

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SANTRAL DİYABETİK MAKÜLA ÖDEMİ TEDAVİSİNDE
GERÇEK YAŞAM VERİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. OSMAN PARÇA

DANIŞMAN

DOÇ.DR. EBRU NEVİN ÇETİN

DENİZLİ – 2019

Doç. Dr. Ebru Nevin ÇETİN danışmanlığında Dr. Osman PARÇA tarafından yapılan "Santral Diyabetik Makula Ödemi Tedavisinde Gerçek Yaşam Verileri" başlıklı tez çalışması 31/05/2019 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Göz Hastalıkları Anabilim/Bilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof. Dr. Avni Murat AVUNDUK

ÜYE Doç. Dr. Ebru Nevin ÇETİN

ÜYE Doç. Dr. Levent TÖK

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.

18.10.2019

Prof. Dr. Osman ÇİFTÇİ
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve desteklerini esirgemeyen, cerrahi gelişimimde büyük emeği olan değerli hocam Prof. Dr. Avni Murat AVUNDUK'a,

Eğitimim boyunca ve tezimin hazırlanması sürecinde hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan bilgi ve tecrübeleriyle bana ışık tutan, klinik ve cerrahi her türlü yardımı sağlayan tez danışmanım Doç. Dr. Ebru Nevin ÇETİN'e,

Her zaman bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, desteklerini yanımda hissettiğim tüm değerli hocalarıma,

Berberer çok şey paylaştığımız, beraberce uzmanlık eğitimi almaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın her aşamasında beni destekleyen, hedeflerime ulaşmamda fedakârlık ve sabır gösteren aileme, sevgili eşim Bahriye PARÇA'ya ve biricik kızıma,

Sonsuz ve içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER VE KISALTMALAR	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ	X
TABLolar DİZİNİ	XI
ÖZET	XII
İNGİLİZCE ÖZET	XIII
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.RETİNA.....	3
2.1.1.Retina Embriyolojisi.....	3
2.1.2.Retina Anatomisi	3
2.1.2.1 Retinanın Topografik Anatomisi.....	5
2.1.3.Retina Kan Dolaşımı.....	6
2.2.DİYABETİK RETİNOPATİ.....	7
2.2.1.Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi.....	7
2.2.2. Diyabetik Retinopati Risk Faktörleri.....	8
2.2.2.1 Diyabetin Süresi	8
2.2.2.2 Hiperglisemi.....	8
2.2.2.3 Hipertansiyon.....	9
2.2.2.4 Hiperlipidemi.....	9
2.2.2.5 Gebelik.....	9
2.2.2.6 Kronik Böbrek Hastalığı.....	9
2.2.2.7 Diğer Risk Faktörleri.....	9
2.2.3. Diyabetik Retinopatinin Patogenezi.....	10
2.2.3.1 Biyokimyasal Mekanizmalar.....	10
2.2.3.2 Vasküler Değişiklikler.....	11
2.2.3.3 İnflamasyon.....	12
2.2.4. Diyabetik Retinopate Klinik Bulgular.....	12

2.2.4.1 Mikroanevrizma.....	12
2.2.4.2 Retina İçi Kanama.....	12
2.2.4.3 Sert Eksuda.....	13
2.2.4.4 Yumuşak Eksuda.....	13
2.2.4.5 İntraretinal Mikrovasküler Anomaliler.....	13
2.2.4.6 Venöz Boncuklanma.....	13
2.2.4.7 Neovaskülarizasyon.....	13
2.2.5. Diyabetik Retinopatide Sınıflandırma.....	14
2.2.5.1 NPDR.....	14
2.2.5.2 PDR.....	14
2.3.DİYABETİK MAKULA ÖDEMİ.....	15
2.3.1. Diyabetik Makula Ödemi Patogenezi.....	15
2.3.1.1 Kan Retina Bariyeri Yıkımı.....	15
2.3.1.2 Vazoaktif Faktörler.....	16
2.3.1.3 Vitreoretinal Yüzey Değişikleri.....	17
2.3.2. Diyabetik Makula Ödeminde Tanı Yöntemleri.....	17
2.3.2.1 Oftalmoskopi.....	17
2.3.2.2 Fundus Floresein Anjiyografi.....	17
2.3.2.3 Optik Koherans Tomografi.....	18
2.3.2.4 Fundus Fotoğraflama.....	19
2.3.2.5 Retina Kalınlık Analizatörü.....	19
2.3.3. Diyabetik Makula Ödeminin Sınıflandırılması.....	19
2.3.3.1 Fokal Diyabetik Makula Ödemi.....	19
2.3.3.2 Diffüz Diyabetik Makula Ödemi.....	20
2.3.3.3 İskemik Diyabetik Makula Ödemi.....	20
2.3.3.4 Mikst Tip Diyabetik Makula Ödemi.....	21
2.3.4. Diyabetik Makula Ödemi Tedavisi.....	21
2.3.4.1 Sistemik Faktörlerin Kontrolü.....	21
2.3.4.2 Lazer Fotokoagülasyon Tedavisi.....	22
2.3.4.3 İntravitreal Enjeksiyon Tedavileri.....	24
2.3.4.4 Cerrahi Tedavi.....	30
3.GEREÇ ve YÖNTEM	32
4.BULGULAR	34
5.TARTIŞMA	47

6. SONUÇ VE ÖNERİLER	56
7.KAYNAKLAR	57

KISALTMALAR

DMÖ: Diyabetik maküla ödemi

DR: Diyabetik retinopati

DRCR.net: Diabetic Retinopathy Clinical Research Network

EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

ERM: Epiretinal membran

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

FFA: Fundus floresein anjiyografi

FDA: Food and Drug Administration

GİB: Göz içi basıncı

İLM: İç limitan membran

IRMA: İntraretinal mikrovasküler anomaliler

KAMÖ: Klinik olarak anlamlı makula ödemi

NPDR: Non-proliferatif diyabetik retinopati

NVD: Optik disk üzerinde yeni damarlanma

NVE: NVD dışında retinanın diğer bölgelerinde yeni damarlanma

OKT: Optik koherans tomografi

PDR: Proliferatif diyabetik retinopati

PGF: Plasental büyüme faktörü

PRP: Panretinal laser fotokoagülasyon

PPV: Pars plana vitrektomi

PVR: Progresif fibrovasküler vitreoretinal proliferasyon

SMD: Seröz makula dekolmanı

SMK: Santral makula kalınlığı

VEGF: Vasküler endotelyel büyüme faktörü

ŞEKİLLER DİZİNİ

		Sayfa No
Şekil 1	Grupların ortalama GİB değerlerinin zamanla değişimi.....	38
Şekil 2	Grupların ortalama EİDGK değerlerinin zamanla değişimi.....	39
Şekil 3	Grupların ortalama SMK değerlerinin zamanla değişimi.....	40
Şekil 4	Grupların zamanla ortalama SMK değişim miktarı.....	41
Şekil 5	Kötü görme keskinliğine sahip gözlerde (EİDGK 0,4 LogMAR ve üstünde) grupların EİDGK değerlerinin zamanla değişimi...	43
Şekil 6	İyi görme keskinliğine sahip gözlerde (EİDGK 0,4 LogMAR'ın altında) grupların EİDGK değerlerinin zamanla değişimi.....	44
Şekil 7	Kötü görme keskinliğine sahip gözlerde (EİDGK 0,4 LogMAR ve üstünde) grupların ortalama SMK değerlerinin zamanla değişimi	44
Şekil 8	İyi görme keskinliğine sahip gözlerde (EİDGK 0,4 LogMAR'ın altında) grupların ortalama SMK değerlerinin zamanla değişimi	45

TABLÖLAR DİZİNİ

		Sayfa No
Tablo 1	Demografik bulgular.....	34
Tablo 2	Hastalık sürelerinin ve HbA1c değerlerinin dağılımı.....	34
Tablo 3	Sistemik hastalıkların dağılımı.....	35
Tablo 4	Hastaların tedavi öncesi lens durumu, ERM ve SMD varlığı...	35
Tablo 5	Gruplarda DR'nin şiddetine göre dağılımı.....	36
Tablo 6	DR şiddetine göre tedavi şeklinin dağılımı.....	36
Tablo 7	Gruplarda PRP uygulanma oranları.....	36
Tablo 8	Grupların DMÖ tipi dağılımları.....	37
Tablo 9	DR şiddetine göre tedavi şeklinin dağılımı.....	37
Tablo 10	Grupların kendi içerisinde zamana göre ortalama GİB değışimlerinin p değerleri.....	38
Tablo 11	Grupların kendi içerisinde zamana göre ortalama EİDGK değışimlerinin p değerleri.....	39
Tablo 12	Grupların kendi içerisinde zamana göre ortalama SMK değışimlerinin p değerleri.....	41
Tablo 13	SMD saptanan ve saptanmayan gözlerde 12. ay ortalama EİDGK değışimlerinin p değerleri.....	45
Tablo 14	Grupların katarakt ve GİB artış görülme dağılımları.....	46

ÖZET

Santral diyabetik maküla ödemi tedavisinde gerçek yaşam verileri

Dr. Osman PARÇA

Diyabetik makula ödemi, diyabetik retinopatideki santral görme azalmasının en sık sebebidir. Çalışmamızda diyabetik makula ödemi nedeniyle intravitreal ranibizumab, aflibersept veya deksametazon uygulanan hastaların görsel ve anatomik sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya daha önce intravitreal enjeksiyon tedavisi uygulanmamış 142 hastanın 219 gözü dahil edilmiştir. Veriler retrospektif olarak elde edilmiştir. Ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) değişimi, santral makula kalınlığı (SMK) ve göz içi basınç (GİB) değişimi parametreleri değerlendirilmiştir.

Grupların başlangıç ve 1.yıl sonunda EİDGK değerleri karşılaştırılmıştır. Ranibizumab grubunda 0,62 logMAR'dan 0,42 logMAR'a, aflibersept grubunda 0,56 logMAR'dan 0,39 logMAR'a, deksametazon grubunda 0,46 logMAR'dan 0,5 logMAR'a değişim gösterdiği saptanmıştır. Tedavi metodlarının başlangıç ve 1. yıl sonunda EİDGK sonuçları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,077$, $p=0,228$). Grupların 1. yıl sonunda ortalama SMK değişim miktarları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,3$). Göz içi basıncında artış görülme prevalansı ranibizumab grubunda %8, aflibersept grubunda %4,7 ve deksametazon grubunda %12,1 olarak ölçülmüştür ve gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır.

Sonuç olarak, karşılaştırılan tedavi metodlarının tümünde 1.yıl sonunda anatomik düzelleme sağlanmıştır. Ranibizumab ve aflibersept grubunda 1.yıl sonunda EİDGK değerlerinde artış saptanmışken deksametazon grubunda EİDGK değerlerinde olumlu etkisinin olmadığı görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Diyabetik makula ödemi, ranibizumab, aflibersept, deksametazon

SUMMARY

Real life data in the treatment of central diabetic macular edema

Dr. Osman PARÇA

Diabetic macular edema is the most common cause of central vision reduction in diabetic retinopathy. Here we aimed to compare visual and anatomic outcomes of following intravitreal treatments: intravitreal ranibizumab aflibercept, bevacizumab or dexamethasone.

The study included 219 eyes of 142 patients who had not previously received intravitreal injection treatment. The data were obtained retrospectively. Mean best corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT) and intraocular pressure (IOP) changes were evaluated.

Evaluation of the data at 12 months of treatment compared to initial measurements revealed no significant difference of change in BCVA in three different treatment groups. (respectively; $p=0,077$, $p=0,228$). There was no statistically significant difference between the groups according to the average amount of CMT change at the end of the first year ($p=0,300$). The prevalence of IOP increase was 8% in the ranibizumab group, 4.7% in the aflibercept group and 12.1% in the dexamethasone group, and there was no statistical difference between the groups ($p=0,204$).

As a result, anatomic improvement was achieved at the end of the first year in all of the treatment methods compared. Ranibizumab and aflibercept group showed an increase in BCVA at the end of the first year, but no effect on BCVA in dexamethasone group.

Key words: Diabetic macular edema, ranibizumab, aflibercept, dexamethasone

1.GİRİŞ

Günümüzde çalışma çağındaki kişilerde körlük nedenlerinin başında gelen diyabetik retinopati (DR), retinanın prekapiller arteriollerini, kapillerini ve venüllerini tutan bir mikroanjiopati tablosudur (1). DR gelişiminde en önemli risk faktörü, hastalığın geçirilen toplam süresidir. Beş yıldan daha az tip 1 diyabetli hastalarda retinopati prevalansı %17 iken bu oran 15 yıl ve daha fazla diyabetli hastalarda %97,5'lere varmaktadır. Tip 2 diyabetli hastalarda ise insülin kullanan grupta retinopati prevalansı 15 yıldan sonra %80'lerin üzerine çıkmaktadır (2).

Diyabetik hastalardaki görme kaybının başlıca nedeni ise maküla ödemidir. Diyabetik maküla ödemi (DMÖ), maküla bölgesinde retina kapillerlerinde permeabilite artışı ve plazma komponentlerinin sızması sonucu retinal kalınlık artışıdır. Wisconsin Diyabetik Retinopati Epidemiyolojik Çalışması'nda, tip 1 diyabet olgularının 25 yılda %29'unda DMÖ geliştiği; aynı grubun başka bir çalışmasında insülin kullanan tip 2 diyabet olgularında %25,4, kullanmayanlarda %13,9 oranında DMÖ saptanmıştır (3).

DMÖ'nün güncel oküler tedavisi: lazer fotokoagülasyon, eşik-altı mikropulse lazer, intravitreal steroid tedavisi, intravitreal anti-VEGF (vasküler endotelyal büyüme faktörü) tedavisi ve cerrahi tedaviden oluşmaktadır. Maküladaki ödemi azaltmayı ve sert eksudaların rezorbsiyonunu hızlandırmayı amaçlayan fokal ve/veya grid maküler lazer fotokoagülasyon, DMÖ için uzun süre standart tedavi yöntemi olarak kabul edilmiştir. DMÖ patogenezinde VEGF ve inflamatuvar sitokinlerin rolünün anlaşılmasıyla, VEGF inhibitörleri ve kortikosteroidler gibi intravitreal farmokoterapötik ajanların medikal tedavide kullanılması daha ön plana çıkmıştır. DMÖ tedavisinde daha iyi görsel ve anatomik sonuçlar sağladıkları ve diğer tedavilere göre daha güvenli oldukları için anti-VEGF ajanlar olan aflibersept, bevacizumab ve ranibizumab günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. FDA (Food and Drug Administration) tarafından aflibersept ve ranibizumab oküler endikasyon için onaylanmışken, bevacizumab endikasyon dışı olarak kullanılmaktadır. İntravitreal kortikosteroid uygulamada triamsinolone asetonid, fluosinolon asetat ve deksametazon implantı olmak üzere üç farklı sentetik preparat bulunmaktadır. DMÖ ile ilişkili kalınlaşmış arka hyaloid ve epiretinal membran gibi

traksiyonların varlığında vitrektomi tedavi seçeneği olarak düşünölebilmektedir (4). Çalışmamızda kliniğimizde DMÖ tanısı almış, daha önce intravitreal enjeksiyon öyküsü bulunmayan; intravitreal ranibizumab, aflibersept veya deksametazon implant tedavilerinden biri uygulanmış hastaların görsel ve anatomik sonuçlarının değeriendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 RETİNA

2.1.1. Retina Embriyolojisi

Retina optik vezikülün distal bölümündeki nöral ektodermden invajinasyon sonucu gelişir. Optik vezikülün 5. haftada içe doğru çökmesi optik kadehi (optik çukur) oluşturur. Optik kadehin dış tabakası retina pigment epitelini (RPE) oluşturacaktır. Pigmentasyon 5. haftada başlar. Bruch membranının iç tabakasının sekresyonu 6. haftada olur. Optik kadehin iç tabakası retinanın diğer dokuz tabakasını oluşturmak üzere karmaşık bir farklılaşmaya gider. Yedinci ayda, rod ve konların nükleuslarından oluşan dış hücre tabakası, bipolar, amakrin, ganglion hücreleri ve sinir fibrilleri mevcuttur. Maküler retinanın gelişimi 5. ayda başlar. Maküler bölge maküler çöküntünün başladığı 8. aya kadar retinanın diğer bölümlerinden kalındır, doğumda sadece dış pleksiform tabaka ve az sayıda nükleer hücreler, maküler fotoreseptörlerin üzerinde uzanır. Anatomik anlamda maküler gelişim doğumdan 6 ay sonra kadar tamamlanacaktır (5).

2.1.2. Retina Anatomisi

Retina, dışta RPE, içte nörosensoryel retinadan oluşmuştur. Kalınlığı ora serratada 0,1 mm, ekvatorunda 0,2 mm, optik sinir yakınında 0,56 mm olan ince saydam bir dokudur. Nörosensoryel retina ve RPE arasında peripapiller bölge ve ora serrata dışında anatomik bir yapışıklık yoktur. İç yüzeyi vitreus yüzeyi ile temasta olup dış yüzeyi RPE' den potansiyel bir boşluk ile ayrılmıştır. Arkada sinir lifi tabakası hariç bütün tabakaları optik sinir başında, periferide ora serrataya uzanır ve pars plana nonpigmente siliyer epitel ile devam eder (5).

Histolojik olarak incelendiğinde retina 10 tabakadan oluştuğu görülür. Bu tabakalar dıştan içe doğru:

1. Retina pigment epiteli
2. Fotoreseptör tabaka

3. Dış limitan membran
4. Dış nükleer tabaka
5. Dış pleksiform tabaka
6. İç nükleer tabaka
7. İç pleksiform tabaka
8. Ganglion hücreleri tabakası
9. Sinir lifleri tabakası
10. İç limitan membran

RPE, nöral retina ile koroid arasında uzanan melanin içeren epitelyal tabakadır ve tek tabakalı hegzagonal hücrelerden oluşur. RPE' nin en önemli görevleri; dış kanretina bariyerini oluşturmak ve devamlılığını sağlamak, A vitamini metabolizmasını ve rodopsin sentezini düzenlemek, elektriksel hemostaz ile ışık absorpsiyonunu, fotoreseptörlerin dış segment fagositozunu, subretinal alandaki sıvı ve besin kontrolünü ve retina adezyonunu sağlamaktadır. Komşu RPE hücreleri birbirleriyle lateral ve hücreler arası bağlantı kompleksleri ile sıkıca yapışırlar. Zonula okludens ve zonula adherensler yapısal stabilite sağlamalarının yanında dış kan-retina bariyerinin devamında önemli rol oynarlar (6).

Fotoreseptör tabaka, rod ve kon olarak adlandırılan oldukça özelleşmiş nöroepitelyal hücrelerden oluşur. Her bir fotoreseptörün iç ve dış olmak üzere iki segmenti vardır. Işığa duyarlı dış segmentler RPE'nin apikal uzantılarıyla temas halindedir. Fotoreseptör hücrelerinin dış segmentleri ile RPE arasında sıkı bağlantılar ve diğer intersellüler bağlantılar yoktur. Bu iki tabakanın apozisyonundan sorumlu faktörler henüz tam anlaşılmamıştır, fakat aktif transportla ilişkili olduğu düşünülmektedir (7). Alacakaranlıkta ve gece görmeden sorumlu olan basiller foveada hiç bulunmaz ve periferde doğru sayıları hızla artar, uç periferde hafifçe azalır. Parlak ışıkta görme, renkli görme ve keskin görmeden sorumlu koni hücrelerinin toplam sayıları 6,3-6,8 milyon kadardır. İnsan retinasındaki koniler 419 nm (mavi), 531 nm (yeşil), 558 nm (kırmızı) olmak üzere üç ışık spektrumu içindeki fotonları absorbe ederler (8).

Dış limitan membran, komşu fotoreseptörlerin ve müller hücrelerinin bağlantı yerleri ile oluşur. Fibröz ve protoplazmik astrositler ve mikroglialar gibi diğer glial elemanlarla beraberdir ve bundan dolayı gerçek bir membran değildir.

Dış nükleer tabaka, Fotoreseptörlerin çekirdek ve sitoplazmalarının bulunduğu bölgedir. Bu hücrelerin aksonları dış pleksiform tabakadaki horizontal ve bipolar hücreler ile sinaps yapar.

Dış pleksiform tabaka, fotoreseptörler ile bipolar ve horizontal hücrelerin arasındaki bağlantıların bulunduğu bölgedir. Maküler bölgede daha kalındır ve daha fazla lif içerirler. Foveada konilerin önünü serbest bırakmak için kenarlara çekilerek Henle lif tabakasını oluştururlar.

İç nükleer tabaka, bipolar, Müller, horizontal ve amakrin hücrelerinin çekirdeklerini içerir.

İç pleksiform tabaka, bipolar ve amakrin hücrelerinin aksonları ve ganglion hücrelerinin dendritleri ve sinapsları ile oluşur. Fovealoda bulunmazlar.

Ganglion hücre tabakası, iç pleksiform kat gibi foveolada bulunmaz. Merkezdekiler küçüktür ve dendritleri konilerle sinaps yapan bir bipolar hücreyle sinaps yapar. Periferidekiler daha büyüktürler ve birkaç bipolarla sinaps yaparlar.

Sinir lifi tabakası, ganglion hücrelerinin aksonlarından oluşur.

İç limitan membran (ILM), gerçek bir membran değildir. Müller hücrelerinin ayaksı plakları ve bazal laminaya bağlantıları ile oluşur. Retinayı vitreustan ayıran katmandır (9).

2.1.2.1 Retinanın Topografik Anatomisi

Retina topografik olarak santral retina (makula) ve periferik retina olmak üzere iki bölümde incelenir.

