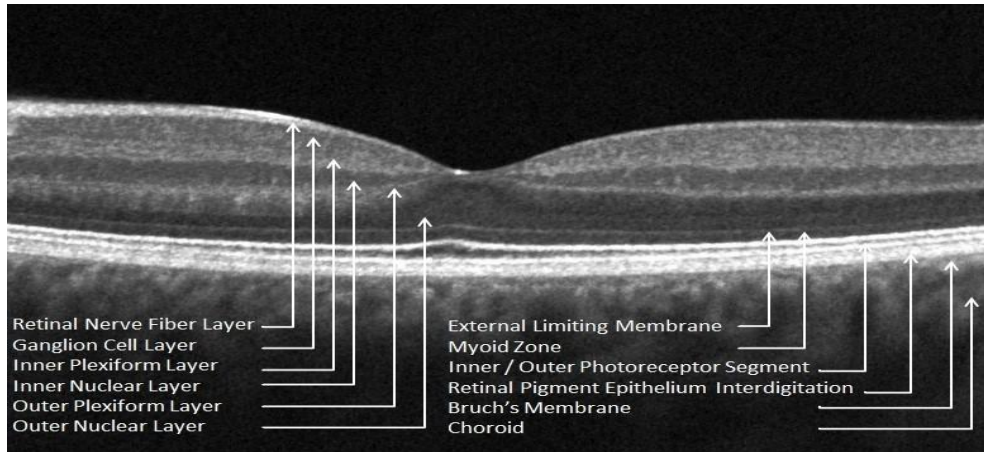
OKT makula ödemi, makuler hol, epiretinal membran, yaşa bağlı makula dejeneresansı, optik disk ve optik sinir başı druzeni, optik disk piti gibi patolojilerin yanısıra retina sinir lifi tabakası kalınlığının değerlendirilmesi, koroid ve ön segment yapılarının görüntülenmesinde kullanılmaktadır. Kantitatif bilgilerin ulaşılabilirliği sayesinde de hastalığın seyrini izlemek OKT ile kolay olabilmektedir. OKT' de aksiyel mesafe ölçümü esastır ve bu özelliği ile A-mod USG ile benzeşir. Retina yapılarının yansıtıcılık derecelerine göre farklı renklendirilmiş tomografi kesitleri yapısal bilgi yanısıra yapıların gerçek boyutları ve yansıtıcılıkları gibi niceliksel bilgiler de sağlar (82).

Üçüncü kuşak Time Domain OKT den (TD -OCT) dördüncü kuşak Spectral Domain OKT (SD-OCT) ye geçişte yüksek rezolusyon ile retina daha detaylı incelenebilir hale gelmiştir. SD-OKT 'Yüksek Hızlı Çok Yüksek Çözünürlüklü OKT' olarak da adlandırılır. Eye tracker özelliğinden dolayı göz hareketine bağlı görüntü artefakları ihmal edilebilir düzeylerde dir. Izgara şeklinde tarama ile elde edilen görüntülerde eşit aralıklarla sıralanmış lateral taramalar yapılarak üç boyutlu veriler elde edilebilmektedir. Günümüzde OKT ile yüksek hız sayesinde çok sayıda kesit (52.000) alınabildiğinden görüntüleme histolojik kesit düzeyindedir.



Şekil-5: TD-OKT ve SD-OKT rezolusyon farkı

Foveada retinanın ön sınırı sinir lifi tabakası, arka sınırı ise RPE ve koryokapillaris uyan yüksek yansıtıcı tabakalar şeklinde gözükmetedir. RPE direkt olarak foveanın altında koryokapillaristen farklı görünür; burada pigmentasyon en fazladır. Minimal yansıtıcı fotoreseptörlerin üzerinde orta ve düşük derecede değişen yansıtıcı tabakalar retinanın çok katlı yapısını ortaya çıkarır. Tahmini ışına paralel olarak uzanan, fibröz yapılardan oluşmuş iç ve dış pleksiform tabakalardan orta derecede geri saçılım gözlenmektedir. Zıt olarak beklenen ışına paralel olarak yönlenmiş fotoreseptörler ve hücre gövdeleri bulunan nükleer tabakalardan minimal bir geri saçılma not edilmiştir. Retinal kan damarları tomogramda, RPE ve koryokapillaristen kaynaklanan yansımaların gölgelenmesi ve damarların artmış geri saçılımları ile belirlenir. Daha geniş koroid damarları ayrıca görüntüde görülmektedir. OKT ile ölçülen görünür yansıtıcılık, üzerini örten ortamın gerçek yansıtıcılık, saçıcılık ve absorpsiyon karakterlerinin kombinasyonudur. Bu yüzden retinal görüntüleme için gerekli yansıtıcılık kornea, aköz, lens, vitre ve ön retinal tabakalardaki anormalliklerden etkilenebilir.



Şekil-6: Sağlıklı makula ve retinal tabakaların, SD-OKT görüntüsü

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

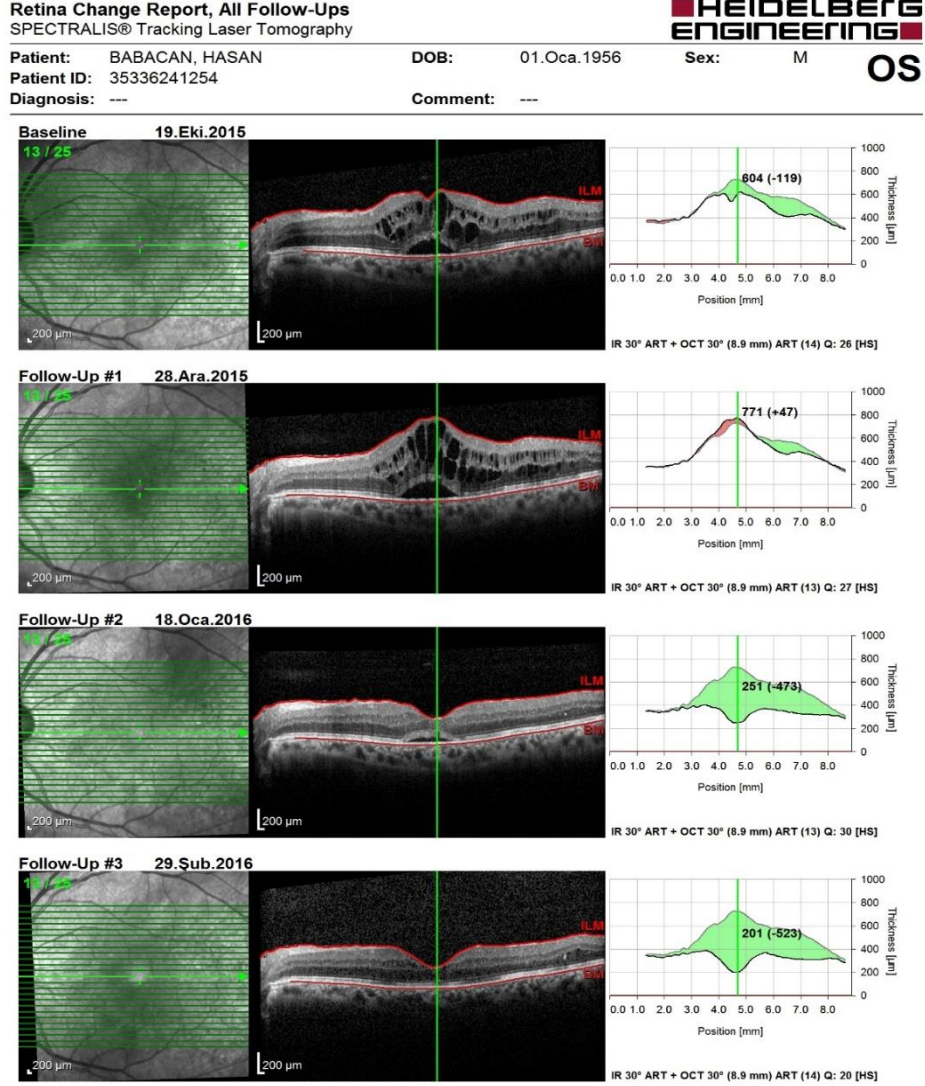
Maküla ödemi sıklıkla diyabetik retinopati, retinal ven tıkanıklığı, üveit, retinitis pigmentosa gibi hastalıklarda görülür veya katarakt ekstraksiyonu sonrası ortaya çıkabilir. Retinada sıvı birikimi duysal retina kalınlığında artış ile maküla ödeminin klinik ve anjiyografik bulgularına sebep olur. Kistik maküla ödemli hastalardan elde edilen görüntüler bilinen histopatoloji ile yakından uyumludur. OKT de dış pleksiform ve iç nükleer tabakalarda yansıtıcılığı olmayan boşluklar ve neredeyse iç limitan membrana kadar uzanan geniş merkezi kistler izlenir. Kistik maküla ödeminin görüntülenmesinde OKT'nin anjiyografi kadar etkin olduğu bildirilmiştir (83).

Zaman içinde aynı bölgenin tomografilerinden retina kalınlığının ölçülmesi, sıvı birikiminin artış veya azalmasını takipte nesnel bir yöntem oluşturur. Yapılan çalışmalarda maküla ödeme yönelik laser fotokoagülasyon tedavisi öncesi ve sonrasında retina kalınlık değişimlerini niceliksel olarak izlemede OKT' nin yararlı olduğu görülmüştür (84).

Son zamanlarda maküla hastalıklarında intravitreal ilaç ve alternatif laser tedavilerinin güncellenmesi ile, bu tedavilerin takibinde kantitatif değişimleri göstermesinden dolayı OKT'nin önemi artmıştır.

