

T.C
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DIABETİK MAKÜLER ÖDEM TEDAVİSİNDE İNTRAVİTREAL
BEVACİZUMAB VE İNTRAVİTREAL TRİAMSİNOLON ASETONİDİN
ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
DR.ALİ ÇEVİK

DENİZLİ-2013

T.C
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DIABETİK MAKÜLER ÖDEM TEDAVİSİNDE İNTRAVİTREAL
BEVACİZUMAB VE İNTRAVİTREAL TRIAMSİNOLON ASETONİDİN
ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. ALİ ÇEVİK

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. AVNİ MURAT AVUNDUK

DENİZLİ - 2013

Prof. Dr. AVNİ MURAT AVUNDUK danışmanlığında Dr. ALİ ÇEVİK tarafından yapılan “Diabetik Maküler Ödem Tedavisinde İntravitreal Bevacizumab ve İntravitreal Triamsinolon Asetonidin Etkinliğinin Karşılaştırılması” başlıklı tez çalışması 29/04/2013 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Göz Hastalıkları Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Prof. Dr. AVNİ MURAT AVUNDUK

ÜYE

Doç. Dr. RAMAZAN YAĞCI

ÜYE

Prof. Dr. HAKAN ERBAY

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

29/04/2013

Prof. Dr. MUSTAFA KILIÇ
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Kliniği'nde almış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini bizlere aktaran değerli hocalarım; başta tez danışmanım Prof. Dr. Avni Murat Avunduk olmak üzere, Prof. Dr. Volkan Yaylalı 'ya, Prof. Dr. Cem Yıldırım 'a, Doç. Dr. Ramazan Yağcı 'ya, Yrd. Doç. Dr. E.Nevin Çetin 'e, Yrd.Doç. Dr. Gökhan Pekel 'e, Yrd.Doç. Dr. Semra Acer'e ve birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma,tüm bölüm çalışanlarına ve aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER	<u>SAYFA NO</u>
Onay Sayfası	3
Teşekkür	4
İçindekiler	5
Kısaltmalar	7
Şekiller ve Tablolar	9
Özet	10
Abstract	11
1. Giriş ve Amaç	12
2. Genel Bilgiler	13
2.1.Etiyoloji ve Patogenez	13
2.2.Diabetik Retinopati de Epidemiyoloji	15
2.3.Diabetik Retinopati de Klinik Sınıflama	16
2.4.Nonproliferatif Diabetik Retinopati	17
2.5.Proliferatif Diabetik Retinopati	17
2.6.Maküla Anatomisi ve Fizyolojisi	18
2.7. Diabetik Makülopati	19
2.8. Diabetik Maküler İskemi	20
2.9. Diabetik Maküla Ödemi	20
2.9.1.Fokal Maküler Ödem	20
2.9.2. Diffüz Maküla Ödemi	21
2.10. Maküla Değerlendirilmesinde Kullanılan Tanı Yöntemleri	22
2.10.1.Fundus Floresein Anjiyografi (FFA)	22
2.10.2.Optik Koherens Tomografi (OKT)	23
2.11 .Maküler Ödemde Tedavi	23
2.11.1.Sistemik Faktörler ile Tedavi	23
2.11.2.Laser Fotokoagülasyon	24
2.11.2.1. Fokal Laser Fotokoagülasyon	25
2.11.2.2.Grid Laser Fotokoagülasyon	26
2.11.3. Protein Kinaz-C İnhibitörleri (PK-C İnhibitörleri)	27
2.11.4. VEGF İnhibitörleri ile Tedavi	28

2.11.4.1.Anti-VEGF Ajanlar	28
2.11.4.1.1.Pegaptanib Sodyum (Macugen-Eyetech-Pfizer)	29
2.11.4.1.2.Ranibizumab (Lucentis-Genentech-Novartis)	29
2.11.4.1.3.Bevacizumab (Altuzan-Avastin-Roche)	30
2.11.4.1.4. Anti-VEGF Tedavilerin Yan Etkileri	30
2.11.4.2. İntravitreal Kortikosteroid Uygulanımı	31
2.11.4.2.1.İntravitreal Triamsinolon Asetonid Uygulanması	31
2.11.4.2.2.İntravitreal Fluocinolone Asetonid Uygulanması	33
2.11.4.2.3.İntravitreal Biodegradabl Asetonid Uygulanması	34
3.Materyal ve Metod	34
4.Bulgular	36
5.Tartışma	47
6.Sonuçlar	54
7.Kaynaklar	56

KISALTMALAR:

ACE	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DM	Diabetes Mellitus
DMÖ	Diabetik Maküler Ödem
DR	Diabetik Retinopati
EİGK	En iyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
ERG	Elektroretinografi
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FAZ	Foveal Avasküler Zon
FFA	Fundus Floresein Anjiografi
FGF	Fibroblast Büyüme Faktörü
GAG	Glikozaminoglikan
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HT	Hipertansiyon
IGF-I	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I
IGF-H	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü- II
IL-6	İnterlökin-6
İRMA	İntraretinal Mikrovasküler Anomali
İVBE	İntravitreal Bevacizumab
İVTA	İntravitreal Triamsinolon Asetonid
KAMÖ	Klinik Anlamlı Maküla Ödemi
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
MGL	Maküla Grid Lazeri
NPDR	Nonproliferatif Diabetik Retinopati
OKT	Optik Koherens Tomografi
PACORES	Pan-American Collaborative Retina Study
PDR	Proliferatif Diabetik Retinopati
PED	Pigment Epitel Dekolmanı

PK-C	Protein Kinaz-C
PPV	Pars Plana Vitrektomi
PRF	Panretinal Fotokoagülasyon
RNA	Ribo Nükleik Asit

RPE Retina Pigment Epiteli

RTA	Retinal Kalınlık Analizatörü
SMK	Santral Maküla Kalınlığı
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SVO	Serebro Vasküler Olay
TA	Triamsinolon Asetonid
TMV	Toplam Maküler Hacim
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study Group
USG	Ultrasonografi
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

ŞEKİLLER:

Şekil 1: İVTA grubunun ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİGK)'nin aylara göre değişimi

Şekil 2 : İVBE grubunun ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİGK)'nin aylara göre değişimi

Şekil 3 : İVTA ve İVBE gruplarının ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİGK)'nin aylara göre değişimi

Şekil 4 : İVTA ve İVBE gruplarının ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİGK)'nin aylara göre değişimi

Şekil 5 : İVTA grubunun ortalama maküla kalınlığının aylara göre değişimi

Şekil 6 : İVBE grubunun ortalama maküla kalınlığının aylara göre değişimi

Şekil 7 : İVTA ve İVBE gruplarının ortalama maküla kalınlıklarının aylara göre değişimi

Şekil 8 : İVTA ve İVBE gruplarının ortalama maküla kalınlıklarının aylara göre değişimi

Şekil 9 : İVTA ve İVBE gruplarının ortalama GİB'lerinin aylara göre değişimi

TABLolar:

Tablo 1 : Hastaların Demografik Özellikleri

Tablo 2 :Ortalama DM süre,AKŞ,HbA1c değerleri

Tablo 3 : Grupların 6 aylık takip süresinde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİGK) değişimleri

Tablo 4 : Grupların görme keskinliği ortalamalarının aylara göre değişimi

Tablo 5 : Görme keskinliğinin, gruplar arası değişim oranı ortalamalarının yüzde dağılımı

Tablo 6 : Grupların maküla kalınlığı ortalamalarının aylara göre değişimi

Tablo 7 : Maküla kalınlığının, gruplar arası değişim oranı ortalamalarının yüzde dağılımı

Tablo 8 : Grupların göz içi basıncı ortalamalarının aylara göre değişimi

Tablo 9 : Çalışmamızda meydana gelen komplikasyonlar

ÖZET

Amaç: Diabetik maküla ödeminde intravitreal triamsinolon asetonid ve intravitreal bevacizumab uygulamasının, görme keskinliği, göz içi basıncı ve maküla kalınlığı üzerine olan etkilerini karşılaştırmak.

Materyal ve Metod: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina biriminde Nisan 2011 ile Ağustos 2012 tarihleri arasında takip edilen, yaşları 47 ile 79 arasında değişmekte olan, 58 (%58) erkek ve 42 (%42) kadın olmak üzere toplam 100 hastanın 100 gözü çalışmaya dahil edildi. Hastalar iki gruba ayrılarak, 100 gözden 50 göze 4 mg/0.1 ml intravitreal triamsinolon asetat (İVTA), 50 göze de 2,5 mg/0.1 ml intravitreal bevacizumab (İVBE) tedavisi uygulandı. Takip kriterleri olarak en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİGK), göz içi basıncı değerleri (GİB), OKT ile ölçülen maküla kalınlığı belirlendi ve iki grup birbiriyle kıyaslandı.

Bulgular: İntravitreal enjeksiyon öncesi ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİGK) İVTA grubunda $0,78 \pm 0,3$ logMAR iken, İVBE grubunda $0,79 \pm 0,4$ logMAR idi. İntravitreal enjeksiyon öncesi ortalama görme keskinliği açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Enjeksiyondan sonra gruplar arasında 1. 3. ve 6. aylardaki ortalama görme keskinliği düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Buna karşılık 3. ayda görme keskinliğindeki artış oranı yüzdesi İVTA grubunda daha fazlaydı. İntravitreal enjeksiyon öncesi ortalama maküla kalınlığı İVTA grubunda 476 ± 98 mikron iken İVBE grubunda ise 439 ± 125 mikron idi. İntravitreal enjeksiyon öncesi maküla kalınlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Enjeksiyondan sonra ortalama maküla kalınlığı 1. ve 3. aylarda İVTA grubunda, İVBE grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü. İVTA grubunda enjeksiyondan sonra ortalama göz içi basıncı (GİB) değerleri 1. 3. ve 6. aylarda enjeksiyon öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Buna karşılık İVBE grubunda GİB'ı değerlerinde önemli bir değişiklik izlenmedi.

Sonuç: Diabetik maküla ödemi tedavisinde 4 mg/0.1 ml intravitreal triamsinolon asetonid ve 2,5mg/0.1 ml intravitreal bevacizumab uygulamaları etkili yöntemlerdir. 4 mg/0.1 ml İVTA ve 2,5mg/0.1 ml İVBE enjeksiyonu kıyaslandığında OKT ile ölçülen santral maküla kalınlığı dikkate alındığında İVTA' nın etkinlik bakımından daha avantajlı olduğu görülmektedir.

ABSTRACT

Purpose: To compare the efficacy of intravitreal triamcinolone acetonide injection (IVTA) and intravitreal bevacizumab injection (IVBE) on visual acuity (VA), intraocular pressure (IOP) and central macular thickness (CMT) in the treatment of diabetic macular oedema.

Material and Method: A total of 100 eyes of 100 patients who underwent ophthalmic examination in our Retina Clinic in the Department of Ophthalmology, Pamukkale University Medical Faculty between April 2011 and August 2012 were included to the study. 58(58%) of the patients aged 47-79 were male and 42(42%) were female. Patients were distributed into two groups as IVTA and IVBE groups. 50 of 100 eyes received 4 mg/0.1 ml intravitreal triamcinolone acetonide (IVTA) treatment and 50 eyes received 2.5 mg/0.01 ml intravitreal bevacizumab (IVBE) treatment. The best corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure (IOP) and central macular thickness (CMT) measured by OCT, were determined as follow-up criteria and two groups were compared with each other.

Findings: The best corrected visual acuity (BCVA) in IVTA and IVBE group before injection was 0.78 ± 0.3 and 0.79 ± 0.4 logMAR respectively. No statistically significant difference was observed between two groups in terms of mean visual acuity before injection. There were no statistically significant differences at 1, 3 and 6 months measurements between two groups in terms of mean visual acuity. On the other hand, IVTA group demonstrated greater improvement in visual acuity at 3 months. The mean central macular thickness was 476 ± 98 microns IVTA group whereas it was 439 ± 125 microns in IVBE groups. No statistically significant difference was observed between two groups in terms of mean central macular thickness before injection. The mean macula thickness in IVTA group at 1. and 3. months was significantly lower than those found in IVBE group. When compared, the mean IOP value was significantly higher at 1, 3 and 6 months than it was before injection. On the other hand no significant difference was observed in IVBE group in terms of IOP.

Conclusion: 4 mg/0.1 ml intravitreal triamcinolone acetonide and 2.5 mg/0.01 ml intravitreal bevacizumab injection are efficient in the treatment of diabetic macular oedema. Results indicate that 4 mg/0.1 ml intravitreal triamcinolone has better efficacy when taking the central macula thickness measured by OCT into consideration.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM) endojen insülinin mutlak veya göreceli yetersizliği, periferik etkisizliği sonucu ortaya çıkar. Kronik hiperglisemi, karbonhidrat, protein ve yağ

metabolizmasında bozukluk, kapiller membran değişiklikleri ve hızlanmış aterosklerozis ile seyreden bir sendromdur.:

Diabetin göze olan etkisi, ilk olarak 1855 yılında Jaeger tarafından tanımlanmıştır. Diabetik hastalarda yapılan sonraki araştırmalarda, kornea hassasiyetinde azalma, gözyaşı yapımında azalma, epitelyal keratopati, gecikmiş yara iyileşmesi, kornea epitelinde değişiklikler, katarakt, retinal kapiller iskemik değişiklikler, maküla ödemi ve iskemisi, optik nöropati, vitreus hemorajisi, traksiyonel retina dekolmanına kadar uzanabilen birçok patolojiye rastlanmıştır.

Diabetes mellitus(DM) hastalığının görülme sıklığının % 1-2 olduğu belirtilmektedir. Diabetik retinopati (DR) ciddiyyetinde en iyi belirti hastalığın süresidir. Beş yıldan az süreli tip I DM (Insüline Bağımlı DM)'de retinopati sıklığı nadirdir, buna karşın 5-10 yıldır tip I DM olanların %27'sinde, 10 yıldan uzun süredir tip 1 diabeti olanların %71-90'ında diabet retinopatisi mevcutken, 20-30 yıl sonra insidans %95'e yükselir ve bu hastaların %30- 50'sinde proliferatif diabetik retinopati (PDR) gelişir.:

Tip II diabetli hastalardaki retinopati prevalansını Yanko ve arkadaşları tanımlamıştır. Buna göre tip II DM olgularında DR prevalansı 11-13 yıllık sürenin sonunda %23 iken, 16 yıl veya daha eski olgularda bu oran %60'a ulaşmaktadır. Bu olgularda 10 yılın üzerindeki süreçte PDR ortaya çıkış oranı %3'tür.

Diabetik retinopati, "Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)" çalışmalarında, yapılan tedavilere rağmen görme keskinliği kaybı nedeni olmayı sürdürmektedir. Özellikle makülopati, DM'li hastalarda en sık görme keskinliği azalması nedenidir. Diabete bağlı makülopatiler içinde en sık görme keskinliği kaybı nedenini diabetik maküla ödemi oluşturur. Retinopatinin ciddiyyetine bağlı olarak maküla ödemi sıklığı da artmaktadır. Hafif nonproliferatif diabetik retinopati (NPDR)'de %3, orta /ciddi NPDR'de %38, PDR'de %71 oranında maküla ödemi bildirilmiştir. Diabetik maküla ödemi tedavisi üzerindeki çalışmalar 1970-1990 yılları arasında laser tedavisi ve aldoz redüktaz inhibitörleri üzerinde yoğunlaşmıştır. Son yıllarda triamsinolon asetonid ve anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ajanlarından olan bevacizumab'ın intravitreal uygulamasının diffüz maküla ödemi üzerindeki etkinliği üzerine çalışmalar hızla artmıştır

Bu çalışmada diffüz diabetik maküla ödeminde intravitreal triamsinolon asetonid ve intravitreal bevacizumab uygulamasının, görme keskinliği, göz içi basıncı ve maküla kalınlığı üzerine olan etkileri ve oluşan komplikasyonlar açısından karşılaştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Diabetin mikrovasküler komplikasyonu olan diabetik retinopati (DRP) gelişmiş ülkelerde, 20-74 yaşları arasındaki yetişkinlerde, yeni oluşan körlüklerin en önemli nedenidir . Hastalığın ilk iki dekadında, tip 1 DM'lilerin hemen hepsinde, tip 2 DM'lilerin de %60'dan fazlasında retinopati vardır. Kötü kan şekeri kontrolü, diabet süresi, puberte, gebelik, hipertansiyon, kötü lipid profili ve anemi, retinopatinin gelişmesini hızlandıran risk faktörleridir.

2.1. Etiyoloji ve Patogenez

2.1.1. Diabetik Mikroanjiopatide Biyokimyasal Mekanizmalar

DRP retinal prekapiller arteriyolleri, kapillerleri ve venülleri etkileyen bir mikroanjiyopatidir. DRP'ye ilişkin patolojik değişimlerin ortaya çıkmasında rol oynayan başlıca patolojik biyokimyasal mekanizmalar non-enzimatik glikozilasyon, oksidatif stres, sorbitol yolu aktivitesinde artma, miyoinozitol metabolizmasının değişmesi, protein Kinaz C sistemi, hemodinamik anormallikler başlıkları altında açıklanmaktadır

2.1.1.a. Non-enzimatik glikozilasyon: Uzun süreli hiperglisemide glikoz, proteinlere kimyasal bakımdan nonenzimatik olarak yapışır ve bozulmaya dayanıklı bir takım maddelerin ortaya çıkmasına yol açar. Ketamin ve amodori ürünleri adını verdiğimiz proteinler, bir dizi reaksiyona uğrayarak ileri glikozilasyon ürünleri denilen AGE (Advanced Glycosylation Endproducts) ürünlerinin ortaya çıkmasına neden olur. Parçalanmaya dirençli AGE ürünleri bazal membranda albümin ve IgG birikimine neden olurlar. Non-enzimatik glikozilasyon hipergliseminin yüksekliğine ve devam süresine bağlı olarak gelişen yavaş bir reaksiyondur. Ara ürün olarak AGE ürünleri ve sonuçta yarı ömrü uzun makromoleküller ortaya çıkar. Bu gibi maddeler serbest radikal (kollajen DNA) oluşumunu arttıırırlar.

2.1.1.b. Oksidatif stres: Bu teoriye göre oksidatif stres sonucu ortaya çıkan serbest radikaller, proteinlerin çapraz bağlantılarını etkiler ve farklı aminoasit kalıntılarının ortaya çıkmasına neden olurlar. Proteinlerin non-enzimatik glikozilasyonları, artmış serbest radikal hassasiyeti ile birleşince protein davranışlarında farklılıklar oluşur. Sonuçta kanın şekilli elemanlarının aglütinasyon ve agregasyonlarında artış meydana gelir. Mikrotromboz oluşumları görülür.

2.1.1.c. Sorbitol yolu: Vücutta glikoz aldoz redüktaz enzimi ile sorbitole, sorbitol ise sorbitol dehidrogenaz yardımıyla fruktoza dönüşür. Glikoz sorbitole dönüşürken NADPH kullanılır.

Fazla glikoz varlığında NADPH fazla tüketilir ve miyoinozitol ortaya çıkar. Miyoinozitol ise vasküler disfonksiyona neden 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. Bunun sonucunda sorbitol daha da artar ve kısır bir döngü ortaya çıkar. Bu kısır döngünün sonucu aşırı sorbitol ve miyoinozitol birikimi ve NADPH tüketimi aracılığıyla ortaya çıkan yaygın vasküler disfonksiyondur.