Maküla, arka kutupta yaklaşık 5,5 mm boyutlarında temporal vasküler yaylar arasında oval bir alandır. En önemli özelliği retinanın en fazla ksantofil ve lutein içeren bölgesi olması, birden fazla gangliyon hücre tabakası içermesidir. Henle tabakasına yerleşen karotenoid pigmentler nedeniyle sarı renkli görülür. Makula topografik incelemede beş bölümden oluşur. Bunlar umbo, foveola, fovea, parafovea ve perifoveadır. Fovea, yaklaşık 1,5 mm çapta konkav santral retinal çukurluktur. İç yüzeyi retina katmanlarının incilmesi dolayısıyla konkav görülür. Foveada sinir lifleri, ganglion hücreleri ve iç pleksiform tabakalar mevcut değildir. Foveanın

merkezi foveoladır. Uzamış ve farklılaşmış koniler, müller hücreleri ve glial hücrelerden ve kalınlığı azalmış bazal laminadan oluşur. Yaklaşık 0,35 mm çapındadır. Foveola merkezinde çapı yaklaşık 120-150 mikron olan ve en keskin görmeyi sağlayan umbo yer alır. Parafovea fovea kenarını çevreleyen 0,5 mm kalınlığında olan bölgedir ve 4–6 tabaka gangliyon hücresi ve 7–11 tabaka bipolar hücre içerir. Perifovea, parafoveyi çevreleyen 1,5 mm kalınlığında olan bölgedir. Periferik retina ile benzer özelliktedir (5).

Periferik retina; yakın, orta, uzak ve uç perifer olmak üzere 4 bölgeye ayrılır. Perifer retina ora serrataya yaklaştıkça inceliyor ve pars plana nonpigmente epiteli ile devam eder. Ora serrata temporalde 2,1 mm, nazalde 0,7-0,8 mm genişliğindedir. Ora serrata nazalde temporal kadranla karşılaştırıldığında daha öndedir. Nazal ora, limbusun 6 mm arkasında, temporal ora ise 7 mm arkasındadır. Ekvator ora serratanın 6–8 mm arkasındadır ve makula ekvatorun 18-20 mm arkasındadır. Ora serratadan optik sinire ortalama mesafe temporalde 32,5 mm, nazalde 27 mm ve üst ve altta 31 mm'dir. Ora serrata ve pars plana uç perifer olarak tanımlanır (10).

2.1.3. Retina Kan Dolaşımı

Retinanın RPE tabakası, fotoreseptörler, dış nükleer tabaka ve dış pleksiform tabakaya kadar uzanan retinanın 1/3 dış bölgesini, koryokapillaris ile koroidal dolaşım beslerken, 2/3 iç kısmını da oftalmik arterin ilk dalı olan santral retinal arter ve dalları besler. Santral retinal arter lamina kribrozayı geçerken damar duvarının kalınlığı %50 oranında azalır, iç elastik lamel kaybolur ve böylece üst ve alt papiller ana dallar da dahil olmak üzere retinada gözlenen temporal ve nazal tüm dallanmalar artık arterioldür. Papilladan 1 cm uzaklıkta optik sinir içine girer. Papilla merkezinde ilk önce alt ve üst sonra da temporal ve nazal dallara ayrılarak retinaya yayılır. Retina yüzeyinde sinir lifleri ve iç limitan membranda seyrederek. Retina kapilleri, retina venülleri ile arteriyolları arasında bulunur. Retina kapillerleri çoklu arteriyoller bağlantıları içerir. Böylece bir besleyici damarın kapanması ile kapiller yatakta dolaşım durmaz. Kapillerler, retina sinir lifi tabakasında yüzeyel ağ, iç nükleer tabakada intraretinal ağ olmak üzere birbiriyle ilişkili iki kat oluştururlar. Arteriyel anomaliler daha çok sinir lifleri katındaki yüzeyel ağ etkilerken, diabet gibi

venöz anomaliler iç pleksusu tutmaya meyillidir. Retina kapillerlerinde endotel hücreleri düzenli bir dizilim gösterir ve terminal barlarla birbirine bağlı olup iç kan-retina bariyerini oluştururlar. Komşu RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantı kompleksleri dış kan-retina bariyerini oluşturur (11).

Retinal terminal arteriyollerden gelen kan, retinal kapiller yatağı doldurduktan sonra post-kapiller retinal venüller tarafından drene edilir. Retinal venüller, sırasıyla retinal ven dallarına ve son olarak santral retinal vene boşalır. Santral retinal vende arterin girdiği yerden optik siniri terk eder ve oftalmik vene katılır. Venlerin çapı arterlere göre daha geniştir, venler lehine, sıklıkla 3/2 oranı vardır. Merkezi retinada retinal ven ve arteriyol dalları yakın komşulukta seyrederken, perifer retinada bu durum söz konusu değildir. Çaprazlama yerlerinde, arteriyol ve venler yakın temas halindedir; bazal membran belli noktalarda ortaktır ve damarları çevreleyen ortak fibröz bir kılıf mevcuttur (12).

2.2 DİYABETİK RETİNOPATİ

Günümüzde çalışma çağındaki kişilerde körlük nedenlerinin başında gelen DR, insülin yetersizliği veya periferik dokulardaki insülin direnci sonucu ortaya çıkan; retinanın prekapiller arteriollerini, kapillerini ve venüllerini tutan bir mikroanjyopati tablosudur (1).

2.2.1. Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi

Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation-IDF) verilerine göre 2015 yılı itibariyle tüm Dünya genelinde 20-79 yaş aralığında diyabet prevalansının %8,8 olduğu, 2040 yılında ise %10,4 seviyelerine yükseleceği tahmin edilmektedir (13). Ülkemizde, diyabet tanısı alan 6,5 milyondan fazla kişi (13,7) ile büyük bir sağlık sorunudur (14).

Diyabetik hastaların yaklaşık %25'inde herhangi bir seviyede DR mevcuttur. DR görülme sıklığı diyabetin insüline bağımlı olup olmadığına göre farklılık gösterir (1). Diyabetin süresi arttıkça retinopati oranı da artmaktadır. Beş yıldan daha az tip 1

diyabetli hastalarda retinopati prevalansı %17 iken bu oran 15 yıl ve daha fazla diyabetli hastalarda %97,5'lere varmaktadır. Tip 2 diyabetli hastalarda ise insülin kullanan grupta retinopati prevalansı 15 yıldan sonra %80'lerin üzerine çıkmaktadır (2).

Ülkemizde yapılan DR'nin epidemiyoloji konusunda yapılmış fazla sayıda çalışma bulunmamaktadır. Taş ve ark., 14 ayrı merkezde 2362 hastanın verileri ile gerçekleştirdikleri çalışmalarında DR prevalansını %30,6 olarak bildirmişlerdir. 30 yaş altı insüline bağımlı diyabeti olan hasta grubunda DR prevalansı %31,2, insüline bağımlı olmayan diyabeti olan grupta %27,7, 30 yaş ve üstü insüline bağımlı diyabet olan grupta %50,5, insüline bağımlı olmayan diyabet olan grupta da %22,7 olarak bulunmuştur (15).

2.2.2. Diyabetik Retinopati Risk Faktörleri

DR'nin gelişimi, şiddeti ve ilerlemesi ile ilişkili iyi bilinen klinik değişkenler, diyabet süresi, hiperglisemi, hipertansiyon ve hiperlipidemidir. Diyabetik maküla ödemi (DMÖ), DR'den bağımsız olarak ortaya çıkabilirken, DR'nin şiddeti, DMÖ ile insidansı ile kuvvetli bir şekilde ilişkili görünmektedir (16).

2.2.2.1 Diyabetin Süresi

Uzun süreli diyabet, DR için daimi bir risk faktörü olarak gösterilmiştir. Diyabetin süresinin uzaması hipergliseminin indüklediği retinal hasara maruziyeti süre olarak arttırır (16). WESDR (The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy) grubunun yaptığı çalışmanın sonuçlarına göre 30 yaş altı başlangıçlı insüline bağımlı diyabetlerde DR'si olmayanlarda DR gelişimi 4 yılda %59, 10 yılda %73,3, 20 yılda %97 olarak tespit edilmiştir (17).

2.2.2.2 Hiperglisemi

Hiperglisemi hem DR hem de DMÖ için değiştirilebilir önemli risk faktörüdür. Hiperglisemi ileri glikasyon son ürünlerinin ve serbest oksijen radikallerinin birikimine yol açarak ve hücre fonksiyonları bozarak DR oluşumunda tetiği çeken, anahtar faktör olduğu kabul edilir. Oksidatif stres ile hücre disregülasyon ve apoptozis

meydana gelir (18). Klein ve ark.'nın yaptığı çalışmada HbA1c (Glikolize hemoglobin) seviyelerinde her %1'lik artış için DMÖ görülmesinde 1,44 kat rölatif risk artışı olduğu bildirilmiştir (19). Başka bir çalışmada HbA1c'deki her %10 azalma DR ilerleme riskini %42 oranında azaltmıştır. HbA1c'deki %10 artış ise DR ilerleme riskini %64 oranında arttırmıştır (20).

2.2.2.3 Hipertansiyon

Hipertansiyonun DR progresyonu üzerindeki olumsuz etkisinde öne sürülen mekanizmalardan birisi renin-angiotensin-aldosteron (RAS) ile kan şekerinin hormonal kontrol düzeyleri arasındaki çoklu ve her iki yönlü etkileşimler olarak görülmektedir. Diyabetiklerde RAS'ın artması hipertansiyona yol açarken hipertansiyonlu hastalarda ise diyabetin gelişim oranlarını arttırmaktadır. Ayrıca oksidatif stres ve inflamasyonu artırarak DR progresyonu üzerinde olumsuz etkisini göstermektedir (16). UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) çalışmasında hedef kan basıncı 140/90 mmHg'den düşük olduğunda DR'nin ilerlemesinde %35 azalma ve görsel kayıpta %47 düşüş gözlenmiştir (21).

2.2.2.4 Hiperlipidemi

Yüksek serum kolesterol ve lipit seviyeleri metabolik sendromun bilinen bileşenlerindedir. Geniş ölçekli bir meta-analizde DMÖ tanılı hastalarda total kolesterol, LDL ve serum trigliserit seviyelerinin yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca yüksek kolesterol ve lipit düzeyleri, yüksek oranda sert eksuda oluşumu ile ilişkilendirilmiştir (16).

2.2.2.5 Gebelik

Gebelik bazen DR'nin hızlı ilerlemesinden sorumludur. Gebelik öncesi DR'nin şiddeti, kötü diyabet kontrolü, gebeliğin erken döneminde yoğun aşırı diyabet kontrolü, preeklampsi ve sıvı imbalansı gelişmesi DR progresyonunda belirleyici faktörlerdir. Progresyon riski ilk trimestirdeki DR'nin şiddeti ile ilişkilidir (22).

2.2.2.6 Kronik Böbrek Hastalığı

Kronik böbrek hastalığı ile retinopati insidansı arasında yakın bir ilişki vardır. Kronik böbrek hastalığı olan diyabet hastalarının 5 yıl içinde yaklaşık %50'sinde, 12

yıl içinde ise %75'inde DR görülmektedir (23). Zhang ve ark., düşük tahmini glomerüler filtrasyon hızına sahip hastada, normal glomerüler filtrasyon hızına sahip hastaya kıyasla hipertansiyon ve diyabetin süresinden bağımsız olarak DR şiddetindeki artış ile birlikte olduğunu bildirmişlerdir (24).

2.2.2.7 Diğer Risk Faktörleri

Sigara, alkol, obezite, menopoz, puberte, anemi, uyku apne sendromu, glitazon kullanımı, oral kontraseptif ilaçlar, genetik faktörler, glokom ve katarakt cerrahisi gibi birçok faktör de DR için risk faktörleri arasında yer almaktadır (16).

2.2.3. Diyabetik Retinopatinin Patogenezi

DR, kronik hiperglisemi zemininde retinadaki prekapiller arteriyoller, kapillerler ve venülleri etkileyen bir mikroanjyopatidir. DR'de ki vasküler değişiklikleri açıklamak için çeşitli biyokimyasal, hemodinamik, immünolojik ve inflamatuvar mekanizmalar tanımlanmıştır.

2.2.3.1 Biyokimyasal Mekanizmalar

DR ve DMÖ gelişiminde etkili olan belli başlı biyokimyasal mekanizmalarda intrasellüler sorbitol birikimi, serbest radikal artışına bağlı oluşan oksidatif stres, ileri glikasyon son ürünlerinin birikimi, protein kinaz C izoformlarının yoğun aktivasyonu rol oynar.

Diyabet hastalarında uzun dönem hiperglisemiye bağlı olarak glikoz ve fruktoz, proteinlere kimyasal bakımdan enzimatik olmayan şekilde kompleks oluşturması sonucu önce ketamin ve amadori ürünleri adını verdiğimiz proteinler oluşur. Sonrasında bir dizi reaksiyona uğrayarak ileri glikasyon ürünlerinin (AGE: Advanced glycation end product) ortaya çıkmasına neden olur. İleri glikasyon son ürünleri endotel membran reseptörünü uyararak, oksidatif hasarı tetikler, adezyon molekülleri, inflamatuvar sitokinler ve vasküler endotelyel büyüme faktörü (VEGF) ekspresyonunu artırır. AGE bazal membran kalınlaşmasına neden olur, lökostatı ve kan retina bozulmasını tetikler (25).

Oksidatif stres sonucu ortaya çıkan serbest radikallerin birikimine sekonder bazal membran kalınlaşması, endotel ve perisit hücre kaybı gibi histolojik değişikliklerle ilişkilendirilir. Oksidatif stres, proinflamatuvar sitokin salınımını ve lökosit adezyonunu artırır aynı zamanda nükleik asit ve hücre protein hasarına, nöronal, endotel ve perisit hücre kaybına, kan-retina bariyeri bozulmasına neden olur (26).

Normoglisemi durumunda çalışmayan aldoz redüktaz yolu hiperglisemi durumunda glikozun metabolize olmasını sağlayan diğer biyokimyasal yollar doyduğu için glikoz, aldoz redüktaz enzimi ile sorbitole metabolize olur ve intrasellüler sorbitol artar. Sorbitol dehidrogenaz ise sorbitolü fruktoza dönüştürmektedir fakat bu reaksiyon yavaştır. Bu nedenle intrasellüler sorbitol birikir ve mitokondrial ozmotik hasara yol açar. Glikoz sorbitole dönüşürken nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) kullanılır. Fazla glikoz varlığında aldoz redüktazın kofaktörü olan NADPH tüketimi artar ve miyoinozitol ortaya çıkar. Miyoinozitol vasküler disfonksiyona sebep olur. NADPH'ın aşırı tüketimi ve sorbitol birikimi, sorbitol dehidrogenazı etkisizleştirerek işlemin ikinci kısmını bloke eder ve fruktoza dönüşümü engellenir. Sonuçta sorbitol sürekli artar ve kısır döngü oluşur. Bu kısır döngünün sonucunda aşırı sorbitol ve miyoinozitol birikimi ve NADPH tüketimi aracılığıyla yaygın vasküler disfonksiyon ortaya çıkar (27).

Protein kinaz C vasküler permeabilite, kontraktile, hücre proliferasyon, bazal membran sentezi, hormon ve sitokinlere cevabı düzenleyen bir serin-treonin protein kinaz ailesinin bir üyesidir. Hücrede uygun stimulan sonra sitozolden plazma membranına geçerek aktive olur. Hiperglisemi, glikoliz yolunda glikoz akışında artışa neden olur ve bu da protein kinaz C'nin anahtar aktive edicisi diaçilgliserol sentezini artırır. Protein kinaz C okludin ve ZO1 fosforilasyonu yoluyla kan retina bariyeri disfonksiyonuna neden olur. Fazla uyarılması ile lökosit adezyonu, vasküler permeabilite artışı ve anjiogenezde etkilidir (28).

2.2.3.2 Vasküler Değişiklikler

Hastalığın seyri esnasında biyokimyasal ve buna bağlı hücre değişikliklerinin yanında vasküler yatakta da farklı cevaplar gelişir. Kapiller endotel hücrelerinin ve ona destek veren perisitlerin sayılarında azalma; kapillerlerin geçirgenliğinde artışa neden olur. Bu durum kendini retina içi hemoraji, sert eksüda ve retina ödemi şeklinde kendini gösterir.

Kapiller bazal membranı endotel hücreleri ve perisitler için yapısal destek ve fonksiyon açısından önemlidir. DR'de kapiller bazal membranın kalınlaşması, endotel hücre hasarının gelişmesi, trombosit agregasyonunda artma; kapillerin arteriol bölümlerinde tıkanmaya dolayısıyla retina hipoksisine neden olur. Bu durum da klinik olarak arterio-venöz şantların, neovaskülarizasyonların, yumuşak eksudaların gelişmesiyle kendini gösterir (1).

2.2.3.3 İnflamasyon

DR ile ilişkili yapısal ve moleküler değişikliklerin uyarılmasında inflamatuvar süreçlerin bağlantılı ve DR'nin düşük evreli bir inflamatuvar hastalık olduğu kabul edilmektedir. Hayvan çalışmaları diyabetik hayvanların retinalarında proinflamatuvar sitokin seviyelerinin artmış olduğunu göstermektedir. Antiinflamatuvar tedavi erken evre diyabetik retinopati bulgularının ortaya çıkmasını engelleyebilmektedir (26).

2.2.4. Diyabetik Retinopatide Klinik Bulgular

2.2.4.1 Mikroanevrizma

DR'nin en erken fundoskopik bulgusu olup, yaklaşık 25-100 µm çapında tek başına veya küme halinde parlak kırmızı noktalar olarak görülürler, tıkanma ve hiyalizasyon gelişince renkleri sarıya dönebilir. Çoğunlukla arka kutupta izlenmekle beraber retinanın tüm alanında görülebilirler. Bu lezyonlar, kapiller duvarda muhtemel perisit ve endotel hücre hasarına bağlı gelişen mekanik zayıflık ve kapiller lümen içersinde artan basınç sonucu gelişirler. Tipik olarak arka kutupta izlenmekle beraber retinanın her alanında görülebilirler. Fundus floresein anjiyografi (FFA), mikroanevrizmaların görüntülenmesinde oftalmoskopiden daha hassas bir yöntem olup, arteriyövenöz geçiş fazından itibaren, sızıntının geç dönemde eşlik ettiği veya etmediği hiperfloresan noktalar olarak lezyonların görüntülenmesini sağlar (29).

2.2.4.2 Retina İçi Kanama

Mikroanevrizma, kapiller ya da venüllerin yırtılması sonucu oluşurlar. DR'de retina içi kanamalar dış pleksiform ve iç nükleer tabakada yerleşirler ve nokta, leke, alev gibi çeşitli şekil, yerleşim ve büyüklükte izlenebilir. Küçük çaplı nokta

hemorajiler, oftalmoskopide mikroanevrizmalara benzer görünümde olabilir. Alev şekilli hemorajiler genellikle daha büyük ve retina sinir tabakasında yerleşimleri nedeniyle silik sınırlıdır. FFA'da koroid floresansının engellenmesi nedeniyle hipofloresan görülürler (29).

2.2.4.3 Sert Eksuda

Arka kutupta yerleşmeye eğilimli, dış pleksiform tabakaya yerleşen keskin sınırlı sarı-beyaz renkte görülen serum lipoproteinleridir. Küçük noktacıklar veya vasküler geçirgenliğin arttığı sahalarda sert eksuda halkası (Sirsine retinopati) halinde bulunabilir. Sert eksuda varlığı FFA'da koroid floresansının engellenmesi ile hipofloresan görünüme sebep olur (29).

2.2.4.4 Yumuşak Eksuda

Atılmış pamuk görünümünde, düzensiz sınırlı, iç retinada yer alan, retina sinir liflerindeki küçük infarktlardır. Arteriolar tıkanma veya staz sonucu oluşurlar. FFA'da koroid floresansını engeller ve hipofloresan görünüm alır (29).

2.2.4.5 İntraretinal Mikrovasküler Anomaliler (İRMA)

İRMA, genellikle kapiller perfüzyonun yetersiz olduğu sahaların komşuluğunda, arterioller ve venüller arasında izlenen genişlemiş ve kıvrımlanma gösteren telenjektatik damarlardır. FFA'nın arteriyovenöz fazında hiperfloresan izlenirler, neovaskülarizasyonlar kadar aşırı boya sızdırmazlar (29).

2.2.4.6 Venöz Boncuklanma

İskemi varlığında ven duvarlarında incelme, kıvrımlanma artışı ve fokal venöz dilatasyon bölgeleridir. Venöz boncuklanma retina kan dolaşımında yavaşlamanın önemli bir belirtisidir.

2.2.4.7 Neovaskülarizasyon

İç retina katmanlarının iskemisine bağlı olarak gelişir. Retina iç yüzeyi ile iç limitan membran arasında venöz endotelin proliferasyonu ile gelişen bu damar yapısı zamanla iç limitan membranı geçerek vitreus boşluğuna doğru ilerler. FFA'da ilerleyen evrelerde artan hiperfloresans şeklinde görülür (1).

2.2.5. Diyabetik Retinopatide Sınıflandırma

'Early Treatment Diabetic Retinopathy' Çalışması'nda (ETDRS) DR, başlıca proliferatif diyabetik retinopati (PDR) ve non-proliferatif diyabetik retinopati (NPDR) aşamaları olmak üzere, klinik bulgulara göre sınıflandırılmıştır.

2.2.5.1 NPDR

DR'de neovaskülarizasyon yoksa bu evreye non-proliferatif diyabetik retinopati (NPDR) olarak isimlendirilir. Kendi içinde hafif, orta, ağır ve çok ağır olarak ayrılmıştır.

Hafif NPDR, retinopatinin başlangıç dönemidir. Sadece mikroanevrizmalar mevcuttur. Bu gözlerin %15'inde 5 yıl içerisinde PDR gelişme riski vardır.