Spectralis HRA-OCT, (SD-OCT, Spectralis OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) follow-up (progresyon) analizi ile hasta kontrollerinde ilk OKT ölçümü referans alınarak maküler kalınlık değişimleri kolaylıkla izlenebilmektedir. Progresyon serisinde referans olarak hastanın herhangi vizitindeki OKT görüntüsü 'Set referance-follow-up' programıyla baz alınabilir. Analizde iki SFK ölçümü arasındaki azalma yeşil alan ile artma ise kırmızı alan ile gösterilmektedir. Progresyon analizinin hasta

görüntülerinin doğru şekilde değerlendirilmesinde katkısı büyüktür. Çünkü 1 mm'lik farklı kesitten tamamen farklı kalınlık ölçüleceğinden değerlendirme tamamen yanlış yapılabilir. Bu da progresyon analizinin önemini ortaya koymaktadır.



Notes:

Date: 05.04.2017

Signature:

Software Version: 6.3.4

www.HeidelbergEngineering.com

Retina Change Report, All Follow-Ups, Page 1/3

Grafik-1: DMÖ olan hastanın Spectralis HRA-OCT progresyon (follow-up) analizi ile SFK değişimleri

2.7.4.4. Fundus Fotoğraflama

Renkli fundus fotoğraflaması için stereoskopik veya non stereoskopik 20-35-45-50-120-130-200 derecelik kameralar kullanılmaktadır. Hastalığın ilerleyişinin takibi ve tedavinin etkinliğini değerlendirmede faydalıdır.

2.7.4.5. Retina Kalınlık Analizörü

Retina yüzeyine oblik bir açıyla lazer sliti gönderir ve vitreoretinal, korioretinal yüzeyden yansımaları değerlendirerek retina kalınlığı hakkında bilgi verir. OKT' den daha hızlıdır ve harekete bağlı daha az artefakt oluşturma avantajı vardır, üç boyutlu görüntü verir. Bununla birlikte intraretinal patolojileri göstermede yetersiz kalmaktadır. Kullanım alanı sadece maküler kalınlıktaki topografik değişimler ile sınırlıdır (85).

2.8. Diyabetik Maküla Ödeminde Tedavi

Günümüzde DMÖ' in tedavisi lazer fotokoagulasyon, farmakolojik tedavi ve cerrahi tedavi olmak üzere 3 gruba bölünmüştür. Hastalarda tedavi öncesinde kan glukozu regüle edilmeli, HbA_{1c} seviyesi normale düşürülmelidir. Yoğun sert eksudalarla gelişen eksudatif makülopatilerde kan lipid seviyesini düşürmek progresyonu yavaşlatmaktadır. Diffüz maküler ödemli olgularında gerekli sistemik kontroller sağlanmadan yapılacak LFK tedavisi yeterli fayda sağlamayabilir (86).

ETDRS çalışmasında önerilen tedavi hafif ve orta derecede NPDR' de sızdıran mikroanevrizmaların direkt tedavisi, diffüz makula ödemi ve iskemik kalın retinada "grid tedavisi, şiddetli NPDR ve PDR' de ise kombine "scatter" ve fokal lazer tedavisidir. Grid pattern de spotlar makülanın üst, alt ve temporaline uygulanır; maküla merkezine 500 µm yakınlıkta ve disk çevresindeki 500 µm' lik alana grid tedavisi uygulanmaz . Yapılan çalışmada 3 yıllık takip sonunda grid lazer uygulanan hastalarda %15 olguda hafif görme artışı olduğu, %61 olguda görme seviyesinin aynı kaldığı ve %24 olguda ise orta derecede görme kaybı olduğu bildirilmiştir (87).

2.8.1. Sistemik Faktörlerin Tedavi

Glisemik Kontrol: Metabolik durumun kontrolü, diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının önlenmesinde mutlak gereklidir. Glisemik kontrolün en önemli göstergelerinden birisi HbA_{1c}'dir. Normal değer %3-6 arasındadır. DCCT 10 yıldan kısa süreli diyabetik olan ve çalışma başlangıcında 30 yaşın altında olan 1441 hastada gerçekleştirilmiştir. DCCT'nin sonuçlarına göre, intensif tedavi ile glisemi kontrolü, konvansiyonel tedaviye göre daha başarılı olup, retinopati sıklığını ve şiddetini olumlu yönde etkilemektedir. Nitekim konvansiyonel tedavide HbA_{1c} ortalama %9,1 iken, bu oran intensif tedavide %7,2'dir. Her % 10'luk HbA_{1c} düşüşü retinopatinin ilerleme riskini %35-40 azaltır. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group (UKPDS) ise tip 2 diyabette, sıkı glisemik kontrolün, yeni tanı almış 5102 hastada, retinopati olasılığını belirgin şekilde azalttığını göstermiştir. UKPDS'de her %1'lik HbA_{1c} düşüşü ile mikrovasküler komplikasyonların % 35 oranında azaldığı ortaya konulmuştur. Amerikan Diyabet Cemiyeti, HbA_{1c}'nin %7'nin altında, açlık kan glukoz düzeyinin de 110 mg/dl'nin altında olmasını önermektedir (88).

Kan Basıncı Kontrolü: DR'nin progresyonunda ve DMÖ insidansında yükselmenin, yüksek diyastolik basınçla ilgili olduğu bilinmektedir. Önerilen, kan basıncı düzeyi 130/85 mmHg'nin altıdır. Avrupa'da 354 hastada multisentrik olarak insüline bağlı diyabetik olgularda Lisinopril (ACE inhibitörü) kullanımı ile retinopati ilerlemesi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Hastalar hipertansif olmayıp, %85'i normoalbuminemik, %15'i ise mikroalbuminemiktir. 24 aylık takip sonrası, retinopati progresyonunda %73 oranında risk azalması, proliferatif evreye geçişte %82 oranında risk azalması saptanmıştır. ACE inhibitörlerinin sadece hipertansiyonu kontrol altına alarak mı retinopati üzerinde olumlu etki ettiği, yoksa direkt etkilerinin de olup olmadığı halen belirsizdir (21).

Hiperlipidemi Kontrolü: Özellikle, kötü glisemik kontrolü olan hastalarda total kolesterol, LDL ve trigliserid düzeyleri genellikle artmış, HDL düzeyleri ise düşmüştür. ETDRS çalışmasında, total kolesterol seviyesi 240 mg/dl'nin üzerinde olan hastalarda, sert eksuda görülme olasılığı 200 mg/dl'nin altında total kolesterol düzeyi olan hastalara göre 2 kat daha fazladır. Simvastatin gibi lipid düşürücü ajanların retinopati üzerine etkili olabileceği düşünülmektedir (34).

2.8.2. Lazer Fotokoagülasyon Tedavisi

Klinik anlamlı maküler ödemde, maküla merkezinin tehdit altında olduğu olgularda ve diffüz maküler ödemde LFK endikasyonu vardır. LFK fokal ve grid olmak üzere iki tipte uygulanır.

ETDRS kurallarına göre aşağıda sıralanan lezyonların tedavi edilebilirlik kriterleri vardır:

1. Klinik olarak anlamlı olmayan maküler ödemler tedavi edilmeksizin takip edilir. FAZ merkezine 500 μm 'den uzak lezyonlarda izleme esnasında maküler ödem artarsa ya da santrale doğru ilerleme olursa LFK yapılır.

2. KAMÖ'de santral tutulum varsa zaman kaybetmeden LFK uygulanır. LFK uygulanmayanlarda 3 yıl içinde 2 sıra görme kaybı oranı % 35-45'tir.

3. Eğer santral tutulum söz konusu değilse LFK kararı aşağıdaki durumlara dikkat edilerek verilmelidir.

a) Lezyon FAZ merkezine 500 μm 'den uzaksa (FAZ merkezinden 1 disk çapı mesafeye kadar alanda en az bir disk çapında retina kalınlaşması) LFK kararı verilir. Ancak acil değildir.

b) Kalınlaşma FAZ merkezinden 300-500 μm mesafede olunca LFK perifoveal kapiller halkayı tahrip etme riski taşır. Bu nedenle, GK 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,

5. Makülada FAZ dışında kapiller kaybı gösteren alanlar gelişirse, LFK kararı verilir. LFK kararı verilen olgulara fokal (direk), grid veya kombine (fokal+grid) tedavi protokollerinden biri uygulanır (78).

Eğer gerekirse skatter LFK, grid LFK ile kombine edilebilir. Eğer yüksek risk göstermeyen DR, KAMÖ ile birlikte ise grid veya fokal tedavi ile başlamalı, daha sonra periferik LFK yapılmalıdır. Eğer yüksek risk karakterli DR varsa makülaya LFK uygulanmalı, aynı seansta nazal kadrandan başlayarak periferik tedaviye geçilmelidir. Çünkü periferik tedaviler makülopatiyi şiddetlendirir. İskemiden kaynaklanan makulopatilerin tedavisinde ciddi güçlükler görülür. FFA'da geniş kapiller kayıpların bulunuşu iskemiye işaret eder. İskemiden kaynaklanan bir ödem varsa, görme kaybının ne oranda ödemden ne oranda iskemiden kaynaklandığı bilinemez. FAZ çapı 1000 µm'yi bulmadıkça bu bölgedeki iskemi görmeyi ileri derecede bozmaz. Bu gibi olgularda LFK uygulanıp uygulanmaması geniş tartışmalara yol açmıştır. Neticede LFK'nın yararlı olacağına karar verilmiştir. Ancak görme prognozunun iyi olmadığı konusunda hastalar uyarılmalıdır. Laser tedavisinin RPE atrofisi, subretinal fibrozis, görme alanı değişiklikleri gibi potansiyel sonuçları, yeni tedavi arayışlarına neden olmuştur.

2.8.2.1. Fokal Lazer Fotokoagülasyon Tedavisi

Fokal lazer ile sızıntı görülen mikroanevrizmaların kapatılması hedeflenir ve endotel replikasyonu uyarılır (55). 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. Tedavinin etkisi en erken altı haftada, en geç altı ay içinde ortaya çıkar. ETDRS ile fokal LFK'nın 5 yıl içerisinde orta derecede görme kaybını %50 oranında azalttığı gösterilmiştir (78).