2.1.1.d. Miyoinozitol metabolizmasının değişmesi: Diyabetiklerde glikoz, miyoinozitolün hem tübuluslardan reabsorpsiyonu hem de hücre içine alınmasını sağlayan Na-K ATP_{az} enzim transport sistemini yarışmalı olarak inhibe eder. Hiperglisemi hücre seviyesinde Na-K pompasının çalışmasını ve Na-K ATP_{az} enziminin etkisini uzatır. Buna bağlı olarak hücre içi miyoinozitol azalması sorbitol dehidrogenaz enzimini yavaşlatır ve polioll yoluna giren glikozdan fruktoz oluşumu yerine sorbitol miktarı artar. Sorbitol özellikle sinir iletimi ve diğer hücre fonksiyonlarında bozulmaya neden olmaktadır. Normalde sinir hücrelerindeki miyoinozitol konsantrasyonu plazmadakinin 90-100 katıdır ve diyabetik hastalarda bu oranın azaldığı tespit edilmiştir

2.1.1.e. Protein Kinaz C sistemi: Serin-treonin protein kinaz ailesinin bir üyesidir. Hücrede uygun stimulan sonra sitozolden plazma membranına geçerek aktive olur. Protein kinaz C (PKC)'nin ciddi hücre fonksiyonları vardır. Büyüme faktörleri, hormonlar ve nörotransmitterlerin sinyal iletiminde önemli rol oynayan bir izoenzimdir. Yüksek glikoz düzeyleri endotel hücrelerinde PKC aktivitesini artırarak hücrelerin albumine geçirgenliğinin artmasına, matriks proteinlerinin sentezinin ve vazodilatör prostaglandinlerin artmasına neden olmaktadır. PKC aktivasyonu, vasküler permeabilite, kontraktilite, hücre proliferasyonu, bazal membran sentezi, hormon ve sitokinlere cevabı düzenler. Renal mezankimal 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 neden olmaktadır.

2.1.1.f. Hemodinamik anormallikler: Yükselmiş hidrostatik basınç sonucu potansiyel zararlı etkiye sahip moleküllerin, immün komplekslerin ve proteinlerin damar duvarı ve bağ dokusu içine infiltrasyonlarında artış meydana gelir. Bu mekanizmanın bazal membran kalınlaşmasında rol oynadığı düşünülmektedir.

2.1.2. Diabetik Mikroanjiopatide Patogenez

Mikroanjiopati gelişimindeki patofizyolojik mekanizmalar:

- Perisit kaybı
- Mikroanevrizma oluşumu
- BAZAL MEMBRAN kalınlaşması
- Kapiller yatakta fokal kapanmalar
- Vasküler geçirgenlikte artış ve kan-retina bariyerinde bozulma

Mikroanevrizmalar:

DRP'nin klinik olarak saptanan en erken bulgusudur. Oluşumu hakkında 2 tip görüş mevcuttur:

- Endotel hücrelerindeki fokal proliferasyonlar
- Artmış kan akımı ve hidrostatik basınçla beraber perisitlerin kaybolması ve bu bölgelerden kapiller duvarın dışarı doğru balonlaşması

2.1.2.a. Vasküler Hücrelerdeki Değişiklikler: Perisit kaybı erken histolojik bulgulardan biridir ve hiperglisemiye bağlı sorbitol yolu aktivasyonu bundan sorumlu tutulmaktadır. Retinal kan akımındaki değişikliklerle beraber kapiller çapta artma, BAZAL MEMBRAN'da kalınlaşma, endotel hücre proliferasyonu, damar yapısında bozulma, mikroanevrizma oluşumu ve permeabilite artışı görülmektedir. Diyabetik mikroanjiopatide kapiller endotel hücre proliferasyonu ile birlikte sitoplazmik fenestrasyonlar gelişir.

2.1.2.b. Neovaskülarizasyon: DRP'de kapiller oklüzyon sonucu gelişen hipoperfüzyona cevap olarak vazoproliferatif faktörler salınır ve neovaskülarizasyon başlar. Normalde retinanın vasküler yapılarında anjiogenezisi uyaran faktörler denge halindedir. DRP mevcudiyetinde retinada gelişen hipoksi sonucunda algılanan vasküler VEGF başta olmak üzere birçok vazoproliferatif ajan saptanmıştır.

2.2. Diabetik Retinopati de Epidemiyoloji

Dünya popülasyonunun yaklaşık % 1,5-2 'sinde diabet mevcuttur .Diabetik hastaların da yaklaşık % 25 'inin herhangi bir evrede DRP 'ye sahip olduğu düşünülmektedir.DRP, diabetli hastalarda görme kaybının en önemli nedenidir ve diabetik komplikasyonlara sahip hastaların yaklaşık %49 'unda görülmektedir.Bu oran Amerika Birleşik Devletlerinde %47,gelişmiş Avrupa ülkelerinde %39 'dur.Bununla birlikte diabetin süresi arttıkça retinopati prevalansı da artmaktadır.Beş yıldan daha az süre ile tip 1 diabete sahip hastalarda retinopati prevalansı %17 iken bu oran 15 yıl ve daha fazla diabetli hastalarda %97,5 'lara varmaktadır.Tip 2 diabetli hastalarda ise insülin kullanan grupta retinopati prevalansı 15 yıldan sonra %80 'lerin üzerine

çıkılmaktadır.DRP 'li hastalarda görülen maküler ödem görme kayıplarının %50 'sinden sorumludur.Genel olarak tüm diabetik hastaların yaklaşık %9 'unda,makülanın santralinde bir optik disk çapı kadar olan alanda maküla ödemi saptanmıştır.Bu olguların %40 'ında maküla merkezi etkilenecek görme keskinliğini 0.5 'in altına indirmektedir.DMÖ'nin görülme sıklığı hastalığın başlangıç zamanı ve süresi ile korelasyon göstermektedir.30 yaşından önce (erken başlangıçlı) diabeti saptanan olgularda 10 yıl sonrasında DMÖ insidansı %0.05, 30 yaşından sonra (geç başlangıçlı) diabeti saptanan olgularda 3 yıllık takip sonunda Tip 1 'de %3, Tip 2 'de %8 olarak izlenmiştir.DMÖ saptanan hastaların yaklaşık olarak % 50 'sinde takip eden 2 yıl içerisinde görme keskinliğinde 2 veya daha fazla sıra görme kaybı görülür.Retinopati gelişen her hastada körlük gelişmesede,diabete bağlı görme kayıpları hastaların günlük aktivitelerinde önemli problemler yaşamalarına neden olmaktadır.

2.3.Diabetik Retinopatide Klinik Sınıflama

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

1. Retinopati yok,
2. Zemin diabetik retinopati;
 - a. Hafif NPDR
 - Mikroanevrizmalar
 - Yüzeyel retina hemoraj ileri
 - Sert eksudalar
 - b. Orta NPDR; Hafif NPDR'ye yumuşak eksudalar eklenir.
 - c. Ağır NPDR; Orta NPDR'ye ek olarak 2 kadranda tespihlenme belirtisi venöz boncuklanmalar (beading), 1 kadranda intraretinal mikrovasküler anormallikler (IRMA) mevcuttur.
 - d. Çok ağır NPDR; 4 kadranda mikroanevrizma, en az 2 kadranda venöz boncuklanma, en az 1 kadranda IRMA mevcuttur.
3. PDR
 - a. Başlangıç PDR (Erken)
 - b. Yüksek riskli
 - c. İleri PDR
 - d. Involüsyonel PDR

2.4.Nonproliferatif Diabetik Retinopati

2.4.1.a. Hafif NPDR: Arka kutupta en az bir mikroanevrizma bulunmalıdır. Dağınık halde hemoraji ve mikroanevrizmalar vardır. Başka herhangi bir diyabetik lezyon izlenmez, 1 yılda PDR gelişme riski % 5'tir. 5 yılda yüksek riskli PDR gelişme riski % 15'dir.

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

2.4.1.c. Ağır NPDR: Hemorajiler, mikroanevrizmalar, İRMA'lar ve venöz boncuklanmaların şiddetini dikkate alarak aşağıdaki lezyonlardan herhangi birisi ile karakterizedir:

Dört kadranda hemoraji veya mikroanevrizma

En az iki kadranda venöz boncuklanma

En az bir kadranda İRMA

1 yılda PDR gelişme riski % 52'dir. 5 yılda yüksek riskli PDR gelişme riski % 60'tır, 2-4 ay ara ile izlenirler. KAMÖ varlığında LFK yapılır. Klinik olarak anlamlı olmayan maküler ödemde PAN LFK'a hazırlık amacıyla fokal LFK yapılabilir

2.4.1.d. Çok ağır NPDR: Ağır NPDR bulgularının en az iki tanesi olmalıdır. Neovaskülarizasyon henüz gelişmemiştir. 1 yılda PDR gelişme riski % 75'tir. 2-3 ay ara ile izlenir, PAN LFK düşünülebilir. Maküler ödem (KAMÖ olmasa da), olası PAN LFK öncesi hazırlık olarak tedavi gerektirebilir. KAMÖ fokal tedavi gerektirir.

2.5.Proliferatif Diabetik Retinopati

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

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

Yüksek Riskli PDR: Aşağıdaki bulgulardan en az birinin varlığıyla karakterizedir. PAN LFK yapılır .

1-NVD _ 1/3-1/2 disk alanı

2-NVD + VİH/Preretinal hemoraji

3-NVE_ 1/2 disk alanı + VİH / Preretinal hemoraji

2.6.Maküla Anatomisi ve Fizyolojisi

Santral retina ya da maküla bölgesi,histolojik olarak gangliyon hücre tabakasının birden fazla nükleus tabakasına sahip olan bölgedir.Maküla arka kutupta yaklaşık 6mm boyutlarında oval bir alandır. Disk merkezine göre 3mm. temporalde, 0.8mm alta yerleşmiştir.Henle tabakasına yerleşen karotenoid pigmentler nedeniyle sarı renkli görülür

Fovea: Santral retinanın iç,yani vitreusa bakan yüzünde hafif bir çöküklük şeklindedir.Fovea optik sinir başı merkezinin 4 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 görme keskinliği için özelleşmişlerdir.İç nükleer hücre tabakası lateral olarak yer değiştirmiştir ve böylece dış pleksiform tabakadaki fotoreseptör aksonları horizontal ve bipolar hücrelerle sinaps yapmak üzere radyal bir gidişat gösterir.Buradaki kalın radyal akson tabakasına henle lifleri tabakası denir.Fotoreseptör aksonları merkezi 100 mikronluk alan dışına çıkmadıkça bipolar hücrelerle sinaps yapmaz.Bu anatomik özelliklerden dolayı ışık saçılımı en aza indirgenmiştir.Rodlar uzun ve ince dış segmentleri ile foveal duvarın eğiminde bulunurlar.Fovea santralindeki rodların olmadığı saha 350-600 mikrometre çapındadır.

Foveola: Foveanın merkezi foveoladır. Uzamış ve farklılaşmış koniler, müller hücreleri ve glial hücrelerden ve kalınlığı azalmış bazal laminadan oluşur. Yaklaşık 0.35mm çapındadır. Umbo foveanın merkezinde görülen foveolar reflerdir. Burası retinanın en ince bölgesidir. (0.13mm)

Parafovea: Foveayı çevreleyen yaklaşık 0.5mm genişliğindeki alandır. Gangliyon hücreleri, sinir lifi tabakası kalınlaşmıştır.Retinanın bu bölgesinde tabakalar regülerdir.4-6 tabaka ganglion hücresi,7-11 tabaka bipolar hücre içerir.hücreler bu bölgenin periferinde sayı bakımından azalma gösterir.

Perifovea:1.5 mm genişliğindedir ve dış sınırı fovea merkezinden 2.75 mm uzaktadır.Çok sayıda ganglion hücre tabakası ve 6 bipolar hücre tabakası içerir.

Foveal Avasküler Zon (FAZ): Retinal damarların bulunmadığı 0,5-0,6mm çaplı alandır. Çapı 0.50mm.olarak ölçülmüştür, foveanın içine, foveolanm 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.(FAZ) Normal kişiler arasında FAZ' ın büyüklüğünün değişik olduğu düşünülmektedir. Fakat boyutları genellikle yaklaşık olarak 400-500 mikrometre çapındadır. Floresein anjiyografide perifoveolar kapiller oklüzyona bağlı FAZ' daki genişlemeyi; FAZ'ın çevresinin görünüşünün düzensizleşmesi, çentikli görünüm alması, içteki kapiller halkada devamsızlıklar olması, çevredeki kapiller yataktaki kapiller arası boşluklarda genişleme ve mikroanevrizmal formasyonların olması ile tanımlarız.

2.7.Diabetik Makülopati

2.7.1. Diabetik Maküler Ödem Patogenezi

DMÖ gelişmesinde patofizyolojik olaylar sırasıyla;

- 1- Perisit kaybı
- 2- Mikroanevrizma oluşumu
- 3- Bazal membran kalınlaşması
- 4- Kapiller yatakta kapanma
- 5- Kan-retina bariyer yıkımı
- 6- Vasküler permeabilite artışıdır.

Diabetik retinada saptanan biyokimyasal değişiklikler ise şunlardır;

- 1- Artmış oksidatif stres

- 2- Protein kinaz C aktivasyonu
- 3- Nonenzimatik glikolizasyon
- 4- Polyol yolu
- 5- Artmış nitrik oksit

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

Bu tıkanıklık neticesinde kompensatuar dilatasyon ve kan akım artışı gelişir. Kan-retina bariyeri yıkımı ile dilate kapillerlerden yoğun biçimde mukopolisakkarid ve lipoproteinaz materyel damar dışına çıkar . Kan-retina bariyeri yıkımı çoğunlukla endotel hücreleri arasındaki bağlantıların yıkımı sonucu olur. Fakat endotel sitopazmasındaki fenestrasyonlar veya veziküllerdeki aktif transporttaki artış da kaçak gelişiminde etkili olabilir. Ödem başlangıçta dış plexiform ve iç nükleer tabakada lokalizedir. Daha sonra iç plexiform ve sinir lifleri tabakasına lokalize olur.

2.8.Diabetik Maküler İskemi

Retinal kapillerlerin kapanması diabetik retinopatinin erken bulgularından biridir.Florescein anjiyografi'de FAZ'da genişleme ve düzensizlik şeklinde görülür.FAZ'ın 1000 mikrometre çapından daha büyük olduğu hastalarda görme keskinliğinde azalma görülebilir.İskemi ile birlikte dilate olan damarlarda kan akımı artışı sonucu diffüz ödem gelişimi veya var olan ödemde artış görülebilir.Ödem ve iskeminin birlikte görüldüğü gözlerde prognoz daha kötüdür.

2.9.Diabetik Maküla Ödemi

2.9.1. Fokal Maküler Ödem

Maküla merkezinden itibaren bir disk çapı (1500 mikron) uzaklıktaki bir alanda yer alan herhangi bir retina kalınlaşması ya da sert eksüda oluşumları fokal DMÖ olarak adlandırılır Retina kalınlaşmasının lokalize olması ile diffüz formdan ayrılır.Başlıca mikroanevrizmalardan ve intraretinal mikrovasküler anomalilerden kaynaklanır; yani iç kan retina bariyerinin

yıkılması sonucu ortaya çıkar.Etrafındaki ödemli retinadan sıklıkla kısmen veya tamamen sert eksüdalarla ayrılmış şekilde görülür.Biyokimyasal olarak sert eksüda, plazma orjinli lipoproteinlerden oluşur.Mikroanevrizmalar sert eksüda çemberinin merkezinde yer alır.Ciddi vakalarda retina altındaki sert eksüda birikimine bağlı fotoreseptör dejeneransı gelişebilir.Bu durum foveola altına doğru uzanan sert eksüda plaklarının olduğu hastalarda santral yerleşimli olmayan plaklara sahip hastalara göre daha ağır ve düzelmeyen görme keskinliği kaybı olmasının nedeni olabilir.Yine maküla altındaki subretinal eksüdaların stimülasyonu ile RPE 'nin fibröz metaplazisi sonucu gelişen fibröz plaklar da bulunabilir.

Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)' de maküla ödemi klinik olarak anlamsız, tedavi gerektirmeyen ve klinik olarak anlamlı olan, tedavi edilmesi gereken ödem olarak sınıflandırılmıştır.Klinik anlamlı maküla ödeminin (KAMÖ) tanısı oftalmoskopik olarak sert eksüda yumakları ve retinal kalınlaşma alanlarının gözlenmesiyle konur. Bu değişikliklerin yaygınlığı ve yerleşimi dikkate alınarak, KAMÖ üç şekilde karşımıza çıkar ,

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

2.9.2. Diffüz Maküla Ödemi

Maküla merkezini ,yani FAZ'ı da içine alan ,iki veya daha fazla disk çapı büyüklükteki retina kalınlaşmaları diffüz DMÖ olarak adlandırılır.Yaygın dilate kapillerlerden diffüz sızıntı sonucu gelişir.Anjiyografide retinal damarların genişliğinin arttığı ve interkapiller boşluğun genişlediği görülür.Klinikopatolojik çalışmalarda da kapiller yatağın bir kısmındaki oklüzyon varlığı ve damar duvarının asellüler olduğu,bir kısmında da dilatasyon ve damar duvarının hipersellüler olduğu görülmüştür.Kapiller oklüzyon sonucunda gelişen hipooksijenizasyonu kompanse etmek amacıyla patent kapillerlerin dilate olduğu ve bunlardan gelişen diffüz kaçakların ödem gelişimine yol açtığı düşünülmektedir.Diffüz kaçak görülen gözlerdeki diffüz ödem çoğunlukla sert eksüdalarla ilişkili değildir.Diffüz maküla ödemli gözlerde sert eksüda ya hiç yoktur,ya da çok azdır.Spontan olarak ödemin düzeldiği hastalarda da eksüdatif kalıntılar oluşmamaktadır.Bu bulgu iç kan-retina bariyerinin diffüz şekilde yıkıldığı hallerde su gibi moleküllerin retinaya sızmalarına karşın ,lipoproteinler gibi büyük moleküllerin retinaya sızmadıklarını gösterir.Fokal ödemin tersine anjiyografide geç fazlarda floresein göllenmesi şeklinde görülen kistoid boşluklarda sık görülür.Bazı hastalarda kistoid ödem görülebilir.Diffüz maküler ödemin diğer bir

özelliği bilateral ve simetrik olmaya eğilim göstermesidir. Ayrıca tedavi etmeden izlenen iki gözde de aynı zamanda kaybolup yine aynı zamanda ve simetrik olarak yeniden ödem gelişebilir.

Kardiovasküler hastalıklar, nefropati, ciddi hipertansiyon, veya preeklampsi gibi sistemik hastalıklardan da olumsuz etkilenmektedir. Yapılan deneysel çalışmalarda dış kan-retina bariyerinde yıkılabildiği ve diffüz maküler ödem gelişmesinde etkili olabileceği gösterilmiştir. Streptozosinle diabetik yapılan hayvanlarda RPE 'de nekroz ve hücre yapılarında değişim izlenmiş, vitreus florofotometri ile de retinal kapillerlerden geçiş olmadan vitreusta artmış floresein seviyeleri gözlenmiştir

2.10. Maküla Değerlendirmesinde Kullanılan Tanı Yöntemleri

2.10.1. Fundus Floresein Anjiyografi (FFA)

Maküla ödemi tanısı, tedavi planlanması ve takibinde klinikte en çok kullanılan yardımcı tanı yöntemi olan FFA oldukça yararlı bilgiler verir. Diabetik maküler ödemde FFA'da görülebilecek ilk belirti venlerin etrafında gelişen mikroanevrizma divertikülleridir. Retinopati ilerledikçe arterler etrafında da divertikül gelişimi ve kapiller yatakta dilatasyon görülür. FFA ile mikroanjiopatiler geç dönemde soluklaşan hiperfloresans şeklinde görülürler. Ufak retina kanama odakları ise floresans göstermeyen koyu alanlar olarak görülür. Kılcal damar tıkanma alanları ise boyanmamış retina alanları olarak izlenir. İntraretinal mikrovasküler anomaliler (İRMA) perfüzyon bozukluğu alanları komşuluğunda sızdırmayan anormal yapıda damarlar olarak ortaya çıkar. Retinal ve/veya optik disk neovaskülarizasyonları ise geç dönemde yoğun sızıntı gösteren anormal yapıda damarlar olarak kendini gösterir. FFA tedavi planlaması içinde yardımcı olup, geç fazlarda çekilen görüntülerle retina kalınlığı ile kaçakların seviyesini ve lokalizasyonunu tahmin etmede faydalıdır.