Orta NPDR'de mikroanevrizmalara ilaveten dot blot hemorajiler, sert eksudalar, venöz boncuklanma, atılmış pamuk lekeler varlığı mevcuttur. İntraretinal mikrovasküler anomaliler (IRMA) bir kadrandan fazla alanda görülmez. Orta NPDR'li gözlerin %33'ünde 5 yıl içerisinde PDR gelişmektedir.

Ağır NPDR'de tüm retina yüzeyinde ağır kanamalar, çok sayıda yumuşak eksudalar görülür. 4 kadranda ciddi retinal hemoraji, 2 veya daha fazla kadranda venöz boncuklanma, en az 1 kadranda IRMA bulgularından en az birinin orta NPDR'ye eşlik etmesi gerektiği bildirilmiştir. Bu gözlerin %60'ında 5 yıl içerisinde PDR gelişir. Çok ağır NPDR'de ise ağır NPDR bulgularından en az ikisinin eşlik etmesi gerektiği bildirilmiştir. Bu gözlerinde %75'inde bir yıl içerisinde PDR gelişme riski vardır.

2.2.5.2 PDR

Optik disk üzerinde veya diske en fazla bir disk çapı mesafesindeki neovaskülarizasyon (NVD) ve/veya fundusun herhangi bir yerinde neovaskülarizasyon (NVE) ile karakterizedir. PDR klinik olarak erken ve yüksek riskli PDR olarak iki dönemde değerlendirilir.

Erken PDR, retina yüzeyinde neovaskülarizasyonlar ve bunlardan kaynaklanan preretinal hemorajilerle karakterizedir.

Yüksek riskli PDR'de retinadaki neovaskülarizasyonlar vitreusa doğru kabarmıştır. Beraberinde fibröz doku belirgin olarak görülür. NVD'ye küçük traksiyon dekolmanları, ağır preretinal hemorajiler ve vitreus hemorajileri eşlik eder (30).

2.3 DİYABETİK MAKULA ÖDEMİ

DMÖ makula bölgesinde ekstrasellüler alanda sıvı birikimi ve buna eşlik eden retinal kalınlık artışı olarak tanımlanır. Sıvı birikimi sıklıkla maküler alanda özellikle dış pleksiform ve iç nükleer tabakada belirgindir. DR sürecinde kan retina bariyerinde diffüz bir bozulma olmasına rağmen ödemin makulada birikmesi yüksek hücre yoğunluğu, yüksek metabolik aktivite, henle liflerinin foveadan periferde yatay uzanması, dış pleksiform tabakadaki hücreler arası bağların zayıf olması ve santral avasküler zonun bulunması nedeniyle sıvı emiliminin az olması gibi nedenlerle açıklanmaktadır. DMÖ görülme sıklığı %10'dur ve bu olguların %40'ında fovea tutulumu bulunur. Hem NPDR'de hem de PDR'de gelişebilir. DR'nin ciddiyetine bağlı olarak makula ödemi sıklığı da artmaktadır. Hafif NPDR' de %3, orta-ciddi NPDR'de %38, PDR'de %71 oranında makula ödemi bildirilmiştir. Başlangıç retinopatilerde görmeyi azaltan en önemli nedendir. DMÖ kronik bir hastalık olma eğilimindedir. Ancak diyabet regülasyonu ile spontan iyileşme görülebilir (31).

2.3.1. Diyabetik Makula Ödemi Patogenezi

DMÖ'de sorumlu mekanizmalar: iç ve dış kan-retina bariyerlerinin yıkımı, vazoaaktif faktörler ve vitreoretinal yüzeydeki değişiklikler olarak başlıca 3 grupta toplanabilir.

2.3.1.1 Kan Retina Bariyeri Yıkımı

Kan retina bariyeri yıkımı, DR'de sitokinlere (IL-6, MCP-1, TNF- α), büyüme faktörlerine (VEGF, PIGF), adezyon moleküllerine (ICAM-1), lökostaza ve hidrostatik kuvvet bileşenlerinin değişimine bağlı olarak meydana gelmektedir. Uzun süreli

yüksek kan glukozu, serbest oksijen radikalleri, ileri glikasyon son ürünleri, protein kinaz C ve diğer faktörlerin birikimi kan retina bariyerinin parçalanmasına neden olan VEGF-A'nın artışına katkıda bulunurlar. Artmış VEGF varlığında okludin ve ZO-1 hızlıca fosforile olmakta ve fonksiyonunu yitirmektedir. Bu sıkı bağlantı proteinlerinin fosforilasyonu ve endotel hücrelerinde kalsiyum salınımıyla vazodilatasyon ile endotel hücrelerinin arasından sıvı ve büyük moleküllerin damar dışına çıkışını arttırmaktadır (32).

Lökositazın, retinal kapillerin luminal yüzeyinde lökosit birikimi yoluyla, kan retina bariyerinin yıkımına katkı yaptığı düşünülmektedir. Nötrofil ve monosit ağırlıktadır. Aktive nötrofiller reaktif oksijen ürünleri ortaya çıkararak endotel hasarı ve vasküler oklüzyona sebep olur. Lökostaz ayrıca inflamatuvar sitokinler yoluyla endotelial sıkı bağlantı komplekslerinin disfonksiyonuna ve disorganizasyonuna neden olmaktadır.

Sıkı bağlantı proteinleri ve endoteldeki yıkım sonucu, plazma proteinlerinin nöral interstisyumda birikimine ve yüksek onkotik basınç oluşumuna neden olur. Diyabette retinal kan akımının artması ve eşlik eden hipertansiyon varlığında artan kapiller hidrostatik basınç, kan retina bariyerinin bozulmasıyla gelişen artan doku onkotik basıncı retinal ödem gelişimine yol açar. Aynı zamanda diyabete bağlı gelişen nefropatide hipoalbuminemi varlığı kapiller onkotik basıncın düşmesine ve ödem miktarının artışına neden olur (26).

2.3.1.2 Vazoaktif Faktörler

DR'de endotel hasarı ile retina dolaşımı tehlikeye girer ve iskemik retinadan salgılanan VEGF ekspresyonunda artış görüldüğü bilinmektedir. VEGF vasküler geçirgenliği arttırdığı gibi endotel hücreleri üzerine mitojenik etkisi nedeniyle yeni damar oluşumlarını tetikleyebilmektedir (33). VEGF ailesi; VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ve plasental büyüme faktöründen (PGF) oluşmaktadır. VEGF-A oküler anjiogenez ve vasküler permeabilitede en kritik öneme sahiptir. DMÖ patofizyolojisinde VEGF-A'nın VEGF-165 izoformu sorumlu tutulmaktadır ve VEGF-A, tirozin kinaz biçimindeki VEGFR-1 ve VEGFR-2 reseptörlerine bağlanarak sinyal kaskadlarını tetikler (34). VEGF, kemotaktik bir ajan olmakla birlikte endotele lökosit adezyonunu arttıran, enflamasyonla ilişkilendirilmiş bir proteindir ve hücresele seviyede pek çok yolağın ortak noktasını oluşturur; bu nedenle DMÖ tedavisinde

önemli bir hedefi teşkil eder (51). VEGF'nin maküler ödeme yol açtığı biyokimyasal mekanizmalar arasında: hücreler arası sıkı bağlantı proteinleri okludin ve ZO-1'in fosforilasyonu ve nitrik oksit aracılığı ile damar geçirgenliğinde artış sayılabilir (35).

Tümör nekroz faktör- α , hepatosit büyüme faktörü, interlökin-6, transforme edici büyüme faktörü β vasküler permabilitiyi arttırarak DMÖ patogenezinde yer alan diğer faktörlerdir (36).

2.3.1.3 Vitreoretinal Yüzey Değişikleri

Vitreoretinal yüzeydeki traksiyon maküladaki hidrostatik basıncı azaltır, buna bağlı olarak vasküler ve doku kompartmanları arasındaki hidrostatik basınç gradiyenti artar. Böylece damarlardan makülaya sıvı akışı artar.

Makula üzerindeki çekintiye, progresif fibrovasküler vitreoretinal proliferasyon (PVR) da sebep olabilir. Özellikle optik diskte ya da vasküler arklarda gelişen preretinal fibrotik membranlar, oluşturdukları tangensiyal güçlerle maküla ödemi arttırabilirler. Diyabette HbA1C seviyeleriyle orantılı olarak ILM'da kalınlaşma olur. ILM de gelişen kalınlaşma maküler çekilmeyi arttırır ve makülanın oksijenasyonu azalır (36).

2.3.2. Diyabetik Makula Ödeminde Tanı Yöntemleri

DMÖ'de erken tanı, retinopati progresyonun ve retinopatiye bağlı görme kaybını azaltmakta oldukça önemlidir. Tanı ve takip amacı ile kullanılan yöntemler sıralanacaktır.

2.3.2.1 Oftalmoskopi

İlk aşamada yapılacak yöntem iyi bir fundus muayenesidir. Direkt ve indirekt oftalmoskopi şeklinde olabilir. Direkt oftalmoskopi yüksek büyütme görüntü sağlamasına rağmen stereoskopik görüntü elde edilemediğinden en ideal yöntem biyomikroskopik indirekt oftalmoskopidir. Bu muayenede retina kalınlaşması saptanabilir, sert eksudaların takibi gözlenebilir.

2.3.2.2 Fundus Floresein Anjiyografi

DMÖ'nün tanısında, yaygınlığını, sızıntının kaynağını, maküla iskemisini, retinal kapiller non-perfüzyon alanlarını göstermesi, tedavi planlamasında ve takinde en çok kullanılan tanı yöntemidir. Normal retinal damarlar floresein moleküllerinin ekstravasküler alana geçişine izin vermezken, kan-retina bariyerinin bozulduğu, anormal vasküler permeabilite olduğunu alanlarda floresein kaçaklarını gösterir. FFA'da sızıntı olmasına rağmen, resorpsiyon kapasitesine bağlı olarak, her zaman retinal kalınlaşma gözlemlenmeyebilir. Yani FFA, tek başına DMÖ'yü değerlendirmek için uygun değildir; OCT ile kombine edilmelidir. FFA tedavi planlaması içinde yardımcı olup geç fazlarda çekilen görüntülerle retina kalınlığı ile kaçakların seviyesi ve lokalizasyonunu tahmin etmede faydalıdır (37).

2.3.2.3 Optik Koherans Tomografi

Optik koherens tomografi (OKT), biyolojik dokularda yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntüleme sağlayan görüntüleme yöntemidir. OKT cihazıyla retina ve ön segmentin gerçek zamanlı, non-kontakt kesit görüntülerinin elde edilmesinden dolayı, bu teknoloji oftalmolojide etkin olarak kullanılmaktadır. Ayrıca OKT görüntülemesi ile retinanın morfometrik veya kantitatif ölçümleri elde edildiğinden, hastalıkların tanı ve takibinde önemli bir tanı yöntemidir.

OKT kızıl ötesine yakın 840 nm'lik bir diod lazer ışığı yardımı ile dokuların optik geri yansıtma özelliklerini kullanarak retina iç yapısı hakkında yüksek çözünürlüklü ve derinlemesine bilgi sağlar. Retinanın iki boyutlu görüntülerini oluşturarak 5µm'lük yüksek çözünürlüklü çapraz kesitlerini alır ve kalınlık ölçümleri ile niceliksel olarak değerlendirme yapar. Görüntülemenin fiziksel temeli, dokuların mikro yapılarının optik yansıma farklarına dayanmaktadır. Çalışma prensibi B mod ultrasonografiye benzer USG den farkı ise ses yerine diod lazer ışığı kullanılmasıdır ve nonkontakt olmasıdır. Akustik dalgalar yerine ışık kullanılır ve akustik refle değil optik reflektivite ölçülür (38).

OKT maküla ödemi, maküla deliği, epiretinal membran, yaşa bağlı maküla dejeneransı, optik sinir başı druzeni, optik disk piti gibi patolojilerin yanısıra retina sinir lifi tabakası kalınlığının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. DMÖ'deki OKT bulguları preretinal (vitreomaküler traksiyonlar ve epiretinal membranlar), intraretinal (kistoid maküla ödemi, kistoid dejenerasyon, sert eksudalar, DRIL-disorganization of the retinal inner layer) ve subretinal (seröz maküla dekolmanı, subretinal fibrozis ve

sert eksudalar) olarak 3 ayrı bölümde incelenebilir. OKT, diyabetik makülopatinin tanımlanması, sınıflandırılması ve tedavisinin planlanması ile takibinde çok yararlı yeni bir görüntüleme yöntemidir. OKT ile ölçülen retinal kalınlık, FFA'nın aksine, hastanın vizyonu ile uyumluluk gösterir (39).

2.3.2.4 Fundus Fotoğraflama

Retina kadrantlarının fotoğraflanması, maküla ödeminin progresyonunun ve tedavinin etkinliğinin değerlendirmesinde kullanılır.

2.3.2.5 Retina Kalınlık Analizatörü

Retina yüzeyine oblik bir açıyla lazer sliti göndererek vitreoretinal, korioretinal yüzeyden yansımaları değerlendirerek retina kalınlığını saptar. OKT' den daha hızlıdır ve harekete bağlı daha az artefakt oluşturma avantajı vardır, üç boyutlu görüntü verir. intraretinal patolojileri göstermede yeterli değildir (40).

2.3.3. Diyabetik Makula Ödeminin Sınıflandırılması

DMÖ sınıflandırmasının temel ilkeleri; Diyabetik Retinopatinin Erken Tedavisi Çalışma (The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group-ETDRS) Grubunun, Ulusal Göz Enstitüsü tarafından desteklenen çalışmaları ile belirlenmiştir. Klinik olarak DMÖ; fokal, diffüz, iskemik ve mikst DMÖ olmak üzere dört formda gözlenebilir. Literatürlerde ayrıca fokal-diffüz-iskemik ödemin yanında, kistoid makula ödemi, traksiyonel ödem, foveal seröz dekolman gibi farklı isimlendirmelerde mevcuttur (41).

2.3.3.1 Fokal Diyabetik Makula Ödemi

Makula merkez olmak üzere bir disk çapı (1500 mikron) uzaklıktaki bir alanda yer alan herhangi bir retina kalınlaşması veya sert eksüdanın varlığı fokal diyabetik makula ödemi olarak tanımlanır. Mikroanevrizmalar, dilate retinal kapillerler ve nadiren intraretinal mikrovasküler anomalilerden kaynaklanan sızıntılar makula bölgesinde ödemin oluşmasına yol açar. Bu durum iç kan retina bariyeri hasarının göstergesidir. Zaman içerisinde sıvı komponentlerin rezorbe olması ve serum içindeki lipid ve lipoprotein türevlerinin iç ve dış pleksiform tabakada çökmesi sert

eksudaların oluşmasına yol açar. Sert eksudasyonlar bazen ödem alanının çevresinde halka şeklinde yerleşim gösterirler. Bu durum sirsine retinopati olarak adlandırılır (1).

Klinik uygulamada fokal DMÖ'nün ağırlık derecesini belirlemek ve tedavi şemasını daha standart yapabilmek için ETDRS klinik olarak anlamlı makula ödemi (KAMÖ) ve klinik olarak anlamsız makula ödemi terimlerini tanımlamıştır. KAMÖ görme kaybı tehdidi ve tedavi gereksinimi taşıyan makula ödemidir. Buna göre fokal DMÖ'nün KAMÖ olarak kabul edilebilmesi için; makula merkezinde ya da merkezin 500 µ çevresinde retina kalınlaşması; ve/veya komşu retinada kalınlaşma eşliğinde santral 500 µ alanda eksüda varlığı; ve/veya santral bir disk çap alanın bir parçası olacak şekilde bir disk çapında retina kalınlaşması gereklidir (42).

2.3.3.2 Diffüz Diyabetik Makula Ödemi

İç kan retina bariyerinin yaygın bir şekilde hasarlanması sonucu, fovea merkezini içine alan, iki veya daha fazla disk çapı büyüklükteki retina kalınlaşmaları diffüz DMÖ olarak değerlendirilir. Sadece mikroanevrizmalardan değil yaygın dilate kapillerlerden diffüz sızıntı sonucu gelişir. FFA'da retinal damarların genişliğinin arttığı ve genişlemiş kapiller lümen gösterilebilir. Histolojik çalışmalarda kapiller yatağın bir kısmındaki oklüzyon varlığı ve damar duvarının asellüler olduğu, bir kısmında da dilatasyon ve damar duvarının hücresel eleman yönünden fazla olduğu saptanmıştır. Oklude olan kapillerin kompanzasyonu için diğer kapillerde dilatasyon olmakta ve diffüz ödem ortaya çıkmaktadır. Diffüz DMÖ bilateral ve simetrik olmaya eğilim gösterir, sert eksuda birikintileri nadiren oluşur. Bu durum diffüz ödemde kapiller endotelden su gibi küçük moleküllerin retinaya sızmalarına karşın lipoprotein gibi büyük molekül ağırlıklı maddelerin geçmediği ya da RPE'nin difüzyon ve transport fonksiyonunun fokal ödeme göre daha az etkilenmesiyle açıklanabilir. FFA'da erken dönemde belirgin kapiller ağ görüntüsünü takiben geç dönemde artan hiperfloresans izlenir. Kistoid boşluklar gelişmişse FFA'da çiçek paterni izlenir (43).

2.3.3.3 İskemik Diyabetik Makula Ödemi

Diyabetik makülopati formları içinde diyabetik iskemik makülopati en az görüleni ve en şiddetli formudur. Diyabetik iskemik makülopatide; makula kapillerlerindeki tıkanma sonucu foveal avasküler zonda genişlemeye bağlı, foveanın perfüzyonu bozulur ve makülopati meydana gelir. Bu tıkanık alanları tipik

olarak hemorajiler, dilate kapiller segmentler, mikroanevrizmalar ile çevrelenmiştir. Mikroanevrizma ve dilate kapiller segmentlerden sızıntılar makula ödeminin oluşmasına yol açar (İskemik diyabetik makula ödemi). Bu nedenle iskemik makula ödeminin ayırıcı tanısı FFA ile yapılır ve altın standart testtir. FFA' da en karakteristik bulgu foveal avasküler zonda düzensizlik ve genişleme ile maküler kapillerler arasında genişlemiş, uniform olmayan alanların olmasıdır. Geç fazlarda, hipoflöresan alanların etrafında, sızıntıya bağlı göreceli hiperflöresans görülebilir. Belirgin retinopati ve/veya makulopati görünümü olmayan gözde açıklanamayan görme kaybı iskemik makulopatiye bağlı olabilir (44).

2.3.3.4 Mikst Tip Diyabetik Makula Ödemi

Mikst tip makula ödemi; hem fokal hem de diffüz ödem özelliklerinin bir arada diyabetik makula ödemli bir gözde birlikte görülmesi durumudur.

2.3.4 Diyabetik Makula Ödemi Tedavisi

2.3.4.1 Sistemik Faktörlerin Kontrolü

Metabolik durumun sıkı kontrolü, diyabetin organ hasarı ve mikrovasküler komplikasyonlarının önlenmesinde gereklidir. Glisemik kontrolün en önemli göstergelerinden birisi HbA1C'dir. Önerilen hedef HbA1c değeri %7'nin altıdır. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group (UKPDS) çalışmasında tip 2 diyabette, sıkı glisemik kontrolünün, yeni tanı almış 5102 hastada, retinopati olasılığını belirgin şekilde azalttığını göstermiştir. UKPDS'de her %1'lik HbA1c düşüşü ile mikrovasküler komplikasyonların %35 oranında azaldığı ortaya konulmuştur (45).

Yüksek diastolik kan basıncı ile DR progresyonunda ve DMÖ insidansında artış saptandığı bildirilmiştir. Önerilen hedef kan basıncı değeri 130/85 mm Hg'nin altıdır. WESDR çalışması, tip 1 diyabet olgularında kan basıncı kontrolünün 14 yıllık DR insidans azalmasına önemli katkı sağladığı göstermiştir. Aynı çalışmada diastolik kan basıncında her 10 mm Hg'lık artışın 4 yıllık DMÖ gelişimini tip 1 diyabetlerde %330, tip 2 diyabetlerde %210 oranında arttırdığı tespit edilmiştir (3).

Hiperlipidemi, DR'li hastalarda retinal sert eksüdalar oluşumu ile ilişkilendirilmiş, DMÖ riskinin yükseldiği gösterilmiştir. Simvastatin, Clofibrate ve Fenofibrate'in farmakolojik tedaviler yoluyla serum lipid düzeyinin kontrolü, makuler ödemin ilerlemesini geciktirir ve sert eksüda oluşumunun azalmasında yararlı etkileri çeşitli çalışmalarda belirlenmiştir (46).

Bir dizi araştırma, aynı zamanda, mikroalbüminüri veya proteinüri ile tanı almış diyabetik nefropati prevalansı ile DMÖ insidansı ve progresyonu arasındaki ilişkiyi tanımlamıştır (1).

2.3.4.2 Lazer Fotokoagülasyon Tedavisi

Fokal ve/veya grid makuler lazer fotokoagülasyon, DMÖ için uzun süre standart tedavi yöntemi olarak kabul edilmiştir. Lazer tedavisi makuladaki ödemi azaltmayı ve sert eksüdaların rezorbsiyonunu hızlandırmayı amaçlar. Kapiller veya anevrizmatik sızıntıya bağlı makuler ödem meydana gelmektedir. Anevrizmaya bağlı kaçaklar fokal lazer ile tedavi edilirken, kapiller sistemden kaynaklanan DMÖ grid lazer ile tedavi edilmektedir (4). Etki mekanizmasının tam olarak bilinmemekle birlikte lazer fotokoagülasyon ile sağlanan hücre ölümü ve gliosis ile RPE hiperplazisini içeren skar dokusundan oksijenin retina iç tabakalarına rahat ulaşması retinal hipoksiyi engelleyerek etki ettiği düşünülmektedir. RPE hasarının cevabı; hasar sonucu RPE hücresi ve endotel hücresi proliferasyonu oluşur ve bunun sonucunda kan retina bariyerinin kısmen tamirine yardımcı olur. RPE'den antianjiyogenik faktörlerin salınımını, inflamatuvar medyatörlerin downregülasyonunu sağlayarak arterioller daralmayı indükler. Başka bir teoriye göre lazer retinal kapiller alanı azaltmakta ve böylece kaçak miktarını azaltmaktadır (47).