2.8.2.2. Grid Lazer Fotokoagülasyon Tedavisi

Grid lazer fotoreseptörleri tahrip ederek dokunun oksijen ihtiyacını azaltır, Laser fotokoagülasyon ile sağlanan hücre ölümü ve gliosis ile RPE hiperplazisini içeren skar dokusu, önceden koryokapillaristen difüzyon yolu ile dış retina tabakalarına ulaşan oksijenin iç retina tabakalarına difüzyonunu kolaylaştırır. 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, 0,1sn süre ve birer spot ara ile uygulanır. Fokal sızıntılara da fotokoagülasyon uygulanırsa modifiye grid tedavisi olarak adlandırılır. Tedavinin etkinliği en erken 3 ay sonra değerlendirilmelidir. Uzun süreli maküla ödemi, maküla merkezinde yoğun

eksuda plağının olması, ödemin kistoid karakterde oluşu, ağır maküler iskemi ve tedavi öncesi düşük GK lazer tedavisinde prognozu olumsuz etkileyen faktörlerdir.

2.8.3. Medikal Tedavi

2.8.3.1. İntravitreal Steroidler

Kortikosteroidler fosfolipaz A2 enzimini inhibe ederek prostaglandin sentezini durdurmaktadır. Araşidonik asitlerden prostaglandin, prostaglandin endoperoksitleri, lökotrien ve tromboksan A gibi inflamasyonun güçlü mediatörlerinin sentezlenmesini durdururlar. Lokal olarak vazokonstriktif özellikleri ile intraselüler ve ekstraselüler ödemin gerilemesini, makrofaj aktivitesinin baskılanması ve lenfokin üretiminin azalmasını sağlarlar. Steroidlerin lizozimlerden litik enzim salınmasını da azalttığı bilinmektedir (89). İlk olarak 2001'de Jonas tarafından lazere cevapsız DMÖ olan hastalarda etkili sonuçlar alınmıştır (90). Yoğun maküla ödemi olan olgularda laser tedavisinden önce intravitreal steroid tedavisi ile maküla ödeminin azalması sağlanabilir. Makülada ödemin azalması ile laser tedavisinin rezorbsiyonunu arttırarak daha etkin ve kolay olmasını sağlayacaktır. Steroidlerin en güçlüsünden en zayıfına kadar hepsinin hafif düzeyde anti- VEGF etkisinin olduğu bilinmektedir (91). Steroidler DMÖ' de, kalıcı psödo fakik kistoid maküler ödem, üveitik kistoid maküler ödem, santral retinal ven oklüzyonu sonrası gelişen kistoid maküler ödem ve eksudatif yaşa bağlı maküla dejeneresansında kullanılmıştır.

İntravitreal Steroidlerin Komplikasyonları

- **GİB artışı:** En sık görülen komplikasyondur. Topikal, perioküler, nazal ve sistemik steroid kullanımlarında da görülebilmektedir.
- **Katarakt:** İkinci sıklıkta gelişen komplikasyondur.
- **Psödohipopiyon:** İntravitreal triamsinolon asetonidin (İVTA) ön kamaraya migrasyonu sonucu görülen komplikasyondur. En sık psödo fakik ve afakik hastalarda görülür ve enjeksiyondan hemen sonra ortaya çıkması steril vitritis ve endoftalmi tanısından uzaklaştırır.
- **Steril Vitritis:** Vitritis ve hipopiyonla seyreden, kültür negatif inflamatuvar bir olaydır. Sadece izlemek yeterlidir. Bu durumu gerçek endoftalmiden ayırmak güçtür. Yaklaşık % 0,87 oranında görülür.

- **Endoftalmi:** İVTA sonrası kültür pozitif endoftalmi % 0,87'dir. GK sonuçları yüz güldürücü değildir.

- **Retinal yırtıklar**

2.8.3.2. VEGF İnhibitörleri

VEGF anjiyogenezisi uyaran sinyal proteindir. İlk kez 1983'te izole edilerek tümör kaynaklı, vazopermeabiliteyi arttıran, hipoksi tarafından regüle edilen ve anjiyogenezise öncülük eden faktör olarak tanımlanmıştır. Hücrelere yeterli düzeyde oksijen ulaşmadığı zaman VEGF üretimi indüklenerek anjiyogenik yanıt oluşturmaktadır. VEGF'in plazminojen aktivatör üretimini indükleyen ve kapiller oluşumu için gerekli olan bir endotel hücre mitojeni olduğu da gösterilmiştir. VEGF, RPE, endotel hücresi, perisitler, nöron hücreleri, müller hücreleri ve astrositler gibi retinanın farklı hücrelerinde sentez edilmektedir (92). Ayrıca oküler homeostazide önemli bir fonksiyonu olduğu bilinmektedir. Müller hücrelerinin ve RPE'nin, VEGF düzeyinden sorumlu ana kaynaklar olduğu düşünülmektedir. Endotel hücreleri VEGF'in primer hedef hücreleridir. Normal yetişkin retinasında ganglion hücre tabakası, iç nükleer tabaka ve retina pigment epiteli tarafından düşük düzeylerde üretilir.

VEGF, VEGF-A ya da VEGF-1 olarak da bilinmektedir ve insanda VEGF'in tek bir gen tarafından kodlanan VEGF 121, 145, 165, 189 ve 206 olmak üzere beş alt izoformu bulunmaktadır (93). VEGF 165 insan gözünde yüksek oranda üretilen izoform olup, heparin bağlayan homodimerik yapıda, 45 kilodalton (kDa) ağırlığında bir glikoproteindir. Gelişimsel ve patolojik retinal anjiyogenezide rol alan önemli bir izoformdur. VEGF, endotel hücrelerinin de selektif olan VEGFR-1, VEGFR-2 olmak üzere iki reseptör üzerinden uyarmaktadır. VEGFR-2'nin anjiyogenezis sinyalini ileten esas VEGFR reseptörü olduğuna inanılmaktadır. VEGF-A, vasküler endotel hücrelerinin arasında por oluşturarak ve endotel hücreleri arasındaki bağlantıları bozarak vasküler geçirgenliği artırmaktadır. VEGF-A proinflamatuvar sitokinler tarafından uyarılarak lokal anjiyogenezis ve enflamasyonun şiddeti de artmaktadır. VEGF'in anjiyogenezisi uyarması, apoptozisi önleyerek endotel hücre sağ kalımını arttırması yoluyla olmaktadır (94).

VEGF-A anjiyogenetik faktörler içinde üzerinde en çok çalışılan faktördür. VEGF tümör büyümesi, devamlılığı ve metastazında kritik rol oynamaktadır. Oküler neoplastik, enflamatuvar ve vasküler hastalıklarda patolojik anjiyogenezin oluşumunda rol oynamaktadır.

VEGF-A' nın fazla salınımı subretinal neovaskülarizasyon, diyabetik retinopati, retinal ven tıkanıklığı, iris neovaskülarizasyonu, retina dekolmanı, prematüre retinopatisi, YBMD olan gözlerde izlenmiştir. Diyabetik retinopatide maküla ödemi ve neovaskülarizasyon gibi iki önemli duruma yol açabilmektedir. Maküla ödemi arttıkça, aköz hümeördeki VEGF düzeylerinde de orantılı bir artış olmaktadır. Retinal vasküler hastalıkların patogeneğinde VEGF'in önemi anlaşıldıktan sonra intravitreal anti-VEGF ajanlar ile tedaviler öne çıkmıştır. Günümüzde diyabetik retinopatide anti-VEGF ajanlar proliferatif olgularda PRP'ye ek olarak ve açılmayan vitreus kanamalarında kanamanın temizlenmesi, lazerin uygulanabilmesi ve vitrektomi ihtiyacının azalması amacıyla ya da traksiyonel retina dekolmanı olgularında uygulanacak pars plana vitrektomi (PPV) öncesinde, ameliyat sırasındaki kanamanın azaltılması amacıyla kullanılmaktadır.

Günümüzde kullanılan anti-VEGF ajanlar bevacizumab, ranibizumab ve aflibercepttir.

Pegaptanib Sodium: (Macugen; Eyetech Pharmaceuticals Inc, New York and Pfizer Inc, New York, US). Macugen, ekstrasellüler VEGF 165'e yüksek spesifiklik ve afinite ile bağlanarak aktivitesini inhibe eden pegile edilmiş, değiştirilmiş aptamerdir. Aptamerler; spesifik bir şekilde kıvrılmış olan ve ekstrasellüler hedeflere çok yüksek bir affinite ile bağlanan, antikor şeklinde hareket eden kimyasal olarak sentezlenmiş oligonükleotidlerdir. Bu aptamer 28 baz uzunluğundadır ve vitreus içindeki yarı ömrünü arttıracak 2 tane polietilen glikol grubuna sahiptir. VEGF 165 izoformuna çok yüksek bir affinite ve spesifisite ile bağlanır ve izoformun reseptörlerine bağlanmasını önler. Macugen, neovasküler (yaş tip) yaşa bağlı maküler dejenerasyon (AMD) tedavisi için endikedir. Macugen, ayrıca DMÖ'de de denenmektedir. 0,3 mg olarak intravitreal olarak uygulanmaktadır. Pegaptanibin faz II klinik çalışmasında 36 hafta takip edilen DMÖ'lü hastalarda sonuçta sham injeksiyonu uygulanan hastalara göre daha iyi sonuç GK, SFK'da azalma ve ek fotokoagülasyon tedavisine ihtiyaçta azalma tespit edilmiştir (19). Macugen Faz 2-3 çalışmasında ise pegaptanib sodyum ile kontrol grubu 260 hastada 1 yıl süreyle, 207 hastada 2 yıl süreyle takip edilmiştir. Pegaptanib sodyum grubunda 54. haftada görme keskinliğinde 10 ve daha fazla ETDRS harf artış sağlama oranı %36.8 iken kontrol grubunda %19.7 bulunmuştur. Bu çalışmada EDGK sonucu 2 yıl sonunda elde edilmiştir. Pegaptanib sodium (Macugen) umulan faydası görülemediğinden dolayı günümüzde neredeyse hiç kullanılmamaktadır.