Sızıntının belirginleşmediği erken dönemde maküla damarsal yapıları net olarak görüntülenmelidir. Fovea kılcal damar alanı ölçülerek maküla iskemisinin değerlendirilmesi o gözün görsel prognozu hakkında önemli bilgiler verecektir. Foveal avasküler zonun (FAZ) normal çapı 300-500 mikron arasında değişmektedir. FAZ genişlemesi görmeyi olumsuz olarak etkilemekle birlikte, FAZ genişliği ile görme düzeyi arasında doğrudan bir bağlantı yoktur. Yine de FAZ çapının 1000 mikrona ulaştığı gözlerde görme kaybı beklenen bir durumdur. Diğer yandan, FFA KAMÖ de fokal sızıntılara dönük planlayacağımız lazer tedavisinde, doğru fotokoagülasyon uygulama açısından yararlı olacaktır. Aynı zamanda uyguladığımız tedavinin yeterliliği ve sonucun değerlendirilmesinde yararlı olmaktadır.

Kan-retina bariyerini değerlendirmek için vitreus florofotometri ve laser flare hücre fotometri gibi genellikle araştırmalarda kullanılan tanı yöntemleri de mevcuttur

2.10.2.Optik Koherens Tomografi (OKT)

Optik Koherens tomografi (OKT) retinal kalınlaşmayı objektif ve duyarlı bir şekilde ortaya koyan yeni geliştirilmiş bir tekniktir.Retinanın iki boyutlu görüntülerini oluşturarak 10 micronm lik yüksek çözünürlüklü çapraz kesitlerini alır ve kalınlık ölçümleri ile niceliksel olarak değerlendirme yapar.Maküla ödemi tanısı,takibi ve uygulanan tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde son derece başarılıdır.DMÖ'deki OKT bulguları preretinal (vitreomaküler traksiyonlar ve epiretinal membranlar),intraretinal(kistoid maküla ödemi,kistoid dejenerasyon,sert eksüdalar) ve subretinal (seröz maküla dekolmanı,subretinal fibrozis ve sert eksüdalar) 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 kistoid maküla ödemi ile kistoid dejenerasyon arasındaki farkın görüntülenebilmesidir.Kistoid maküla ödemi uzun sürdüğünde boşluklar arasındaki septalar arçalanmakta ve boşluklar birbiriyle birleşerek kistoid dejenerasyonu oluşturmaktadır.OKT,ayrıca sert eksüdaların retina katlarındaki yeri ve gerilemesinin takibi açısından da önemli bilgiler vermektedir .

2.11.Maküler Ödemde Tedavi

2.11.1.Sistemik Faktörler ile tedavi

Glisemik kontrol

Kan basıncı kontrolü

Hiperlipidemi kontrolü

2.11.2.Laser Fotokoagülasyon ile tedavi

2.11.2.1.Fokal Laser Fotokoagülasyon

2.11.2.2.Grid Laser Fotokoagülasyon

2.11.3.Protein Kinaz-C inhibitörleri ile tedavi

2.11.4.VEGF İnhibitörleri ile tedavi

2.11.4.1.Anti-VEGF ajanlar

2.11.4.2.İntravitreal steroidler (Triamsinolon asetonid, Fluosinolon asetonid, Biodegradbl Deksametazon)

2.11.1 Sistemik Hastalığın Kontrolü

a-Glisemik kontrol;diabetin mikrovasküler komplikasyonların önlenmesinde glisemik kontrol gereklidir. Glisemik kontrolün en önemli göstergesi HbA1c'dir. Normal değer %3-6 arasındadır. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) 10 yıldan kısa süreli diabetik 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 HbA1c ortalama % 9.1 iken, bu oran intensif tedavide %7.2'dir. Her %1'lük HbA1c düşüşü retinopatinin ilerleme riskini %35-40 azaltır. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group (UKPDS) ise tip 2 diabette, sıkı glisemik kontrolün, yeni tanı almış 5102 hastada, retinopati olasılığını belirgin şekilde azalttığını göstermiştir. UKPDS' de her %1'lik HbA1c düşüşü ile mikrovasküler komplikasyonların %35 oranında azaldığı ortaya konulmuştur. Amerikan Diabet Cemiyeti, HbA1c'nin %7'nin altında, açlık kan glukoz düzeyinin de 110 mg/dl'nin altında olmasını önermektedir

b-Kan basıncı kontrolü; Diabetik retinopatinin progresyonunda ve diabetik maküla ödemi insidansında yükselmenin, yüksek diastolik kan basıncı ile ilgili olduğu bilinmektedir. Önerilen, kan basıncı düzeyi, 130/85 mmHg'nin altıdır. Avrupa'da 354 hastada multisentrik olarak, insüline bağlı diabetik gözlerde Lisinopril (anjyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACE) 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 etkisinin mi olduğu halen belirsizdir.

c-Hiperlipidemi; Özellikle, kötü glisemik kontrolü olan hastalarda total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein(LDL) ve trigliserid düzeyleri genellikle artmış, yüksek dansiteli lipoprotein(HDL) düzeyleri ise düşmüştür. ETDRS'ye göre 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.

2.11.2.Laser Fotokoagülasyon

KAMÖ'de, maküla merkezinin tehdit altında olduğu olgularda ve diffüz DMÖ'de 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 DMÖ'ler tedavi edilmeksizin izlenir. FAZ merkezine 500 µ'dan uzak lezyonlarda izleme esnasında DMÖ 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 μ 'dan 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 μ 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

Eğer gerekirse scatter LFK, grid LFK ile kombine edilebilir. Eğer yüksek risk karakteri göstermeyen DRP, KAMÖ ile birlikte ise grid veya fokal tedavi ile başlamalı, hatta sonra periferik LFK yapılmalıdır. Eğer yüksek risk karakterli DRP varsa makülaya LFK uygulanmalı, aynı seansta nazal kadrandan başlayarak periferik tedaviye geçilmelidir. Çünkü periferik tedaviler makülopatiyi şiddetlendirir. İskemiden kaynaklanan makülopatilerin tedavisinde ciddi güçlükler görülür. FA''da geniş kapiller kayıplarının bulunuşu iskemiyi işaret eder. İskemiden kaynaklanan bir ödem varsa, görme kaybının ne oranda ödemden ne oranda iskemiden kaynaklandığı bilinemez. FAZ çapı 1000 μ 'u 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.

2.11. 2.1.Fokal Laser Fotokoagülasyon

Fokal tedavide maküla merkezinden 500-3000 mikron alan içinde sızıntı gösteren ve retina kalkıklığına neden olmuş mikroanevrizmalar üzerine ve retinal kalınlaşma alanlarına spot büyüklüğü 50-100 micron çapında 0.1 sn süre ile laser uygulanır. Doğrudan mikroanevrizmalara uygulandığında lezyon beyazlaşmaya kadar, retinal kalınlaşma alanlarına ise birer spot ara ile hafif bir beyazlık oluşacak şekilde uygulanır. Eğer maküla'nın merkezinden 500 micron alan içinde ödeme yol açan mikroanevrizmalar varsa, görme 0.5' in altında ise, ilk fokal laser tedavisinden 3 ay sonra ödem sebat ediyorsa, etraftaki kapiller ağa zarar vermeden bu mikroanevrizmalar çok düşük seviyede enerji kullanılarak tek tek yakılabilir. Tedavinin etkisi en erken 6 hafta, en geç 6 ay içinde ortaya çıkar. Fokal tedavi yönteminin etki mekanizması, sızıntı gösteren odakları etkisizleştirmek ve endotel

replikasyonunu uyararak şeklinde olmaktadır. Klinik deneyimlerin artmasıyla mikroanjiyopatik değişikliklerin direkt hedef alınmadan uygulanan düşük enerjili laser tedavisinin ödem emiliminde yararlı olduğu görülmektedir.

2.11.2.2.-Grid Laser Fotokoagülasyon

Diffüz maküla ödeminde uygulanır. Maküla merkezinden 500-3000 micron uzakta olacak şekilde, foveal avasküler zonun kenarından 50 micron ile başlayıp perifere doğru 200 micron'a kadar artan laser spot büyüklüğü, 0.1 sn süre ve birer spot ara ile dairesel, ızgara veya atnalı gibi değişik konfigürasyonlarda atış yapılabilmektedir. Birlikte fokal sızıntılara da fotokoagülasyon uygulanırsa modifiye grid tedavi olarak adlandırılır.

Tedavinin etkinliği ve ek tedavi gereksinimi en erken 3 ay sonra değerlendirilmelidir. Grid tedavisinin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte birtakım teoriler mevcuttur. Oksijen tüketen fotoreseptörlerde lasere bağlı destrüksiyonun yanında laser fotokoagülasyon sonrası dokuda geçici ısı yükselmesi nedeni ile hücrelerde ölüm ve skatrizasyon (gliosis ve RPE hiperplazisi) meydana gelmektedir. Koryokapillaristen retina dış tabakalarına diffüze olan oksijen, laser skarı nedeni ile iç retinaya diffüze olur ve iç retina tabakaları hipoksisi hafiflemektedir. DMO de laser öncesi ve sonrası retinal arteriol, venül ve maküla dalları incelendiğinde, maküla arteriol dallarının %20.2, venül dallarının %13.8 oranında daraldığı gözlenmiştir. Bu laser sonrası retina oksijenizasyonunun düzeldiğinin göstergesidir ki otoregülatuar vazokonstrüksiyona ve diabetik maküla ödeminin düzelmesine yol açmaktadır. Bir başka teoriye göre, lazer fotokoagülasyonunun faydalı etkisi retina pigment epiteli(RPE) ve endotel hücrelerinde artma ve kan-retina bariyerini tamir etmesine bağlıdır. RPE hücreleri hasara birçok yolla cevap vermektedir. Lezyon küçük ise RPE defektli hücrelerin yayılması ile dolmaktadır, defekt büyük ise hücreler dış yüzeyi tekrar oluşturacak şekilde proliferasyon olmaktadır ve RPE sitokinleri oluşturmakta bu da VEGF'ün geçirgenlik etkisine karşı gelmektedir.

Bu konuda yapılan en büyük çalışma ETDRS çalışmasıdır. Bu çalışmada hafif- orta dereceli NPDR' li ve diffüz maküla ödemli gözlere grid laser fotokoagülasyon uygulanmıştır. 2 yıllık takip sonunda %16 oranında görme keskinliğinde bir sıra ve daha fazla artış olduğu, %77 gözde görme keskinliğinin değişmediği, %7' sinde ise kötüleştiği bildirilmiştir. Yapılan diğer çalışmalarda da tedavi sonrasında gözlerin %68 ve %94'ünde maküla ödeminin düzeldiği fakat %24.6'sında tedaviye rağmen görme keskinliğinde üç veya daha fazla sıra kaybı olduğunu bildirilmiştir.

2.11.3. Protein Kinaz-C İnhibitörleri (PK-C İnhibitörleri)

Diabetik hastalarda mikrovasküler komplikasyonları azaltacak 2 PKC inhibitörü geliştirilmektedir. Bunlardan biri olan Ruboxistaurin (LY333531), spesifik bir PKC-β inhibitörü olup retina kan akımındaki anomaliler, neovaskularizasyon ve permabilite üzerinde ortaya çıkan VEGF aracılı etkiler gibi vasküler komplikasyonları önlediği saptanmıştır. Diğer ikinci bir PKC inhibitörü olan PKC412, diabetik retinopati tedavisi ve diğer endikasyonlar için halen geliştirilme döneminde.

2.11.4. VEGF İnhibitörleri

2.11.4.1. Anti-VEGF Ajanlar

VEGF damar geçirgenliğini histaminden 50.000 kat daha güçlü arttırmaktadır. Tümörleri besleyen kan damarlarının permeabilitesini sağlayan güçlü bir mediatör olduğundan ilk keşfedildiğinde vasküler permeabilite faktörü olarak adlandırılmıştır. Bu faktör güçlü bir in vitro endotel hücre büyümesi stimülatörü ve in vivo neovaskularizasyon stimülatörüdür . VEGF endotel hücre kültüründe do novo kan damarı oluşumunu desteklemesinin yanı sıra endotel hücrelerin proliferasyonu ve migrasyonunu da içeren yeni damar oluşumunda yer alan basamakların çoğunu tetiklemektedir. VEGF gen transkripsiyonu için en önemli uyarıcı hipoksidir . Aynı zamanda patolojik anjiogenezde rol alan en önemli mediatördür. Patolojik anjiogenezde yer alan bir hücre tipi olan monositler için güçlü bir kemoatraktandır.

VEGF mikrovasküler endotel hücrelerin kollajen jele doğru göçmesini ve kapiller benzeri yapıların oluşmasını indükler. İn vitro ortamda serumdan yoksun kalan endotel hücrelerini apoptozisten korur. Bunu fosfatidil inozitol-3 (PI3 KİNAZ) /Akt enzim yoluyla sağlar. Aynı zamanda VEGF endotel hücrelerinde Bcl-2, A1, XIAP ve survivin gibi antiapoptik proteinler salgılar. Ayrıca anjiogenezin, damarların perisitle kaplanmadan önce VEGF'e bağımlı olduğu ancak bu etkinin tümörlerde geçerli olmadığı ileri sürülen tezler arasındadır. Damarlar perisitle çevrelendikten sonra VEGF'nin bu etkisi ortadan kalkar. Endotel hücreler VEGF için primer hedef olmalarına rağmen nonendotel hücreler üzerinde de mitojenik etkileri olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Retina pigment epitel hücreleri, pankreas kanal hücreleri, schwann hücreleri bunlardan bazılarıdır.

VEGF vasküler sızıntıyı arttırmadan dolayı vasküler permeabilite faktörü olarak bilinir. Bu etkisi özellikle enflamasyon ve patolojik durumlarda artar. Kılcal damarlarda kalsiyum içe akışını artırır ve sıvı iletimi artırır. VEGF hem vasküler permeabilite artışı hem de anjiogenezdeki etkisinde nitrik oksit (NO)'nun önemli rolü vardır. Anjiogenez, damar çapı, kan akış oranı ve vasküler permeabilite NO oranı ile orantılı olarak değişir. Ancak farelerde yapılan çalışmada NO inhibe edildiğinde normal damar gelişiminde herhangi bir aksaklık

gelişmemiştir . Kapiller permeabilite artışı anjiogenezis için gerekli ve yeterli bir basamaktır. Çünkü permeabilite artışı endotelial hücre proliferasyonu ve migrasyonu için gerekli fibrinin ekstravaze olmasını sağlar. Ancak permeabilite artışı mutlak kural olarak anjiogenezisi uyarmaz. Nitekim background DRP 'de olduğu gibi vasküler sızıntı ve fibrin depozisyonu proliferatif DRP'' den yıllar önce başlar. VEGF intravenöz yolla yapıldığında doza bağlı olarak geçici taşikardi, hipotansiyon ve azalmış kardiyak outputa yol açar. Bu etkiler muhtemelen venöz dönüşün endotelial hücre kaynaklı NO salınması sonucu azalmasına bağlıdır. Buna karşılık kanser hastalarında anti-VEGF uygulandığında kan basıncı artar bu da VEGF,,nin kan basıncı üzerinde tonik hemostatik bir etkisinin olduğunu göstermektedir.

VEGF bir proinflatuardır, temelde parakrin etken olarak görev yapan VEGF''nin lökositlere bağlandığına ve proinflatuar özellik taşıdığına ilişkin yeni kanıtlar elde edilmiştir. VEGF reseptörleri, trombositler dahil olmak üzere tüm inflammatuar hücre alt tiplerinde mevcut ve aktiftir. Yeni elde edilen veriler inflammatuar hücrelerin kan-retina bariyeri hasarı ve neovaskülarizasyon süreçlerine katıldığına işaret etmektedir. İskeminin indüklediği neovaskülarizasyonunun non-inflamatuar özellikte olduğu düşünülmekteydi; bununla birlikte inflammatuar hücrelerin de bu sürece dahil oldukları artık bilinmektedir. Tüm izoformlar arasında VEGF 165 en fazla proinflatuar özellik gösterendir. Bu aynı zamanda patolojik retinal neovaskülarizasyonda tercihli olarak yer alan izoformudur, normal retinal vasküler gelişimde etkili değildir . VEGF 164 patolojik neovaskülarizasyona ilişkin en özgül izoformdur. VEGF 164, hedef alındığında patolojik retinal neovaskülarizasyon baskılanırken, normal damar büyümesi zayıflamaktadır. VEGF 164 hücrelerarası adezyon molekülü-1''in indüklenmesiyle lökositlerin neovaskülarizasyon alanlarına adezyonunu ve görev almalarını sağlamaktadır. İnflamatuar hücrelerin patolojik neovaskülarizasyon alanlarına ulaşmaları inhibe edildiğinde yeni damar gelişimi şiddetle baskılanmaktadır. Bu alanlarda görevli inflammatuar hücrelerin bazıları endotelial progenitör hücrelere dönüşmektedir. Bu hücreler fiziksel olarak yeni damar yapımına katılabilmektedirler. T lenfositler de görev almakta ve vaskülatürün yeniden şekillendirilmesi yoluyla anjiogenik süreçte düzenleyici rol oynamaktadırlar.

Hipoksik retina hücrelerinin ürettiği tüm faktörler arasında VEGF''nin tek endotelial mitojen olduğu düşünülmektedir. VEGF inhibe edilirse mitojenik kapasite ortadan kalkar. Retina iskemik hale getirildiğinde VEGF düzeyleri retinada artar, vitreusta ve aközde yüksek seyreder. Bunun da ötesinde, düzeyler patolojik damarların büyümesi ve regresyonu ile uyumlu olarak yükselir ve düşer.

VEGF''e ilişkin geçirgenliği indükleyen mekanizmaların maküla ödemi gelişiminin altında yatan neden olduğu bilinmektedir. DRP''de kan-retina bariyeri VEGF inhibisyonu yoluyla korunmaktadır. DMÖ''de vitreusta VEGF düzeyleri belirgin olarak artmıştır. Ayrıca VEGF,

retinal ven tıkanıklığı ve üveite eşlik eden maküla ödeme de neden olabilir. VEGF lökosit aracılı endotel hasarı, fenestra oluşumu, sıkı bağlantıların çözülmesi ve hücreler arası masif sıvı akışı içeren birçok mekanizma aracılığı ile damarlardan sızıntıya yol açmaktadır. Bu mekanizmalar tek başlarına veya kombine bir şekilde ödeme yol açarlar. VEGF inhibisyonu gerçekleştiğinde kan-retina bariyeri tekrar oluşur. Kan-retina bariyeri hasarına yol açacak VEGF maruziyetinin miktarı ve süresi vasküler geçirgenlik ile tanımlanan bir süreç olan neovaskülarizasyon için geçen süreden azdır.