2.3.4.2.1 Fokal Lazer Fotokoagülasyon

Tedavide makula merkezinden 500-3000µm alan içinde sızıntı yapan ve retinal kalınlaşmaya neden olan mikroanevrizmalar ve retinal kalınlık alanlarına spot büyüklüğü 50-100 µm çapında 0,1 saniye süre ile retinada orta derecede beyazlaşma olacak şekilde lazer uygulanır. Ancak, makula bölgesinde yapılan lazerler zamanla genişleyip parasantral skotom, görme alanında eşik değerde yükselme, makular skar, subretinal fibrozis ve sonuçta koroidal neovaskularizasyon gelişebilmektedir. İşlem genelde tek oturumda tamamlanırken, tedavinin etkisi en erken 6 hafta, en geç 6 ay içinde ortaya çıkar (48).

DMÖ tedavisinde ilk randomize ve çok merkezli çalışma olan ETDRS'de hafif-orta şiddetli NPDR veya erken PDR'si olan görme keskinliği 20/200 altında olan hastaları aldığı çalışmada; uygulanan fokal lazer tedavisinin orta dereceli görme kaybı oranını 3 yılda tedavisiz gruba göre %50 oranında azalttığı saptanmıştır. Hastalar başlangıç görme keskinliklerine göre gruplandırıldığında başlangıç görme keskinliği düşükse görme kaybındaki azalmanın daha bariz olduğu bulunmuştur (42).

2.3.4.2.2 Grid Lazer Fotokoagülasyon

Difüz makula ödeminde uygulanan grid lazer fotokoagülasyon; makula merkezinden 500-3000µm uzakta foveal avasküler zon kenarından 50µm ile başlayıp perifere doğru 200µm'a kadar artacak şekilde spot büyüklüğü ve 0.1 sn süre ile orta derecede beyazlaşma olacak şekilde birer spot ara ile dairesel, ızgara tarzında uygulanmaktadır. Birlikte fokal sızıntılara da fotokoagülasyon uygulanırsa modifiye grid tedavi olarak adlandırılır. Tedavi etkinliği en erken 3 ay sonra değerlendirilmelidir. Diffüz DMÖ'de anatomik ve fonksiyonel başarı düşüktür; tekrarlayan tedaviler sonrasında bile diffüz ödem refrakter olabilmektedir (49).

Diyabetik Retinopati Klinik Araştırma Ağı'nın (DRCR.net) önerdiği modifiye ETDRS protokolünde yeşil-sarı arası dalga boylarındaki lazerin yine 50 µ spot büyüklüğü ile mikroanevrizmaları soldurmaya çalışmadan, yalnız altındaki retina pigment epitelinde hafif solukluk sağlayacak şekilde uygulanması önerilmektedir. Bu protokolle lazer uygulanan santral makula kalınlığı (SMK) 250 µ üzerinde olan 122 olgunun takiplerinde 16. haftada %47'sinde SMK'da %10'dan fazla azalma saptanmıştır. Olguların %48'inde SMK 250 µ üzerinde kalmış, ancak 32. hafta sonunda bunların da %42'sinde ek tedavi yapmadan SMK'da %10'dan fazla azalma sağlanmıştır (50).

RPE ve fotoreseptörlerde kalıcı hasar, koroid neovaskülarizasyonu, skar genişlemesi, fokal lokalize skotom, renk görmede bozukluk ve RPE fibröz metaplazisi komplikasyonlarıdır.

2.3.4.2.3 Eşikaltı Micropulse Lazer

Oldukça düşük enerji uygulayarak, atımlar arasındaki zaman aralığı ile dokunun soğumasını sağlayarak termal yanıklar oluşturmeyen lazer yöntemidir. 810

nm ve 577 nm lazerlerle uygulanabilir. Makulaya lazer uygulamadan önce tercihen nazal retinaya bir atış (%5 duty cycle, 600mW, 100 µ spot çapı, 200 ms) yapılır. Hafif soluk bir yanık görülene kadar 1000mW'a kadar güç artırılabilir. Sonra güç yarıya düşürülerek lazer spotları arasında boşluk bırakmaksızın işlem yapılır. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte RPE'yi hedef alarak sitokin seviyelerindeki değişikliği indüklediği ileri sürülmektedir (48).

2.3.4.3 İntravitreal Enjeksiyon Tedavileri

2.3.4.3.1 İntravitreal Kortikosteroidler

DMÖ'de kronik hiperglisemi zemininde protein kinaz C aktivasyonu, aldoz redüktaz yolağı ile poliyol birikimi, ileri glikasyon son ürünleri birikimi, serbest radikallerin aşırı üretimini de içeren bir dizi biyokimyasal değişiklik görülmektedir. Bu yollar proinflatuar sitokinler (VEGF, TNF, protein kinaz C, IL-1, IL-6), kemokin ve diğer inflamatuvar mediatörlerin salınmasına, lökostat ve damar geçirgenliğinin artmasına yol açar (51).

DR patogenezinde inflamasyonun rolü ile ilgili çalışmalar halen devam etmektedir. Farklı inflamatuvar mediatörlerin inhibisyonunun retinal kapiller ağdaki dejenerasyonu sınırladığı görülmüştür. Kortikosteroidler fosfolipaz A2 enzimini inhibe eder. Araşidonik asitlerden prostaglandin, prostaglandin endoperoksitleri, lökotrien ve tromboksan A gibi inflamasyonun güçlü mediatörlerinin üretilmesi engellenir. Lokal olarak vazokonstriktif özellikleri ile intraselüler ve ekstraselüler ödemin gerilemesini, makrofaj aktivitesinin baskılanması ve lenfokin üretiminin azalmasını sağlarlar (52).

Intravitreal uygulamada triamsinolone asetonid, flusinolone asetat ve deksametazon implantı olmak üzere üç farklı sentetik kortikosteroid preparatı bulunmaktadır.

DRCR.net'in Protocol B çalışması, DMÖ'de triamsinolone asetonidin rolünün belirlenmesinde önemli bir çalışmadır. Bu çalışmada 1mg ve 4mg triamsinolone etkinliği ve güvenliği fokal ve grid lazer fotokoagülasyon ile karşılaştırılmıştır. 693 hastanın 840 gözü çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara 4 ay aralıklarla tedavi uygulanmış, dördüncü ayda 4mg triamsinolone grubunda EDGK daha iyi bulunurken, birinci yılın sonunda gruplar arasında EDGK açısından anlamlı fark

izlenmemiştir. Onaltıncı ay ve ikinci yılda EDGK'nın lazer grubunda triamsinolone gruplarına göre anlamlı olarak daha iyi olduğu izlenmiştir. Fakik hastaların triamsinolone gruplarında %23'üne ve lazer grubunda %13'üne katarakt ameliyatı uygulanmıştır. Ayrıca glokom oranları da triamsinolone uygulanan gruplarda daha yüksek saptanmıştır (53). Başka bir çalışmada lazer tedavisine rağmen görme azalması tespit edilen ve OKT'de SMK 300µ üzerinde olan DMÖ'li hastalara 4mg intravitreal triamsinolone asetonid uygulamışlar, hastaların 1, 3 ve 6 ay kontrollerinde sırasıyla SMK'nın %55, %57 ve %38 oranında azaldığını gözlenmiştir (54).

Fluosinolon asetonid (Iluvien, Almera Sciences, GA, USA) implantı yavaş salınımlıdır ve etkinliği 36 aya kadar sürmektedir. 2005 yılında FDA tarafından kronik non-enfeksiyöz üveitler için onaylanmış ilk uzun salınımlı intravitreal kortikosteroid implanttır. Iluvien'in 0,19 mg dozu, daha önce kortikosteroidler ile tedavi edilmiş ve göz içi basıncı anlamlı artış saptanmamış DMÖ hastaları için 2014 yılında FDA onayı almıştır. FAME Çalışma Grubu, fluosinolon asetonidin 0,2 µg/gün ve 0,5 µg/gün salınım yapan iki implantı ile sham implantı karşılaştırılmıştır. EDGK'de 15 harf ve üzeri kazanım ikinci yılda düşük doz grubunda %27,8 hastada, yüksek doz grubunda %28,6 ve sham grubunda %16,2 hastada saptanmıştır. EDGK'ye bakıldığında 24 ve 36 aylık takipte fluosinolon asetonid gruplarında sham grubuna göre anlamlı oranda daha fazla artış görülmüştür (55).

Deksametazon triamsinolone asetonidten 5 kat daha potent etki gösteren ve retinal toksisitesi daha düşük olan bir ajandır. Deksametazon intravitreal implant (DEX implant 0,7 mg; Ozurdex, Allergan, Irvine, CA, USA) DMÖ, retina ven tıkanıklığı ve non-infeksiyöz üveitler de kullanılmak üzere FDA tarafından onaylanmıştır. Etkin maddenin implanttan salınımı bifaziktir ve 6. haftaya kadar yüksek dozlarda, daha sonra 6. aya kadar daha düşük dozlarda devam etmektedir. Göz içerisinde CO₂ ve suya metabolize olmaktadır (56). DMÖ'de Ozurdex etkinliğini gösteren en önemli çalışma randomize, çok merkezli, çift kör MEAD faz 3 çalışmalarıdır. Çalışmaya 1048 göz dahil edilmiş ve 0,7 mg ve 0,35 mg dozlardaki dexametazon implant ile sham enjeksiyon grupları karşılaştırılmıştır. Hastalar en az 6 aralıklarla tedavi görmüşlerdir. 3. yıl sonunda görme keskinliğinde 15 harf ve üzerinde kazanç izlenen hasta oranının ve santral makula kalınlığındaki azalmanın tedavi gruplarında anlamlı olarak yüksek olduğunu tespit etmiştir (EİDGK; 0,7 mg dexametazon grubu %22,2, 0,35 mg dexametazon grubu %18,4, sham grubu %12).

Dexametazon uygulanan gruptaki hastaların yaklaşık üçte birinde göz içi basıncında tedavi gerektirecek yükselme saptanmış ve bu hastalardan ikisine glokom cerrahisi uygulanmıştır. Katarakt cerrahisi uygulanan hasta oranı %59,2 saptanmıştır (57). BEVORDEX çalışmasında intravitreal bevacizumab ile intravitreal deksametazonun etkinliğinin kıyaslanmış ve 12 ayda benzer görme keskinliği değişikliği sağladığı sonucuna varılmıştır; ancak deksametazon grubunda santral makula kalınlığının bevacizumab grubuna göre daha çok azaldığı ve bir yılda ortalama daha az sayıda enjeksiyon gerektiği (bevacizumab grubunda: 8,6, deksametazon grubunda: 2,7) saptanmıştır (58).

2.3.4.3.2 İntravitreal Anti-VEGF Ajanlar

VEGF embriyolojik vaskülogenezi ve patolojik anjiogenezisi düzenleyen bir büyüme faktörüdür. Başlıca RPE hücresi ve müller hücresi olmak üzere, endotel hücreleri, perisitler, glial hücreler ve ganglion hücrelerinden salgılanır. VEGF ailesi, VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E ve plasental büyüme faktöründen oluşmaktadır. Oküler anjiogenez ve vasküler permeabilitede en kritik öneme sahip olan VEGF-A'dır. VEGF-A'nın 9 izoformu olup, VEGF-A165'in oküler anjiogenez ve vasküler permeabilitede daha kritik etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. VEGF, endotel hücrelerinde selektif olan VEGFR-1, VEGFR-2 olmak üzere iki adet tirozin kinaz reseptörü üzerinden göstermektedir. VEGFR-2'nin mitojenik, vasküler permeabilite ve anjiogenezis etkisini gösterdiği ana VEGFR reseptörü olduğuna inanılmaktadır (26).

VEGF-A'nın, birçok homeostatik yolda etkisi olup, nöronların büyümesinde, migrasyonunda ve sağkalımında, endotel hücrelerin migrasyonunda, diferensiyasyonunda ve sağkalımında, astrogliaların çoğalmasında, sinaptik fonksiyon ve vaskülogenezde görevlidir. VEGF'in DR ve DMÖ gelişiminde önemli rol oynadığı, vasküler geçirgenliği arttırdığı gibi endotel hücreleri üzerine mitojenik etkisi nedeniyle yeni damar oluşumlarını da tetikleyebildiği bilinmektedir. VEGF düzeyinin, diyabetik hastaların aköz ve vitreus örneklerinde kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. PDR şiddeti ile orantılı olarak VEGF düzeyinin arttığı ve anti-VEGF tedavi sonrası belirgin ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Deneysel modellerde VEGF inhibisyonu ile iris ve retina neovaskülarizasyonlarında gerileme olduğu görülmüştür (59). Retinal vasküler hastalıkların patogenezinde VEGF'in önemi anlaşıldıktan sonra intravitreal anti-VEGF ajanlar ile tedaviler öne çıkmıştır. DMÖ

tedavisinde daha iyi görsel ve anatomik sonuçlar sağladıkları ve diğer tedavilere göre daha güvenli oldukları için anti-VEGF ajanlar olan aflibersept, bevacizumab ve ranibizumab yaygın olarak kullanılmaktadır. Herhangi bir oküler endikasyon için FDA tarafından onaylanmamış olan bevacizumab, kanser tedavisinde kullanılan sistemik dozun yaklaşık 1/500'ünü içeren paketlenmiş dozlarda DMÖ'nün endikasyon dışı tedavisinde kullanılırken, aflibersept ve ranibizumab FDA tarafından onaylanmıştır.

Bevacizumab (Avastin; Genentech, South San Francisco, California, US), VEGF'in tüm izoformlarına karşı etkili insan monoklonal antikordur. Metastatik kolorektal kanserlerin sistemik tedavisi için FDA onayı almış olan ilaç faz 3 çalışmaması olmamasına rağmen tüm dünyada "off label" olarak kullanılmaktadır. Genel olarak kullanılan dozu 1,25 mg'dır (60).

Literatürde DMÖ'de bevacizumab kullanımı ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır. DRRCR.net grubunun yürüttüğü 121 olguluk bir faz 2 çalışmada 1,25 veya 2,5 mg intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun yapılmıştır. Hastalara tek doz, iki doz veya üç doz intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulanmış, 1,25 mg ve 2,5 mg bevacizumab dozları arasında ve tedavinin lazerle kombinasyonunda kısa dönemde farklılık bulunmamış ve 6 haftanın optimum enjeksiyon aralığı olarak uzun olduğu bildirilmiştir. 12. haftada ise her iki bevacizumab dozu uygulanan olgularda lazer fotokoagülasyon grubuna göre 1 sıra daha fazla artış sağlanmıştır (61). Arevalo ve ark., diffüz DMÖ olan 101 göze ardışık 1,25 mg ya da 2,5 mg intravitreal bevacizumab tedavisi uygulamışlardır. Takip süresi sonunda 1,25 mg ve 2,5 mg'lık dozlar arasında anatomik ve fonksiyonel olarak tedavi yanıtında farklılık tespit etmemişlerdir (62). Sivaprasad ve ark., 42 göze 1,25 mg intravitreal bevacizumab, 38 göze maküler fokal/grid lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulamışlardır (63). Ardışık 3 enjeksiyon sonrası kontrollerde gerektiğinde enjeksiyon uygulanmıştır. Lazer fotokoagülasyon grubundaki hastalar 4 ay aralıklarla takip edilmiş gerek görüldüğünde ek lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulanmıştır. 2 yıllık sonuçlarda bevacizumab grubunda 8,6 harf kazanımı olurken, lazer fotokoagülasyon grubunda 0,5 harf kaybı meydana gelmiştir. Bevacizumab grubundaki gözlerin %32'sinde, lazer fotokoagülasyon grubunda ise gözlerin %4'ünde 15 harf ve üzeri kazanım meydana gelmiştir.

Ranibizumab (Lucentis; Genentech Inc, South San Francisco, CA, US), rekombinant DNA teknolojisiyle *Escherriichia coli* tarafından üretilmekte olup, VEGF-

A'nın bütün izoformları için spesifik bir insan monoklonal antikor fragmanıdır (64). DMÖ tedavisinde FDA onayı alan ilk intravitreal anti-VEGF ajanıdır. 0,3 mg ve 0,5 mg şeklinde intravitreal enjeksiyon olarak kullanılır. FDA tarafından onaylı doz 0,3 mg olsa da Avrupa'da ve ülkemizde 0,5 mg pozoloji ile kullanılmaktadır.

Ranibizumabın DMÖ'de uzun süreli etkinliğinin ve güvenilirliğine dair birçok çalışma mevcuttur. RISE (n=377) ve RIDE (n=388) çalışmaları randomize, çok merkezli, çift kör 36 aylık faz 3 çalışmalarıdır. 24 aylık süreyle ranibizumab 0,3mg, ranibizumab 0,5 mg ve sham enjeksiyonu kontrollü yapılmıştır. Çalışmanın amacı santral tutulumlu DMÖ'sü olan hastalarda ranibizumab enjeksiyonu ile sham enjeksiyonun 24 aylık etkinlik ve güvenliğinin karşılaştırılmasıdır. Çalışmaya EİDGK 20/40-20/320 olan, OCT'de SMK $\geq 275\mu\text{m}$ olan hastalar dahil edilmiştir. Randomizasyon 1:1:1 şeklinde (sham enjeksiyon; ranibizumab 0,3 mg; ranibizumab 0,5 mg) yapılmıştır. 24. Aydan itibaren sham enjeksiyonları 0,5 mg ranibizumab ile devam ettirilmiştir. 36 ay sonunda görme keskinliğinde 15 harf veya daha fazla artış görülmesi RISE grubunda 0,3 mg ranibizumab uygulananlarda en yüksek orana sahipken, RIDE grubunda bu durum 0,5 mg ranibizumab uygulananlar için geçerlidir (65).

RESTORE çalışması randomize, çift-kör, çok merkezli bir faz 3 çalışmasıdır. DMÖ tanısı alan, EİDGK 20/32-20/160 arasında değişen 345 hasta dahil edilmiş; 0,5 mg intravitreal ranibizumab, 0,5 mg intravitreal ranibizumab ve fokal/grid laser fotokoagülasyon veya tek başına fokal/grid laser fotokoagülasyon tedavi gruplarına ayrılmış, 1:1:1 şeklinde randomizasyon yapılmıştır. Çalışmanın 1. yıl sonuçlarında EİDGK artışı sırasıyla 6,1; 5,9 ve 0,8 harf, SMK'da sırasıyla 118,7; 128,3 ve 61,3 μm şeklinde azalma izlenmiştir. Sonuç olarak, ister ranibizumab monoterapisi isterse de lazer ile kombine tedavinin tek başına lazer tedavisine olan üstünlüğü gösterilmiştir (66).

Aflibersept (Eylea 2mg/0.05 ml, Regeneron Pharmaceuticals, New York, USA), VEGFR-1 ve VEGFR-2'nin ekstrasellüler parçası ile insan immünglobülin G1'in Fc parçasının füzyonuyla rekombinant oluşturulmuş bir füzyon proteindir. Tamamı insana ait aminoasit dizilerini içerir ve çözülebilir bir tuzak reseptörü olarak görev yapar. VEGF-A, VEGF-B ve PIGF'yi yüksek afinite ile bağlar (67).

Afliberseptin etkinliğini ve güvenilirliğini fokal/grid lazer fotokoagülasyonla karşılaştıran, çok merkezli, randomize faz 2 klinik çalışması olan 52 haftalık “DA VINCI” (Diabetic Macular Edema and VEGF Trap-Eye: Investigation of Clinical Impact) çalışmasına; 221 göz dahil edilmiştir. Başlıca dahil edilme kriterleri SMK'nın 250 µm üzerinde ve EİDGK'nin ETDRS eşeline göre 24-73 harf arası olması olarak belirlenmiştir. Hastalara her 4 haftada bir uygulanan 0,5 mg aflibersept; her 4 haftada bir uygulanan 2 mg aflibersept; ilk 3 ay ayda bir, daha sonra 8 haftada bir uygulanan 2 mg aflibersept; ilk 3 ay ayda bir, daha sonra ihtiyaç oldukça uygulanan 2 mg aflibersept ve maküler lazer fotokoagülasyon uygulaması olmak üzere beş tedavi seçeneğinden biri uygulanmıştır. Aflibersept enjeksiyonu yapılan hastalarda 52. haftada ortalama harf kazanımı ETDRS eşeline göre tedavi gruplarında sırasıyla 11,0, 13,1, 9,7, 12,0 olurken lazer grubunda ise 1,3 harf kaybı görülmüştür. Aflibersept grubunda ortalama SMK değişimi 52. haftada sırasıyla -165,4 µm, -227,4 µm, -187,8 µm ve -180,3 µm iken, lazer grubunda -58,4 µm olarak izlenmiştir (68).

VIVID ve VISTA çalışmaları afliberseptin lazer fotokoagülasyon ile karşılaştırıldığı faz 3 çalışmalardır. Çalışmada 872 hasta 3 gruba ayrılmış ve 1. gruba 4 haftada bir 2 mg aflibersept, 2. gruba ilk 3 ay ayda bir, daha sonra 8 haftada bir 2 mg aflibersept, 3. gruba maküler lazer fotokoagülasyon uygulanmıştır. VISTA çalışmasında gruplarda sırasıyla 12,5, 10,7 ve 0,2 harf kazanımı olmuştur. VIVID çalışmasında gruplarda sırasıyla 10,5, 10,7 ve 1,2 harf kazanımı olmuştur. Ortalama SMK azalması VISTA çalışmasında gruplar arasında sırasıyla 185,9 µm, 183,1 µm ve 73,3 µm olarak tespit edilmiştir. VIVID'de ise gruplar arasında sırasıyla 195,0 µm, 192,4 µm, 66,2 µm olarak saptanmıştır. Bu çalışmalarda aflibersept EİDGK ve SMK iyileştirmede maküler lazer fotokoagülasyona göre daha üstün bulunmuştur (69).