Ranibizumab: (Lucentis; Genentech Inc, South San Francisco, CA, US) Lucentis, VEGF'in bütün izoformları için spesifik bir rekombinan insan monoklonal antikör fragmanıdır. Vitreus yarı ömrü 3,2 gün olup molekül ağırlığının düşük (48.000 D) olması sebebiyle retina katlarına geçebilmektedir. Ranibizumabın diabetik retinopati üzerine etkisi, DMÖ'de uzun süreli etkinliğinin ve güvenilirliğinin araştırıldığı RISE ve RIDE çalışmalarında, erken ve geç lazerle kombinasyonunun lazer ve triamsinolon+lazer kombinasyonu ile karşılaştırıldığı DRCR-net çalışmalarında değerlendirilmiştir(95).

RISE ve RIDE çalışmalarında 2 yıl sonunda DR'de en az 2 basamak kötüleşme enjeksiyon taklidi grubunda %33.8, ranibizumab gruplarında ise %11.2 ve %11.5 oranlarında saptanmıştır. Var olan retinopati evresinde düzelme ise ranibizumab gruplarında belirgin olarak daha fazla oranda görülmüştür. PDR'ye ilerleme oranı enjeksiyon taklidi grubunda %15 iken, ranibizumab gruplarında %1.6 ve %5.6 olarak bulunmuştur.

DRCR-net çalışmasının 1. yıl sonunda DR'deki iyileşme oranları ranibizumab grubunda lazer ve triamsinolon gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur (96).DRCR-net çalışmasında 3. yıl sonunda da kümülatif olarak DR'deki kötüleşme riski değerlendirilmiş, nonPDR'den PDR'ye geçiş, DR düzeyinde 2 ve üzeri derece kötüleşme, PRF gerekmesi, vitreus kanaması gelişmesi ve PDR nedeniyle PPV gerekmesi DR'de kötüleşme kriterleri olarak değerlendirilmiştir. DR'de kötüleşme başlangıçta PDR olmayan/olan gözlerde yalancı enjeksiyon+erken fokal/grid lazer grubunda %23/%40, 0.5 mg intravitreal ranibizumab+erken lazer grubunda %18/%21, geç lazer grubunda %7/%18, 4 mg intravitreal triamsinolon asetonid+erken lazer grubunda ise %37/%12 olarak bildirilmiştir.

Bevacizumab: (Avastin; Genentech, South San Francisco, California, US) Avastin, VEGF'in tüm izoformlarına karşı etkili insan monoklonal antikördür. Retinanın tüm katlarını geçebilmektedir, ancak %1,9-4,4 oranında tromboemboli riski bulunmaktadır. DRP'de kullanım endikasyonları; maküla ödemi, iris neovaskülarizasyonu, retina ve disk neovaskülarizasyonu, vitrektomi sonrası re proliferasyon ve tekrar kanamadan korunmaktır. Diyabete sekonder iris ve/veya retinal neovaskülarizasyonu bulunan 32 hastanın 45 gözünde yapılan bir çalışmada intravitreal Avastin enjeksiyonu yapılan hastalarda retinal ve iris neovaskülarizasyonunda hızlı gerileme tespit edilmiştir (97). Haritoğlu ve ark. DMÖ'lü 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 sıralık görme artışı elde etmişlerdir. Ortalama santral retina kalınlığında GK ile ilişkili anlamlı azalma saptanmıştır. İntravitreal

bevacizumab'ın fotokoagülasyon, İVTA, vitrektomi gibi tedavilere cevap vermeyen diffüz DMÖ'sü olan gözlerde faydalı olduğu bildirilmiştir (17).

Aflibercept (EYLEA® 2mg/0.05 ml, Regeneron Pharmaceuticals, New York, USA) VEGF' lere bağlanır ve VEGFR-1-VEGFR-2 etkinleşmesini bloke eder (98). 115 K Daltonluk rekombinan bir füzyon proteindir ve VEGF reseptörlerinin 1 ve 2 tipinin taklidi ile insan IgG'sinin Fc bölümünün bileşimidir. Tüm VEGF-A isoformlarına daha yüksek bir affinite göstermektedir. Böylece VEGF' lerin, ilgili resptörlere ulaşmadan VEGF' leri etkisiz hale getirmektedir. Bu maddenin uzun bir yarı ömrü vardır ve tüm VEGF ailesi yanısıra, damar geçirgenliğinde çok önemli bir rol oynamakta olan, plasental growth faktör 1 ve 2'yi de bağlamakta ve etkisizleştirmektedir.

Aflibercept, diyabetik maküler ödemde, lazer tedavisine göre, istatistiksel olarak anlamlı olarak daha etkin ve görmeyi artırıcı bulunmuştur. Aflibercept, Eylea ismi ile, 2001 kasım ayında FDA tarafından kullanım onayı almıştır ve 0.05 ml içinde 2 mgr intravitreal dozlarda yaş tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda kullanılmak üzere Birleşik Amerikada piyasaya çıkmıştır. Uygulama olarak bir aylık aralarla 3 doz ve 2 ay sonra bir doz daha uygulanmak üzere tavsiye edilmektedir (99).

2.8.4. Cerrahi Tedavi

Medikal tedaviye dirençli uzun süren maküler ödem olgularında cerrahi tedavi seçenekler arasındadır.

Pars Plana Vitrektomi (PPV)

- PPV ve arka hyaloidin soyulması
- PPV, arka hyaloid ve İLM soyulması
- PPV ve submaküler sert eksuda rezeksiyonu

Kronik diffüz tip maküla ödemi olan ve grid lazer tedavisine cevap vermeyen gözlerde vitreomaküler bileşkede parlak, gergin ve kalınlaşmış bir arka hiyaloid membran saptanırsa vitrektomi ve arka hyaloid membranın soyulma işlemi yapılmalıdır. Arka hyaloidin 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 (100).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında Kasım 2015 - Kasım 2016 tarihleri arasında DMÖ tanısıyla takip edilen ve tedavisi için intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulanan hastalar çalışma için değerlendirildi. Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 01.12.2016 tarihli 11 nolu oturum ve 03 sayılı onayı sonrasında hastaların dosyaları ve OKT ölçümleri retrospektif olarak tarandı. Dosyadan hasta demografik özellikleri, görme keskinlikleri ve OKT bulguları kaydedildi. Hastaların maküla ödemleri FFA bulgularına göre diffüz, fokal ve karma tip olarak sınıflandırıldı. Diffüz ödem; foveal avasküler zon (FAZ)'u da içine alan en az iki disk çapı büyüklüğündeki retina kalınlaşmaları olarak tanımlandı. Fokal ödem; maküla merkezinden itibaren bir disk çapı uzaklıktaki bir alanda herhangi bir retina kalınlaşması ya da sert eksüda oluşumları olarak tanımlandı. Karma tip ise hem fokal tip hem de diffüz tip DMÖ'nün özelliklerini birlikte görülmesi olarak tanımlandı.

Intravitreal ranibizumab enjeksiyon uygulanış biçimi, olası riskleri ve tedavinin faydaları tüm hastalara anlatıldı ve cerrahi öncesinde Helsinki deklarasyonuna uygun olarak düzenlenmiş bilgilendirilmiş onam formları alındı.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

- Eşlik eden başka oküler patoloji varlığı
- Daha önceden katarakt cerrahisi dışında oküler cerrahi geçirmiş olmak
- Oküler yüzeyin kalıcı hasarlandığı durumlar
- Takip süresi 4 aydan az olan hastalar

Çalışmaya dahil edilen hastalar aylık takiplerinde tedavi etkinliği ve olası komplikasyonlar açısından takip edildi. Enjeksiyondan en az 6 ay önce uygulanmış olmak üzere DMÖ nedeniyle daha önce fokal, grid veya modifiye grid LFK veya panretinal LFK tedavisi uygulanmış hastalar da çalışmaya dahil edildi.

İntravitreal enjeksiyon steril koşullar altında proparakain hidroklorid (Alcaine,Alcon, Türkiye) ile topikal anestezi uygulanıp, göz kapakları % 10'luk povidon-iyodin ve steril gazlı bezle sterilizasyonu sağlanıp, steril blefarosta takılarak, göz yüzeyine %5'lik povidon-iyodin damlatılıp steril izotonik solüsyonla yıkandı. Psödo fakik gözlerde 3,5 mm, fakik gözlerde limbustan 4 mm geriden 30-gauge iğne ile midvitreusa dik olarak girilerek 0,5mg/0,05ml ranibizumab enjeksiyonu yapıldı. Enjeksiyon sonrası, iğne çıkarıldıktan hemen sonra ilacın veya vitreusun geri sızmasını ve konjonktiva kanamasını önlemek için enjeksiyon yerine pamuklu çubuk ile hafifçe basınç uygulandı. Topikal antibiyotik ve pomad uygulandıktan sonra göz kapatıldı. Enjeksiyondan 24 saat sonra tüm hastaların biyomikroskopik ön ve arka segment muayeneleri yapıldı. Hastalara ilk gün saat başı, sonraki gün 5 damla/gün olacak şekilde antibiyotik damla tedavisi 1 hafta süre ile verildi. Enjeksiyondan sonra hastaların 1. gün, 1. ay ve sonrasında aylık takipleri yapılmıştı.

LogMAR eşeli düzenli büyüme gösteren sıralara sahip ve GK değerlerinin ortalama ve standart sapma gibi hesaplamalarında aritmetik ortalama ile güvenilir istatistik değerlendirme imkanı sağladığından hastaların tüm kontrollerdeki EİDGK Snellen eşeli ile değerlendirilmiş olup istatistik değerlendirmeler için logMAR birimine çevrildi. Ön segment muayeneleri biyomikroskop ile arka segment muayeneleri 90 D non-kontakt lens veya Goldmann üç aynalı lens kullanılarak yapılmış ve hastalara FFA ve renkli fundus fotoğrafı çekilmişti. Hastaların anjiyografik muayene ve değerlendirmeleri antekubital venlerden 2,0 ml %10'luk sodyum floresein intravenöz yolla uygulanıp FFA çekimi Spectralis HRA- OCT, (SD-OCT, Spectralis OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) Anjiyografi ile yapılmıştı. Hastalarda pupiller dilatasyon sonrası maküler kalınlık OKT (SD-OCT, Spectralis OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) incelemesi yapılarak SFK değerlendirilmişti.