2.11.4.1.1.Pegaptanib Sodyum (Macugen-Eyetech-Pfizer)

Macugen, ekstrasellüler VEGF 165'e yüksek spesiflik 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, eksüdatif YBMD 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 GK, SFK'da azalma ve ek fotokoagülasyon tedavisine ihtiyaçta azalma tespit edilmiştir . Faz III klinik çalışması devam etmektedir.

2.11.4.1.2.Ranibizumab (Lucentis-Genentech-Novartis)

Lucentis, VEGF'in bütün izoformları için spesifik bir rekombinan insan monoklonal antikor fragmanıdır. Vitreus yarı ömrü 3.2 gün olup molekül ağırlığının düşük (48.000 D) olması sebebiyle retina katlarına geçebilmektedir. Faz 1 ve 2 çalışmalarda 6 ay boyunca ayda 2 mg'a kadar dozlarda verilmesi güvenilir ve etkili bulunmuştur. Yapılan tek merkezli pilot çalışmada DMÖ'sü olan 10 gözün 5'ine 0.3 mg, 5'ine 0.5 mg şeklinde üç enjeksiyon uygulanmıştır. Sistemik yan etki saptanmamış, ancak 5 hastada hafif-orta dereceli oküler inflamasyon görülmüştür. 6. ayda görme artışı düşük doz alan grupta ortalama 8.8 harf iken yüksek doz alan grupta ortalama 0.8 harf olarak bulunmuştur. 6. ayda santral retinal kalınlıktaki azalma düşük doz alan grupta 74 µm iken yüksek doz alan grupta 223.4 µm düzeyinde olmuştur. Bu pilot çalışma ile ranibizumab tedavisinin iyi tolere edildiği, GK'nin düzelmesinde ve SFK azalmasında etkin olduğu görülmüştür. Ancak yüksek doz alan grupta başlangıç GK'nin daha iyi olması ve başlangıç SFK'nın daha fazla olması nedeniyle iki grup

arasındaki fark şüpheli olarak değerlendirilmiştir . DMÖ“lü hastalarda yapılan bir pilot çalışmada lucentis ile tedavi edilen hastalarda GK“de artma ve retinal kalınlıkta azalma tespit edilmiştir.

2.11.4.1.3.Bevacizumab(Altuzan, Avastin-Roche)

Avastin, VEGF“nin tüm izoformlarına karşı etkili insan monoklonal antikordur. 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 reprodüfasyon 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 . 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 SFK“da GK ile ilişkili anlamlı azalma saptanmıştır. İntravitreal bevacizumab“ın fotokoagülasyon, İVTA, vitrektomi gibi tedavilere cevap vermeyen diffüz DMÖ“sü olan gözlerde faydalı olduğu bildirilmiştir.

2.11.4.1.4.Anti-VEGF Tedavilerin Yan Etkileri:

Bevacizumab’a bağlı oluşan oküler yan etkiler arasında; korneal abrazyon, lens hasarı, inflamasyon atakları, endoftalmi, santral retinal arter tıkanıklığı, RPE yırtığı, retina dekolmanı ve akut görme kaybı görülebilmektedir. Endoftalmi ve dekolman insidansı diğer intravitreal uygulamalar ile aynı seviyededir.

Sistemik yan etkiler ise; hipertansiyon(HT), geçici iskemik atak, serebro vasküler olay (SVO), derin ven trombozu, ve ölüm olarak sıralanmaktadır. Bu yan etkilerden dolayı kontrolsüz HT, son 5-6 ay içinde geçirilmiş SVO veya myokard enfarktüsü olgularında kullanılmamalıdır.

Yapılan hayvan çalışmalarında bevacizumab’ın intravitreal uygulanması ile sistemik yan etkiler ve retinal toksisiteye yol açmadığı gösterilmiştir.Son zamanlarda literatürde intravitreal bevacizumab sonrası RPE yırtığı gelişen olgular giderek artan sayıda bildirilmektedir. Literatürdeki olguların çoğunluğunda altta yatan pigment epitel dekolmanı (PED) bulunmaktadır.

2.11.4.2 İnvitreal Kortikosteroid Uygulanması;

2.11.4.2.1 İnvitreal Triamsinolon Asetonid Uygulanması;

Kortikosteroidler; araşidonik asit yolu blokajı ile prostoglandinlerin azalmasını ve dolayısıyla damar geçirgenlik faktörünün azalmasını sağlayarak kan-retina bariyerini stabilize etmektedirler. Bu amaçla kullanılan Triamsinolon Asetonid (TA) enjeksiyonları subtenon 20-40 mg ve invitreal 4-25 mg dozlarında uygulanmaktadır. İlk olarak 2001'de Jonas tarafından lazere cevapsız DMÖ olan hastalarda etkili sonuçlar alınmıştır . Suda çözünen kortizonun 24 saat içinde intraoküler dokulardan elimine olmaktadır. DMÖ'de, kalıcı psödfakik kistoid maküler ödemde, üveitik kistoid maküler ödemde, santal retinal ven oklüzyonu sonrası gelişen kistoid maküler ödemde, eksüdatif yaşa bağlı maküla dejeneresansı (YBMD)'de kullanılmıştır.

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

Martidis ve arkadaşları ayrıca hastaların 26 gözüne 25 mg invitreal triamsinolon enjeksiyonu uygulamıştır, bu gözlerin 8'i psödfakik olup, 9'u da daha önce grid laser ile tedavi edilmiştir. Bir aydan uzun süreli takibi olan 21 gözün 17'sinde (%81) görme artışı saptamışlardır. Ancak bu çalışmada 6 ay ve daha uzun takibi olan hasta sayısı sadece 7'dir.

PRF ve 4mg tek enjeksiyon İVTA (İVTA grubu) ile kontrol grubuna PRF'den 2 hafta sonra grid makula lazeri (lazer grubu) uygulanarak karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada 9 aylık takipte İVTA grubunda görme keskinliği ve makula ödemindeki düzelmelerin daha anlamlı olduğu görülmüştür. Sonuç olarak İVTA-PRF kombinasyonu ile proliferatif diabetik retinopati ve klinik anlamlı maküla ödemi olan hastalarda sonuçların olumlu olduğu, ancak ileri araştırmaların gerektiği bildirilmiştir.

Diabetik maküla ödeminde invitreal triamsinolonun başarılı olduğu izlenimi genel kanı olarak mevcutsa da, altın standart olarak kabul edilen laser uygulamasına olan üstünlüğü randomize çalışmalarda şu ana kadar ortaya konulmamıştır. Ayrıca invitreal triamsinolonun uygulama dozu değişkendir. 2 mg dan 4 mg'a kadar değişmekte hatta tek bir yayında 25 mg dozunda uygulanmıştır. Kistoid boşlukların tekrar dolması 6 hafta- 3 ay arasında değişmekle birlikte, bu doza bağlıdır. Enjeksiyon tekrarı 10 haftadan 6 ay sonrasına kadar uzamaktadır.

İVTA ile grid makula lazerinin (MGL) karşılaştırıldığı prospektif, randomize, üç kollu

çalışmada ise 9 aylık takipte görme keskinliği (logMAR) ve merkezi makula kalınlığı açısından İVTA ve İVTA+MGL grubunda anlamlı düzelme, MGL grubunda anlamlı değişiklik olmadığı görülmüştür. Başka bir karşılaştırmalı çalışmada kontrol grubuna sadece İVTA, lazer grubuna İVTA enjeksiyonundan 3 hafta sonra MGL uygulanmıştır. Görme keskinliği ve makula kalınlığındaki düzelenin lazer grubunda anlamlı olarak daha iyi olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak kistoid makula ödeminde intravitreal triamsinolon enjeksiyonunun primer tedavi seçeneği olabileceği ve diffüz diabetik makula ödeminde İVTA sonrası makula grid lazerinin, görme keskinliğini korumada ve rekürrensi azaltmada etkin olduğu belirtilmiştir.

İntravitreal TA'nın komplikasyonları aşağıda belirtilmiştir.

1- Göz içi basınç (GİB) artışı: Steroide bağlı göz içi basıncı artışı topikal, perioküler, nazal ve sistemik kullanımlarda görülebilmektedir. En sık görülen komplikasyondur. GİB yükselmesine sebep olan aköz dışı akıma karşı artmış rezistansı açıklayacak bir çok teori öne sürülmüştür. Trabeküler ağda glikozaminoglikan (GAG) birikiminin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Trabeküler ağ hücrelerinde bulunan steroid spesifik reseptörlerin varlığı nedeni ile steroidler lizozomal membran stabilizasyonu sonucunda GAG birikimine ve kollojen, elastin veya sialoglikoprotein gibi ekstrasellüler matriks proteinlerindeki artışa ve dolayısıyla dışı akım rezistansının artmasına neden olmaktadır. Trabekül hücreleri tarafından yapılan fagositozda zayıflama trabeküler bölgede debris birikimine yol açmaktadır. Yapılan ultrastrüktürel incelemelerde Schlemm kanalı endoteli altında amorf, fibröz ve lineer materyal birikimi gösterilmiştir. Daha alkali bir aköz üretimi ve askorbik asit miktarında azalmanın yanı sıra dışı akımda önemli rol oynayan prostoglandin sentezinde azalma steroide bağlı glokom gelişimine neden olmaktadır.

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

2-Katarakt: Katarakt ikinci sıklıkta gelişen komplikasyondur. İVTA genellikle arka subkapsüler kesafette artışa neden olmaktadır. Bu konuda çeşitli teoriler öne sürülmüştür;

- Epitelyal Na/K ATP az pompasının inhibisyonu ve lens içi su birikimi
- Steroidlerin lens proteinlerindeki lizin artıklarına yapışması
- Lizin ketosteroid artıkları üzerindeki sülfür bağında oksidasyona sekonder kristal formasyonunun oluşumu
- Aköz sıvısında glikoz artışı, Glikoz 6 fosfat enziminin inhibisyonu ve katyon

geçirgenliğinin artması gibi teorilerdir.

Gillies ve ark. yaptıkları randomize, plasebo kontrollü çalışmada İVTA enjeksiyonu sonrasında GİB artışı ile arka subkapsüler katarakt gelişimi arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Steroide bağlı GİB artışı olan grupta, basınç artışı olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek oranda arka subkapsüler ve kortikal katarakt gelişimi bildirmişlerdir. GİB artışı ile nükleer katarakt gelişimi açısından iki grup arasında belirgin fark bulunamamıştır

3-Psödohipopyon: İVTA'nın ön kamaraya migrasyonu sonucu görülen komplikasyondur. En sık psödo fak ve afak hastalarda görülür ve enjeksiyondan hemen sonra ortaya çıkması steril vitrit ve endoftalmi tanısından uzaklaştırır. Periferik iridektomisi olan ve fakik gözerde de görülebilir.

4-Steril Vitritis: Vitritis ve hipopyonla seyreden, kültür negatif inflamatuvar bir olaydır. Sadece izlemek yeterlidir. Bu durumu gerçek endoftalmiden ayırmak güçtür. Oranı yaklaşık % 0.87'dir.

5-Endoftalmi: İVTA sonrası kültür pozitif endoftalmi insidansı % 0,87'dir. GK sonuçları yüz güldürücü değildir. Kültür(+) endoftalmi, enjeksiyondan sonraki ilk 14 gün içinde görülmektedir. Nonenfeksiyöz endoftalmi ise % 1.6-6.7 arasında bildirilmiştir. Genellikle kültür (+) endoftalmiye göre daha erken (2-7 gün) görülür. İlacın taşıyıcısı olan benzil alkolden şüphelenilmektedir. Ancak triamsinolon asetonidin milipor filtreden geçirilmesi benzil alkolü süzmek için yeterli değildir. Rodriguez -Coleman ve ark yaptığı bir çalışmada ticari üründe %0.99 oranında olan benzil alkolün, ilacın muhtelif filtrelerden geçirilmesiyle %3.6-4.3'e kadar yükseldiği gösterilmiştir. Bunun nedeni benzil alkolün lipofilik ortamı sevmesinden dolayı triamsinolon kristallerine yapışmasıdır.

6-Retinal yırtık ve retina dekolmanı: İntravitreal enjeksiyonlar retinal yırtık ve retina dekolmanına yol açabilmektedir. Genellikle yanlış uygulama sonucunda ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle uygulama doğru olarak yapıldığında risk oldukça düşüktür.

7-İntravitreal Hemoraji.

2.11.4.2.2. İntravitreal Fluocinolone Acetonid Uygulanması;

Fluocinolone Acetonid (COS Retisert - Bausch and Lomb) implantı rezervuar niteliğindedir. Yavaş salınımlıdır. Etkinliği 1000 güne kadar sürmektedir. 197 diabetik maküla ödemi olan hastada multisentrik çalışma yapılmıştır. Olgular 2:1 oranında tedavi kontrol grupları arasında ayrılmıştır. Tedavi grubuna 0.5 mg'lık implant yerleştirilmiştir. 12. takip ayında, hasta grubunda %68.7, kontrol grubunda ise %27.5 oranında maküla kalınlaşmasında azalma saptanmıştır, buna karşın ilaç grubunda %43 katarakt, %8.7 glokom saptanmıştır.

2.11.4.2.3. İntravitreale Biodegradabl Deksetazon Uygulanması;

Biodegradabl deksetazon (Posurdex-Oculex DDS) 700 microg olarak uygulanmaktadır. Laser uygulanmasına rağmen maküla ödemi sebat eden 165 hastaya 700 veya 350 microg'lık biodegradabl deksetazon intravitreal olarak tatbik edilmiştir. 700 microg'lık uygulamada ilacın en az 3 ay boyunca süren flöreseın kaçığında azalma ve maküla kalınlığında incelmeye yol açtığı ispatlanmıştır. Diabetik maküla ödemi tedavisinde yakın gelecekte oral ajanların veya intravitreal uygulanan ajanların önemli bir rol oynayabileceği, sonuçlanan veya süregelen çalışmalardan anlaşılmaktadır. Retina uzmanları için yeni tedavi seçeneklerinin ortaya konulması diabetik makülopati tedavisinde yeni ufaklar getirecektir.

3. MATERYAL VE METOD

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina biriminde, Nisan 2011 ile Ağustos 2012 tarihleri arasında takip edilen, yaşları 47 ile 79 arasında değişmekte olan, 58(%58) erkek ve 42(%42) kadın olmak üzere toplam 100 hastanın 100 gözü çalışmaya dahil edildi. Hastalar iki gruba ayrılarak, 100 gözden 50 göze 4 mg/0.1 ml intravitreal triamsinolon asetat (İVTA), 50 göze de 2,5 mg/0.1ml intravitreal (3 doz 1 ay ara ile) bevacizumab (İVBE) tedavisi uygulandı. İVTA grubunun (grup1) yaş ortalaması 56±6,8 yıl iken İVBE grubunun yaş ortalaması (grup2) 55±5.8 yıl idi. İVTA grubundan 13 göz, İVBE grubundan 12 göz psödo fakitti. Sistemik ek hastalık olarak, hastaların 57 sinde hipertansiyon mevcuttu.(İVTA grubunda 29 hastada, İVBE grubunda 28 hastada) Hastalar en az 6 ay takip edildi.

Daha önce DMÖ nedeniyle uygulanmış olan fokal veya grid lazer tedavisine cevap vermeyen, OKT ile tespit edilen DMÖ'ü mevcut olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Üveit, vitreomaküler traksiyon, gergin ve yapışık arka hyaloid, retinal ven tıkanıklığı, epiretinal membran, yaşa bağlı maküla dejeneresansı gibi maküler ödem yapabilecek oküler patolojisi olan hastalar, medikal tedavi ile kontrol altına alınamayan glokom hastaları çalışma kapsamına alınmadı.

Bütün hastalara İVTA ve İVBE uygulaması öncesinde tam oftalmolojik muayene yapıldı. ETDRS eşelinde görme keskinlikleri belirlendi ve Goldmann aplanasyon tonometrisi ile göz içi basınçları ölçüldü. Slit lambasıyla biomikroskopik ön segment muayeneleri yapıldı. Arka segment, +90 Dioptri lens kullanılarak biomikroskopik indirek oftalmoskopi ile incelendi ve bulgular kaydedildi. Tüm hastalara preoperatif OKT (Heidelberg Spectralis OCT) yapılarak santral maküla kalınlığı belirlendi. Takip kriterleri olarak en iyi düzeltilmiş görme keskinliği

(EİGK), göz içi basıncı değerleri (GİB), OKT ile ölçülen maküla kalınlığı belirlendi.

İntravitreal Enjeksiyonları Uygulama yöntemi:

İntravitreal enjeksiyonlar ameliyathanede, tam steril şartlar altında yapıldı. Anestezi yapmak için topikal proparakain hidroklorid enjeksiyondan önce 5 dk arayla en az 3 kez damlatıldı. Daha sonra % 5 lik povidone iodine konjonktivaya damlatıldı ve en az 3 dk beklendi. Bu sırada cilt antisepsi yapıldı ve uygulama bölgesi steril örtü ile örtüldü. Blefarosta takıldı. Enjeksiyonlar inferonazal kadrandan, limbustan 3-4 mm geriden, 26 gauge luk insülin enjektörü ile 4 mg/0.1 ml triamsinolon asetenoid (Sinakort-A 40 mg/ml ampül, İ.E Ulagay veya Kenacort-A 40 mg/ml ampül, Bristol- Myers Sguib Co, Princeton, NJ) veya 2,5 mg/0.1ml bevacizumab (Altuzan 100 mg/4ml, Roche) (3 doz 1 ay ara ile) intravitreal olarak uygulandı. Kenacort-A ve Sinakort-A ampül ek olarak benzil alkol, sodyum klorür, sodyum karboksimetilseluloz ve polisorbitat 80 içeriyordu. Enjeksiyon sonrası iğne geri çekildikten hemen sonra ilacın veya vitrenin geri sızmasını önlemek için enjeksiyon noktasına pamuk uçlu aplikatör ile hafifçe kısa süreli basınç uygulandı. Enjeksiyon sonrası 1 hafta boyunca günde 8 kez kullanmak üzere topikal antibiyotik damla önerildi ve göz antibiyotikli pomadla kapatıldı. Enjeksiyondan sonra, triamsinolon asetenoid kristallerinin maküler bölgeye oturmamaları için İVTA uygulanan hastalara en az 2 saat boyunca dik pozisyonda kalmaları gerektiği söylendi. Hastalar postoperatif 1.gün, 1.hafta, 1., 3. ve 6. aylarda olmak üzere kontrollere çağrıldı. Bu dönemlerde hastalar tam oftalmolojik muayeneden geçirildi. Düzeltilmiş görme keskinlikleri, GİB değerleri, maküla ödeminin düzeyi OKT ile ölçülerek kaydedildi. Santral maküla kalınlığının tespiti için enjeksiyondan sonra 1. , 3. ve 6. aylarda hastaların OKT ölçümleri yapıldı. GİB' lan 21 mm Hg' nin üzerinde olanlara medikal tedavi uygulandı. Tedavide β -bloker + karbonik anhidraz inhibitörü verilerek hastaların GİB' ları kontrol altına alındı. Ek cerrahi tedavi gerekmedi. İVTA grubunda 5 gözde GİB artışı gözlenirken, İVBE grubunda ise hiçbir gözde GİB artışı saptanmadı.

Bu çalışmada İVTA grubuna tek doz, İVBE grubuna 1 ay ara ile 3 doz enjeksiyon tedavisi uygulanmış olup, İVTA ve İVBE' nin DMÖ üzerindeki etkinlikleri değerlendirilmiştir.