DRCR-Net tarafından yapılan, aflibersept, bevacizumab ve ranibizumabın DMÖ'de etkinliklerinin kıyaslandığı randomize, çok merkezli Protokol-T çalışmasına; 660 göz dahil edilmiştir. Gruplara intravitreal olarak 1,25 mg bevacizumab, 0,3 mg ranibizumab veya 2 mg aflibersept uygulanmıştır. İntravitreal enjeksiyonlar aylık uygulanmış olup dirençli DMÖ olgularında 6 ay sonrasında fokal/grid lazer tedavisi uygulanmıştır. Birinci yılın sonunda EİDGK artışı sırasıyla ortalama 13,3, 11,2 ve 9,7 harf olarak saptanmıştır. Başlangıç görme keskinliği iyi olanlarda her 3 ajanlarda görme keskinliğinde kazanım açısından anlamlı fark görülmemiştir. Başlangıçta görme keskinliği $\leq 20/50$ veya daha kötü olan hasta grubunda ise aflibersept görmeyi iyileştirmesinde diğer iki ajandan daha etkili bulunmuştur. İkinci yılın

sonuçlarında ise başlangıç EİDGK iyi olanlarda görme kazanımları her 3 ajanda benzer saptanmış olsa da başlangıç EİDGK kötü olanlarda aflibersept görmenin iyileştirilmesinde ranibizumabla benzer ancak bevacizumabdan daha etkili bulunmuştur (70).

Intravitreal enjeksiyon uygulamalarında görülen oküler komplikasyonların birçoğu enjeksiyon prosedürünün kendisi ile alakalıdır ve subkonjunktival hemoraji, retinal yırtıklar, katarakt, endoftalmi ve vitreus hemorajisi gibi komplikasyonlar görülebilmektedir (71). Geçici ve ani GİB artışı intravitreal enjeksiyon sonrası sık görülen bir durumken, medikal veya cerrahi müdahale gerektiren uzamış ve sürekli GİB yüksekliği daha nadir görülür. Bu sürekli basınç artışının nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Tekrarlayan enjeksiyonlara bağlı trabeküler ağ hasarı, biyolojik ajanın kendi potansiyel toksik ve inflamatuvar etkisi, enjeksiyon ve paketleme tekniğine bağlı kontamine protein agregatlarının trabeküler ağda mekanik blokaja bağlı olabileceği düşünülmektedir (72). Anti-VEGF enjeksiyonu sonrası azalan VEGF seviyesi karşılanmamış konnektif doku büyüme faktörlerinde görece bir artışa ve bunun sonucu olarak anjiogenezden fibrozise doğru bir değişime ve traksiyonlara neden olmaktadır (73).

Diyabetik hastalarda teorik olarak VEGF blokajının sistemik yan etkileri; hipertansiyon, proteinüri ve bozulmuş yara iyileşmesini içermektedir. Sistemik VEGF inhibisyonu arterioller duvarlarından azalmış nitrik oksit salınımı ile beraberdir. Bunun sonucunda fonksiyonel arterioller ve kapillerler sayıca azalarak hipertansiyona neden olmaktadır. Bazı klinik araştırmalarda anti-VEGF ajanlara bağlı serebro-vasküler olay, miyokard enfarktüsü ve transient iskemik atakları içeren tromboembolik olaylar rapor edilmiştir. Bu artışa neden olan olası mekanizmalar nitrik oksit ve prostosiklin seviyelerinde azalma, vasküler düz kas hücre proliferasyonunda artış, hematokrit ve kan viskozitesindeki eritropoetin aracılı artış olarak gösterilmektedir (74).

2.3.4.4 Cerrahi Tedavi

DMÖ'ün patogenezinde vitreoretinal ara yüzeydeki traksiyonel güçler önemli rol oynamaktadır. Persistan makula ödemi tedavisinde pars plana vitrektomi (PPV) ile vitreomaküler yüzeydeki traksiyonel güçlerin serbestleştirilmesi, makula ödemi rezolüsyonu ve görme derecesini kazanımla ilişkili olabilmektedir. Vitrektominin perifoveal retina mikrosirkülasyonunu düzelttiği de ileri sürülmektedir. Vitrektominin

diğer bir iyileştirici özelliği ise arka hyaloidin dekole edilmesi ve soyulmasıdır. Arka hyaloid tanjansiyel traksiyon güçleri oluşturabilir ve bu güçler cerrahi ile serbestleşebilmektedir. DMÖ'de PPV esnasında arka hyaloid soyulmasının yanısıra İLM soyulmasının da DMÖ'yü iyileştirdiği bildirilmiştir. İLM soyulmasının avantajı, traksiyon güçlerinin serbestleşmesi ve fibröz astrosit reprojiferasyonunun inhibisyonudur (75).

3.GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma öncesi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 05.02.2019 tarihli ve 03 sayılı karar ile onay alınmıştır. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Aralık 2014- Aralık 2017 tarihleri arasında, DMÖ tanısı almış daha önce tedavi almamış intravitreal ranibizumab (0,5 mg), aflibersept (2 mg) veya deksametazon implantı (0,7 mg) tedavilerinden biri uygulanmış yaşları 38 ile 79 arası değişen, 72 (%50,7) erkek ve 70 (%49,3) kadın olmak üzere toplamda 142 hastanın 219 gözü retrospektif olarak incelenmiştir. Ranibizumab grubunda 64 hastanın 100 gözü, aflibersept grubunda 58 hastanın 86 gözü, dexametazon grubunda 20 hastanın 33 gözü çalışmaya dahil edilmiştir. Kliniğimizde 12 ay süreyle takip edilmiş hastalar çalışmaya alınmıştır. Makula ödeme neden olabilecek patolojiler olan üveit, yaşa bağlı makula dejenerasyonu, retinal ven tıkanıklığı izlenen, son 6 ay içerisinde katarakt cerrahisi veya vitreoretinal cerrahi geçirmiş olan, son 3 ay içerisinde fokal veya grid lazer, son 1 ay içerisinde Nd:YAG lazer kapsülotomi uygulanmış olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, diğer göz hastalıkları, göz cerrahileri, diyabetin tipi-süresi, diyabetik tedavisi, ek hastalık varlığı (hipertansiyon ve koroner arter hastalığı), HbA1c değeri ile ilgili bilgiler hasta dosyalarından ve hastane bilgi sistemi üzerinden elde edilmiştir.

Hasta dosyaları taranarak Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), otorefraktometre (TONOREF 2, Nidek, Gamagori, Aichi, Japonya) ile göz içi basıncı (GİB) değeri, biyomikroskop ile ön segment muayene bulguları, OKT (OKT, Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Almanya) ile belirlenmiş SMK değerleri, DMÖ lateralitesi, fundus fotoğrafları ve FFA bulguları, lazer fotokoagülasyon tedavi bilgileri kaydedilmiştir.Snellen eşeli ile değerlendirilmiş EİDGK istatistik değerlendirmeler için logMAR birimine çevrilmiştir. ETDRS kriterlerine göre DRP şiddeti hafif şiddetli NPDR, orta-ağır şiddetli NPDR ve PDR olarak sınıflandırılmıştır. Enjeksiyon tedavisi öncesinde ödem tipi OKT bulgularına göre: fokal, kistoid ve diffüz makula kalınlaşması gruplarına ayrılmıştır. Tedavi başlangıcında seröz makula dekolmanının ve epiretinal membranın DMÖ'ye eşlik

edip etmediği değerlendirilmiştir. İzlem süresince yapılan vizit ve enjeksiyon sayıları kaydedilmiştir.

Ranibizumab ve aflibersept grubundaki tüm gözlere birer ay arayla 3 ardışık doz, dexametazon grubuna en az 1 enjeksiyonu yapılmış, tedavi sonrasındaki kontrollerinde SMK'sı 250 µm üzerinde olan gözlere tekrar enjeksiyon uygulanmıştır. Hastaların GİB, EİDGK ve SMK değerleri enjeksiyon öncesi, enjeksiyondan sonra 3. ay, 6.ay, 9.ay ve 12.ay için kaydedilmiştir. Protokol T alışması kılavuz alınarak EİDGK 20/50 ve altında olanlar ve 20/50'nin üstünde olmak üzere iki alt grup analizi yapılmıştır (70). Oküler yan etkileri değerlendirmek amacıyla, takip boyunca katarakt gelişen bireyler, katarakt ekstraksiyonu uygulananlar ve başlangıçta psödofak olanlar ile; topikal antiglokomatöz ilaç kullanımı veya glokom cerrahisini gerektirecek GİB artışı izlenen ve izlenmeyenlerin oranları tedavi grupları içerisinde değerlendirilmiştir.

İstatistiksel analizde SPSS 11.0 (IBM SPSS Statistics 11.0) programı kullanılmıştır. Çalışmada verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirov ile değerlendirilmiştir ve normal dağılıma uyan veriler independent samples test ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uymayan verilerde non-parametrik test kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya 142 hastanın 219 gözü dahil edilmiştir. Bilateral hastalık 77 hastada mevcuttur. Çalışmaya katılan 142 hastanın (70 kadın, 72 erkek) yaş ortalaması 60,9 olarak saptanmıştır. Grupların yaş ve cinsiyet verileri tablo 1'de paylaşılmış olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 1. Demografik bulgular

	Ranibizumab	Aflibersept	Deksametazon	p değeri
Ortalama Yaş	60,4	61,2	61,7	0,789
Cinsiyet				0,441
Kadın	35 (%54,7)	25 (%43,1)	10 (%50)	
Erkek	29 (%45,3)	33 (%56,9)	10 (%50)	
Toplam	64	58	20	

Diyabet süreleri açısından gruplar karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Hastane bilgi sisteminde HbA1c değerleri mevcut olan 87 hastada ortalama değer 8,73 olarak saptanmıştır. Gruplar arasında HbA1c değerleri karşılaştırıldığında üç grup arasında anlamlı fark görülmüştür. Grupların hastalık süreleri ve HbA1c değerleri Tablo 2' de verilmiştir.

Tablo 2. Hastalık sürelerinin ve HbA1c değerlerinin dağılımı

	Ranibizumab	Aflibersept	Deksametazon	p değeri
Diyabet süresi	14,19	14,78	14,84	0,936
HbA1c	8,63	8,83	9,02	0,821

Sistemik hastalık verileri 142 hastanın 131'nin hastane bilgi sisteminden elde edilmiştir (%92,3) (Tablo 3). Gruplar arasında sistemik hastalık dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 3. Sistemik hastalıkların dağılımı

	Ranibizumab	Aflibersept	Deksametazon	p değeri
Hipertansiyon	27 (%42,2)	25 (%49)	4 (%25)	0,236
Koroner arter hastalığı	12 (%18,8)	9 (%17,6)	1 (%6,3)	0,478

Tedavi öncesi hastaların lens durumu, seröz makula dekolmanı (SMD) ve epiretinal membran (ERM) varlığı tablo 4'te verilmiştir. Toplamda 4 hastada ERM ve toplamda 66 hastada SMD OKT ile görüntülemeye izlenmiştir. Hastaların lens durumu ve ERM varlıkları karşılaştırıldığında tedavi grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadığı görülmüştür. SMD sıklık dağılımı açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptandığı görülmüştür.

Tablo 4. Hastaların tedavi öncesi lens durumu, ERM ve SMD varlığı

	Ranibizumab	Aflibersept	Deksametazon	p değeri
Lens durumu				0,249
Fakik	89 (%89)	69 (%80,2)	28 (%84,8)	
Psö dofak	11 (%11)	17 (%19,8)	5 (%15,2)	
ERM varlığı	2 (%2)	1 (%1,2)	1 (%3)	0,792
Seröz makula dekolmanı varlığı	41 (%41)	17 (%19,8)	8 (%24,2)	0,005

Tedavi öncesi DR bulguları ETDRS kriterlerine göre değerlendirilmiştir. DR evreleri yöntemde belirtildiği hafif NPDR, orta-ağır NPDR ve PDR olarak sınıflandırılmıştır ve şiddetine göre tedavi gruplarındaki dağılım tablo 5'te gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilen bütün gözler değerlendirildiğinde 86 (%39,3) hafif NPDR, 66 (%30,1) orta-ağır NPDR ve 67 (%30,6) PDR olgusu saptanmıştır. Gruplar arasında DR evreleri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,983).

Tablo 5.Gruplarda DR'nin şiddetine göre dağılımı

	Ranibizumab	Aflibersept	Deksametazon
Hafif NPDR	43 (%43)	30 (%34,9)	13 (%39,4)
Orta-Ağır NPDR	29 (%29)	21 (%24,4)	16 (%24,4)
PDR	28 (%28)	35 (%40,7)	4 (%12,1)

DR şiddeti ile uygulanan tedavinin ilişkisine bakıldığında hafif NPDR olgularının 43'üne (%50) ranibizumab, 30'una (%34,9) aflibersept, 13'üne (%15,1) deksametazon; orta-ağır şiddetli NPDR olgularının 29'una (%43,9) ranibizumab, 21'ine (%31,8) aflibersept, 16'sına (%24,2) deksametazon; PDR olgularının 28'ine (%41,8) ranibizumab, 35'ine (%52,2) aflibersept, 4'üne (%6,0) deksametazon uygulandığı görülmüştür (Tablo 6).

Tablo 6. DR şiddetine göre tedavi şeklinin dağılımı

	Hafif NPDR	Orta-Ağır NPDR	PDR
Ranibizumab	43 (%50)	29 (%43,9)	28 (%41,8)
Aflibersept	30 (%34,9)	21 (%31,8)	35 (%52,2)
Deksametazon	13 (%15,1)	16 (%24,2)	4 (%6)

Enjeksiyon tedavisine ek olarak panretinal laser fotokoagülasyon (PRP) uygulanma durumu değerlendirilmiştir. Toplamda 133 (%60,7) göze PRP tedavisi uygulanmıştır (tablo 7). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,528).

Tablo 7. Gruplarda PRP uygulanma oranları

	Ranibizumab	Aflibersept	Deksametazon
PRP alan	57 (%57)	56 (%65,1)	20 (%60,6)
PRP almayan	43 (%43)	30 (%34,9)	13 (%39,4)

Tedavi başlangıcında izlenen DMÖ tipi; OKT bulgularına göre fokal, kistoid veya diffüz makula ödemi olarak 3 gruba ayrılmıştır. Ödem tipinin gruplar arasındaki dağılımında anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0,162$). Buna ilişkin sıklık dağılımını gösteren tablo 8'de yer verilmiştir.

Tablo 8. Grupların DMÖ tipi dağılımları

	Ranibizumab	Aflibersept	Deksametazon
Fokal	29 (%29)	39 (%45,3)	11 (%33,3)
Kistoid	46 (%46)	26 (%30,6)	13 (%39,4)
Diffüz	25 (%25)	21 (%24,4)	9 (%16,4)

Tedavi metodlarında uygulanan ortalama enjeksiyon sayıları, en düşük ve en yüksek değerleri ile beraber tablo 9'da gösterilmiştir. 12 aylık sürede tüm gruplar değerlendirildiğinde ortalama 4,45 enjeksiyon sayısına ulaşılmıştır. Tedavi metodları birlikte değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.001$, Kruskal-Wallis testi). Ranibizumab ve aflibersept grupları arasında anlamlı farklılık saptanmazken her iki grup deksametazon grubu ile anlamlı farklılık gösterdiği görülmüştür (ranibizumab-aflibersept $p=0,73$, ranibizumab-deksametazon $p<0,001$, aflibersept-deksametazon $p<0,001$).

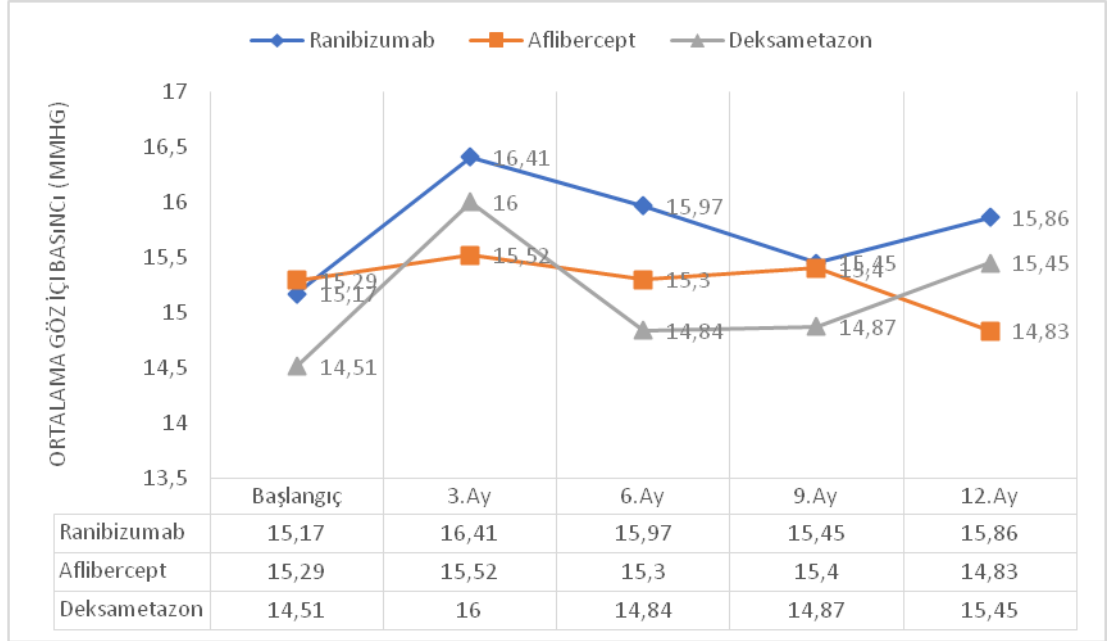
Tablo 9. Grupların ortalama enjeksiyon sayıları

	Ranibizumab	Aflibersept	Deksametazon
Enjeksiyon sayısı	4,96	4,81	1,96
En düşük-En yüksek	3-9	3-8	1-3

Grupların GİB (mmHg), EİDGK (logMAR) ve SMK (μm) değerleri her 3 tedavi grubu için; başlangıç, tedaviden sonra 3. ay, 6. ay, 9.ay ve 12. ayda kaydedilmiştir. Başlangıç ortalama GİB değerleri ranibizumab grubunda 15,17 mm Hg, aflibersept grubunda 15,29 mmHg, deksametazon grubunda 14,51 mmHg saptanmıştır (Şekil 1). Başlangıç, 3.ay, 6.ay, 9.ay ve 12.ayda ortalama GİB değerleri açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık

saptanmamıştır (sırasıyla; $p=0,275^*$, $p=0,686^*$, $p=0,124$, $p=0,591$, $p=0,204^*$, *Kruskal Wallis). Tedavi grupları kendi içerisinde başlangıç GİB değerleri ile 3. ay, 6.ay, 9.ay ve 12.ay GİB değerleri karşılaştırılmış ve p değerleri tablo 10'da paylaşılmıştır.

Şekil 1. Grupların ortalama GİB değerlerinin zamanla değişimi



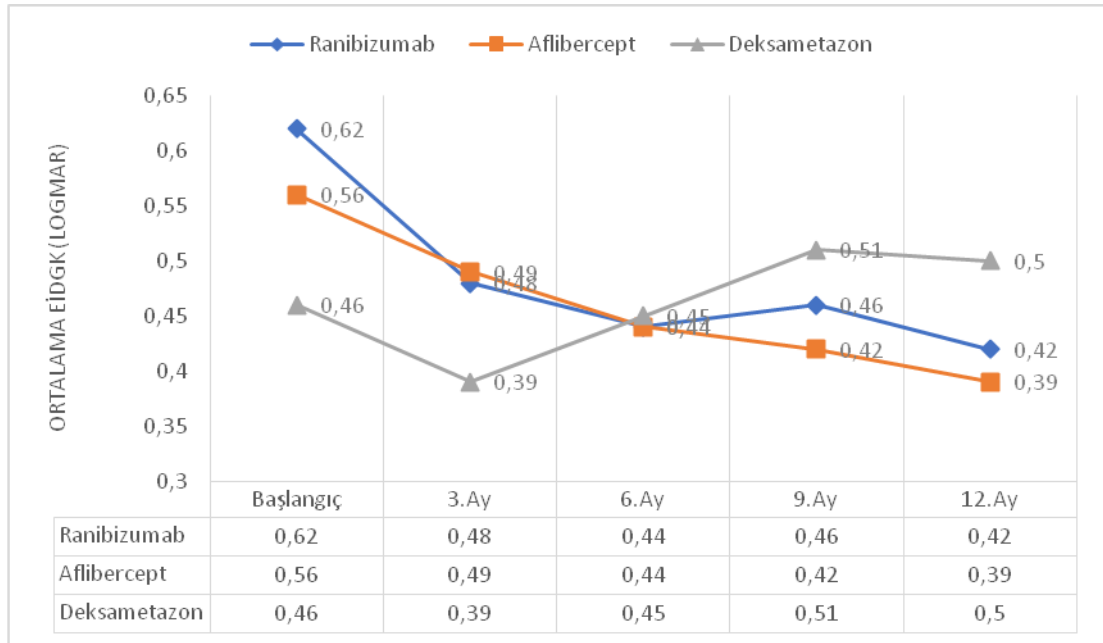
Tablo 10. Grupların kendi içerisinde zamana göre ortalama GİB değişimlerinin p değerleri

	Ranibizumab	Aflibersept	Deksametazon
Başlangıç-3. Ay	0,003*	0,300**	0,023**
Başlangıç-6. Ay	0,009*	0,966**	0,612**
Başlangıç-9. Ay	0,397*	0,694**	0,453**
Başlangıç-12. Ay	0,074*	0,119**	0,100**

- *wilcoxon signed rank test
- ** paired samples

Her üç tedavi grubundaki hastaların EİDGK değerleri başlangıç, 3.ay, 6.ay, 9.ay ve 12.ayda Snellen eşeli ile değerlendirilmiş, gereç ve yöntemde belirtildiği gibi istatistik değerlendirmeler için logMAR birimine çevrilmiştir (Şekil 2). Tedavi grupları arasında yapılan istatistiksel analizde başlangıç ve belirtilen zamanlamalarda yapılan kontrollerinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (başlangıç p=0,077, 3.ay p=0,222, 6.ay p=0,976, 9.ay p=0,400 12.ay p=0,228). Tedavi gruplarının zamana göre p değerleri tablo 11’de paylaşılmıştır.