Tüm gözlere birer ay arayla 3 ardışık doz intravitreal 0,5mg/0,05ml ranibizumab enjeksiyonu yapılmış, her enjeksiyon sonrası aylık EİDGK, SFK ölçümleri bakılmıştı. İlk 3 aylık tedavi sonrasındaki kontrollerinde SFK'sı 250 µm üzerinde olan gözlere tekrar enjeksiyon uygulanmıştı.

3.1. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 16,0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL ,USA) istatistik paket programı ile yapıldı. Kategorik karşılaştırmalar için Ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama±standart.sapma ve/veya (minimum-maksimum) şeklinde, kategorik değişkenler ise gözlem sayısı ve % şeklinde ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uyup uymadıkları Kolmogorov-Smirnov test ile incelendi. Grupların enjeksiyon öncesi ve sonrası SFK ve GK arasında farklılığın olup olmadığı verilerin dağılımı normal Paired sample t-test ile, verilerin dağılımı normal değilse ‘Wilcoxon Signed Ranks Test’ testi ile karşılaştırıldı. P değeri 0,05’in altında olan sonuçlar ($p<0,05$) istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Diyabetik maküler ödemi olan 21’i (% 40,4) erkek, 31’i (% 59,6) kadın olmak üzere toplam 52 hastanın 71 gözü dahil edildi. Hastaların genel yaş ortalaması $56,9 \pm 8,9$ yıl(27-74 yıl) olarak tespit edildi. Hastaların 51 ‘inde tip 2, sadece 1 ‘inde ise tip 1 diyabet mevcuttu, hastalık süresi en az 5, en fazla 30 yıl olmak üzere ortalama $14,4 \pm 6,1$ yıl idi (Tablo 2). 26 hastada hipertansiyon, 1 hastada koroner arter hastalığı, 2 hastada hiperlipidemi ve 1 hastada kronik renal yetmezlik DM’ ye ek sistemik hastalık olarak mevcuttu.

Ortalama takip süresi $5,6 \pm 0,8$ (4-6) ay idi.

Hastalara en az 3, en fazla 6 intravitreal enjeksiyon yapıldı. 6 hastanın her iki gözüne olmak üzere toplam 24 hastaya 3, 10 hastanın her iki gözü olmak üzere toplam 20 hastaya 4 , 2 hastanın her iki gözü olmak üzere toplam 6 hastaya 5, 1 hastanın sağ gözüne 5, sol gözüne 4 ve 1 hastaya 6 kez enjeksiyon yapıldı. Ortalama enjeksiyon sayısı $3,7 \pm 0,7$ (3-6) idi. Hastaların enjeksiyon öncesi, 1. ay, 3. ay ve 6. ay takipleri değerlendirildi.

Tablo-2: Hastaların demografik özellikleri

Yaş (yıl) (Ort. ±SS)	56,9 ± 8,9	
Diyabet süresi (yıl) (Ort. ±SS)	14,4±6,1	
Cinsiyet (%)	% 40,4 E	% 59,6 K
Diyabet tipi (%)	% 1,9 Tip 1	% 98,1 Tip 2

Sistemik ek hastalıklar	n
Hipertansiyon	26
KBY	1
Hiperlipidemi	2
Koroner Kalp Hastalığı	1

Enjeksiyondan en az 6 ay önce uygulanmış olmak üzere çalışmaya alınan gözlerden 25' inde (%35,2) panretinal lazer, 11'inde (%15,5) grid lazer, 3'ünde (%4,2) fokal lazer uygulanmıştı. 32'sinde (%45,1) ise hiç lazer tedavisi uygulanmamış olup tedavi olarak sadece intravitreal ranibizumab enjeksiyon yapılmıştı.

Maküler ödem tipine göre gözlerin, 30'unda (%42,3) fokal, 35'inde (%49,3) diffüz ve 6'sında (%8,5) karma tipte maküler ödem mevcuttu (Tablo 3).

Tablo-3: Maküler ödem tiplerine göre gözlerin dağılımı

Ödem tipi	n	%
Fokal	30	%42,3
Diffüz	35	%49,3
Karma	6	%8,4
Toplam (Göz)	71	100

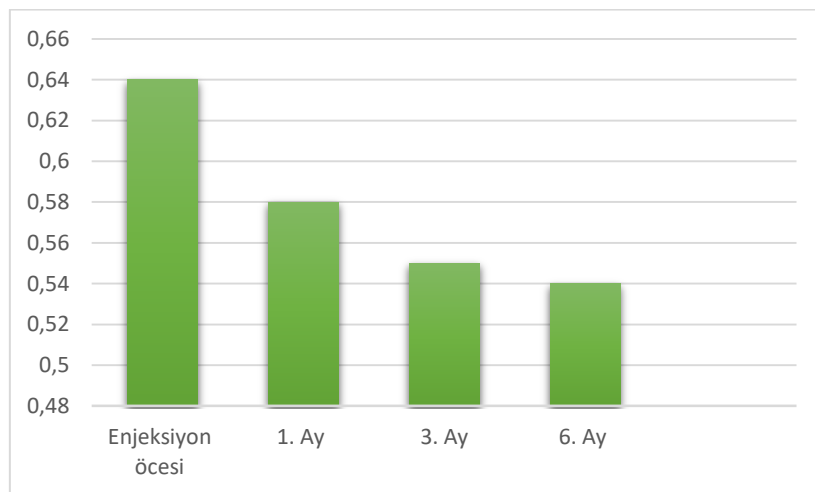
Hastaların enjeksiyon öncesi ortalama EİDGK $0,64\pm0,43$ LogMar iken, enjeksiyon sonrası 1.ay $0,58\pm0,39$ LogMar, 3.ay $0,55\pm0,38$ LogMar ve 6.ay $0,54\pm0,36$ LogMar olarak bulundu.

Enjeksiyon sonrası 1. ayda EİDGK artarak $0,58\pm0,39$ LogMar olduğu görüldü ve enjeksiyon öncesi değer ile karşılaştırıldığında bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0,22$). Enjeksiyon sonrası 3. ay ve 6. ayda EİDGK'de artışın devam ettiği görüldü ve her iki değerinde enjeksiyon öncesi EİDGK ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü (sırasıyla $p=0,043$ ve $p=0,027$) (Tablo 4 ve Grafik 2).

Tablo-4: Tedavi öncesi ve tedavi sonrasında en iyi düzeltilmiş görme keskinliği değerleri

	n	GK (Ort. \pm SS) (LogMar)	p*
Enjeksiyon öncesi	71	$0,64\pm0,43$	
1.ay	71	$0,58\pm0,39$	$p=0,22$
3.ay	71	$0,55\pm0,38$	$p=0,043$
6.ay	59	$0,54\pm0,36$	$p=0,027$

*Wilcoxon



Grafik-2: Enjeksiyon öncesi ve sonrası en iyi düzeltilmiş görme keskinliği değişimleri (LogMAR)

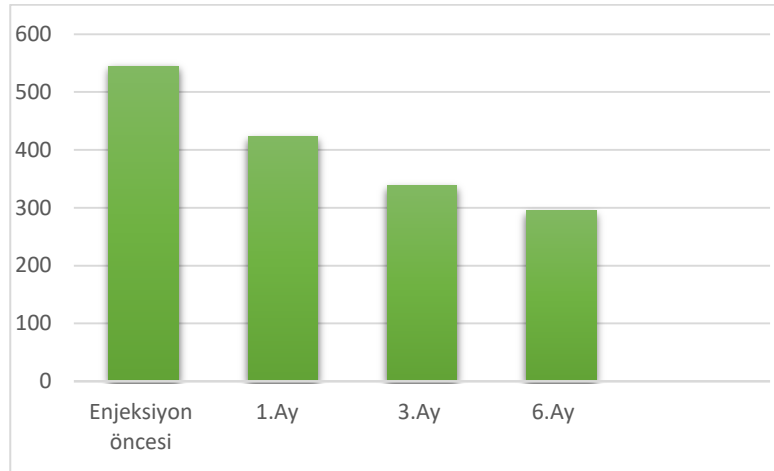
Enjeksiyon öncesi SFK ortalamaları $544,7 \pm 181,1\mu\text{m}$ iken enjeksiyon sonrası azalarak 1. ay SFK ortalamaları $422,3 \pm 183,3\mu\text{m}$, 3.ay SFK ortalamaları $337,8 \pm 145,3\mu\text{m}$ ve 6. ay SFK ortalamaları $295,0 \pm 91,2\mu\text{m}$ olarak bulundu.

Enjeksiyon sonrası tüm kontrollerdeki SFK değeri enjeksiyon öncesi değere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha az olduğu izlendi (tüm kontroller için $p < 0,001$) (Tablo 5 ve Grafik 3).

Tablo-5: Tedavi öncesi ve tedavi takibinde santral foveal kalınlık değerleri

	n	SFK (μm) (Ort. \pm SS)	p*
Enjeksiyon öncesi	71	$544,7 \pm 181,1\mu\text{m}$	
1.ay	71	$422,3 \pm 183,3\mu\text{m}$	$P < 0,001$
3.ay	71	$337,8 \pm 145,3\mu\text{m}$	$P < 0,001$
6.ay	59	$295,0 \pm 91,2\mu\text{m}$	$P < 0,001$

*Paired sample t-test



Grafik-3: Enjeksiyon öncesi, 1. ay, 3. ay ve 6. ay santral foveal kalınlık değerleri

Hiçbir hastada enjeksiyon ile ilişkili önemli komplikasyonla karşılaşılmadı.