İstatistiksel Analiz: Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15,0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve frekans veriler ise sayı (%) ile ifade edildi. İstatistiksel analizlerde tüm ölçümsel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Veriler normal dağılıma uymadığı için grup içi çok sayıda tekrarlayan ölçümlerin karşılaştırılmasında

“Friedman Testi” kullanıldı ve bu testte istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi. Friedman testinde anlamlı çıkan değerlerin ikili karşılaştırılmasında ise Bonferonni düzeltmeli “Mann-Whitney U” testi kullanıldı ve bu testte istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,01$ olarak kabul edildi. İVTA çalışma grubu ve İVBE çalışma grubunun istatistiksel karşılaştırılmasında ise “Mann-Whitney U” testi kullanıldı ve bu testte istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmada veriler, Nisan 2011 ile Ağustos 2012 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina biriminde takip edilen, yaşları 47 ile 79 arasında değişmekte olan, 58(%58) erkek ve 42(%42) kadın olmak üzere toplam 100 hastanın 100 gözünden elde edildi. Bu çalışmada hastalar iki gruba ayrılarak, 100 gözden 50 göze 4 mg/0.1 ml İVTA, 50 göze de 1 ay ara ile üç doz 2,5 mg/0.1ml İVBE tedavisi uygulandı.

Hastaların ortalama yaşları, İVTA grubunda (grup1) $56 \pm 6,8$ yıl iken İVBE grubunda (grup2) $55 \pm 5,8$ yıl idi. Grup 1 ve 2 arasında hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0,05$).

Hastaların demografik özellikleri Tablo 1 de gösterilmiştir.

Tablo 1 - Hastaların Demografik Özellikleri

	Grup 1	Grup 2
Yaş	$56 \pm 6,8$	$55 \pm 5,8$
Cinsiyet		
Kadın	27 (%54)	15 (%30)
Erkek	23 (%46)	35 (%70)

Grup 1 ve grup 2 hasta grubu için ortalama DM süreleri, AKŞ, HbA1c düzeyleri tablo 2'de verilmiştir. Ortalama DM süreleri, AKŞ ve HbA1c düzeyleri açısından gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür.

Tablo 2- Ortalama DM süre,AKŞ,HbA1c değerleri

	İVTA GRUBU	İVBE GRUBU	P değerleri
DM süreleri (yıl)	13.5 ± 4.2	14.7 ± 5.1	> 0.05
Açlık kan şekeri (mg/dl)	207 ± 82.5	198 ± 75.2	> 0.05
HbA1c (%)	8.1 ± 1.6	7.8 ± 1.7	> 0.05

Hastaların yapılan görme değerlendirmesinde; enjeksiyon öncesi ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliği İVTA grubunda $0,78 \pm 0,3$ logMAR olup enjeksiyonu takiben ortalama EİGK 1.ayda $0,52 \pm 0,38$ logMAR, 3. ayda $0,59 \pm 0,35$ logMAR ve 6.ayda $0,79 \pm 0,4$ idi. (Tablo4) İVTA grubunun görme düzeyleri, kendi içinde karşılaştırıldığında preoperatif değer ortalamasına göre 1.ay, 3.ay ve 6. ayda elde edilen ortalamalar anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.01$). (Şekil 1)

İVBE grubunda enjeksiyondan önce ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliği $0,79 \pm 0,4$ logMAR olup enjeksiyonu takiben ortalama EİGK 1.ayda $0,60 \pm 0,37$ logMAR, 3.ayda $0,65 \pm 0,35$ logMAR ve 6.ayda $0,71 \pm 0,32$ logMAR idi. (Tablo4) İVBE grubunun görme düzeyleri, kendi içinde karşılaştırıldığında preoperatif değer ortalamasına göre 1.ay, 3.ay ve 6.ayda elde edilen ortalamalar anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.01$). (Şekil2)

Grupların görme düzeyleri açısından ortalamaları karşılaştırıldığında, İVTA grubunda 1. , 3. ve 6. aylardaki görme keskinliği ortalamaları İVBE grubuyla kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0.05$). (Tablo4, Şekil 3 ve 4)

İVTA grubunda 6 aylık sürede gözlerden 23 (%46)'ünün görme keskinliği artarken, 20 (%40)' sinin görme keskinliği aynı kaldı, 7 (%14)'sinin ise azaldı. İVBE grubunda ise 6 aylık sürede gözlerden 20 (% 40)'sinin görme keskinliği artarken, 26 (%52) inin görme keskinliği değişmedi, 4 (%8)'ünün ise görme keskinliği azaldı. (Tablo3)

Tablo 3- Grupların 6 aylık takip süresinde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİGK) değişimleri

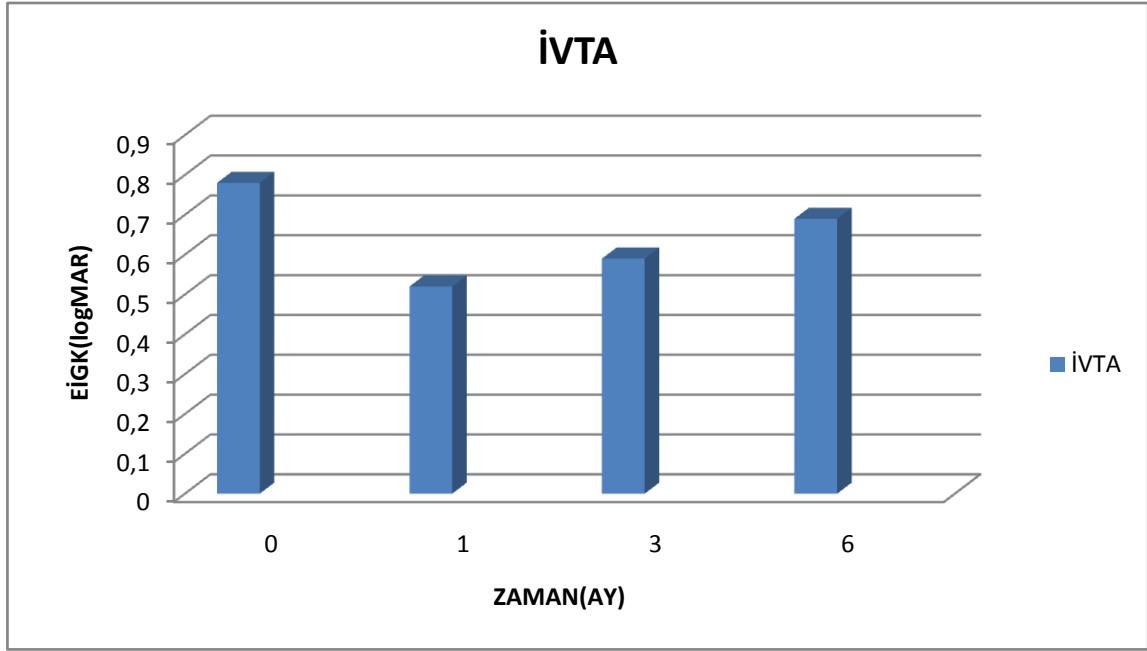
	Grup 1 (EİGK)	Grup2 (EİGK)
	(n)	(n)
Artan	23 (%46)	20 (%40)
Azalan	7 (% 14)	4 (%8)
Aynı kalan	20 (%40)	26 (%52)

İVTA grubunun görme düzeyi 1.ayda %27,6, 3.ayda %24,7, 6.ayda %8,2 oranında artarken; İVBE grubunun görme düzeyi 1.ayda %20,1, 3.ayda %15,4, ve 6.ayda % 7,5 oranında arttı.

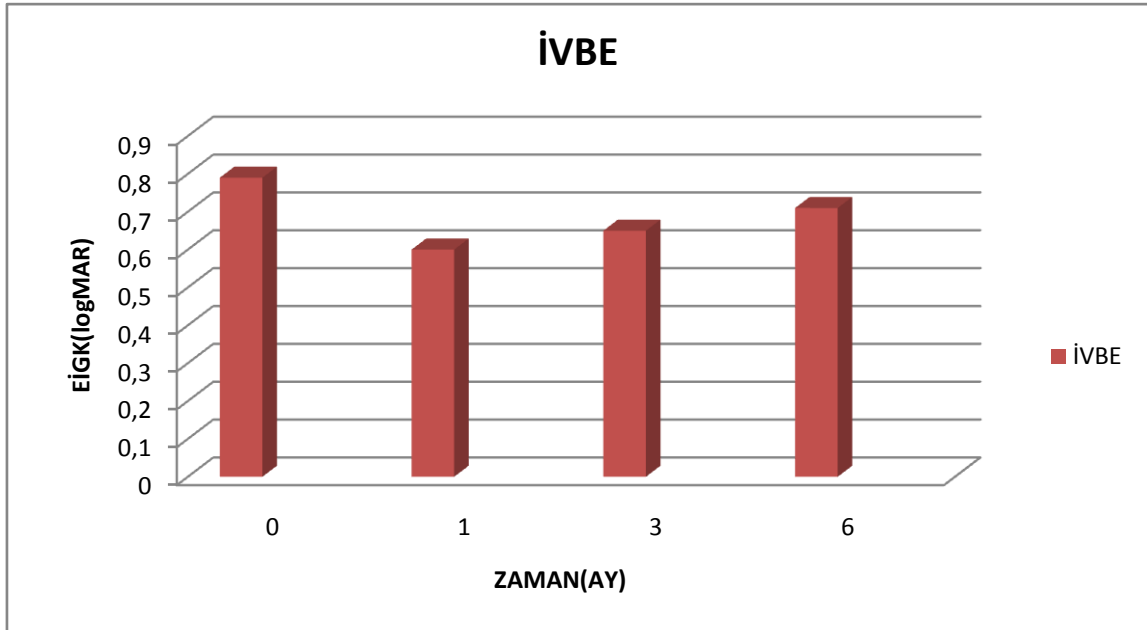
Bulgular değerlendirildiğinde preoperatif değer ile üçüncü ay değeri arasındaki değişim oranı ortalamalarının yüzdesi grup 1 de anlamlı olarak yüksekti ($p < 0,05$). (Tablo5)

Tablo 4- Grupların görme keskinliği ortalamalarının aylara göre değişimi

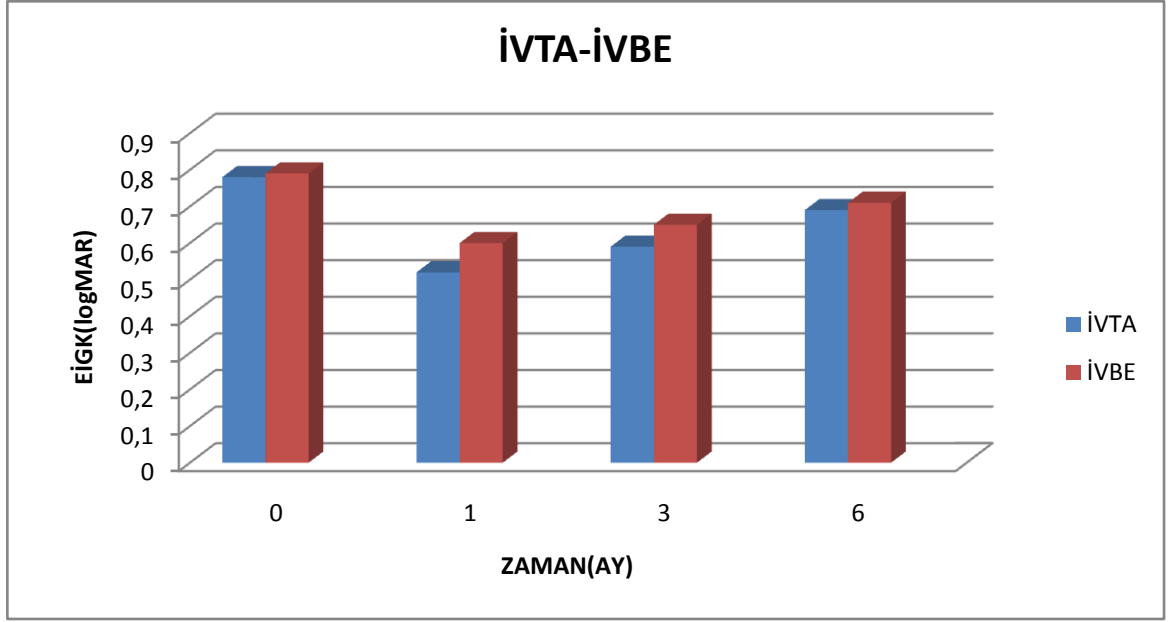
	Grup1 EİGK (logMAR)	Grup2 EİGK (logMAR)	P
Preop	0,78±0,30	0,79± 0,40	>0,05
1.ay	0,52± 0,38	0,60 ±0,37	>0,05
3.ay	0,59± 0,35	0,65 ± 0,35	>0,05
6.ay	0,69± 0,40	0,71± 0,32	>0,05



Şekil 1. İVTA grubunun ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİGK)' nin aylara göre değişimi



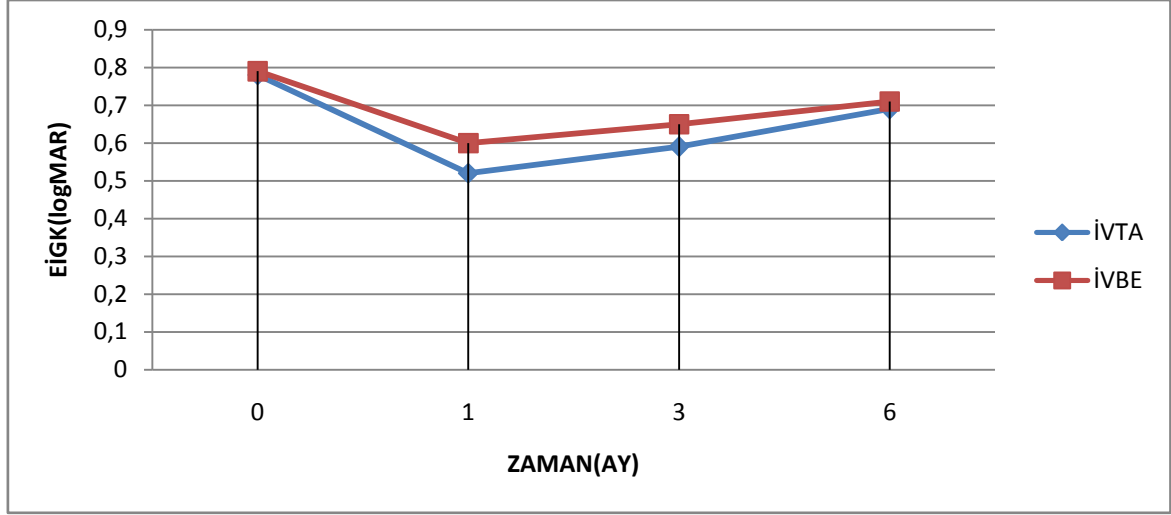
Şekil 2. İVBE grubunun ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİGK)' nin aylara göre değişimi



Şekil 3. İVTA ve İVBE gruplarının ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİGK)' nin aylara göre değişimi

Tablo 5 – Görme keskinliğinin, gruplar arası değişim oran ortalamalarının yüzde dağılımı

	Grup 1	Grup2	P
Preop-1.ay	28,72±24,53	18,73±32,25	>0,05
Preop-3.ay	25,42±28,78	8,5±34,65	<0,05
Preop-6.ay	4,95±31,05	1,1±42,58	>0,05



Şekil 4. İVTA ve İVBE gruplarının ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİGK)'nin aylara göre değişimi

Maküla kalınlığının OKT ile değerlendirilmesinde; enjeksiyon öncesi ortalama maküla kalınlığı İVTA grubunda 476 ± 98 mikron olup enjeksiyonu takiben 1.ayda 265 ± 74 mikron, 3. ayda 287 ± 82 mikron ve 6.ayda 348 ± 105 mikron idi. (Tablo6) İVTA grubunun maküla kalınlığı ölçümleri, kendi içinde karşılaştırıldığında preoperatif değer ortalamasına göre 1.ay, 3.ay ve 6.ayda elde edilen ortalamalar anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.01$). (Şekil5)

Enjeksiyon öncesi ortalama maküla kalınlığı İVBE grubunda 439 ± 125 mikron olup enjeksiyonu takiben 1.ayda 375 ± 156 mikron, 3.ayda 308 ± 97 mikron ve 6.ayda 332 ± 105 mikron idi. (Tablo6) İVBE grubunun maküla kalınlığı ölçümleri, kendi içinde karşılaştırıldığında preoperatif değer ortalamasına göre 1.ay, 3.ay ve 6.ayda elde edilen ortalamalar anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.01$). (Şekil 6)

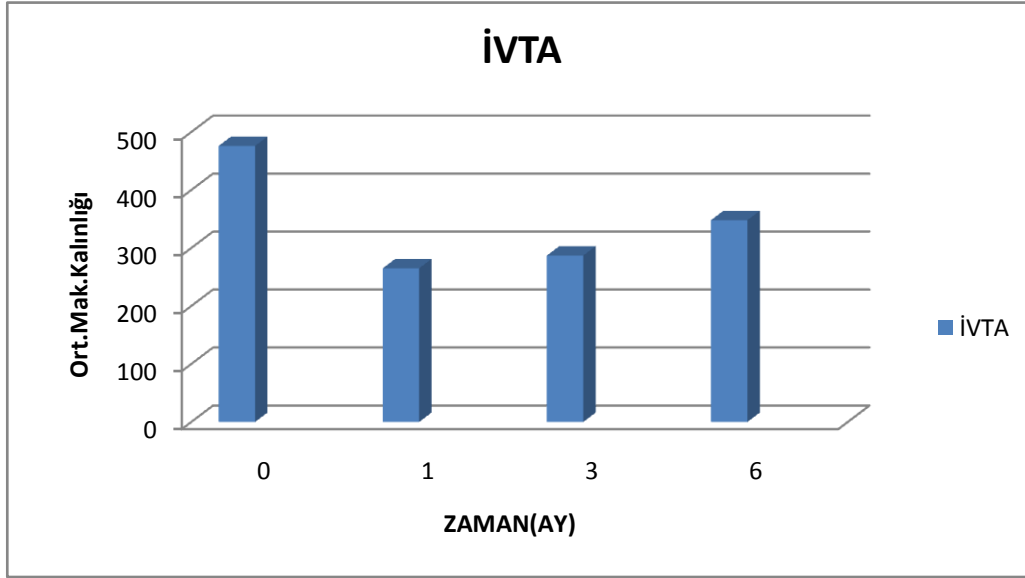
Grupların maküla kalınlığı açısından ortalamaları karşılaştırıldığında İVTA grubunda birinci ve üçüncü aylardaki ortalama maküla kalınlığı İVBE grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.05$). (Tablo6, Şekil7 ve 8)

İVTA grubunda maküla kalınlığı preoperatif değere göre, 1. ayda % 46,1 3.ayda % 39,9, 6. ayda ise % 22,6 oranında azalırken; İVBE grubunda ise 1. ayda % 16,9, 3.ayda % 25,4, 6.ayda ise % 19,8 oranında azaldı.