Şekil 2. Grupların ortalama EİDGK değerlerinin zamanla değişimi

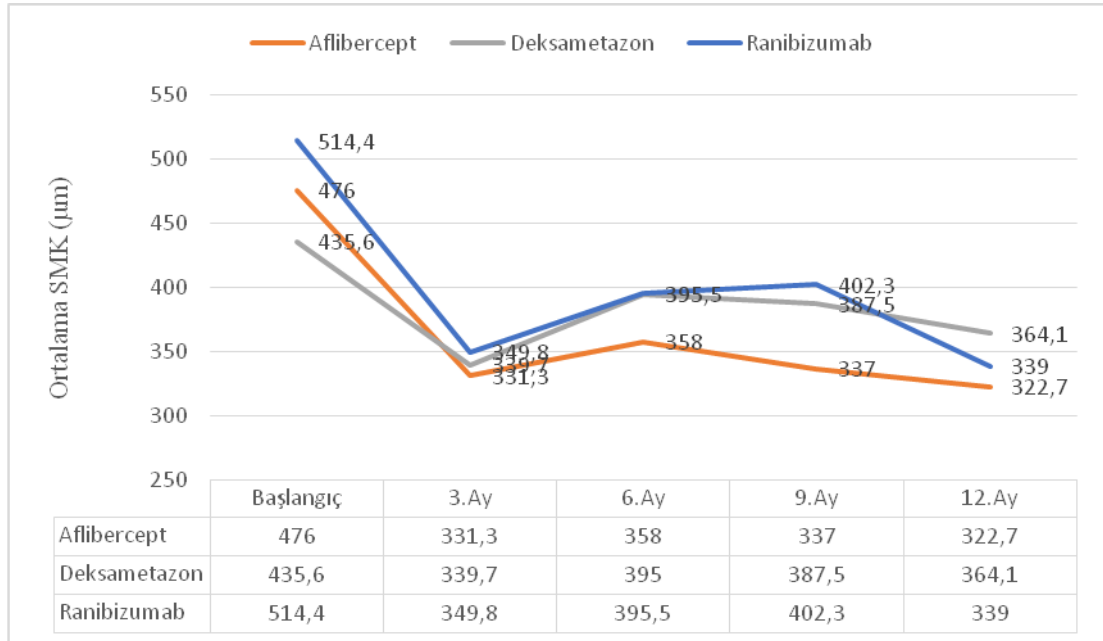


Tablo 11. Grupların kendi içerisinde zamana göre ortalama EİDGK değişimlerinin p değerleri (wilcoxon signed rank testi)

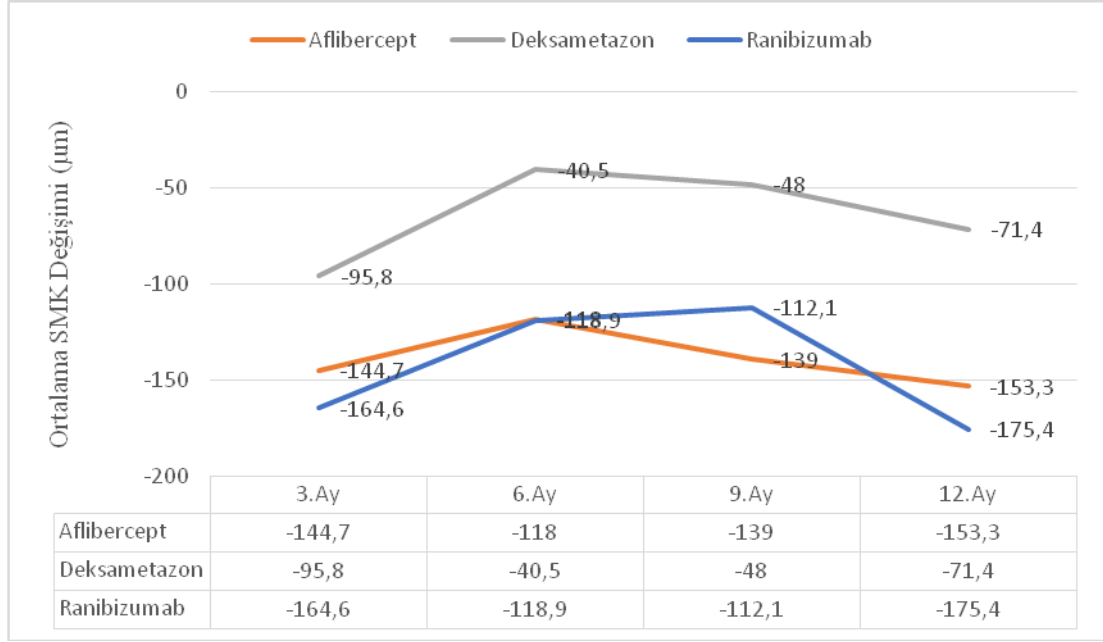
	Ranibizumab	Aflibersept	Deksametazon
Başlangıç-3. Ay	<0,001	0,005	0,017
Başlangıç-6. Ay	<0,001	<0,001	0,509
Başlangıç-9. Ay	<0,001	<0,001	0,784
Başlangıç-12. Ay	<0,001	<0,001	0,653

Grupların başlangıç, 3. ay, 6. ay, 9. ay, 12. ay ortalama SMK ve başlangıca göre ortalama SMK değişim değerleri sırasıyla şekil 3 ve şekil 4'te paylaşılmıştır. Tedavi grupları arasında yapılan istatistiksel analizde başlangıç ve belirtilen zamanlamalarda yapılan kontrollerinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (başlangıç $p=0,330$, 3.ay $p=0,533$, 6.ay $p=0,278$, 9.ay $p=0,087$ 12.ay $p=0,300$). Grupların ortalama SMK değişim miktarları değerlendirildiğinde 6.ay, 9.ay ve 12 ayda gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır 3.ay $p=0,068$, 6.ay $p=0,022$, 9.ay $p=0,017$ 12.ay $p=0,005$). Yapılan ikili analizlerde 12. ay sonunda hem ranibizumab hem de aflibersept deksametazona göre daha etkin saptanmışken ranibizumab ile aflibersept arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (ranibizumab ile deksametazon $p=0,03$, aflibersept ile deksametazon $p=0,032$, ranibizumab ile aflibersept $p=0,608$). Tedavi gruplarının kendi içerisinde başlangıç ile diğer kontrol zaman aralıklarındaki ortalama SMK değerleri karşılaştırılmış ve p değerleri tablo 12'de paylaşılmıştır.

Şekil 3. Grupların ortalama SMK değerlerinin zamanla değişimi



Şekil 4. Grupların zamanla ortalama SMK değişim miktarı

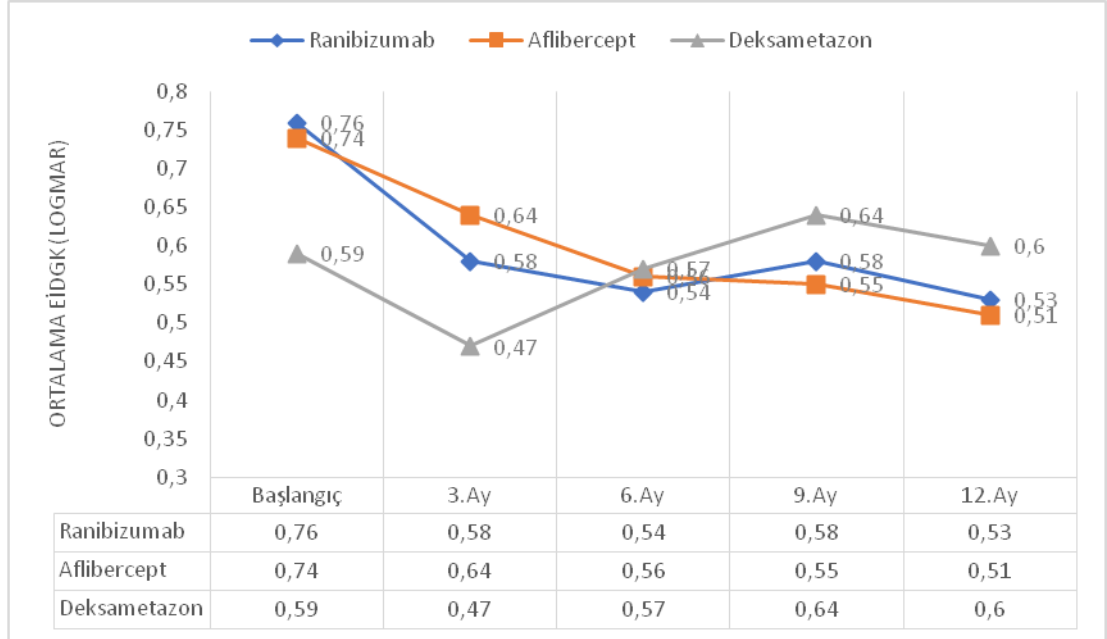


Tablo 12. Grupların kendi içerisinde zamana göre ortalama SMK değerlerinin p değerleri

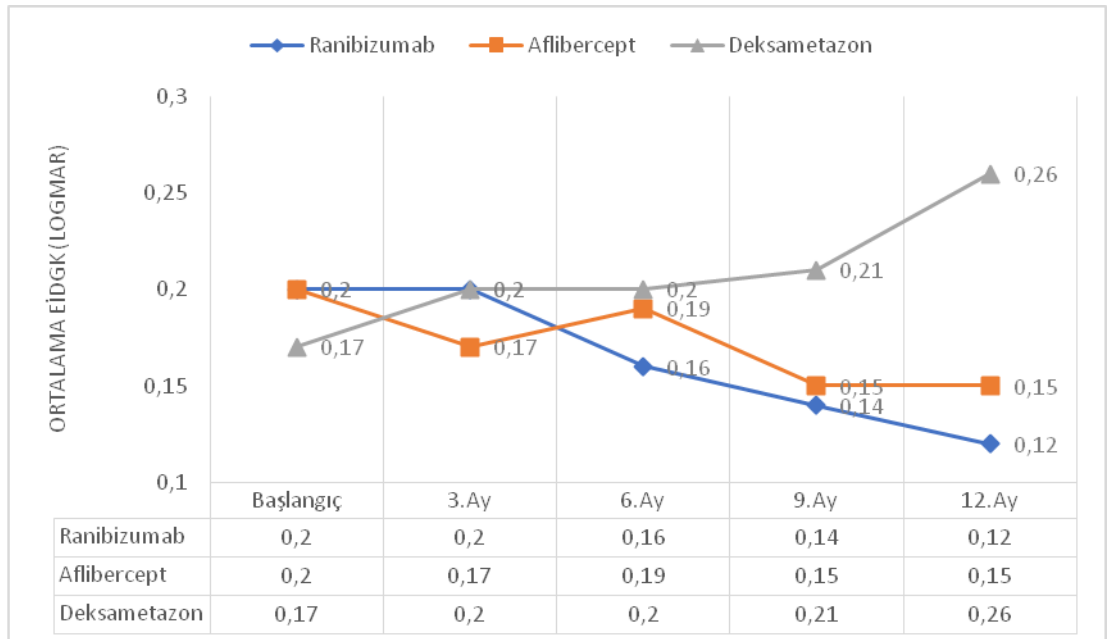
	Ranibizumab (wilcoxon signed rank testi)	Aflibersept (wilcoxon signed rank testi)	Deksametazon (paired samples test)
Başlangıç-3. Ay	<0,001	<0,001	<0,001
Başlangıç-6. Ay	<0,001	<0,001	0,112
Başlangıç-9. Ay	<0,001	<0,001	0,056
Başlangıç-12. Ay	<0,001	<0,001	0,011

Tüm hastalar başlangıç EİDGK'ya göre gereç ve yöntemde belirtildiği gibi kötü görme keskinliğine sahip olan (0,4 logMAR ve üstünde) ve iyi görme keskinliğine sahip olan gözler (0,4 logMAR altında) olmak üzere iki gruba ayrılıp, tüm kontrol zamanlarındaki ortalama EİDGK ve ortalama SMK değerleri iki ayrı grup için tekrar hesaplanmıştır. EİDGK 0,4 logMAR ve üstünde (kötü görme keskinliğine sahip) olan ranibizumab grubundan 74, aflibersept grubundan 58, deksametazon grubundan 23 göz saptanmıştır (Şekil 5). EİDGK 0,4 logMAR'ın altında (iyi görme keskinliğine sahip) ranibizumab grubunda 26, aflibersept grubunda 28, deksametazon grubunda 10 göz olduğu saptanmıştır (Şekil 6). Yapılan analizlerde kötü görme keskinliğine sahip olan grupta belirtilen kontrol zamanlarında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir (başlangıç $p=0,063$, 3.ay $p=0,229$, 6.ay $p=0,937$, 9.ay $p=0,543$, 12.ay $p=0,452$). İyi görme keskinliğine sahip olan grupta kontrol zaman aralıklarında yapılan analizde 12. ayda istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır (başlangıç $p=0,420$, 3.ay $p=0,566$, 6.ay $p=0,684$, 9.ay $p=0,201$, 12.ay $p=0,012$). Yapılan ikili analizlerde 12.ayda ranibizumab grubu ile deksametazon grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandığı, aflibersept grubu ile deksametazon grubu arasında aflibersept grubunun EİDGK daha iyi olduğu fakat istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür (sırasıyla $p=0,008$, $p=0,059$).

Şekil 5. Kötü görme keskinliğine sahip gözlerde (EİDGK 0,4 LogMAR ve üstünde) grupların EİDGK değerlerinin zamanla değişimi

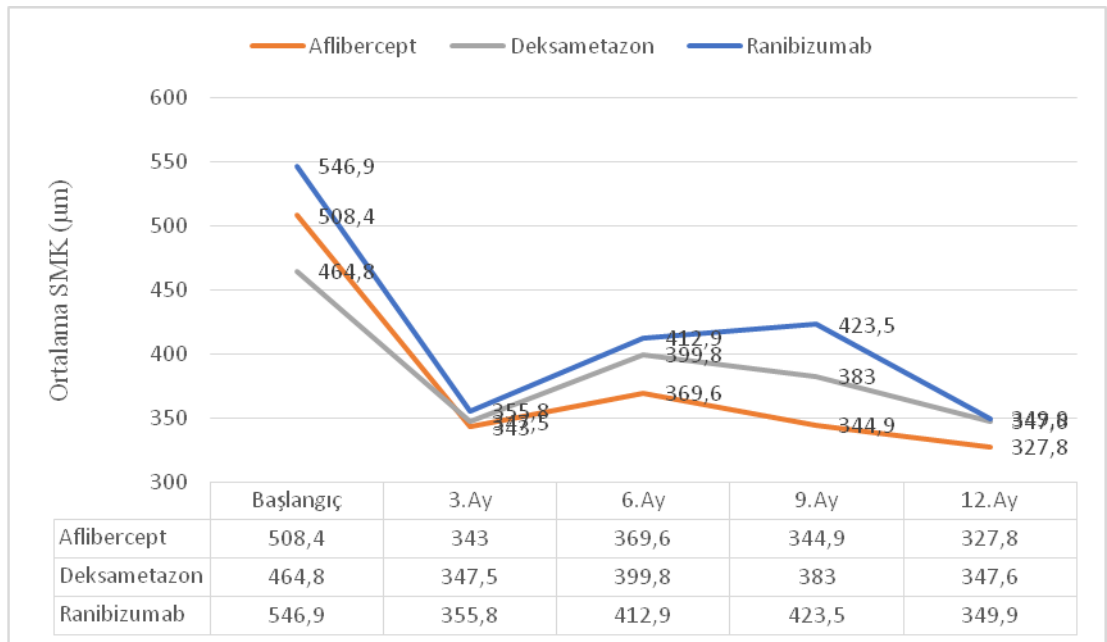


Şekil 6. İyi görme keskinliğine sahip gözlerde (EİDGK 0,4 LogMAR'ın altında) grupların EİDGK değerlerinin zamanla değişimi

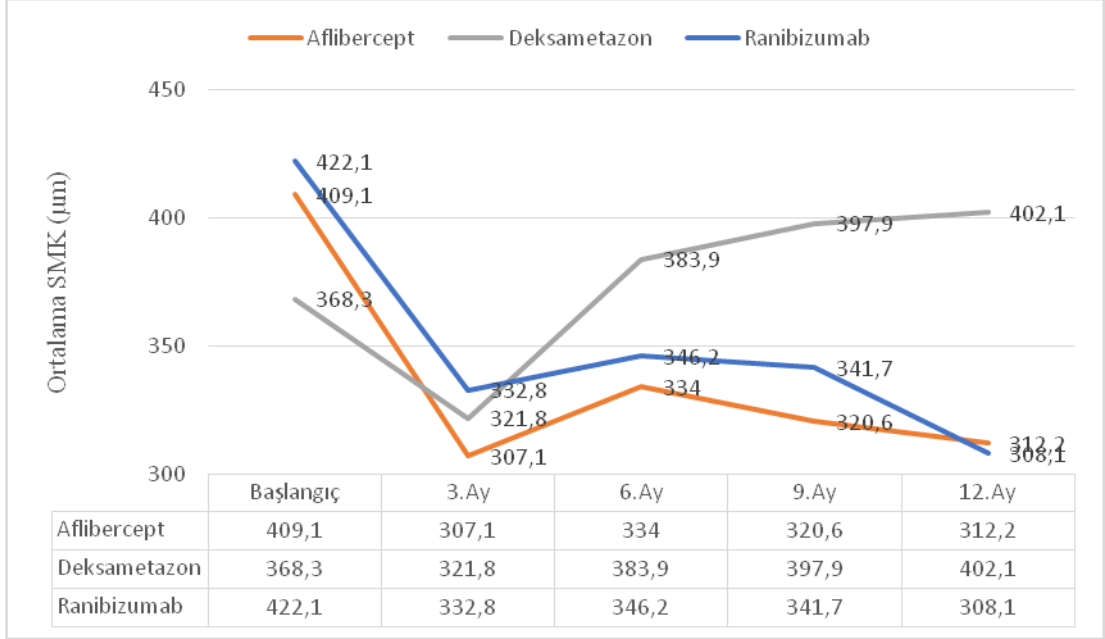


Kötü görme keskinliğine sahip olan grupta ortalama SMK değerlerinin zamanla değişimi şekil 7’de gösterilmiştir. Belirtilen zaman aralıklarında yapılan istatistiksel analizde anlamlı farklılık görülmediği saptanmıştır (başlangıç p=0,493, 3.ay p=0,836, 6.ay p=0,325, 9.ay p=0,391, 12.ay p=0,531). İyi görme keskinliğine sahip olan gözlerde ortalama SMK değerleri yapılan analizde tüm tedavi grupları birlikte değerlendirildiğinde sadece 12. ayda istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır (başlangıç p=0,173, 3.ay p=0,381, 6.ay p=0,520, 9.ay p=0,053, 12.ay p=0,009). Tedavi grupları arasında yapılan ikili analizlerde ise 12.ayda deksametazon grubu hem ranibizumab hem de aflibersept grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık olduğu saptanmış (sırasıyla p=0,10, p=0,14), ranibizumab ile aflibersept grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır (p=0,983). Belirtilen grupta ortalama SMK değerlerinin zamanla değişimi şekil 8’de gösterilmiştir.

Şekil 7. Kötü görme keskinliğine sahip gözlerde (EİDGK 0,4 LogMAR ve üstünde) grupların ortalama SMK değerlerinin zamanla değişimi



Şekil 8. İyi görme keskinliğine sahip gözlerde (EİDGK 0,4 LogMAR'ın altında) grupların ortalama SMK değerlerinin zamanla değişimi



Tedavi gruplarında kendi içerisinde SMD saptanan ve saptanmayan gözlerde ortalama EİDGK karşılaştırıldığında yapılan analizde 12.ay sonunda istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (tablo 13).

