T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

DİYABETİK MAKULA ÖDEMİ TEDAVİSİNDE İNTRAVİTREAL RANİBİZUMAB ETKİNLİĞİ İLE PROGNOZDA ETKİLİ OLDUĞU DÜŞÜNÜLEN OKÜLER VE SİSTEMİK PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Göksu Hande NAZ ŞİMDİVAR

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ayşe Nihal DEMİRCAN

ADANA-2014

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanmasında ve yürütülmesinde ihtiyaç duyduğum her anda yanımda olan danışman hocam, Prof. Dr. Ayşe Nihal DEMİRCAN başta olmak üzere uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve becerilerinden faydalanmama müsaade eden tüm hocalarıma, birlikte uyum içeresinde çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin sevgili hemşire ve personellerine teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde en büyük pay sahibi olan annem, babam ve kardeşlerime ve bu yoğun tempo içerisinde sabırla bana her zaman destek olan sevgili eşim Niyazi ve küçük oğlumuz Tuna'ya teşekkür ederim.

Dr. Göksu Hande NAZ ŞİMDİVAR

Adana, 2014

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR I
İÇİNDEKİLER II
TABLOLAR LİSTESİ IV
ŞEKİLLER LİSTESİ V
KISALTMALAR LİSTESİ VI
ÖZET VIII
ABSTRACT X
1. GİRİŞ ve AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Diyabetes Mellitus 3
2.2. Diyabetik Retinopati ve Biyokimyasal Mekanizmalar 3
2.2.1. Non-Enzimatik Glikozilasyon 5
2.2.2. Oksidatif Stres 5
2.2.3. Sorbitol Yolu 5
2.2.4. Miyoinositol Metabolizmasının Değişmesi 6
2.2.5. Protein Kinaz C Sistemi 6
2.2.6. Hemodinamik Anormallikler 7
2.3. Diyabetik Mikroanjiyopatide Patogenez 7
2.4. Diyabetik Retinopati Evrelemesi 7
2.5. Diyabetik Makulopati 8
2.5.1. İskemik Makulopati 9
2.5.2. Fokal Diyabetik Makula Ödemi 9
2.5.3. Diffüz Diyabetik Makula Ödemi 10
2.5.4. Mikst Tip Diyabetik Makula Ödemi 11
2.6. Diyabetik Makula Ödemi Sıklığı 11
2.7. Diyabetik Makula Ödemine Neden Olan Sistemik Risk Faktörleri 12
2.7.1. Diyabetin Süresi ve Tipi 12
2.7.2. Glisemik Kontrol 12
2.7.3. Retinopatinin Evresi 12
2.7.4. Hiperlipidemi 13

2.7.5. Hipertansiyon 13
2.7.6. Renal Yetmezlik 13
2.7.7. Gebelik 13
2.7.8. Anemi 13
2.7.9. Oküler Patolojiler 13
2.8. Diyabetik Makula Ödemi Fizyopatoloji 14
2.9. Ödemin Makulada Görülme Nedeni 14
2.10. Diyabetik Makula Ödeminde Tanı Yöntemleri 16
2.10.1. Oftalmoskopi 16
2.10.2. Fundus Floresein Anjiyografi 16
2.10.3. Optik Koherens Tomografi 18
2.11. DMÖ Tedavisi 19
2.11.1. Sistemik Faktörlerin Kontrolü 19
2.11.2. Lazer Fotokoagülasyon Tedavisi 20
2.11.2.1. Fokal Lazer Fotokoagülasyon 21
2.11.2.2. Grid Lazer Fotokoagülasyon 22
2.11.2.3. Yeni Teknoloji Lazer Tedavileri 23
2.11.3. Medikal Tedavi 24
2.11.3.1. Antioksidanlar 24
2.11.3.2. Aldoz Redüktaz İnhibitörleri 24
2.11.3.3. İleri Glikolizasyon Son Ürün İnhibitörleri 25
2.11.3.4. Protein Kinaz C inhibitörleri 25
2.11.3.5. Kortikosteroidler 25
2.11.3.6. Anti-VEGF Ajanlar 30
2.11.4. Cerrahi Tedavi 35
3. GEREÇ ve YÖNTEM 36
4. BULGULAR 38
5. TARTIŞMA 48
6. SONUÇ ve ÖNERİLER 53
KAYNAKLAR 54
ÖZGEÇMİŞ 62