5. TARTIŞMA

Diyabetik retinopati, gelişmiş ülkelerde körlüğün en önde gelen nedenlerinden biri olup, özellikle 20-40 yaş arasındaki bireylerde görme kaybına neden olması açısından önemli bir hastalıktır. DR'li hastalarda görme kaybının en sık nedeni DMÖ' dir. Vasküler yataktan sızma sonucu intraretinal veya subretinal sıvı birikimi ve retinal kalınlaşma ile karakterizedir. İskemik retina tarafından salınan endojen faktörlerin kan-retina bariyerinin bütünlüğünü etkileyerek, DMÖ'ye neden olduğu düşünülmektedir (101). Bu endojen faktörlerin başında, vasküler geçirgenlikte artışa neden olan prostaglandinler bulunmaktadır.

DR'de görülen bazı patolojilerin kalıcı olması ve çoğu hastada tedaviye yanıt vermemesi nedeniyle erken tanı günümüzde büyük önem taşımaktadır. Yarıklı lamba biyomikroskopisi, subjektif bir yöntem olmasının yanı sıra intraretinal ve subretinal yapılar hakkında yeterli bilgi sağlayamamaktadır. Ayrıca bu yöntem bize maküla kalınlık ölçüsü hakkında niceliksel bir değerlendirme de yapmamaktadır. FFA, kan-retina bariyerinin bozuk olduğu durumlar hakkında yorum yapmamızı sağlamaktadır. Ancak FFA invazif bir yöntemdir ve çeşitli komplikasyonları mevcuttur. Bir diğer dezavantajı ise farklı zamanlarda yapılan tetkikler arasında kıyaslama yapılmasındaki zorluktur.

DMÖ' e bağlı görme kaybı riskini azaltan kanıtlanmış tek etkili tedavi yöntemi LFK'dur. ETDRS grubunun çalışma sonuçlarına göre retinadaki fokal vasküler sızımlar için fokal LFK önerilmektedir (102). LFK tedavisi ile diffüz DMÖ'de elde edilen sonuçlar, fokal DMÖ'deki sonuçlar kadar başarılı değildir (103).

Lee ve Olk, diffüz DMÖ olan hastalarda grid lazer ile olguların yaklaşık %68 ile %94'ünde ödemde gerileme gözlemişlerdir. Hastaların %61'inde GK'da azalma olmazken % 24,6'sında tedaviye rağmen 3 sıra görme kaybı görülmüştür (15).

Diffüz MÖ tedavisinde LFK'nın yetersiz kalması araştırmacıları intravitreal steroid, anti-VEGF enjeksiyonu, PKC inhibitörleri, kortikosteroid salan intravitreal implant, PPV gibi tedavi metodlarını araştırmaya yöneltmiştir. VEGF'e ilişkin geçirgenliği indükleyen etkilerin maküla ödemi gelişiminin altında yatan neden olduğu düşünülmektedir. DRP'de, kan retina

bariyeri VEGF inhibisyonu yoluyla korunmakta ve hasarı halinde geri dönüşüm sağlanmaktadır (104). VEGF'in indüklediği geçirgenlik artışı VEGF'in varlığını gerektirmektedir ve DMÖ'de vitreusta VEGF düzeylerinin belirgin olarak arttığı gösterilmiştir. VEGF inhibisyonu ya da kesintisi olduğunda, kan-retina bariyerini bir kez daha oluşturmak mümkündür. Anti-VEGF'ler lökosit aracılı endotel hasarı, fenestra oluşumu, sıkı bağlantıların çözülmesi ve hücreler arası masif sıvı akışı içeren birçok mekanizmayı bloke ederek vasküler permeabiliteyi stabilize eder ve ödemi azaltırlar. VEGF inhibisyonu gerçekleştiğinde kan retina bariyeri tekrar oluşur (104). VEGF rolünün anlaşılmasıyla oftalmoloji pratiğinde anti-VEGF uygulamaları eksüdatif yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda ve DMÖ tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (105). Ranibizumab, bevacizumab ve aflibercept kullanılan anti-VEGF'lerdir. Bu ajanların endotel hücre proliferasyonunu belirgin olarak düşürdüğü, retinaya sitotoksik etkileri olmadığı ve biyo uyumluluklarının iyi olduğu görülmüştür (106). Kortikosteroidlerin DMÖ'deki ödemi azaltıcı mekanizmaları arasında retinal VEGF ekspresyonunun baskılanması ve VEGF ile indüklenen lökosit hasarının inhibisyonu sayılabilir (107).

İntravitreal ranibizumab tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği, randomize, kontrollü çalışma READ-2'de tedavi şeması üç gruba ayrılmıştır. Bu gruplar: tek başına ranibizumab, tek başına laser fotokoagülasyon ve laser ile ranibizumab tedavisinin kombinasyonu gruplarıdır. Tedavi başlangıcından itibaren 6. ayda; tek başına ranibizumab uygulanan grupta görme keskinliğindeki düzelme ve fovea kalınlığındaki azalma, diğer iki gruba göre daha fazladır. Bu çalışmanın sonucuna göre görme keskinliği değişimine laser fotokoagülasyon ek bir düzelme sağlamamıştır; ancak enjeksiyon sıklığını azaltmaya yardımcı olabileceği görülmüştür (108).

İntravitreal ranibizumabın DMÖ tedavisindeki etkinliğini destekleyen bir başka randomize, kontrollü olarak tasarlanmış çalışma; 151 DMÖ olgusunun 0,3 mg ranibizumab, 0,5 mg ranibizumab veya *sham* enjeksiyon gruplarına ayrıldığı faz II RESOLVE çalışmasıdır. Birinci yıl sonuçlarında, başlangıca göre ortalama görme keskinliğindeki değişim: 0,3 mg ranibizumab grubunda +11,8 harf, 0,5 mg grubunda +8,8 harf, *sham* enjeksiyon grubunda ise -1,4 harftir. Ayrıca ranibizumab ile tedavi edilen hastalarda kontrol grubuna göre santral retina kalınlığında anlamlı azalma görülmüştür (109).

Benzer şekilde tasarlanmış RESTORE çalışmasında ise DMÖ tanısı olan, görme keskinliği 20/32 ve 20/160 arasında değişen 345 katılımcı: 0,5 mg intravitreal ranibizumab, 0,5 mg intravitreal ranibizumab ve fokal/grid laser fotokoagülasyon veya tek başına fokal/grid laser fotokoagülasyon tedavi gruplarına ayrılmıştır. Katılan bireylere ilk 3 ay ayda 1 intravitreal ranibizumab veya *sham* enjeksiyon uygulanmış, daha sonra gerekli görüldüğü takdirde tedavi tekrarlanmıştır. Sonuçta 12. ayda ve 24. ayda, intravitreal ranibizumabın tek başına veya fokal/grid laser ile birlikte uygulandığı tedavi gruplarında, tek başına lasere göre görme keskinliğindeki düzelleme anlamlı olarak yüksektir. Başlangıçtan 12. aya kadarki ortalama SFK değişimi, laser grubu (61,3 µm) ile karşılaştırıldığında, ranibizumab (118,7 µm) ve ranibizumab + laser (128,3 µm) gruplarında anlamlı ölçüde azaldığı görülmüştür (110).

DRCR.net grubunun son zamanlarda yapılan, üç grup anti-VEGF ajanını (ranibizumab, bevacizumab ve aflibercept) DMÖ'de intravitreal etkinliklerinin kıyaslandığı T Protokolü'nde; başlangıçta 20/40 veya daha iyi görme keskinliğine sahip hastalarda bu üç tedavi şekli için görme keskinliği değişiminde bir fark olmadığını; ancak başlangıç görme keskinliği 20/50 veya daha kötü görme keskinliğine sahip grupta, aflibercept tedavisi alan grubun görme keskinliğindeki ortalama artışın daha yüksek olduğunu belirtilmektedir (111). Anti-VEGF tedavinin dezavantajları arasında; daha yüksek olasılıkla daha kısa yarı ömründen ötürü bevacizumab ile görülebilecek olan, tekrarlayan anti-VEGF enjeksiyonları ile makula ödeminde artış görülmesi yer alır. Bunun önüne geçilmesinde, bevacizumab tedavisini takiben iskemik sahalara veya sızıntı görülen mikroanevrizmalara laser tedavisi uygulanması yardımcı olabilir (112).

Bizim çalışmamızda DMÖ'sü olan 52 hastanın 71 gözüne 0,5mg/0,05ml intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulanmış ve olguların enjeksiyon öncesi ve sonrası 1. ay, 3. ay ve 6. aylarda EİDGK ve SFK değerlendirilmiştir.

Çalışmamızın sonucunda enjeksiyon öncesi GK ile karşılaştırıldığında, tedavi sonrası 1. ay GK istatistiksel olarak anlamlı olmayıp 3.ay ve 6. ay GK'da istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır.

Enjeksiyon öncesi SFK'de, tedavi sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ayda istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır.

İntravitreal ranibizumabın DMÖ'de enjeksiyonu ile SFK'da düşüş beklenen sonuçtur ancak tek enjeksiyon ile yeterli düşüşün olmadığını ve tekrarlayan enjeksiyonlara ihtiyaç olduğunu gördük. Bu da daha önceden yapılmış çalışmalar ile benzerlik göstermektedir (113).

OKT ile ölçülen retina kalınlığı ile görme keskinliği korele değildir ancak ilacın etkinliğini görme keskinliği ve kalınlıktan başka da kantifiye edebileceğimiz herhangi başka bir parametre de bulunmamaktadır. Bu da OKT ve progresyon analizinin (follow-up) önemini ortaya koymaktadır.

Çalışmanın retrospektif olması günlük pratikte takip sıklığının yetersizliği veya düzensizliği ile açıklayabileceğimiz yetersiz tedavi ve hasta sayısının az olması çalışmayı sınırlayan faktörler olarak sayılabilir.

6. SONUÇLAR

DMÖ nedeniyle yapılan intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun GK üzerine etkisi değerlendirildiğinde tekrarlayan enjeksiyonlardan sonra GK 'de artış ve anatomik düzelme sağladığı görüldü.

Enjeksiyon sonrası tekrarlanan FFA'larda ranibizumabın vasküler permeabiliteyi azaltıp, sızıntıda gerileme yaparak maküler ödemde belirgin azalma sağladığı görüldü.