Tablo 13. SMD saptanan ve saptanmayan gözlerde 12. ay ortalama EİDGK değerleri

	SMD saptananlarda ortalama EİDGK	SMD saptanmayanlarda ortalama EİDGK	p değeri
Ranibizumab	0,38	0,45	0,113
Aflibersept	0,38	0,40	0,367
Deksametazon	0,48	0,50	0,225

Tedavi gruplarında oküler yan etki gelişimi oranının hesaplanması amacıyla katarakt gelişimi ve artmış GİB varlığının dağılımları ölçülmüştür. Herhangi bir

dönemde antiglokomatöz tedavi kullanmış olan hasta grubu enjeksiyona bağlı komplikasyon olarak ele alındı. Katarakt gelişimi açısından, tedavi başlangıcında psödofak olan 33 göz ölçüm dışında bırakılarak, geri kalan 186 göz; katarakt izlenenler, katarakt izlenmeyenler olarak 2 grupta incelenmiştir. Katarakt ekstraksiyonu yapılan hasta grubu gereç ve yöntemde belirtildiği üzere çalışma dışı bırakılmıştır. Ranibizumab grubundan 89 (%89), aflibersept grubundan 69 (%80,2), deksametazon grubundan 28 (%84,8) fakik hasta değerlendirilmeye alınmıştır. Tedavi gruplarında katarakt veya GİB artış görülme sıklıklarının dağılımına tablo 13'da yer verilmiştir. Grupların katarakt ve artmış GİB varlığının sıklık dağılımlarında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Tablo 14. Grupların katarakt ve GİB artış görülme dağılımları

	Ranibizumab	Aflibersept	Deksametazon	p değeri
Katarakt gelişimi				0,069
Var	10 (%11,2)	9 (%13)	8 (%29,6)	
Yok	79 (%88,8)	69 (%87)	20 (%71,4)	
GİB artışı				0,351
Var	8 (%8)	4 (%4,7)	4 (%12,1)	
Yok	92 (%92)	82 (%95,3)	29 (%87,9)	

5.TARTIŞMA

DMÖ, DR'nin yaygın bir komplikasyonudur ve gelişmiş ülkelerde çalışma çağındaki bireylerde görme kaybının başlıca nedenidir. DMÖ'de kronik hiperglisemi zemininde protein kinaz C aktivasyonu, aldoz redüktaz yolağı ile poliyol birikimi, ileri glikasyon son ürünleri birikimi, serbest radikallerin aşırı üretimini de içeren bir dizi biyokimyasal değişiklik sonucunda proinflamatuvar sitokinler (VEGF, TNF, protein kinaz C, IL-1, IL-6), kemokin ve diğer inflamatuvar mediatörlerin salınmasına, lökostat ve damar geçirgenliğinin artmasına yol açar. DR'nin herhangi bir evresinde gelişebilen DMÖ'nün; tüm diyabet tanılı hastalarda görülme sıklığı yaklaşık %10'dur ve bu olguların %40'ında fovea tutulumu bulunur (31).

DMÖ tedavisinde fokal/grid lazer uygulamalarının yanı sıra son yıllarda DMÖ patogenezinde VEGF ve inflamatuvar sitokinlerin rolünün anlaşılması, VEGF inhibitörleri ve kortikosteroidler gibi intravitreal farmakoterapötik ajanları medikal tedavide önemli bir yere taşımıştır. Güncel tedavide kullanılan bu intravitreal ajanlar farklı mekanizmaları ile DMÖ'de fonksiyonel ve anatomik düzelme sağlamaktadır (49). Tedavinin düzenlenmesinde ise bu tedavi yöntemlerinin birbirlerine göre üstünlük teşkil ettiği durumları bilmek, etkili tedaviyi planlayabilmek ve hasta beklentisini buna uygun olarak şekillendirmede önem taşır. Bu bağlamda DMÖ tanısı almış hastalarda gerçek yaşam çalışmaları yol gösterici veriler sunmaktadır.

DMÖ tedavisinde metabolik durumun kontrolü de ayrıca önem arz etmektedir. Glisemik kontrolün en önemli göstergelerinden birisi HbA1c'dir. Normal değer %3-6 arasındadır. Diyabet tanılı hastalarda Amerikan Diyabet Cemiyeti, HbA1c'nin %7'nin altında, açlık kan glukoz düzeyinin de 110 mg/dl'nin altında olmasını önermektedir. Klein ve ark.'nın yaptığı çalışmada HbA1c seviyelerinde her %1'lik artış için DMÖ görülmesinde 1,44 kat rölatif risk artışı olduğu bildirilmiştir (19). Çalışmamızda tüm hastaların enjeksiyon öncesi HbA1c değerlendirildiğinde; üç tedavi grubunun ortalama HbA1c değeri 8,73 olarak saptandığı ve gruplar arasında benzer dağılım olduğu görüldü. Diyabet tanılı hastaların HbA1c hedefinin oldukça üzerinde olan bu değer, bütün hastalara DMÖ'de glisemik kontrolün önemini muhakkak vurgulamamız gerektiğini göstermiştir.

Çalışmamızda DRP evresine göre yapılan enjeksiyon tipi değerlendirildiğinde, PDR tanılı 67 hastanın 28'ine (%41,8) ranibizumab, 35'ine (%52,2) aflibersept, 4'üne (%6) deksametazon uygulandığı saptanmıştır. Bu durumda PDR tanılı hastalarda VEGF rolü düşünülerek ranibizumab ve aflibersept, deksametazona kıyasla daha fazla tercih sebebi olduğu düşünülmüştür.

Literatürde DR tanılı hastalarda SMD sıklığı %11-45 arasında bulunmuştur. Bizim çalışmamız da literatürlerle uyumlu olarak çalışma gruplarımızdaki toplam SMD sıklığı %30,1 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda seröz makula dekolmanı saptanan ve saptanmayan grupların ortalama enjeksiyon sayısına etkisi incelenmiş, istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Gaucher ve ark. seröz makula dekolmanının eşlik ettiği DMÖ'lü hastaları inceledikleri çalışmalarında %67,5 hipertansiyon oranı bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada yüksek sistolik ve diyastolik kan basıncının DMÖ'de seröz makuler dekolman gelişimi için bağımsız ve önemli bir risk faktörü olduğu ifade edilmekte olup; yaş, diyabet süresi, açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, HbA1c, hemoglobin düzeyi ve hipertansiyon varlığının seröz makula dekolmanı oluşma riskini arttırmadığını ifade edilmiştir (76). Seröz makula dekolmanının (SMD) tedavi gruplarındaki dağılımı ranibizumabta %41, afliberseptte %19,8 deksametazonda %24,2 olarak saptanmıştır. SMD sıklık dağılımı istatistiksel olarak incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır. SMD saptanan ve saptanmayan gözlerde 12.ay sonunda grupların kendi içerisinde ortalama EİDGK değerleri karşılaştırılmış ve istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tedavi gruplarında uygulanan ortalama enjeksiyon sayıları incelendiğinde; ranibizumab grubunda $4,96 \pm 1,49$, aflibersept grubunda $4,81 \pm 1,31$, deksametazon grubunda $1,96 \pm 0,58$ olduğu saptanmıştır. Ranibizumab ve aflibersept grupları arasında anlamlı farklılık saptanmazken her iki grup deksametazon grubu ile anlamlı farklılık gösterdiği görülmüştür. Deksametazon implantın etken maddeyi vitreusa 6 aya kadar salınımına izin vermesi ve anti-VEGF enjeksiyonların en az 3 yükleme dozu gereksinimi istatistiksel farklılığa sebep olduğu düşünülmüştür. Ranibizumab etkinliğinin araştırıldığı READ-2 çalışmasında 18 ayda ranibizumab ile birlikte laser veya tek başına ranibizumab uygulanan gruplarda ortalama enjeksiyon sayısı 2,9 ve 5,3 olarak bildirilmiştir; ancak tedavinin sıklaştırılmasının gerekliliği vurgulanmıştır (77). Hodzic-Hadzibegovic ve ark., Danimarka toplumunda DMÖ'de ranibizumabı pro re nata (PRN) rejimi ile uyguladıkları çalışmada ilk 1. yılda hasta grubuna

ortalama 6,1 enjeksiyon uyguladıklarını, enjeksiyon tedavisine devam eden hastalarda 4. yılda ortalama enjeksiyon uygulamasının 1,8 olarak saptandığını bildirmişlerdir (78). DRCCR.net tarafından yapılan Protocol-T çalışmasında 1.yıl sonunda ortalama enjeksiyon sayısı ranibizumab grubunda 10, aflibersept grubunda 9 olarak belirlenmiştir (70). Reich ve ark., İsviçre toplumunda DMÖ'de ranibizumab ve aflibersept intravitreal enjeksiyonlarının 12 aylık ortalama uygulama sıklığını sırasıyla 5,7 ve 6,2 olarak saptamışlardır (79). DMÖ' de intravitreal deksametazon implantın gerçek yaşam verilerinin incelendiği bir çalışmada, enjeksiyon tekrar ihtiyacının ortalama 3,9 ile 7,3 ay arasında değiştiği ve her 6 aylık takipte 1,3 enjeksiyon ihtiyacı saptandığı bildirilmiştir (80). Çalışmamızdaki tedavi gruplarının ortalama enjeksiyon değerleri diğer çalışmalarla kıyaslandığında günlük pratikte kliniğimizin hasta yoğunluğu, hastaların kontrol vizitlerine önerilen zamanda gelmeyişleri ve takip sıklığının yetersizliği nedeniyle enjeksiyon zamanlamasında yaşanan gecikmeler sonucu ortaya çıktığı düşünülmüştür.

DMÖ'de uygulanan intravitreal tedaviye yanıtın değerlendirilmesi fonksiyonel ve anatomik kriterlere dayanmaktadır. Fonksiyon; görme keskinliği ile değerlendirilirken, anatomi; makula kalınlığı ve morfolojisi hakkında detaylı bilgiler veren OKT, biyomikroskopik muayene ve FFA ile değerlendirilmektedir.

DMÖ'de uygulanan intravitreal enjeksiyon tedavilerinin etkinliği saptamak amacıyla yapılan birçok çalışmada EİDGK değerleri zamana karşı değerlendirilmiş ve istatistiksel anlamlı iyileşme saptandığı bildirilmiştir. DMÖ'de ranibizumab tedavisinin faz 2 çalışmalarından biri olan RESOLVE çalışmasında, sham enjeksiyon grubu ile ranibizumab 0,3 mg ve 0,5 mg enjeksiyonları 3 grup olarak 1:1:1 şeklinde randomize edilmiştir. Ranibizumab tedavisi uygulanan grupların sonuçları birleştirilmiş ve birinci yılın sonunda ETDRS eşeline göre ortalama 10,3 harf artışı, sham grubunda 1,4 harf kaybı olduğu bildirilmiştir (p=0,001) (81). Benzer şekilde DMÖ'de ranibizumabın etkinliğinin araştırıldığı Protokol I çalışmasında birinci yılın sonunda ranibizumab tedavisi alan grupta 9 harf kazanımı, Protokol T çalışmasında 9,7 harf kazanımı saptandığı bildirilmiştir (82,70). Patrao ve ark., DMÖ nedeniyle intravitreal ranibizumab tedavisi alan 164 hastanın 200 gözünün bir yıllık sonuçlarını inceleyen retrospektif çalışmada ortalama 6,6 harf kazanımı bildirmişlerdir (p=0,003) (83).

Afliberseptin Faz 2 klinik çalışması olan 52 haftalık DA VINCI çalışmasında, DMÖ'de afliberseptin etkinliği ve güvenilirliği lazer tedavisi ile karşılaştırılmıştır. Çalışmaya 221 göz dahil edilmiş olup, her 4 haftada bir uygulanan 0,5 mg aflibersept; her 4 haftada bir uygulanan 2 mg aflibersept; ilk 3 ay ayda bir, daha sonra 8 haftada bir 2 mg aflibersept; ilk 3 ay ayda bir, daha sonra ihtiyaç oldukça uygulanan 2 mg aflibersept ve makuler lazer fotokoagulasyon olmak üzere beş farklı tedavi seçeneğinden biri uygulanmıştır. 52. hafta sonunda ortalama harf kazanımı ETDRS eşeline göre tedavi gruplarında sırasıyla 11,0, 13,1, 9,7, 12,0 olurken makuler lazer grubunda ise 1,3 harf kaybı görülmüştür ($p=0,0001$) (67). VISTA ve VIVID çalışmaları ise aflibersept ile maküler lazer tedavisinin karşılaştırıldığı faz 3 klinik çalışmalarıdır. Çalışmada 872 hasta 3 gruba ayrılmış ve 1. gruba 4 haftada bir 2 mg aflibersept, 2.gruba ilk 3 ay ayda bir, daha sonra 8 haftada bir 2 mg aflibersept, 3. gruba makuler lazer uygulanmıştır. VISTA grubunda 52. haftada gruplarda sırasıyla 12,5,10,7 ve 0,2 harf kazanımı olmuştur ($p<0,001$). VIVID grubunda ise sırasıyla 10,5, 10,7 ve 1,2 harf kazanımı bildirilmiştir ($p<0,001$) (69). Campos Polo ve ark., DMÖ'de afliberseptin etkinliğini 12 ay prospektif olarak inceledikleri gerçek yaşam çalışmasına 15 hastanın 29 gözü dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalara yükleme tedavisi olarak 5 doz 2 mg aflibersept 4 hafta arayla, sonrasında 8 haftada bir 2mg aflibersept uygulanmıştır. Başlangıç ortalama EİDGK ETDRS eşeli ile 47,3 harf saptanmışken 12 aylık takip sonunda ortalama EİDGK 62,2 harf olarak saptanmıştır ($p<0,001$). Ortalama harf kazanımı 14,9 olarak saptanmıştır (84). DMÖ'de ranibizumab, bevacizumab ve aflibersept tedavi etkinliklerinin incelendiği DRCC.net çalışması olan Protokol T'de EİDGK'deki ortalama değişim 1.yılda sırasıyla 11,2, 9,7 ve 13,3 harf kazanımı saptandığı tespit edilmiştir ($p<0,001$: aflibersept ile bevacizumab; $p=0,03$: aflibersept ile ranibizumab) (70).

Deksametazon implant tedavisinin DMÖ'de etkinliği ve güvenilirliğini değerlendiren en önemli klinik çalışmalar 3 yılı aşkın süre devam eden, çok merkezli, çift kör MEAD faz 3 klinik çalışmalarına 1048 hasta dahil edilmiştir. Steroid tedavisi alan hasta gruplarında >15 harf kazanımı sham grubuna göre daha fazla olmuştur (0,7 mg deksametazon grubunda %22, 0,35 mg deksametazon grubunda %18,4, sham grubunda %12,0; $p=0,018$) (57). Chhablani ve ark. gerçekleştirdiği DMÖ'de deksametazon implantının değerlendirildiği gerçek yaşam çalışmasında, 15 naif toplamda 79 gözün dahil edildiği hastalar en az bir yıl süreyle takip edilmiştir. Ortalama EİDGK başlangıçta naif gözlerde 0,58 logMAR'dan 0,44 logMAR'a, daha önce tedavi alan gözlerde ise 0,65 logMAR'dan 0,48 logMAR'a ulaştığı

bildirmişlerdir (sırasıyla $p=0,05$, $p=0,01$) (85). İnvitreal bevacizumab tedavisine dirençli kronik DMÖ'de intravitreal deksametazon implant tedavisinin uygulandığı başka bir çalışmada 30 hasta değerlendirilmiştir. Ortalama EİDGK başlangıçta 0,56 logMAR iken 1. ayda 0,41 logMAR, 3.ayda 0,44 logMAR saptandığını bildirilmiştir (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,008$) (86).

Çalışmamızda karşılaştırılan tedavi metodlarının 3.ay, 6.ay, 9.ay ve 12.ayda ortalama EİDGK değerleri istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir. Ranibizumab ve aflibersept başlangıç değerlerine göre karşılaştırıldığında bütün kontrol noktalarında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır. Benzer çalışmalarda da başlangıç ile birinci yıl sonunda istatistiksel anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Bizim çalışmamızda deksametazon grubunda ise sadece 3.ayda başlangıca göre istatistiksel farklılık saptanmış olup 9.ay ve 12. ayda ise başlangıca göre ortalama EİDGK değerinde azalma olduğu saptanmıştır (3.ay $p=0,017$, 9.ay $p=0,784$, 12.ay $p=0,653$). Bu duruma deksametazon grubunda hastaların ilerleyen kontrol aralıklarında artan lens kesafeti ve enjeksiyon sonrası gelişen kataraktın neden olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda aynı zamanda olası tavan etkisinin araştırılması için gereç ve yöntemde belirtildiği gibi başlangıç EİDGK 0,4 logMAR ve üstünde olan (kötü görme keskinliğine sahip) ve 0,4 logMAR'ın altında olan (iyi görme keskinliğine sahip) gözler tedavi grupları arasında kıyaslanmıştır. Yapılan analizlerde kötü görme keskinliğine sahip olan gözlerde ortalama EİDGK değerlendirildiğinde gruplar arasında tüm kontrol zamanlarında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızda iyi görme keskinliğine sahip olan gözlerde gruplar arasında başlangıç ortalama EİDGK değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmazken 12. ay sonunda gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır. Yapılan ikili analizlerde ise 12. ayda ranibizumab grubu lehine deksametazon grubu ile arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandığı, aflibersept grubu ile istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadığı gözlenmiştir. Aflibersept grubu ile deksametazon grubu arasında aflibersept grubunun ortalama EİDGK daha iyi olduğu fakat istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür Protokol T çalışmasında ise başlangıçta görme keskinliği $\leq 20/50$ veya daha kötü olan hasta grubunda birinci yılın sonunda ortalama harf kazanımı aflibersept grubunda 18,9 harf, ranibizumab grubunda 14,2 harf ve bevacizumab grubunda 11,8 harf kazanımı saptanmıştır. Aflibersept hem ranibizumab hem de bevacizumaba göre ortalama harf kazanımı açısından

aflibersept lehine istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla; $p=0,03$, $p<0,001$). Başlangıç görme keskinliği 20/32-20/40 arasında olan hastalarda ortalama harf kazanımı aflibersept grubunda 8 harf, ranibizumab grubunda 8,3, bevacizumab grubunda ise 7,5 harf olarak saptanmış üç tedavi grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (aflibersept-bevacizumab $p>0,50$, aflibersept-ranibizumab $p>0,50$) (70). Bizim çalışmamızda ise hem kötü gören grupta hem de iyi gören grupta ranibizumab ve aflibersept grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda Protokol T çalışmasından farklı olarak ranibizumab dozunun 0,5 mg olarak kullanıldığı ve enjeksiyon sayılarının görece daha düşük sayıda kaldığı göz önünde bulundurulmalıdır.

DMÖ'de uygulanan intravitreal enjeksiyon tedavilerinin birçok çalışmada SMK değerleri zamana karşı değerlendirilmiş ve istatistiksel anlamlı azalma saptandığı bildirilmiştir. RESOLVE çalışmasında birinci yıl SMK sonuçlarında birleştirilmiş ranibizumab grubunda 194,2 μm , sham grubunda 48,4 μm azalma saptandığı bildirilmiştir (81). RESTORE çalışması lazer kontrollü faz 3 çalışması olup lazer tedavisine karşı 0,5 mg ranibizumab enjeksiyonun tek başına veya lazer tedavisi ile kombine edilerek üç grup olarak 1:1:1 şeklinde randomize edilmiştir. Birinci yıl sonunda SMK'da ranibizumab ile sham lazer grubunda 118,7 μm , ranibizumab ile aktif lazer grubunda 128,3 μm ve sham enjeksiyon ile aktif lazer grubunda 61,3 μm azalma saptanmıştır (66). DMÖ nedeniyle intravitreal ranibizumab tedavisi alan gerçek yaşam çalışmasında SMK'da ortalama 133,9 μm azalma saptandığı bildirmişlerdir (83).

Afliberseptin Faz 2 klinik çalışması olan 52 haftalık DA VINCI çalışmasında ortalama SMK değişimi 52. haftada aflibersept tedavi gruplarında 165,4 μm ve 227,4 μm arasında azalma saptanmış iken, lazer grubunda 58,4 μm azalma saptandığı bildirilmiştir (67). Faz 3 klinik çalışma olan VISTA ve VIVID çalışmalarında aflibersept ile lazer tedavisi karşılaştırılmış, 52 hafta sonunda VISTA'da ortalama SMK azalması 4 haftada bir 2 mg aflibersept alan grupta 185,9 μm , ilk 3 ay ayda bir, daha sonra 8 haftada bir 2 mg aflibersept alan grupta 183,1 μm , buna karşılık lazer grubunda 73,3 μm olarak tespit edilmiştir. VIVID'de ise aflibersept alan gruplarda sırası ile 195 μm ve 192,4 μm , buna karşılık lazer grubunda 66,2 μm olarak bulunmuştur (69). Campos Polo ve ark., DMÖ'de afliberseptin etkinliğini 12 ay prospektif olarak inceledikleri gerçek yaşam çalışmasında ortalama SMK kalınlığının

başlangıçta 460,5 µm iken 229 µm'ye düştüğünü, ortalama SMK azalma miktarının 231,5 µm saptandığını bildirmişlerdir (p<0,001) (84).

Deksametazon implant tedavisinin ortalama SMK değişim miktarlarını inceleyen çalışmalara bakıldığında; MEAD faz 3 klinik çalışmalarında 3 yıllık takip sonunda ortalama SMK değerinde 0,7 mg deksametazon uygulanan grupta 111,6 µm, 0,35 mg deksametazon uygulanan grupta 107,9 µm, sham grubunda 41,9 µm azalma saptanmıştır (57). İntravitreal deksametazon ve bevacizumabın birebir karşılaştırıldığı BEVORDEX çalışmasında bir yıllık takip sonucunda, deksametazon grubunda ortalama SMK azalma miktarı 187 µm olarak sağlanmıştır (58). Escobar ve ark., 6 ay takipli refrakter ve tedavi naif diffüz DMÖ olan hastalarda yürüttüğü prospektif çalışmada ortalama SMK değerinde en büyük azalmanın 2.ayda görüldüğünü, 361,7 µm değişim saptandığını bildirmişlerdir (87).

Çalışmamızda yer alan tedavi gruplarının ortalama SMK değerleri başlangıca göre 3.ay, 6.ay, 9.ay ve 12. ayda değerlendirildiğinde ranibizumab ve aflibersept grubunda tüm kontrol aralıklarında istatistiksel anlamlı farklılık olduğu, deksametazon grubunda başlangıca göre 3. ay ve 12. ayda istatistiksel anlamlı farklılık saptandığı görülmüştür. Tedavi grupları kendi aralarında değerlendirildiğinde ise tüm kontrol aralıklarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir. Çalışmamızda birinci yıl sonunda ortalama SMK değişim miktarı değerlendirildiğinde ranibizumab grubunda 175,4 µm, aflibersept grubunda 153,3 µm, deksametazon grubunda 71,4 µm azalma saptanmıştır. Ranibizumab ve afliberseptin birinci yıl sonunda ortalama SMK değişim miktarları değerlendirildiğinde çalışmamızın sonuçlarının benzer çalışmalardaki sonuç aralıklarında olduğu görülmüştür. Deksametazon grubunda ise ortalama SMK değişim miktarı benzer çalışmalara göre daha düşük düzeyde olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda deksametazon tedavi grubunun diğer tedavi gruplarımıza göre daha düşük SMK değişim miktarına sahip olması başlangıçta OKT'de tedaviye dirençli olabilecek inflamatuvar biyobelirteçleri olan gözlerin tarafımızca bu tedavi grubuna dahil edilmesindeki eğilimden kaynaklandığı düşünülmüştür.