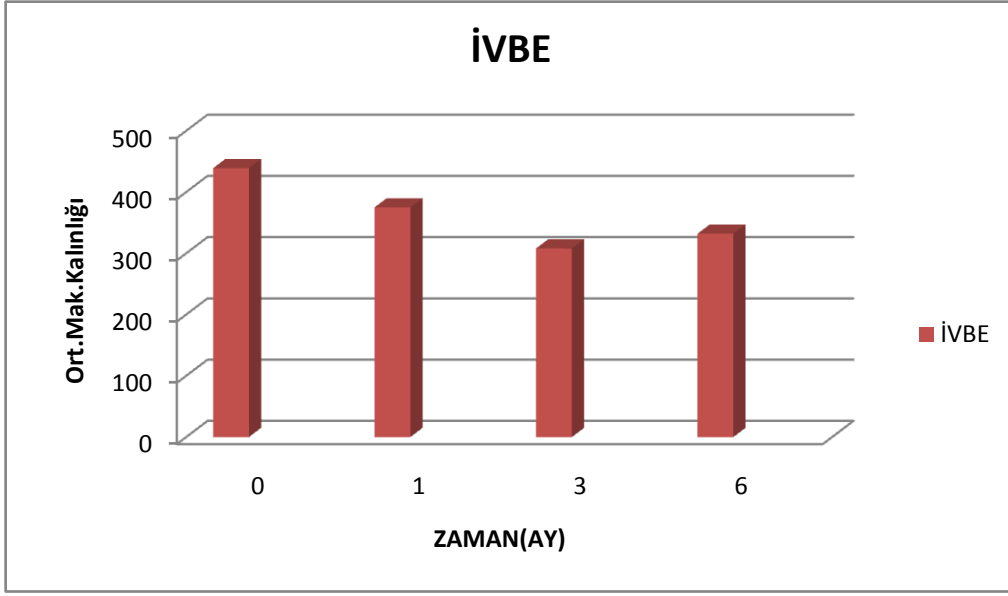
Bulgular değerlendirildiğinde preoperatif değer ile 1. , 3. ve 6. ay arasındaki değişim oranı ortalamalarının yüzdesi grup 1 de anlamlı olarak yüksekti ($p < 0,05$). (Tablo 7)

Tablo 6- Grupların maküla kalınlığı ortalamalarının aylara göre değişimi

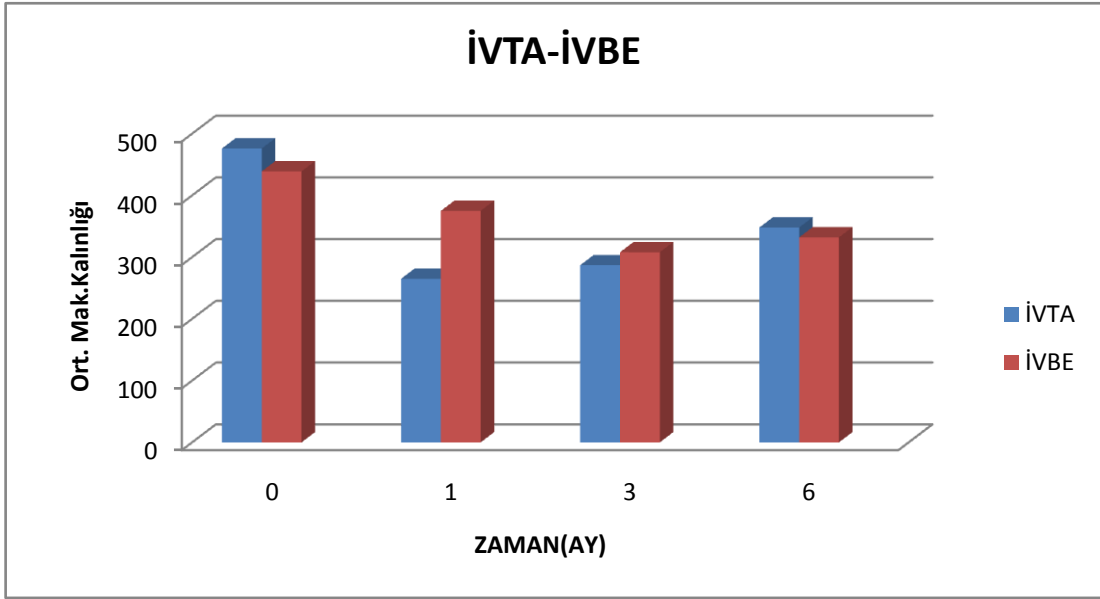
	Grup 1	Grup 2	p
Preop	476±98	439±125	>0,05
1.ay	265±74	375±156	<0,05
3.ay	287± 82	308± 97	<0,05
6.ay	348 ± 105	332 ± 105	>0,05



Şekil 5. İVTA grubunun ortalama maküla kalınlığının aylara göre değişimi



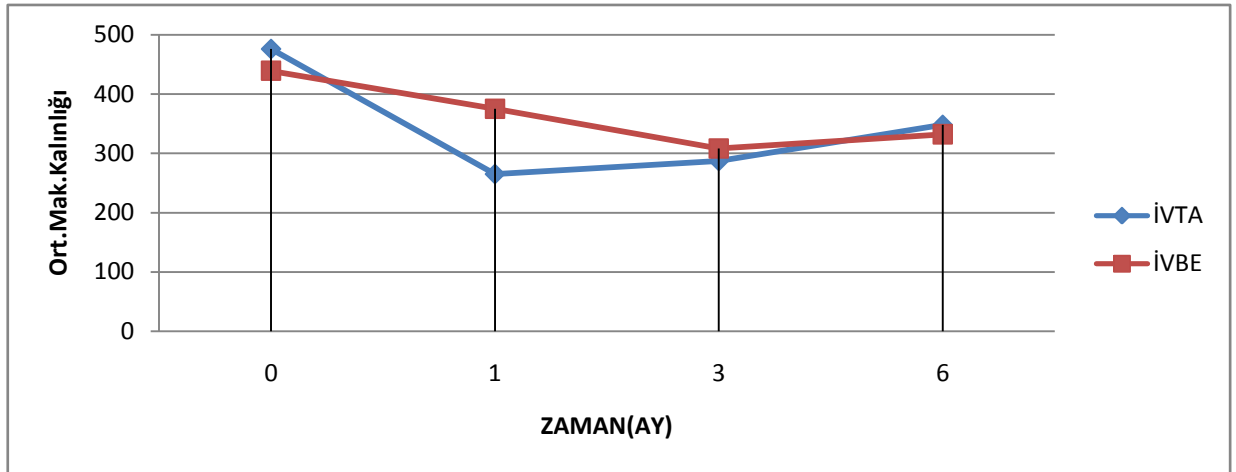
Şekil 6. İVBE grubunun ortalama maküla kalınlığının aylara göre değişimi



Şekil 7. İVTA ve İVBE gruplarının ortalama maküla kalınlıklarının aylara göre değişimi

Tablo 7-Maküla kalınlığının, gruplar arası değişim oranı ortalamalarının yüzde dağılımı

	Grup 1	Grup 2	P
Preop-1.ay	46,1± 15,4	16,9±67,8	<0,05
Preop-3.ay	39,9 ± 19,8	25,4±14,9	< 0,05
Preop-6.ay	22,6±23,4	19,8±21,3	<0,05



Şekil 8. İVTA ve İVBE gruplarının ortalama maküla kalınlıklarının aylara göre değişimi

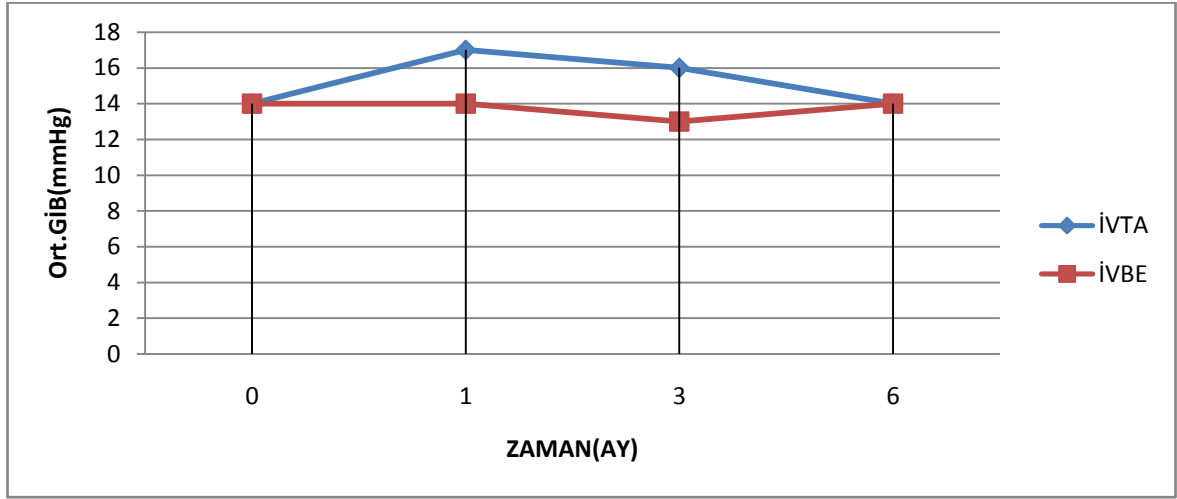
Göz içi basınçlarının değerlendirilmesinde; enjeksiyondan sonra İVTA grubunda 1. ayda 3 gözde, 3. ayda 2 gözde GİB'ı 21 mmHg' dan yüksek bulundu. 6.ayda ise hiçbir gözde GİB'ı 21 mmHg' dan yüksek tespit edilmedi. İVBE grubunda ise GİB'ında önemli bir değişiklik izlenmedi. (Tablo9)

Enjeksiyon öncesi ortalama göz içi basıncı İVTA grubunda $14,28 \pm 2,1$ mmHg olup enjeksiyonu takiben 1.ayda $17,34 \pm 1,2$ mmHg, 3.ayda $16,82 \pm 0,9$ mmHg ve 6.ayda $14,78 \pm 1,4$ mmHg idi. (Tablo8) İVTA grubunda, preoperatif GİB'ına göre 1.ay, 3.ay ve 6.ayda ölçülen GİB'lan anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.05$). (Şekil 3)

Enjeksiyon öncesi ortalama göz içi basıncı İVBE grubunda $14,36 \pm 1,6$ mmHg olup enjeksiyonu takiben 1.ayda $14,76 \pm 1,4$ mmHg, 3.ayda $15,01 \pm 1,5$ mmHg ve 6.ayda $14,15 \pm 0,9$ mmHg idi. (Tablo8) İVBE grubunda, preoperatif GİB'ına göre 1.ay, 3.ay ve 6. ayda ölçülen GİB' lan arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). (Şekil 3)

Tablo 8- Grupların göz içi basıncı ortalamalarının aylara göre değişimi

	Grup 1	Grup 2
Preop	14,28±2,1	14.36±1,6
1.ay	17,34 ±1,2	14,76 ± 1,4
3.ay	16,82 ±0,9	15,01±1,5
6.ay	14,78± 1,4	14,15±0,9



Şekil 9. İVTA ve İVBE gruplarının ortalama GİB'lerinin aylara göre değişimi

Çalışmamızdaki komplikasyonlar değerlendirildiğinde, katarakt gelişimi ve varolan katarakt da artış İVTA grubunda 3 gözde görülürken; İVBE grubunda ise hiç bir gözde görülmedi. Gözlerden 17 tanesinde (İVTA grubunda 9 gözde, İVBE grubunda 8 gözde) enjeksiyon yerinde subkonjonktival hemoraji, 5 tanesinde triamsinolon partiküllerinin ön kamaraya gelişi ve 7 gözde (İVTA grubunda 3 gözde, İVBE grubunda 4 gözde) enjeksiyondan sonra yara yerinden sızıntı meydana geldi. (Tablo9)

Tablo 9- Çalışmamızda meydana gelen komplikasyonlar

Komplikasyonlar	Grup 1	Grup 2
Katarakt	3	-
Subkonjonktival hemoraji	9	8
Psödohipopiyon	5	-
Yara yeri sızıntısı	3	4
GİB artışı	5	-

5.TARTIŞMA

Diabetik maküler ödem, diabetik retinopati sürecinde görme düşüklüğünün en önemli nedenidir.Günümüzde halen diffüz diabetik maküla ödeminin patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır.Ancak iskemik retina tarafından salınan endojen faktörlerin kan-retina bariyerinin bütünlüğünü etkilediği düşünülmektedir.Damar geçirgenliğinde artışa neden olan prostaglandinler endojen faktörlerin başında gelmektedir.DMÖ’de vasküler permeabiledeki artışa bağlı olarak intraretinal ve subretinal diffüz maküler sıvı birikimi ile karakterize kistoid değişiklikler izlenmektedir. Fokal maküla ödemi mikroanevrizmalardan veya dilate kapillerlerden sızıntıyla beraber sıklıkla lipoprotein eksudalarla oluşur. Fokal ödemlerde laser fotokoagülasyon tedavisinin etkinliği gösterilmişse de diffüz diabetik maküler ödemde laser fotokoagülasyon tedavisinin prognozunun iyi olmadığını belirten yayınlar vardı. Diffüz maküla ödeminde önerilen grid lazer tedavisi olguların %15’inde yetersiz kalmaktadır. Şiddetli kapiller kayıpla ilişkili DMÖ’e sahip gözlerde ise maküler fotokoagülasyonun daha az faydalı olacağı gösterilmiştir. Bu hastalarda, DMÖ tedavisinde intravitreal anti-VEGF ajanlar uygun bir yaklaşım olarak görülmektedir. DMÖ’de interlökin-6 (IL- 6) ve VEGF’in intravitreal konsantrasyonunun arttığı bulunmuştur. Kortikosteroidler kan-retina bariyerindeki stabilizasyon etkisinin yanında antienflamatuar etki ve VEGF düzeylerini azaltarak diabetik maküla ödeminde etkili olurlar. Aynı zamanda insan kaynaklı monoklonal anti-VEGF antikoru olan bevacizumab’ın intravitreal enjeksiyonunun DMÖ’i azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. VEGF, endotel hücrelerine spesifik mitojen ve anjiogenik ajandır. VEGF, vasküler permeabilite faktörü olarak bilinir ki, bu etkisini tight junction(sıkı bağlantı) proteinlerinin fosforilasyonunu artırıp, retinal damarların permeabilitesini artırarak gösterir. DMÖ’ li hastalarda VEGF’in intravitreal konsantrasyonunda artış olmasının ve maküler ödemin şiddeti ile korele olduğunun yayınlanmasından bu zamana anti-VEGF tedavinin DMÖ de dramatik bir azalmaya neden olacağı düşünülmektedir.

Steroidlerin sistemik kullanımı ile ağır ve ciddi sistemik komplikasyonların oluşabilmesi, lokal uygulama seçeneklerinin araştırılmasına yol açmıştır. McQueen ve arkadaşları tavşanlarda 1 mg intravitreal uygulanan triamsinolonun klinik muayenede, ERG’de ve elektron mikroskopik incelemede bir toksisite oluşturmadığını göstermişlerdi. Wilson ve arkadaşları tavşan gözlerinde argon laser fotokoagülasyon ile oluşturdukları kan-retina bariyerindeki bozulmaya kortikosteroidlerin etkisini incelemiş ve intravitreal yolun subtenon yola göre daha etkili olduğunu saptamışlardır’. William ve arkadaşları kortikosteroidin subtenon uygulamalarda maküler bölgeye yakın uygulanması koşuluyla terapötik cevap oluştuğunu

bildirmişlerdir. Bu cevap kendisini maküla fonksiyonunun artmasıyla gösterir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda diffüz diabetik maküler ödem tanısı konmuş hastalarda İVTA enjeksiyonu sonrası görme keskinliğinde artış olduğu bildirilmiştir. İntravitreal olarak uygulanan kortikosteroidlerin diffüz diabetik maküler ödem tedavisinde etkili olduğunu bildiren yayınlar olsa da randomize klinik çalışmalardan uygun şekilde elde edilen sonuçlar olmadan, intravitreal steroidlerin potansiyel fayda ve komplikasyonları arasındaki dengeyi kurmak oldukça güçtür. İntravitreal triamsinolon asetonid uygulamalarında GİB artışı, retina dekolmanı, vitreus hemorajisi, endoftalmi ve hiperakut kültür negatif endoftalmi gibi ciddi komplikasyonlar oluşabilmektedir.

Massin ve ark. yaptıkları çalışmada ise yine 4mg/0.1 ml İVTA uygulanmış ve 3.ayda 12 gözün 5'inde iki ve daha fazla sıra artışı bildirilmiştir. Santral maküla kalınlıklarında ise 1.ve 3. aylarda anlamlı olarak azalma saptamışlardır. 6. aydaki OKT değerlerinde ise tedavi öncesine göre anlamlı fark bulunmadığı gösterilmiştir.

Martidis ve ark. yaptıkları çalışmada, refrakter DMÖ olan gözlere 4mg/0.1 ml İVTA enjekte etmişler ve 6 aylık takip sonunda 1. , 3. ve 6. aylarda EİGK'de sırasıyla Snellen eşelinde 2.4, 2.4 ve 1.3 sıra artışı bulmuşlardır. Aynı aylarda OKT ile ölçülen santral maküla kalınlığında ise tedavi öncesine göre yine sırasıyla %55, %57.5, %38'lik azalma bildirilmiştir.

Joon ve ark. diffuz diabetik maküler ödem tedavisinde intravitreal triamsinolon asetonidin farklı dozlarının etkinliğini değerlendirmişlerdir. Hastalar 3 gruba ayrılarak gruplardan her birine sırasıyla 4 mg, 8 mg ve 25 mg İVTA enjeksiyonu uygulamışlardır. İVTA enjeksiyonu sonrasında 6 aylık sürede SMK ölçümlerinde 8 mg' lık grup ile 25 mg' lık grupta benzer etkiler görülmüştür. 25 mg' lık grupta, 9. ve 12. aylarda ölçülen maküler kalınlık değeri enjeksiyondan önceki değere göre daha düşük düzeyde olmasına rağmen arada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. EİGK'de İVTA enjeksiyonu sonrasında 6 aylık sürede 8 mg' lık grup ile 25 mg' lık grupta benzer etkiler görülmüştür. 4 mg ve 25 mg' lık grupta 9. ve 12. aylardaki EİGK daha yüksek düzeyde olmasına rağmen enjeksiyondan önceki EİGK ile aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. GİB'ında izlem süresi boyunca 8mg ve 25 mg'lık grupta 21mmHg üzerinde değerler gözlenirken, 4 mg'lık grupta normal sınırlarda seyretmiştir. Bu çalışmada İVTA'nın etki süresinin enjeksiyon dozuna bağımlı olduğu, GİB artışının ise dozdan bağımsız olarak ortaya çıkabileceği gösterilmiştir.

Beer ve ark. yaptıkları çalışmada 4mg/0.1 ml İVTA enjeksiyonundan sonra ön kamaradan aldıkları humör aközdeki triamsinolon asetonid seviyelerini ölçmüşler ve bulunan değerlerden vitredeki yarı ömrünü hesaplamışlardır. Vitrektomi yapılmamış gözlerde triamsinolon asetonid yarılanma zamanı 448±136 saat (18.6 gün) olarak bulunmuştur. İlacın 5 yarı ömür sonunda vitreden temizleneceği düşünülürse triamsinolon asetonidin yaklaşık 3 ay

(93±28 gün) boyunca vitreden ölçülmesinin mümkün olduğu bildirilmiştir. Vitrektomi geçirmiş gözlerde ise yarılanma süresi 3.2 gün olarak ölçülmüştür.

Bevacizumab ile ilgili sistemik yan etkiler arasında, gastrointestinal sistem kanaması ve perforasyonu, yara iyileşmesinde gecikme, arteryel tromboemboli, hipertansiyon, proteinüri, halsizlik, lökosit sayısında azalma gibi etkiler bulunmaktadır. İntravenöz kullanımda bu yan etkilerden söz edilmesine rağmen, vitreus içine 1 mg bevacizumab enjekte edildiğinde, sistemik bevacizumab düzeylerinin herhangi bir ciddi istenmeyen olaya yol açmaya yetecek kadar olması olası görünmemektedir.