Çalışmamızda, tekrarlayan enjeksiyonlar sonucu OKT progresyon analizi ile değerlendirilen SFK'larda tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı gerileme görülmesiyle anatomik düzelme sağlanabildiğini göstermektedir.

Hastaların aylık vizitlerinde OKT progresyon analizi (follow-up) ile anatomik değişimler bir önceki vizit baz alınarak kolaylıkla takip edildi.

Tedavi süresince hastalarda vitreus hemorajisi, retina dekolmanı, miyokard infarktüsü ve serebrovasküler hastalık gibi komplikasyonlara rastlanmadı.

DMÖ'ye bağlı görme kaybında, intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun sağladığı fonksiyonel ve anatomik iyileşme, bu tedavinin güncelliğini devam ettireceğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. AJ. G. Diabetes Mellitus “internal medicine.” JH S., Editor. St. Louis, Missouri; 1994; 1391-2.
2. Klein R, Klein B, Moss S, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol 1994; 112:1217-28.
3. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 6. Baskı, 2013.
4. Davidson J K. Clinical Diabetes Mellitus, Diabetic Eye Disease. Thime Medica Publishers 1991; 427-44.
5. Moreno a, Lozano M, Salinas P. Diabetic retinopathy. Nutr. Hosp. [Internet]. 2013;28 Suppl 2: 53 6.
6. Klein R, Klein B. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. Diabetes Care 1992; 15: 1875-91.
7. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: The second report of diabetic retinopathy study findings. Ophthalmology 1978; 85:82-3.
8. Kisilevsky M, Hudson C, Flanagan JG, Nrusimhadevara RK, Guan K, Wong T et al. Agreement of the Heidelberg Retina Tomograph II macula edema module with fundus biomicroscopy in diabetic maculopathy. Arch. Ophthalmol. 2006;124:337–42.
9. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. Ophthalmology. 1998;105:1801–15.
10. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Progression of Retinopathy with Intensive versus Conventional Treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. Ophthalmology. 1995;102:647–61.
11. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic Macular Edema: Pathogenesis and Treatment. Surv. Ophthalmol. 2009; 1–32.

12. Hikichi T, Fujio N, Akiba J, Azuma Y, Takahashi M, Yoshida A. Association between the short-term natural history of diabetic macular edema and the vitreomacular relationship in type II diabetes mellitus. *Ophthalmology*. 1997;104:473–8.
13. Turner R. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352:854–65.
14. Group ETDRSR. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch. Ophthalmol*. 1985;103:1796–806.
15. Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema: long-term visual results. *Ophthalmology* 1991;98:1594-602.
16. Chew EY, Klein ML, Ferris FL, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy: ETDRS Report 22. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1079– 84.
17. Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, et al. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2006;26:999-1005.
18. ETDRS Research Group: Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema: Relationship of treatment effect to fluorescein angiography and other retinal characteristics at baseline. ETDRS Report Number 19. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1144-55.
19. Klein BE, Klein R and Moss SE. Is serum cholesterol associated with progression of diabetic retinopathy or macular edema in persons with younger onset diabetes of long duration. *Am J Ophthalmol* 1999;128(8):652-4.
20. Chun DW, Heier JS, Topping TM, et al. A Pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2006;113:1706-12.
21. Saatçi AO: Diabetik Makulopatide Medikal Tedavi. *Ret-Vit* 2004;12:267-70.
22. Yanoff M, Duker J. Yanoff & Duker: *Ophthalmology*. 3rd ed. 2008.771–3.
23. Hother-Nielsen O, Faber O, Sørensen NS, Beck-Nielsen H. Classification of newly diagnosed diabetic patients as insulin-requiring or non-insulin-requiring based on clinical and biochemical variables. *Diabetes Care* 1988;11:531-37.
24. Karjalainen J, Knip M, Hyoty H, et al. Relationship between serum insulin antibodies, islet cell antibodies and Coxsackie-B4 and mumps virus-specific antibodies at the clinical manifestation of type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1988; 31: 146-52.

25. Rosenblatt B. J., Benson W.E. Diabetic Retinopathy. Ophthalmology. Second ed. Eds: Yanoff M, Duker J. By Mosby, 2003:877-86.
26. Lillioja S, Mott DM, Spraul M, et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes. Prospective Study of Pima Indians N Engl J Med 1993;329:1988-92.
27. Gedik O. Diabetes mellitus. Yasavul Ü, Çelik İ, Arıcı M (ed). Hacettepe İç Hastalıkları Kitabı . 2 Baskı. Ankara, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 2004: 495-529.
28. Cheng AY, Fantus IG. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. CMAJ. 2005;172:213-26.
29. Taş A, Bayraktar M, Erdem Ü, Sobacı G, Uçar M. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy in Turkey. Gulhane Med J. 2005;47(3):164–74.
30. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy IV. Diabetic Macular Edema. Ophthalmology 1984;91:1464-74.
31. Bayrak Y, Yanyalı A, Özman D, Karaağaç H, Nohutçu A. Risk factors for clinically significant macular edema in patients with diabetic retinopathy. T Klin Oft 2003;12:133-8.
32. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. Association of ocular disease and mortality in a diabetic population. Arch Ophthalmol 1999;117:1487–95.
33. Klein BE, Moss SE, Klein R, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, XIII: relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. Ophthalmology 1991;98:1261–5.
34. Vitale S, Maguire MG, Murphy RP, et al. Clinically significant macular edema in type I diabetes: incidence and risk factors. Ophthalmology 1995;102:1170–6.
35. Sunness JS. The pregnant woman's eye. Surv Ophthalmol 1988;32:219–38.
36. Miller JW and Damico DJ. Proliferative Diabetic Retinopathy. Principles and Practice of Ophthalmology 1985:760-782.
37. Atmaca LS, Gündüz K. Diyabetik retinopatinin tedavisi. J Ophthalmology 1993;2:29-46.
38. Jaffe GJ, Burton TC, Khun E, et al. Progression of nonproliferative diabetic retinopathy and visual outcome after extracapsular cataract extraction and intraocular lens implantation. Am J of Ophthalmol 1992;114:448-56.
39. McDonald HR, Schatz H. Macular edema following panretinal photocoagulation. Retina 1985; 5:5–10.

40. Lopes De Faria JM, Jalkh AE, Trempe CI, Mc Meel JW. Diabetic macular edema, Risk factors and concomitants; *Acta Ophthalmol* 1999;77(2):170-5.
41. Özkan Ş, Akar S. Diabetik retinopati. İstanbul: Türk Oftalmoloji Derneği 2000;s:11-5.
42. Yenigün M. Diyabetik mikroanjyopati ve diyabetik makroanjyopati. Her yönüyle diyabetes mellitus kitabından. Editör: Yenigün M: Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 2001; 315-75.
43. Unger RH, Foster DV. Diabetes Mellitus. In: Wilson JD, Foster DV, Kronenberg HM, Larsen Pd(ed). *Williams Textbook of Endocrinology*. USA W: B: Saunders Company 1998; 21: 1014-24.
44. Cogan DG, Toussaint D, Kuwabara T. Retinal vascular patterns. IV. Diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1961;66:366-78.
45. Zhang K, Ferreyra HA, Grob S, Bedell M, Zhang JJ. Diabetic retinopathy: genetics and etiologic mechanisms. In: Ryan SJ, ed. "Retina" 5. Baskı. Los Angeles, CA: Elsevier, 2013; 925-39.
46. Friedenwald JS. Diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1950;33:1187-99.
47. Lindahl P, Johansson BR, Leveen P, Betsholtz C. Pericyte loss and microaneurysm formation in PDGF-B-deficient mice. *Science*. 1997;277:242-5.
48. Mizutani M, Kern TS, Lorenzi M. Accelerated death of retinal microvascular cells in human and experimental diabetic retinopathy. *J Clin Invest*. 1996;97: 2883–90.
49. Mizutani M, Gerhardinger C, Lorenzi M. Müller cell changes in human diabetic retinopathy. *Diabetes*. 1998;47:445–9.
50. Barber AJ, Lieth E, Khin SA, Antonetti DA, Buchanan AG, Gardner TW. Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. Early onset and effect of insulin. *J. Clin. Invest*. 1998;102:783–91.
51. Hammes HP, Federoff HJ, Brownlee M. Nerve growth factor prevents both neuroretinal programmed cell death and capillary pathology in experimental diabetes. *Mol. Med*. 1995;1:527–34.
52. Barber AJ, Gardner TW, Abcouwer SF. The significance of vascular and neural apoptosis to the pathology of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:1156–63.
53. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991 May;98(5 Suppl):786–806.

54. ETDRS Research Group. 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*. 1987;94:761–74
55. Mathew C, Yunirakasiwi A, Sanjay S. Updates in the management of diabetic macular edema. *J Diabetes Res*. 2015;2015:794036.
56. Aroca PR, Salvat M, Fernández J, Méndez I. Risk factors for diffuse and focal macular edema. *J Diabetes Complications*. 2004;18:211-5.
57. Schnaudigel O. Die vitalfarbung mit Trypanblau am Auge. *Graefes Arch Ophthalmol*. 193;86:93-7.
58. Cunha-Vaz JG, Skakib M, Ashton N. Studies on the permeability of the blood-retinal barrier. I. On the existence, development, and the site of a blood-retinal barrier. *Br J Ophthalmol*. 1966;50:441-53.
59. Anticiff RJ, Marshall J. The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy. *Semin Ophthalmol*. 1999;14:223-32.
60. Du cormo A, Ramos P, Reis A, Proença R, Junha-Vaz JG. Breakdown of the inner and outer blood retinal barrier in streptozotocin-induced diabetes. *Exp Eye Res*. 1998;67:569-75.
61. Sagaites MJ, Raviola G, Schaeffer S, Miller C. The structural basis of the inner blood-retina barrier in the eye of *Macaca mulatta*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1987;28:2000-14.
62. Klaassen I, Hughes JM, Vogels IM, Schalkwijk CG, Van Noorden CJ, Schlingemann RO. Altered expression of genes related to blood-retina barrier disruption in streptozotocin-induced diabetes. *Exp Eye Res*. 2009;89:4-15.
63. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin M. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol*. 2009;54:1-23.
64. Citi S, Cordenonsi M. Tight junction proteins. *Biochem Biophys Acta*. 1998;1448:1-11.
65. Antonetti DA, Barber AJ, Hollinger LA, Wolpert EB, Gardner TW. Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occludin and zonula occluden 1. A potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors. *J Biol Chem*. 1999;274:23463–7.