Geçici ve ani GİB artışı intravitreal enjeksiyonu sonrası sık görülen bir durumken, medikal veya cerrahi müdahale gerektiren uzamış ve sürekli GİB yüksekliği daha nadir görülür (72). Al-Abdullah ve ark., DMÖ nedeniyle anti-VEGF tedavi uygulanan, bu tedavi süresince GİB değişimlerinin özelliklerini belirlemek

amacıyla retrospektif olarak yapılan çalışmalarında %5,8 oranında kalıcı GİB yüksekliği saptamış olup, bu yükselmeyi uygulanan enjeksiyon sayısının artması ile ilişkilendirmiştir (88). Afilberceptin DMÖ'de faz 3 klinik çalışmalarından olan VIVID-VISTA çalışmalarında, 1 yıllık takip sürecinde 4 haftada bir aflibersept uygulanan grupta GİB'de artış saptanan hasta oranının %5,8, ilk 3 ay ayda bir, daha sonra 8 haftada bir enjeksiyon olan grupta %4,2 olarak saptandığı belirtilmiştir (69). DMÖ'de intravitreal deksametazon implantın değerlendirildiği MEAD faz 3 çalışmasında 1048 diyabetik hasta 3 yılı aşkın bir süre takip edilmiştir. 0,7 mg intravitreal deksametazon uygulanan hastaların %36'sında GİB'de anlamlı artış saptandığı, bu artış topikal antiglokomatöz tedavi ile kontrol edildiği, 2 hastada (%0,6) cerrahi gerektirdiği bildirilmiştir (57). Özkaya ve ark., persistan DMÖ'de intravitreal deksametazon uyguladıkları çalışmalarında, 1 yıllık kontrollerde GİB'de artış saptanan hasta oranını %14 olarak saptadıklarını, hasta grubunun %4'ünde kronik antiglokomatöz ihtiyacı olduğunu bildirmişlerdir (89). Bizim çalışmamızda 1 yıllık takip sonrasında GİB'de artış görülme oranı ranibizumab grubunda %8, aflibersept grubunda %4,7, deksametazon grubunda %12,1 saptanmış olup literatüre benzer sonuçlar elde edilmiştir. Gruplar arasında GİB artış oranları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tüm hastalarda GİB 1 yıllık takip sürecinde medikal tedavi ile kontrol altına alınmış, hiçbir olguda glokom cerrahisine ihtiyaç duyulmamıştır.

Intravitreal enjeksiyon uygulamaların sık rastlanan bir durumda katarakt gelişimidir. Çalışmamıza dahil olan 219 gözden fakik olduğu saptanan 186 göz katarakt gelişimi açısından değerlendirilmeye alındı. 1 yıllık takip sonucunda ranibizumab grubunda %11,2, aflibersept grubunda %13, deksametazon grubunda %28,6 oranında katarakt gelişimi saptandığı görülmüştür. DMÖ'de intravitreal ranibizumab uygulanan 566 hastadan oluşan gerçek yaşam çalışmasında, 2-4 yıllık takipte 436 fakik hastanın %9,9'unda katarakt gelişimi saptandığı bildirilmiştir (78). Afilberceptin DMÖ'de faz 3 klinik çalışmaları VIVID-VISTA'da, 1 yıllık takip sürecinde 4 haftada bir aflibercept uygulanan grupta katarakt saptanan hasta oranı %5,2, ilk 3 ay ayda bir, daha sonra 8 haftada bir enjeksiyon olan grupta %4,9 olarak saptandığı belirtilmiştir (69). DMÖ'de intravitreal deksametazon implantın değerlendirildiği MEAD faz 3 çalışmasında, fakik gözlerde 0,7 mg intravitreal deksametazon uygulanan hasta grubunda 3 yıllık takip sonucunda %67,9 oranında katarakt gelişimi saptandığı ve %59,2 oranında katarakt cerrahisi uygulandığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada katarakt cerrahilerinin dörtte üçünden fazlasının 18 ve 30 ay arasında uygulandığı bildirilmiştir (57). DMÖ'de intravitreal deksametazon

implantın uygulandığı randomize kontrollü bir çalışmada 1 yıllık takip sonrasında katarakt görölme oranı %40 olarak saptandığı bildirilmiştir (90). İntravitreal deksametazon implantın etkinlik ve güvenliğinin gösterildiği 253 hastanın dahil edildiği PLACID çalışmasında, fakik hastalarda katarakt ile ilgili yan etkiler 0,7 mg deksametazon implant ve lazer uygulanan grupta birinci yıl sonunda %22,2, lazer monoterapi grubunda %9,5 oranında saptandığı izlenmiştir (91). Çalışmamızdaki tedavi gruplarında katarakt gelişim oranları literatürlerle karşılaştırıldığında literatürlerle benzer aralıklarda saptandığı görölmüştür.

Bazı çalışmalarda, intravitreal enjeksiyon uygulamaları sonrası endoftalmi, retina dekolmanı ve vitreus hemorajisi gibi komplikasyonlar bildirilmesine rağmen bizim çalışmamızda bu komplikasyonlar görölmemiştir. Bunun sebebi olarak; çalışmadaki hasta sayısının az olmasına bağlı olarak çalışmanın yeterince güçlü olmaması gösterilebilir (92).

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

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda ortalama EİDGK değerleri başlangıca göre karşılaştırıldığında ranibizumab ve aflibersept gruplarında tüm kontrol aralıklarında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmışken deksametazon grubunda sadece 3.ay sonunda istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır.

Çalışmamızda ortalama SMK değerleri başlangıca göre karşılaştırıldığında ranibizumab ve aflibersept gruplarında tüm kontrol aralıklarında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmışken deksametazon grubunda 3.ay ve 1.yıl sonunda istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır. Ortalama SMK değişim miktarları değerlendirildiğinde 1.yıl sonunda hem ranibizumab hem de aflibersept deksametazona göre daha etkin saptanmışken ranibizumab ile aflibersept arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (ranibizumab ile deksametazon $p=0,03$, aflibersept ile deksametazon $p=0,032$, ranibizumab ile aflibersept $p=0,608$).

Grupların katarakt ve göz içi basıncında artış izlenme oranlarında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda retina dekolmanı, vitreus hemorajisi, ani görme azalması, serebrovasküler hasatalık, miyokard infarktüsü gibi komplikasyonlara rastlanmamıştır.

DMÖ'de intravitreal enjeksiyon tedavilerini etkili ve güvenli bir uygulama olarak görmekte ve önermekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Aydın O'Dwyer P, Aydın Akova Y, Temel Göz Hastalıkları 3. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi 2015: 655-676
2. Klein R, Klein B. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1992; 15: 1875-91
3. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology*. 1995;102:7-16.
4. Mathew C, Yunirakasiwi A, Sanjay S. Updates in the management of diabetic macular edema. *J Diabetes Res*. 2015;2015:794036
5. Aydın O'Dwyer P, Aydın Akova Y, Temel göz hastalıkları 3. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri 2015: 633-634.
6. Marmor MF. The retinal pigment epithelium. In: Yanoff M, Duker JS (Editors). *Ophthalmology*. Mosby, 2009:515-7.
7. Tripathi RC, Wond M. The eye In: Basic and clinical science course. American Academy of Ophthalmology Section 2. 1999; 47-92.
8. Snell RS, Lemp MA. Clinical anatomy of the eye. *The Eye ball* 2nd ed. 1998:132-213.
9. Oftalmolojinin Esas ve İlkeleri, Amerikan Academy of Ophtalmology Section 2. Aydın O'Dwyer P, Çev. Ed. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri, 2009;76-85.
10. İnan S. Retina anatomisi. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2014;15(3) 355-59
11. SS Hayreh. Physiological anatomy of the retinal vasculature. In Besharse JC, Bok D: *The retina and its disorders*. Elsevier Inc. San Diego, CA, USA 2011:653-60.
12. Bilgin A.B. Retinanın Vasküler Anatomisi. *Retina-Vitreus Dergisi*. 2012;20: Özel Sayı:1-5.
13. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*.7. Baskı, 2015.
14. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N et al; TURDEP- II Study Group. Twelve-yeartrends in the prevelance and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adult. *European Journal of Epidemiology*. 2013; 28 (2): 169-180

15. Taş A, Bayraktar M, Erdem Ü, Sobacı G, Uçar M. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy in Turkey. *Gulhane Med J.* 2005;47(3):164–74.
16. Demircan S, Pangal E. Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Maküler Ödem'de Sistemik ve Genetik Risk Faktörleri. *Güncel Retina* 2018;2(2):102-107
17. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984; 102 (4) 520-6
18. Ola M, Nawaz M, Siddiquei M et al. Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic retinopathy. *J Diabetes Complications* 2012;26(1):56-64.
19. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. Association of ocular disease and mortality in a diabetic population. *Arch Ophthalmol* 1999; 117:1487–95.
20. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes.* 1995; 44(8): 968-83
21. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317 (7160): 703-13
22. Kanski J, Bowling B. Retinal vascular disease In: Gabbedy R, Cook L, editors. *Clinical ophthalmology A systematic approach* 7 th ed: Elsevier Saunders; 2011. p. 521.
23. Ballone E, Colagrande V, Di Nicola M, et al. Probabilistic approach to developing nephropathy in diabetic patients with retinopathy. *Stat Med* 2003;22(24):3889-97.
24. Zhang H, Wang J, Ying GS, Shen L, Zhang Z. Diabetic retinopathy and renal function in Chinese type 2 diabetic patients. *Int Urol Nephrol* 2014;46(7):1375-81
25. Yamagishi S, Matsu T. Advanced glycation end product (AGEs), oxidative stress and diabetic retinopathy. *Current Pharm Biotechnol.* 2011;12(3):362-8
26. Kerimoğlu H, Türk HB. Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Maküla Ödeminde Patagonez. *Güncel Retina* 2018;2(2):94-101
27. Özkan Ş, Akar S. Diyabetik retinopati. İstanbul: Türk Oftalmoloji Derneği. 2000:11-5.
28. Harhaj NS, Felinski EA, Wolpert EB, Sundstrom JM, Gardner TW, Antonetti DA. VEGF activation of protein kinase C stimulates occludin phosphorylation and

contributes to endothelial permeability. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006 Nov;47(11):5106-15.

29. Wiley HE, Ferris III FL. Nonproliferative diabetic retinopathy and diabetic macular edema. In: Ryan SJ, ed. "Retina" 5. Baskı. Los Angeles, CA: Elsevier;2013:940-68.

30. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs – an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Research Group. *Ophthalmology.* 1991; 98:786-806.

31. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy, IV: Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984;91: 1464-74.

32. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol.* 2009;54(1):1-32.

33. Kennedy A, Frank RN. The influence of glucose concentration and hypoxia on VEGF secretion by cultured retinal cells. *Curr Eye Res.* 2011; 36:168-77.

34. Olsson AK, Dimberg A, Kreuger J, Claesson-Welsh L. VEGF receptor signalling- in control of vascular function. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006; 7:359-71.

35. Jousen AM, Qin W, Poulaki V, Kirchhof B, Mitsiades N, Wiegand SJ, Rudge J, Yancopoulos GD, Adamis AP. Endogenous VEGF induces retinal ICAM-1 and eNOS expression and initiates early diabetic leukostasis. *Am J Pathol.* 2002; 160:501-9.

36. Çerman E, Yenice Ö, Kazokoğlu H. Diyabetik Maküla Ödeminde Patogenez. *Ret-Vit* 2011; 19:153-156

37. Kiri A, Dyer DS, Bressler NM, Bressler SB, Schachat AP. Detection of diabetic macular edema: Nidek 3Dx stereophotography compared with fundus biomicroscopy. *American journal of ophthalmology.* 1996;122(5):654-62.

38. Hee M, Puliafito C, Duker J, et al. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1998;105:360–70.

39. Otani T, Kishi S. Tomographic assessment of vitreous surgery for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2000; 129: 487– 94.
40. Weinberger D, Axer-Siegel R, Landau D, et al. Retinal thickness variation in the diabetic patient measured by the retinal thickness analyzer. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 1003- 6.
41. Sutter FKP, Gillies MC, Helbig H. Diyabetik Makula Ödemi Güncel tedaviler. İçinde: *Medikal Retina*. Eds: Holz FG, Speide RF. Türkçe editörler: Müftüoğlu G, Hamamcioğlu İ. 1. Baskı, İstanbul, Deomed 2011, Bölüm: 16; 137-154.
42. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. *Ophthalmology*. 1991 May;98(5 Suppl):786-806.
43. Wu L, Fernandez-Loaiza P, Sauma J, Hernandez-Bogantes E, Masis M. Classification of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *World J Diabetes*. 2013 Dec 15;4(6):290-4
44. Martín-Merino E, Fortuny J, Rivero E, et al. Validation of diabetic retinopathy and maculopathy diagnoses recorded in a U.K. primary care database. *Diabetes Care* 2012;35(4):762-67.
45. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;21:23-31.
46. Apaydın KC, Bilgin AB. Diyabetik Retinopatide Erken Tanı ve Medikal Tedavi. Retina Hastalıklarında Güncel Tedavi Yöntemleri Özel Sayısı. *Retina-Vitreus* 2010; 61-65.
47. Bresnick GH. Diabetic maculopathy. A critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology*, 1983; 90(11):1301-17
48. Erdöl H. Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Maküla Ödeminde Konvansiyonel ve Pattern Lazer Uygulamaları. *Güncel Retina*. 2018;2(2):170-176

49. Küçümen RB, Yenerel NM. Diyabetik Makula Ödemi ve Tedavi Yaklaşımları. TJO 2012; 42; 1: 53-60
50. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network.: The course of response to focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema Retina. 2009;29:1436-1443.
51. Tang, J. and Kern, T.S. (2011) Inflammation in Diabetic Retinopathy. Progress in Retinal and Eye Research, 30, 343-358.
52. Nehme A, Edelman J. Dexamethasone inhibits high glucose-, TNFalpha-, and IL-1beta-induced secretion of inflammatory and angiogenic mediators from retinal microvascular pericytes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008;49:2030-8.
53. Ip MS, Bressler SB, Antoszyk AN, Flaxel CJ, Kim JE, Friedman SM, Qin H, Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema: baseline features. Retina.2008;28(7):919-30.
54. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. Ophthalmology. 2002;109:920-7.
55. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, Ciulla T, Boyer D, Holz FG et al. Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. Ophthalmology.2011;118(4):626-635.e2.
56. Kwak HW, D'Amico DJ. Evaluation of the retinal toxicity and pharmacokinetics of dexamethasone after intravitreal injection, Arch Ophthalmol. 1992;110:259-66.
57. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, Li XY, Cui H, Hashad Y, Whitcup SM; Ozurdex MEAD Study Group. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. Ophthalmology. 2014;121:1904-14.
58. Gillies MC, Lim LL, Campain A, Quin GJ, Salem W, Li j, Goodwin S, Aroney C, McAllister IL, Bell SF. A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema: the BEVORDEX study. Ophthalmology. 2014;121:2463-81.

59. Aiello LP, Avery RL, Arring PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Eng J Med*. 1994;331(22):1480-7
60. Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006;113:1695.
61. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Scott IU, Edwards AR, et al.: A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2007;114:1860-1867.
62. Arevalo JF, Sanchez JG, Fromow-Guerra J, Wu L, Berrocal MH, Farah ME, et al. Comparison of two doses of primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diffuse diabetic macular edema: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES) at 12-month follow-up. *Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2009;247(6):735-43.
63. Sivaprasad S, Crosby-Nwaobi R, Esposti SD, Peto T, Rajendram R, Michaelides M, Hykin P. Structural and functional measures of efficacy in response to bevacizumab monotherapy in diabetic macular oedema: exploratory analyses of the BOLT study (report 4). *PLoS One*. 2013 Aug 27;8(8):72755
64. Ip MS, Domalpally A, Hopkins J, et al. Long-term effects of ranibizumab on diabetic retinopathy severity and progression. *Arch Ophthalmol* 2012;130:1145-52.
65. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, Gibson A, Sy J, Rundle AC, Hopkins JJ, Rubio RG, Ehrlich JS; RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119:789-801.
66. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al; RESTORE study group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118:615-25.

67. Do DV, Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH, et al. The DA-VINCI Study: phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118:1819-26.
68. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, et al. One-year outcomes for of the DA VINCI study of VEGF Trap-Eye in eyes with giabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012;119:1658-65
69. Korobelnik J-F, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2247-54
70. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, et al. Aflibercept, bevacizumab or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015;372(13): 1193-1203.
71. Tolentino M. Systemic and ocular safety of intravitreal anti-VEGF therapies for ocular neovascular disease. *Surv Ophthalmol*. 2011; 56:95-113.
72. SooHoo JR, Seibold LK, Kahook MY. The link between intravitreal antivasular endothelial growth factor injections and glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2014; 25(2):127-33.
73. Kuiper EJ, Van Nieuwenhoven FA, de Smet MD, et al. The angio-fibrotic switch of VEGF and CTGF in proliferative diabetic retinopathy. *Plos One* 2008; 3(7):2675.
74. Kamba T, McDonald DM. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *Br J Cancer* 2007; 96(12): 1788–95.
75. Gandorfer A, Messmer EM, Ulbig MW, et al. Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. *Retina*. 2000;20:126-33.
76. Diyabetik Makuler Ödemde Seröz Makula Dekolmanı Sıklığı Yaya O, İnan T, Ayrancıoğlu BN, Önder F. *Turk J Ophthalmol* 2015;45(3):92-96 .
77. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, Channa R, Hatf E, Do DV, Boyer D, Heier JS, Abraham P, Thach AB, Lit ES, Foster BS, Kruger E, Dugel P, Chang T, Das A,

Ciulla TA, Pollack JS, Lim JI, Elliott D, Campochiaro PA; READ-2 Study Group. Two-year outcomes of the Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes (READ-2) Study. *Ophthalmology*. 2010;117:2146-51.

78. Hodzic-Hadzibegovic D, Sander BA, Monberg TJ, Larsen M, Lund-Andersen H. Diabetic macular oedema treated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor – 2–4 years follow-up of visual acuity and retinal thickness in 566 patients following Danish national guidelines. *Acta Ophthalmol*. 2018; 96: 267–278

79. Reich O, Schmid MK, Rapold R, Bachmann LM, Blozik E. Injections frequency and health care costs in patients treated with aflibercept compared to ranibizumab: new real-life evidence from Switzerland. *BMC Ophthalmol*. 2017 Dec 4;17(1):234.

80. Bucolo C, Gozzo L, Longo L, Mansueto S, Vitale DC, Drago F. Long-term efficacy and safety profile of multiple injections of intravitreal dexamethasone implant to manage diabetic macular edema: A systematic review of real-world studies. *J Pharmacol Sci*. 2018 Dec;138(4):219-232.

81. Massin P, Bandello F, Garweg J, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE study): a 12-month, randomized, controlled, doublemasked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 2010; 33: 2399-405.

82. Early and Long-Term Responses to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Diabetic Macular Edema: Analysis of Protocol I Data. *Am J Ophthalmol*. 2016;172:72-79

83. Patrao NV, Antao S, Egan C, Omar A, Hamilton R, Hykin PG, Sivaprasad S, Rajendram R; Moorfields Diabetic Macular Edema Study Group. Real-World Outcomes of Ranibizumab Treatment for Diabetic Macular Edema in a United Kingdom National Health Service Setting. *Am J Ophthalmol*. 2016 Dec;172:51-57.

84. Campos Polo R, Rubio Sánchez C, Garcia Guisado DM, Díaz Luque MJ. Aflibercept for clinically significant diabetic macular edema: 12-month results in daily clinical practice. *Clinical Ophthalmology* 2018;12 99–104

85. Chhablani J, Bansal P, Veritti D, Sambhana S, Sarao V, Pichi F et al. Dexamethasone implant in diabetic macular edema in real-life situations. *Eye (Lond)*. 2016 Mar;30(3):426-30.
86. Totan Y, Güler E, Gurağaç FB. Dexamethasone Intravitreal Implant for Chronic Diabetic Macular Edema Resistant to Intravitreal Bevacizumab Treatment. *Curr Eye Res*. 2016;41(1):107-13.
87. Escobar-Barranco JJ, Pina-Marín B, Fernández-Bonet M. Dexamethasone Implants in Patients with Naive or Refractory Diffuse Diabetic Macular Edema. *Ophthalmologica*. 2015;233(3-4):176-85.
88. Al-Abdullah AA, Nowilaty SR, Asghar N, Al-Kharashi AS, Ghazi NG. Intraocular pressure trends after intravitreal injections of anti-vascular endothelial growth factor agents for diabetic macular edema. *Retina*. 2015;35:440-8.
89. Ozkaya A, Alagoz C, Alagoz N, et al. Dexamethasone implant in pseudophakic and nonglaucomatous subgroup of diabetic macular edema patients: a real life experience. *Eur J Ophthalmol*. 2016;26:351-5.
90. Callanan DG, Loewenstein A, Patel SS, et al. A multicenter, 12-month randomized study comparing dexamethasone intravitreal implant with ranibizumab in patients with diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255:463-473.
91. Callanan DG, Gupta S, Boyer DS, Ciulla TA, Singer MA, Kuppermann BD et al. Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2013 Sep;120(9):1843-51.
92. Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS, et al. Dexamethasone DDS Phase II Study Group: randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2010;128:289-96.