Bevacizumab'ın oküler komplikasyonlardan birisi iskemik koryokapiller ve retinal değişikliklere yol açabilmesidir. Soliman ve ark. diffüz DMÖ'ü olan 10 hastanın 10 gözünü incelemişler ve 2 gözde, 3. intravitreal bevacizumab enjeksiyonunu takiben retinal damarlarda vazokonstriksiyon tespit etmişlerdir. Kim ve ark. ise intravitreal bevacizumab enjeksiyonundan 3 hafta sonra, perfüze santral retinal ven oklüzyonunda iskemik santral retinal ven oklüzyonuna dönüşüm bildirmişlerdir. Yine Lee ve Koh, proliferatif DRP' si olan bir hastada PPV'ye ek olarak intravitreal bevacizumab enjeksiyonundan 1 hafta sonra oluşan yaygın retinal hemoraji bildirmişlerdi. Bunu intravitreal bevacizumab'ın retinada iskemik hasara ve kanamalara yol açmasına bağlamışlardır.

DMÖ tedavisinde intravitreal bevacizumabın 1,25mg ve 2,5mg' lık dozlarının karşılaştırıldığı Pan-American Collaborative Retina Study (PACORES) Grup çalışmasının 12 aylık takip sonuçlarına göre; 1,25 mg' lık grupta EİGK başlangıçta 0,97 logMAR iken 1.ayda 0,62 logMAR'a ulaşmış, bu gelişme 3. ve 6. ayda da devam etmiş ve 12.ayda 0,58 logMAR olmuştur. Bu değer başlangıç EİGK ile karşılaştırıldığında, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Benzer EİGK değişikliği 2,5mg'lık grupta da gözlenmiştir. 1,25 mg'lık grupta ortalama merkezi maküla kalınlığı başlangıçta 419,1±201,1 mikron iken 1.ayda 295,11±91,5 mikron, 3.ayda 302,1±124,2 mikron, 6.ayda 313,41±96,3 mikron ve 12.ayda 268,2±95,5 mikrona düşmüştür. Benzer SMK değişikliği 2,5mg'lık grupta da gözlenmiştir. Sonuç olarak 1,25mg ve 2,5mg'lık İVBE dozları etkinlik bakımından benzer bulunmuştur. Ayrıca çalışmada EİGK sonuçlarının sürdürülmesi için yılda en az 3 enjeksiyonun gerekli olduğu gösterilmiştir. PACORES Grubu'nun 24 aylık takip sonuçlarını içeren çalışmasında da benzer sonuçlar bulunmuştur.

Marco Bonini ve ark.'nın, şiddetli kapiller kayıpla ilişkili DMÖ de intravitreal Bevacizumab kullanımıyla ilgili yaptıkları bir yıllık pilot çalışma sonucunda EİGK ve santral maküla kalınlığı /toplam maküler hacim (SMK/TMV) de önemli değişiklikler kaydedilmiştir. EİGK başlangıçta 0,786 logMAR iken İVBE enjeksiyonu sonrasında, 8. haftada 0,646 logMAR, 16.haftada 0,580 logMAR, 24. haftada 0,574 logMAR ve 54. haftada 0,558 logMAR

dır. Ortalama SMK/TMV değeri başlangıçta 472.6/10.9 mikron iken İVBE enjeksiyonu sonrasında, 8.haftada 371.4/9.9 mikron, 16.haftada 359.5/9.8 mikron, 24. haftada 323.9/9.4 mikron ve 54. haftada 274.6/8.7 mikron olarak bulunmuştur. 54. haftada çekilen FFA da başlangıca göre maküler kılcal damar kaybında bir değişiklik gözlenmemiş ve boya sızıntısı azalmıştır. Bu çalışmada İVBE enjeksiyonundan 8 hafta sonra EİGK' de önemli gelişme gözlenmiş ve bu gelişmenin 1 yıllık takip süresince yapılan muayenelerde muhafaza edildiği görülmüştür. SMK ve TMV değerlerinde de olumlu değişiklikler gözlenmiş ancak, başlangıçla karşılaştırıldığı zaman 24. ve 54. haftalardaki değişimlerin daha belirgin düzeyde olduğu görülmüştür. EİGK ve OKT de 24. haftada görülen olumlu değişiklikler, tekrar bir enjeksiyon yapılmadan 54. haftaya kadar devam etmiştir. Sonuç olarak şiddetli kapiller kayıpla ilişkili DMÖ'e yönelik olarak uygulanan İVBE enjeksiyonunun görme düzeyi üzerinde faydalı etkilerinin yanı sıra, maküler yapı üzerinde de olumlu etkisi gözlenmiş ve 54 haftalık takip süresi boyunca önemli bir yan etki görülmemiştir.

Masahiko Shimura ve ark. yaptıkları persistan diffüz DMÖ tedavisinde İVBE ve İVTA enjeksiyonunun karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada; her hastanın bir gözüne 4mg/0.1 ml İVTA enjeksiyonu, diğer gözüne 1,25 mg/0.05 ml İVBE enjeksiyonu uygulanmıştır. Enjeksiyondan önce SMK, İVTA grubunda 522,3±91,3 mikron iken, enjeksiyondan sonra 1.haftada 342,6±85,5 mikron, 24.haftada 410.4±82,4 mikron olarak, İVBE grubunda ise enjeksiyon öncesi SMK, 527,6±78,8 mikron iken, enjeksiyondan sonra 1.haftada 397.6±103 mikron, 24. haftada 501,6±92,5 mikron olarak ölçülmüştür. Enjeksiyon öncesi EİGK, İVTA grubunda 0,64±0,28 logMAR iken, enjeksiyondan sonra 1. haftada 0,33±0,21 logMAR, 24. haftada 0,47±0,25 logMAR dır. İVBE grubunda ise enjeksiyon öncesi EİGK 0,61±0,18 logMAR, enjeksiyondan sonra 1. haftada 0,37±0,17 logMAR ve 24. haftada 0,61±0,17 logMAR olarak bulunmuştur. Çalışmada, İVTA enjeksiyonundan 1 hafta sonra maküler kalınlık anlamlı derecede azalırken, sonraki 12 hafta boyunca aynı seviyede kalmıştır. 24. haftada ise maküler kalınlık başlangıç değeriyle karşılaştırdığında halen aralarında anlamlı derecede fark mevcuttur. İVBE enjekte edilen gözlerde ise, enjeksiyondan 1 hafta sonra maküler kalınlık anlamlı derecede azalmış, zamanla yavaş yavaş artmış, 12. haftada foveal kalınlıkta geriye dönüş olmuş ve başlangıçtaki düzeyine ulaşmıştır. 24. haftada ise başlangıç değeriyle istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir. EİGK de, İVTA enjeksiyonundan 1 hafta sonra önemli derecede artış olmuş ve sonraki 12 hafta boyunca aynı seviyede kalmış, 24. haftada EİGK de gerileme olsa da, başlangıç değerine göre halen anlamlı derecede aralarında fark mevcuttur. İVBE grubunda ise EİGK' de 1 hafta sonra önemli derecede artış olmuş ve sonraki 4 hafta boyunca aynı seviyede kalmış ancak 12. haftada başlangıç düzeyine geri dönmüştür. 24. haftada ise başlangıç değerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

İki grup arasında 12 ve 24 haftalık süre peryotları boyunca SMK ve EİGK'de istatistiksel olarak anlamlı derecede fark mevcuttur. Bu çalışmada İVTA enjeksiyonu, DMÖ'in azaltılmasında ve görme keskinliğinin düzeltilmesinde İVBE'ye göre daha iyi sonuçların elde edildiği gösterilmiştir.

L.Paccola ve ark. yaptıkları dirençli DMÖ tedavisinde İVBE ve İVTA enjeksiyonunun karşılaştırıldığı çalışmada; 28 hastaya tek doz 4mg/0.1 ml İVTA ve 1,5mg/0.06 ml İVBE enjeksiyonu uygulanmıştır. SMK, İVBE grubuyla karşılaştırıldığında İVTA yapılan grupta; 4., 8., 12. ve 24. haftalarda önemli derecede azalmıştır. LogMAR ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği İVBE grubuyla karşılaştırıldığında İVTA yapılan grupta; 8. ve 12. haftalarda önemli derecede artmıştır. Bu çalışmada dirençli DMÖ' in kısa süreli tedavisinde tek doz İVTA' nın, tek doz İVBE'ye göre görme düzeyi ve maküla kalınlığı üzerinde daha fazla faydalı etkileri olduğu görülmüştür.

Bizim çalışmamızda, İVTA grubunun görme düzeyleri, kendi içinde karşılaştırıldığında preoperatif değer ortalamasına göre 1. ay, 3. ay ve 6. ayda elde edilen ortalamalar anlamlı olarak yüksekti ($p<0.01$). (Tablo4) Aynı şekilde İVBE grubunda görme düzeyleri, kendi içinde karşılaştırıldığında preoperatif değer ortalamasına göre 1.ay, 3.ay ve 6.ayda elde edilen ortalamalar anlamlı olarak yüksekti ($p<0.01$). (Tablo4) Grupların görme düzeyleri açısından ortalamaları karşılaştırıldığında İVTA grubunun 1. , 3. ve 6. aylardaki görme keskinliği ortalamaları İVBE grubuyla kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). (Tablo4) İVTA grubunda 6 aylık sürede, gözlerden 23 (%46)'ünün görme keskinliği artarken, 20 (%40)'sinin görme keskinliği aynı kaldı, 7 (%14)'sinin ise azaldı. İVBE grubunda 6 aylık sürede gözlerden 20 (% 40)'sinin görme keskinliği artarken, 26 (%52)'sının görme keskinliği değişmedi, 4 (%8)'ünün ise görme keskinliği azaldı. (Tablo3) İVTA grubunda görme düzeyi 1.ayda %27,6, 3.ayda %24,7, 6.ayda %8,2 oranında artarken; İVBE grubunda 1.ayda %20,1, 3.ayda %15,4, 6.ayda % 7,5 oranında arttı. Bulgular değerlendirildiğinde preoperatif görme keskinliği ile üçüncü ay görme keskinliği arasındaki değişim oranı ortalamalarının yüzdesi İVTA grubunda anlamlı olarak yüksekti ($p< 0,05$). (Tablo 5)

İVTA grubunun maküla kalınlığı ölçümleri, kendi içinde karşılaştırıldığında preoperatif değer ortalamasına göre 1. ay, 3. ay ve 6. ayda elde edilen ortalamalar anlamlı olarak düşüktü ($p<0.01$). Aynı şekilde İVBE grubunun maküla kalınlığı ölçümleri, kendi içinde karşılaştırıldığında preoperatif değer ortalamasına göre 1. ay, 3. ay ve 6. ayda elde edilen ortalamalar anlamlı olarak düşüktü ($p<0.01$). Grupların maküla kalınlığı açısından ortalamaları karşılaştırıldığında İVTA grubunda birinci ve üçüncü aylardaki ortalama maküla kalınlığı İVBE grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0,05$). (Tablo 6) İVTA grubunda maküla

kalınlığı preoperatif değere göre, 1. ayda % 46,1, 3. ayda % 39,9, 6. ayda ise % 22,6 oranında azalırken; İVBE grubunda 1. ayda % 16,9, 3. ayda % 25,4, 6. ayda ise % 19,8 oranında azaldı. Bulgular değerlendirildiğinde preoperatif SMK değeri ile 1., 3. ve 6. ay arasındaki SMK değerleri arasındaki değişim oranı ortalamalarının yüzdesi grup 1 de anlamlı olarak yüksekti ($p < 0,05$). (Tablo 7)

Enjeksiyondan sonra EİGK' de ve SMK' da ki değişim oranı yüzdesi gruplar arasında kıyaslandığında İVTA enjeksiyonunun İVBE'ye göre daha etkili olduğu görüldü. İVBE' nin maküler kalınlığı azaltıcı etkisinin İVTA'ya göre daha zayıf olmasının nedeni tam olarak bilinmemektedir. Retinal penetrasyon çalışması İVBE enjeksiyonundan 4 hafta sonra penetrasyonun tam olmadığını ortaya çıkardı. Buda bevacizumabın VEGF aktivasyonunu baskılamada etkisinin sınırlı olduğunu ileri sürmektedir.

Pan-American Collaborative Retina Study (PACORES) Çalışma Grubunun son zamanlarda yayınladığı çalışmada İVBE enjeksiyonundan 1 ay sonra DMÖ'de dramatik bir azalma görülmüş ve bu değerler 6 aya kadar korunmuştur. PACORES Çalışma Grubu'nun çalışmasında orta derecede maküler ödem mevcutken (387,0 mikron) bizim çalışma grubumuzda maküler ödem düzeyi daha fazla idi. (452.9±106.2 mikron) Buna rağmen başlangıç değerine göre 6. ay sonunda ölçülen SMK' da anlamlı fark mevcuttu ($p < 0,05$). Bu nedenle İVBE şiddetli ödemden ziyade hafif veya orta derecede DMÖ'ü azaltmada daha etkilidir. PACORES Çalışma Grubu'nun çalışmasında, bazı hastalara birden fazla enjeksiyon uygulanmış ve etkinlik 6 ay süresince devam etmiştir.

GİB artışı İVTA enjeksiyonundan sonra en sık görülen komplikasyondur. Görülme oranı ise %25-%50 arasında değişmektedir.

Jonas ve Kreissig yaptıkları çalışmada çeşitli nedenlerle İVTA yapılan hastalardaki GİB artışını incelemişlerdir. %52 oranında 21mmHg'mn üzerinde GİB artışı saptanmış ve İVTA sonrası 1. ve 2. aylarda ortaya çıktığı bildirilmiştir.

. Bizim çalışmamızda İVTA grubunda 5 gözde GİB'ı 21 mmHg' dan yüksek bulundu. 3. ve 6. ayda ise hiçbir gözde GİB' ı 21 mmHg' dan yüksek tespit edilmedi. GİB'ı yükselen gözlerde medikal tedavi ile kontrol altına alındı. İVBE grubunda ise GİB' ında önemli bir değişiklik izlenmedi

Trabeküler ağ ve lenste GİB artışı ve katarakt gelişimini tetikleyen steroid reseptörleri bulunmaktadır. Ayrıca 11 B-hidroksi steroid dehidrogenaz tip 1 gibi steroid metabolizmasında rol oynayan enzimlerin, trabeküler ağ ve lens epitelinde yoğun biçimde bulunduğu da bilinmektedir. Steroide bağlı GİB artışı ve katarakt gelişiminin patofizyolojisi tam olarak bilinmese de Gillies ve ark. yaptıkları çalışmada, İVTA enjeksiyonu sonrasında GİB artışı olan gözlerde katarakt gelişim riskinin %50 oranında arttığı belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda katarakt gelişimi ve varolan katarakt da artış İVTA grubunda 3 gözde görülürken; İVBE grubunda ise hiçbir gözde görülmedi.

İVTA enjeksiyonu sonrası en çok çekinilen komplikasyon kültür pozitif endoftalmdir. Görülme sıklığı %0,87'dir ve görme prognozu iyi değildir .Çalışmamızda her iki grupta da hiçbir gözde kültür pozitif endoftalmi gelişmedi. Bu durumun enjeksiyonların ameliyathane şartlarında ve sterilizasyona tam uyarak yapmamızdan kaynaklandığı düşünüldü.

Gözlerden 17 tanesinde (İVTA grubunda 9 gözde, İVBE grubunda 8 gözde) enjeksiyon yerinde subkonjonktival hemoraji, 5 tanesinde triamsinolon partiküllerinin ön kamaraya gelişi ve 7 gözde (İVTA grubunda 3 gözde, İVBE grubunda 4 gözde) enjeksiyondan sonra yara yerinden sızıntı meydana geldi. Yapılan kapama tedavisi sonrasında mevcut sızıntı yeri kapandı. Hiç bir gözde retinal yırtık ve retina dekolmanı gibi olası komplikasyonlar görülmedi.

DMÖ'in patogenezi henüz daha tam olarak anlayamamıştır. DMÖ sadece VEGF ile ilişkili değildir. İL-6 ve İCAM-1 gibi sitokinlerde DMÖ gelişiminde etkilidir. Triamsinolon asetonid, kortikosteroid olduğu için ödeme neden olan inflamasyonu baskılamakta, çok sayıda farklı sitokin üzerinden etki etmekte ve aynı zamanda VEGF ekspresyonunu da azaltarak ekstrasellüler alanda sıvı toplanmasını engellemektedir. Bu nedenden dolayı, sadece serbest dolaşan VEGF miktarını azaltarak etki gösteren bevacizumab ile karşılaştırıldığında DMÖ regresyonunda çok daha fazla etkilidir.

Diğer yandan İVTA, GİB artışı ve katarakt gelişimi gibi komplikasyonlara yol açabilmektedir ve steroidin indüklediği katarakt cerrahisi DMÖ'yi daha kötü hale getirebilir. Bu sebepten dolayı İVBE fakik hastalarda daha cazip bir tedavi seçeneği olabilir.

4mg/0.1ml tek doz İVTA enjeksiyonu, dirençli maküler ödemi olan hastaların tedavisinde özellikle OKT ile ölçülen SMK dikkate alındığında üç doz 2,5 mg/0,1ml İVBE'ye göre daha avantajlı görünmektedir. Bununla birlikte İVTA'nın yan etkileri göz önüne alınmalıdır. Bizim çalışmamızdaki takip süresinin sınırlı olması ve hasta sayısının sınırlı olması önemli dezavantajlardır. DMÖ tedavisinde, İVTA ve İVBE' nin potansiyel faydaları uzun dönemde ek lazer tedavisi ile birlikte ele alındığında oldukça etkili yöntemlerdir

6.SONUÇLAR

Diabetik maküla ödemi tedavisinde 4mg/0.1 ml intravitreal triamsinolon asetonid ve 2,5mg/0.1 ml intravitreal bevacizumab uygulaması ile hastaların görme keskinliği düzeylerinde ve OKT ile ölçülen maküla kalınlıklarında önemli gelişmeler gözlemlendi.

1-İVTA ve İVBE grubunda enjeksiyondan sonra elde edilen görme keskinliği düzeylerinde 1. , 3. ve 6. aylarda enjeksiyondan önceki görme keskinliği düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış görüldü ($p<0.01$).

2-Grupların görme düzeyleri açısından ortalamaları karşılaştırıldığında İVTA grubunda 1. , 3. ve 6. aylardaki görme keskinliği ortalamaları İVBE grubuyla kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

3-İVTA grubunun görme düzeyi 1.ayda %27,6, 3.ayda %24,7, 6.ayda %8,2 oranında artarken; İVBE grubunun görme düzeylerinde 1.ayda %20, 3.ayda % 15,4 ve 6.ayda % 7,5 oranında artış görüldü.

4-İVTA ve İVBE grubunda enjeksiyondan sonra OKT ile ölçülen maküla kalınlığı değerlerinde 1. , 3. ve 6. aylarda enjeksiyondan önceki maküla kalınlığı değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görüldü ($p<0.01$).

5-Grupların maküla kalınlığı açısından ortalamaları karşılaştırıldığında İVTA grubunda birinci ve üçüncü aylardaki ortalama maküla kalınlığının, İVBE grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu görüldü ($p<0.05$).

6-İVTA grubunda maküla kalınlığı preoperatif değere göre, 1. ayda % 46,1, 3.ayda % 39,9 6. ayda ise % 22,6 oranında azalırken; İVBE grubunda ise maküla kalınlığında 1. ayda % 16,9, 3.ayda % 25,4, 6.ayda ise % 19,8 oranında azalma görüldü.