66. Nishikiori N, Osanai M, Chiba H, Kojima T, Mitamura Y, Ohguro H, Sawada N. Glial cell-derived cytokines attenuate the breakdown of vascular integrity in diabetic retinopathy. *Diabetes*. 2007;56:1333-40.
67. Joussen AM, Murata T, Tsujikawa A, Kirchhof B, Bursell SE, Adamis AP. Leukocyte-mediated endothelial cell injury and death in the diabetic retina. *Am J Pathol*. 2001;158:147-52.
68. Joussen AM, Wolfensberger TJ. Mechanisms of macular edema and therapeutic approaches. In: Ryan SJ, ed. "Retina" 5. Baskı. Los Angeles, CA: Elsevier;2013:590-604.
69. Kennedy A, Frank RN. The influence of glucose concentration and hypoxia on VEGF secretion by cultured retinal cells. *Curr Eye Res*. 2011;36:168-77.
70. Olsson AK, Dimberg A, Kreuger J, Claesson-Welsh L. VEGF receptor signalling - in control of vascular function. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006;7:359-71.
71. Amin RH, Frank RN, Kennedy A, Elliott D, Puklin JE, Abrams GW. Vascular endothelial growth factor is present in glial cells of the retina and optic nerve of human subjects with nonproliferative diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38:36-47.
72. Joussen AM, Qin W, Poulaki V, Kirchhof B, Mitsiades N, Wiegand SJ, Rudge J, Yancopoulos GD, Adamis AP. Endogenous VEGF induces retinal ICAM-1 and eNOS expression and initiates early diabetic leukostasis. *Am J Pathol*. 2002;160:501-9.
73. Wang J, Xu X, Elliott MH, Zhu M, Le YZ. Müller cell-derived VEGF is essential for diabetes-induced retinal inflammation and vascular leakage. *Diabetes*. 2010;59:2297-305.
74. Lu M, Kuroki M, Amano S. Advanced glycation end products increase retinal vascular endothelial growth factor expression. *J Clin Invest*. 1998;101:1219-24.
75. Kim T, Kim SJ, Kim K, Kang UB, Lee C, Park KS, Yu HG, Kim Y. Profiling of vitreous proteomes from proliferative diabetic retinopathy and nondiabetic patients. *Proteomics*. 2007;7:4203-15.
76. Menten J. Diyabetik Makülopati ve Tedavisi. *Türk Oftalmol. Derg*. 2000;23-36.
77. Witkin AJ, Ko TH, Fujimoto JG, Chan A, Drexler W, Schuman JS et al. Ultra-high Resolution Optical Coherence Tomography Assessment of Photoreceptors in Retinitis Pigmentosa and Related Diseases. *Am. J. Ophthalmol*. 2006;142.
78. Wise GN, Retinal neovascularisation *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1956;54:729-826.

79. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Report Number 1
Photocoagulation for diabetic macular edema Arch Ophthalmol 1985;103:1796-806.
80. Browning, DJ., Zhang Z., Benfield, J.M. and Scott, AO.: The effect of patient characteristics on response to focal laser treatment for diabetic macular edema. Ophthalmology. 1997. Mar. 104 (3): 466-72.
81. Kohner EM, Dollery CT, Paterson JW, et al. Arterial fluorescein studies in diabetic retinopathy. Diabetes 1967; 16:1-10.
82. Giovannini A, Amato G, Mariotti C, et al. Optical coherence tomography findings in diabetic macular edema before and after vitrectomy. Ophthalmic Surg Lasers 2000; 31:187- 91.
83. Antcliff RJ, Stanford MR, Chauhan DS, Graham EM, Spalton DJ, Shilling JS, Ffytche TJ, Marshall J. Comparison between optical coherence tomography and fundus fluorescein angiography for the detection of cystoid macular edema in patients with uveitis. Ophthalmology 2000; 107: 593-9.
84. Hirakawa H, Iijima H, Gohdo T, Tsukahara S. Optical coherence tomography of cystoid macular edema associated with retinitis pigmentosa. Am J Ophthalmol 1999; 128:185-91.
85. Weinberger D, Axer-Siegel R, Landau D, et al. Retinal thickness variation in the diabetic patient measured by the retinal thickness analyzer. Br J Ophthalmol 1998; 82: 1003- 6.
86. Küçümen RB, Yenerel NM. Diyabetik Makula Ödemi ve Tedavi Yaklaşımları. Türk Oftalmol. Derg. 2012 Jan 15;42(1):53-60.
87. Olk RJ, Akduman L. Minimal intensity diode laser (810 nanometer) photocoagulation (MIP) for diffuse diabetic macular edema (DDME). Semin. Ophthalmol. 2001.p. 25-30.
88. American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. Diabetes Care 1998;21:23-31.
89. Tranos PG, Topouzis F, Stangos NT, Dimitrakos S, Economidis P, Harris M, Coleman AL. Effect of laser photocoagulation treatment for diabetic macular oedema on patient's vision-related quality of life. Curr Eye Res. 2004 Jul;29(1):41-9.
90. Jonas JB, Sofker A. Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. Am J Ophthalmol 2001;132:425-27.

91. Cho HY, Kang SW, Kim YT, Chung SE, Lee SW. A three-year follow-up of intravitreal triamcinolone acetonide injection and macular laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Korean J Ophthalmol.* 2012 Oct;26(5):362-8.
92. Sandercoe TM, Geller SF, Hendrickson AE, Stone J, Provis JM. VEGF expression by ganglion cells in central retina before formation of the foveal depression in monkey retina: evidence of developmental hypoxia. *J Comp Neurol.* 2003 Jul 14;462(1):42-54.
93. Hutchings H, Ortega N, Plouët J. Extracellular matrix-bound vascular endothelial growth factor promotes endothelial cell adhesion, migration, and survival through integrin ligation. *FASEB J.* 2003 Aug;17(11):1520-2.
94. Yilmaz T, Cordero-Coma M, Gallagher MJ, Teasley LA. Systematic review of intravitreal bevacizumab injection for treatment of primary diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol.* 2011 Dec;89(8):709-17.
95. Ip MS, Domalpally A, Hopkins J, et al. Long-term effects of ranibizumab on diabetic retinopathy severity and progression. *Arch Ophthalmol* 2012;130:1145-52.
96. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et al; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema *Ophthalmology* 2010;117:1064-77.
97. Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006;113:1695.
98. Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2012;119(12):2537-48.
99. Do DV, Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH, et al. The DA-VINCI Study: phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118:1819-26.
100. Penfold PL, Wen L, Madigan MC, King NJ, Provis JM. Modulation of permeability and adhesion molecule expression by human choroidal endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:3125-30.
101. Styles CJ, Park SJK, McGhee CNJ, Gamble G, Donaldson ML. Evaluating the use of a scanning laser-derived oedema index to grade diabetic retinopathy and maculopathy. *Clin. Experiment. Ophthalmol,* 2007 ;35(1):18–23.
102. Miller J, Adamis AP, Shima DT, et al. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is temporally and spatially correlated with ocular angiogenesis in a primate model. *Am J Pathol* 1994;145:574-84.

103. Teresio Avitabile, MD; Antonio Longo, MD; Alfredo Reibaldi, MD. Intravitreal Triamcinolone Compared With Macular Laser Grid Photocoagulation for the Treatment of Cystoid Macular Edema. *Am J Ophthalmol*. 2005;140:695-702.
104. Mc Cuen BW II, Bessler M, Tano Y. et al. The lack of toxicity of intravitreally administered triamcinolone acetate. *Am J Ophthalmol* 1981;91: 785-8.
105. Cunningham ET Jr, Adamis AP, Altaweel M, et al. A phase II randomized double masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005;112:1747-57.
106. Martin S. Spitzer, Efdal Yoeruek, Anaa Sierra and et al Comparative antiploriferative and cytotoxic profile of bevacizumab (Avastin),pegaptanib (Macugen) and ranibizumab (Lucentis) on different ocular cells. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245 (12):1837-42.
107. Nouck M,Karakiulakis G,Perruchoud AP, et al. Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 1998;341:309-15.
108. 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 JI, Elliott D, Campochiaro PA; READ-2 Study Group. Two-year outcomes of the Ranibizumab for Edema of the macula in Diabetes (READ-2) Study. *Ophthalmology*. 2010;117:2146-51.
109. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, Mitchell P, Sharp D, Wolf-Schnurrbusch UE, Gekkieva M, Weichselberger A, Wolf S. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 2010;33:2399–405.
110. Lang GE, Berta A, Eldem BM, Simader C, Sharp D, Holz FG, Sutter F, Gerstner O, Mitchell P; RESTORE Extension Study Group. Two-year safety and efficacy of ranibizumab 0.5 mg in diabetic macular edema: interim analysis of the RESTORE extension study. *Ophthalmology*. 2013;120:2004-12.
111. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, Arnold-Bush B, Baker CW, Bressler NM, Browning DJ, Elman MJ, Ferris FL, Friedman SM, Melia M, Pieramici DJ, Sun JK, Beck RW. Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial of Aflibercept,

Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. N Engl J Med. 2015;372:1193-203.

112. Takamura Y, Tomomatsu T, Matsumura T, Arimura S, Gozawa M, Takihara Y, Inatani M. The effect of photocoagulation in ischemic areas to prevent recurrence of diabetic macular edema after intravitreal bevacizumab injection. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014;55:4741-6
113. Wu PC, Lai CH, Chen CL, Kuo CN, Optical coherence tomographic patterns in diabetic macular oedema can predict the effects of intravitreal bevacizumab injection as primary treatment. J Ocul Pharmacol Ther 2012;28(1):59-64