7-İVTA grubunda enjeksiyondan sonraki göz içi basıncı değerlerinde 1. , 3. ve 6. aylarda enjeksiyondan önceki göz içi basınç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış görülürken ($p<0.05$), İVBE grubunda ise enjeksiyondan sonra göz içi basınç değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0.05$). Katarakt gelişimi ve varolan katarakt da artış İVTA grubunda 3 gözde görülürken, İVBE grubunda ise hiçbir gözde görülmedi. İVTA grubunda 9 gözde, İVBE grubunda 8 gözde enjeksiyon yerinde subkonjonktival hemoraji, 5 gözde triamsinolon partiküllerinin ön kamaraya gelişi ve İVTA grubunda 3 gözde, İVBE grubunda 4 gözde enjeksiyondan sonra yara yerinden sızıntı meydana geldi.

4mg/0.1ml tek doz İVTA enjeksiyonu, dirençli maküler ödemi olan hastaların tedavisinde özellikle OKT ile ölçülen SMK dikkate alındığında üç doz 2,5 mg /0,1ml İVBE'ye göre daha

etkili olduğu görüldü. Buna karşın İVTA'nın GİB artışı ve katarakt gelişimi gibi olası komplikasyonları göz önüne alınarak uygulanmalıdır.

7.KAYNAKLAR

1. Atabek E. Kapadokyalı Arateus. TDC Yayınları, Celik Cilt Matb;1973;s:4-9.
2. Garber AJ. Diyabetes Mellitus “internal medicine” Editor: Stein JH Mosby-Year. Book St. Louis, Missouri. 1994;1391-92.
3. Davidson J K. Clinical Diyabetes Mellitus, Diyabetic Eye Disease. Thime Medica Publishers 1991:427-44.
4. Klein R, Klein B, Moss S, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diyabetic retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diyabetic retinopathy. Arch Ophthalmol 1994;112:1217-28.
5. Klein R, Klein B. Epidemiology of proliferative diyabetic retinopathy. Diyabetes Care 1992;15:1875-91.
6. The Diyabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diyabetic relinopathy: The second report of diyabetic retinopathy study findings. Ophthalmology 1978;85:82.
7. Ferris FL III, Patz A. Macular Edema: A complication of diyabetic retinopathy 1984;28:452-61
8. Hikichi T, Fujio N, Akiba Y, et al. Association between the short-term natural history of diyabetic macular edema and the vitreomacular relationship. Ophthalmology 1997;104:473-8
9. Klein R; et al. Diyabetes in America 2nd Edition; Chapter 14.
10. Klein R, Klein BE, Moss SE. Visual impairment in diyabetes. Ophthalmology 1984;91:1-9.
11. Photocoagulation for diyabetic macular edema. Early Treatment Diyabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diyabetic Retinopathy Study Research Group. Arch Ophthalmol 1985;103:1796-806.
12. Bresnick GH. Diyabetic maculopathy: a critical review highlighting diffuse macular edema. Ophthalmology 1983;90:1301-17.
13. Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diyabetic macular edema: long-term visual results. Ophthalmology 1991;98:1594-602.
14. Bengisu Ü. Göz Hastalıkları. Palme Yayıncılık, Ankara, 1989;s:161-166.
15. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diyabetic Retinopathy IV. Diyabetic Macular Edema. Ophthalmology 1984;91:1464-74.
16. Bayrak Y, Yanyalı A, Özman D, Karaağaç H, Nohutçu A. Risk factors for clinically significant macular edema in patients with diyabetic retinopathy. T Klin Ophthalmology 2003;12:133-38.
17. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. Association of ocular disease and mortality in a diyabetic population. Arch Ophthalmol 1999;117:1487-95.
18. Bresnick GH. Diyabetic Macular Edema: a review. Ophthalmology 1986;93:989-97.
19. Atmaca LS, Gündüz K. Diyabetik retinopatinin tedavisi. Oftalmoloji 1993;2:29-46.

20. 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.
21. 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.
22. Miller JW and Damico DJ. Proliferative Diabetic Retinopathy. *Principles and Practice of Ophthalmology* 1985:760-782.
23. Sunness JS. The pregnant woman's eye. *Surv Ophthalmol* 1988;32:219–38.
24. Rand LI, Krolewski AS, Ajalla LM, Warram JH, Baker RS, Maki T. Multiple factors in the prediction of risk of proliferative diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 1985;313:143-8.
25. Jaffe GJ, Burton TC, Khun E, et al. Progression of nonproliferative diabetic retinopathy and visual outcome after extracapsular cataract extraction and intraocular lens implantation. *Am J of Ophthalmol* 1992;114:448-456.
26. McDonald HR, Schatz H. Macular edema following panretinal photocoagulation. *Retina* 1985;5:5–10.
27. 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.
28. Özkan Ş, Akar S. Diyabetik retinopati. İstanbul: Türk Oftalmoloji Derneği 2000;s:11-5.
29. Yenigün M. Diyabetik mikroanjyopati ve diyabetik makroanjyopati. Her yönüyle diyabetes mellitus kitabından. Editör: Yenigün M: Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 2001;s:315-75.
30. King LG, Banskota NK. Mechanisms of diabetic microvascular complications. *Joslin's Diabetes*. Chapter 37:631-41.
31. Ishii H, Koya D, King GL. Protein kinase C activation and its role in the development of vascular complications in diabetes. *J Mol Med* 1998;76:21-3.
32. Brownlee M, and Cerami A. The biochemistry of the complications of diabetes mellitus. *Annu Rev Biochem* 1981;50:385-432.
33. 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.
34. Wallow IHL, Engerman RL. Permeability and patency of retinal blood vessels in experimental diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977;16:447-60.
35. Aiello LM: Diagnosis, management and treatment of nonproliferative diabetic retinopathy and macular edema. In Albert DM and Jakobiec FA. ed. *Principles and Practice of Ophthalmology*, WB. Saunders Company 1994:747-760
36. Guillermo A-U, Ariadna S-L. Diyabetik Retinopati. Agarwal S, Agarwal Athiya, Apple D J, Buratto L, Alio J L, Pandey S K, Agarwal Amar. *Textbook of Ophthalmology*. Volume 4. Retina and Vitreous, Systemic Diseases, Miscellaneous. New Delhi 2002;4:2560-80.
37. Ashton N. Studies of the retinal capillaries in relation to diabetic and other retinopathies. *Br J Ophthalmol* 1963;47:521–38.
38. Cogan DG, Toussaint D, Kuwabara T. Retinal vascular patterns. *Arch Ophthalmol* 1961;66:100–12.

39. Begg IS, Rootman J. Clinico-pathological study of an organized plaque in exudative diabetic maculopathy. *Can J Ophthalmol* 1976;11:197-202.
40. Sigurdsson R, Begg IS. Organised macular plaques in exudative diabetic maculopathy. *Br J Ophthalmol* 1980;64:392-97.
41. Tso, MOM, Cunha-Vaz, JGF, Shih CY, Jones CW. A clinico-pathological study of blood-retinal barrier in experimental diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1979;18:169.
42. Bresnick GH, Condit R, Syrjala S, Patla M et al. Abnormalities of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1984;103:1317-24.
43. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Report Number 1 Photocoagulation for diabetic macular edema *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796-806
44. 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.
45. 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.
46. Davis D, Fisher MR, Gangnon RE, et al. Risk factors for high risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: ETDRS Report 18. *Invest Ophthalmol Vis. Sci* 1998;39(2):233-52.
47. 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;104(3):466-72.
48. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Early photocoagulation for diabetic retinopathy: ETDRS Report No 9. *Ophthalmology* 1987;94:761-74.
49. Ai E. Current management of diabetic retinopathy. *West J Med* 1992;157:67-70.
50. Jonas JB, Sofker A. Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2001;132:425-27.
51. 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
52. Chun DW, Heier JS, Topping TM, Duker JS, Bankert JM. A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2006;113:1706-12.
53. Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006;113:1695.
54. Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, et al. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2006;26:999-1005.
55. 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.

56. UK Prospective Diabetic Study Group: Intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;21:23-31.
57. American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998;21:23-31.
58. Saatçi AO: Diabetic Makulopatiye Medikal Tedavi. *Ret-Vit* 2004;12:267-70.
59. 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.
60. Klein R, Moss S. A Comparison of the study populations in the diabetes control and complications trial and the Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Arch Intern Med* 1995;10:745-54.
61. Early Treatment Diabetic Retinopathy Research Group. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. *Ophthalmology* 1987;94:761.
62. Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema: long-term visual results. *Ophthalmology* 1991;98:1594-602.
63. Qaum T, Xu Q, Jousseaume AM, et al. VEGF-initiated blood-retinal barrier breakdown in early diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:2408-13.
64. Hideharu Funatsu, Hidetoshi Yamashita, Kumi Sakata, et al. Vitreous Levels of Vascular Endothelial Growth Factor and Intercellular Adhesion Molecule 1 Are Related to Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2005;112:806-16.
65. Dvorak HF, Harvey VS, Estrella P, Brown LF, McDonagh J, Dvorak AM Fibrin containing gels induce angiogenesis. Implications for tumor stroma generation and wound healing. *Lab Invest* 1987;57:673-86
66. Adamis AP, Shima DT. The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. *Retina* 2005;25(2):111-8
67. 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.
68. Martin S, Spitzer, Efdal Yoeruek, Anaa Sierra and et al Comparative anti-proliferative and cytotoxic profile of bevacizumab (Avastin), pegaptanib (Macugen) and ranibizumab (Lucentis) on different ocular cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245 (12):1837-42
69. Paccola L, Costa RA, Folgosa MS, Barbosa JC, Scott IU, Jorge R. Intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for treatment of refractory diabetic macular edema (IBEME study). *Br J Ophthalmol* 2008;92:76-80.
70. Shimura M, Nakazawa T, Yasuda K, Shiono T, Iida T, Sakamoto T, Nishida K, Comparative therapy evaluation of intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetonide on persistent diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2008;145:854-61.
71. Lam DS, Lai TY, Lee VY, Chan CK, Lui DT, Mohamed S, Li CL. Efficacy of 1.25 mg versus 2.5 mg intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema: six months results of a randomized controlled trial. *Retina* 2009;29:292-99.

72. Faghihi H, Roohipour R, Mohammadi SF, Hojat-Jalali K, Mirshahi A, Lashay A, Piri N, Faghihi Sh (2008) Intravitreal bevacizumab versus combined bevacizumab-triamcinolone versus macular laser photocoagulation in diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol* 18:941-48.
73. Kumar A, Sinha S. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of diffuse diabetic macular edema in an Indian population. *Indian J Ophthalmol* 2007;55:451-55
74. Nagsawa T, Naito T, Matsushita S, Sato H, Katome T, Shiota H. Efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for short term treatment of diabetic macular edema *The Journal of Medicine Investigation* 2008; 86:800-5
75. Seo J, Park W, Intravitreal Bevacizumab for Treatment of Diabetic Macular Edema. *Korean J Ophthalmol* 2009;23(1):17-22.
76. Biester S, Ziemssen F, Ulrich Bartz-Schmidt K, Gelişken F Is intravitreal bevacizumab treatment effective in diffuse diabetic macular edema? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247:1575-77.
77. Benjamin P, Nicholson-Andrew P, Schachat A review of clinical trials of anti-VEGF agents for diabetic retinopathy *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;00417:1010-315
78. Ciardella A, Klancnik J, Schiff W, Barile G, Langton K, Chang S. Intravitreal triamcinolone for the treatment of refractory diabetic macular edema with hard exudates: an Optical Coherence Tomography Study. *Br J Ophthalmol* 2004;88:1131-36.
79. Karaçorlu M, Özdemir H, Alacalı N, Mudun B, Karaçorlu S, Bürümcek E. Diffüz diyabetik maküla ödemi tedavisinde intravitreal triamsinolon. *Türk Oftalmoloji Gazetesi* 2003;33:488-97.
80. Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE: *Histology of the Human Eye*. Philadelphia: WB Saunders 1971;491-8
81. Fine BS, Yanoff M. *Ocular histology. A text and atlas* New York: Harper&Row; 1979;p:111-24.
82. Senger DR, Conolly DT, Van de WL, et al. Purification and NH₂-terminal amino acid sequence of guinea tumor-secreted vascular permeability factor. *Cancer Res* 1990;50:1774-78
83. Ferrara N, Vascular endothelial growth factor :basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 2004;25:581-611.
84. Benjamin LE, Golijanin D, Itin A, Podes D, Keshet E Selective ablation of immature blood vessels in established human tumors follows vascular endothelial growth factor withdrawal. *J Clin Invest* 1999;103:159-5 .
85. Fukumura D, Gohongi T, Kadambi A, et al. Predominant role of endothelial nitric oxide synthase in vascular growth factor induced angiogenesis and vascular permeability .*Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:2604-9.
86. Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) induced retinal vascular permeability is mediated by intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1). *Am J Pathol* 2000;156:1733-39.
87. Ishida S, Usui T, Yamashiro K, et al. VEGF14-mediated inflammation is required for pathological, but not physiological, ischemia-induced retinal neovascularization. *J Exp Med* 2003;198:483-89.

88. 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.
89. Kook D, Wolf A, Kreutzer T, Neubaer A, Strauss R, Ulbig M, Kampik A, Haritoglu C. Long-term effect of intravitreal bevacizumab (avastin) in patients with chronic diabetic macular edema. *Retina* 2008;28(8):1053-60.
90. Arevalo JF, Sanchez JG, Wu L, Maia M, Alezzandrini AA, Brito M, Bonafonte S, Lujan S, Diaz-Llopis M, Restrepo N, Rodriguez FJ, Udaondo-Mirete P; Pan-American Collaborative Retina Study Group. Primary intravitreal bevacizumab for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology*.2009;116(8):1488-97.
91. Jonas B, Kreisser I, Degenring R. Intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol* 2003;87:24-7.
92. Şimşek T, Soykan E, Elgin U, Tırhış H, Özkan SS, Batman A, Zilelioğlu O. Intravitreal triamcinolon asetonidin göz içi basıncına olan etkisi. *T Oft Gaz.* 2006; 36: 411-415.
93. Sophie J, Theresa A. Intraocular inflammation following intravitreal injection of bevacizumab. *Graefess Arch Clin. Exp. Ophthalmol.*2008;246:779-81.
94. Jonas JB, Spandau UH, Rensch F, Von Baltz S, Scchlichtenbrede F. Infectious and noninfectious endophthalmitis after intravitreal bevacizumab. *J Ocular Pharmacol.*2007;23:240-42.
95. Mason JO, White MF, Feist RM et al. Incidence of acute onset endophthalmitis following intravitreal bevacizumab (Avastin) injection. *Retina.* 2008;28(4):564-7.
96. Wu L, Martinez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H et al. PanAmerican Collaborative Retina Group (PACORES). Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin(R)): Results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008; 246:81-87.
97. Chung MY. Surgical treatment for severe diabetic macular edema with massive hard exudates. *Retina* 2000;20:121-125
98. Urban CR, Cotlier E. Corticosteroids-induced cataracts *Surv. Ophthalmology* 1986;31: 102-110.
99. Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Engl J Med* 1997; 337: 8-14.
100. Gillies MC, Kuzniarz M, Craig J, et al. Intravitreal triamcinolone induced elevated intraocular pressure is associated with the development of posterior subcapsular cataract. *Ophthalmology* 2005; 112: 139-43.
101. Ruiz -Moreno JM, Montero YA, Artola A, Barile S. Anterior chamber transit of triamcinolone after injection. *Arch Ophthalmol.* 2005;123:129-130.
102. Pearson PA. The steroid device: The CDS study. *AAO Subspecialty Day Anaheim, California,* 2003; 14-15.
103. Ip MS. Fluocinolone implant for DMO. *5th International Symposium on ocular therapeutics (ISOPT) Monte Carlo, Monaco,* 2004; 11-14.

104. Julia HA. The steroid device: The Oculex study. AAO Subspecialty Day Anaheim, California, 2003; 14-15.
105. Kupperman BD, Haller JA, Williams GA, et al. A phase 2 randomized, multicenter, dose-ranging, controlled, parallel group trial to assess the safety and efficacy of dexamethasone posterior segment drug delivery system (DEXPS DDS, Posurdex) in the treatment of persistent macular edema. 5th international symposium on ocular pharmacology and therapeutics (ISOPT)
106. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984; 91: 1464-74.
107. McDonald HR, Schatz H. Grid photocoagulation for diffuse macular edema. *Retina* 1985; 5: 65-72
108. Shimura M, Nakazawa T, Yasuda K, Shiono Takashi, et al. Comparative Therapy Evaluation of Intravitreal Bevacizumab and Triamcinolone Acetonide on Persistent Diffuse Diabetic Macular Edema. *Am. J. Ophthalmol.* 2008;145:854-861
109. Marco Bonini-Filho, Rogerio A. Costa, et al. Intravitreal Bevacizumab for Diabetic Macular Edema Associated With Severe Capillary Loss: One-Year Results of a Pilot Study. *Am. J. Ophthalmol.* 2009; 148:1022-1030
110. J. Fernando Arevalo, Juan G. Sanchez, et al. Comparison of two doses of primary intravitreal Bevacizumab for diffuse diabetic macular edema: results from the Pan- American Collaborative Retina Study Group (PACORES) at 12-month follow-up. *Ophthalmol* 2009; 247:735-743
111. Solimán W, Vintén M, Sander B, et al. Optical coherence tomography and vessel diameter changes after intravitreal bevacizumab in diabetic macular edema. *Acta Ophthalmol.* 2008 Jun; 86(4): 365-71
112. Kim KS, Chang HR, Song S. Ischaemic change after intravitreal bevacizumab (Avastin) injection for macular oedema secondary to non-ischaemic central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 2008; 86: 925-927
113. Sung Jun Lee, Hyoung Jun Koh. Enlargement of the Foveal Avascular Zone in Diabetic Retinopathy After Adjunctive Intravitreal Bevacizumab (Avastin) With Pars Plana Vitrectomy. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics.* April 2009, 25(2): 173-174.
114. Wilson CA, Berkowitz BA, Sato Y, et al. Treatment with intravitreal steroid reduces blood-retinal barrier breakdown due to retinal photocoagulation *Arch Ophthalmol* 1992;110: 1155-1159.
115. Freeman WR, Green RL, Smith RE. Echographic localization of corticosteroids after periocular injection. *Am J Ophthalmol* 1987; 15; 103: 281-288.

116. Moshfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU, et al. Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am J Ophthalmol* Forthcoming.
117. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002;109:920-927.
118. Massin P, Audren F, Haouchine B, et al. Intravitreal triamcinolone for diabetic diffuse macular edema. Preliminary results of a prospective controlled trial. *Ophthalmology* 2004; 111:218-24.
119. Jonas JB, Kreissig I, Soefker A, et al. Intravitreal injection of triamcinolone acetonide for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 57-61.
120. Gillies MC, Simpson JM, Luo W, Penfold P, Hunyor AB, Chua W, Mitchell P, Billson F. A randomized clinical trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular age-related macular degeneration: one-year results. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 667-673.
121. Joon Sung Bae, MD, Sung Joon Park, MD, I Rum Ham, MD, et al. Dose Dependent Effects of Intravitreal Triamcinolone Acetonide on Diffuse Diabetic Macular Edema. *Korean J Ophthalmol*. 2009 June; 23(2): 80-85.
122. Beer PM, Bakri SJ, Singh SJ, et al. Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection *Ophthalmology* 2001; 110: 681-86.
123. L Paccola, RA Costa, MS Folgosa, et al. Intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for treatment of refractory diabetic macular edema. *Br J Ophthalmol* 2008;92: 76-80.
124. Antcliff RJ, Spalton DJ, Stanford MR, et al. Intravitreal triamcinolone for uveitic cystoid macular edema: an optical coherence tomography study. *Ophthalmology* 2001 ;108: 765-772.
125. Danis RP, Ciulla TA, Pratt LM, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide in exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2000; 20: 244-250.