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo No: **Sayfa No:**

Tablo 1. Grup 1 ve Grup 2'nin Yaş, Cinsiyet, DM Süresi, HbA_{1c} Düzeyi, DM Tedavi Şekli, DR Evresi, PRP Uygulanması, Lens Durumu ve Enjeksiyon Sayısı 39
Tablo 2. DMÖ Nedeniyle İntravitreal Ranibizumab Uygulanan Gözlerin Enjeksiyon Sayısı Dağılımı..... 39
Tablo 3. Enjeksiyon Öncesi ve Sonrası EİDGK'deki Değişim..... 40
Tablo 4. Enjeksiyon Öncesi ve Sonrasında MMK Değişimi..... 41
Tablo 5. Enjeksiyon Sonrası EİDGK'ye Cinsiyet, DM Tedavisi, DR Evresi, PRP Uygulaması ve Lens Durumunun Etkisi..... 42
Tablo 6. Enjeksiyon Sonrası EİDGK ile Yaş, DM Süresi ve HbA_{1c} Arasındaki İlişki..... 42
Tablo 7. Grup 1'de Enjeksiyon Sonrası EİDGK'ye Cinsiyet, DM Tedavisi, DR Evresi, PRP Uygulaması ve Lens Durumunun Etkisi 43
Tablo 8. Grup 1'de Enjeksiyon Sonrası EİDGK ile Yaş, DM Süresi ve HbA_{1c} Arasındaki İlişki .. 43
Tablo 9. Grup 2'de Enjeksiyon Sonrası EİDGK'ye Cinsiyet, DM Tedavisi, DR Evresi, PRP Uygulaması ve Lens Durumunun Etkisi 44
Tablo 10. Grup 2'de Enjeksiyon Sonrası EİDGK ile Yaş, DM Süresi ve HbA_{1c} Arasındaki İlişki . 44
Tablo 11. Enjeksiyon Sonrası MMK'ye Cinsiyet, DM Tedavisi, DR Evresi, PRP Uygulaması ve Lens Durumunun Etkisi..... 45
Tablo 12. Enjeksiyon Sonrası MMK ile Yaş, DM Süresi ve HbA_{1c} Arasındaki İlişki..... 45
Tablo 13. Grup 1'de Enjeksiyon Sonrası MMK'ye Cinsiyet, DM Tedavisi, DR Evresi, PRP Uygulaması ve Lens Durumunun Etkisi 46
Tablo 14. Grup 1'de Enjeksiyon Sonrası MMK ile Yaş, DM Süresi ve HbA_{1c} Arasındaki İlişki 46
Tablo 15. Grup 2'de Enjeksiyon Sonrası MMK'ye Cinsiyet, DM Tedavisi, DR evresi, PRP Uygulaması ve Lens Durumunun Etkisi 47
Tablo 16. Grup 2'de Enjeksiyon Sonrası MMK ile Yaş, DM Süresi ve HbA_{1c} Arasındaki İlişki ... 47

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No: **Sayfa No:**

Şekil 1. Enjeksiyon öncesi ve sonrası EİDGK'deki değişim 40
Şekil 2. Enjeksiyon öncesi ve sonrası MMK'deki değişim 41

KISALTMALAR LİSTESİ

DCCT : Diyabet kontrol ve komplikasyonları çalışması
DM : Diyabetes mellitus
DMÖ : Diyabetik makula ödemi
DR : Diyabetik retinopati
DRS : Diyabetik retinopati çalışması
EİDGK : En iyi düzeltilmiş görme keskinliği
ELM : Eksternal limitan membran
ERM : Epiretinal membran
ETDRS : Erken tedavi diyabetik retinopati çalışması
FAZ : Foveal avasküler zon
FFA : Fundus floresein anjiyografi
GİB : Göz içi basıncı
GK : Görme keskinliği
İLM : İnternal limitan membran
İRMA : Retina içi mikrovasküler anormallikler
İVTA : İntravitreal triamsinolon asetat
KAMÖ : Klinik anlamlı makula ödemi
LFK : Lazer fotokoagülasyon
LogMAR : Logarithm of minimal angle of resolution
MA : Mikroanevrizma
MMK : Merkezi makula kalınlığı
NPDR : Nonproliferatif diyabetik retinopati
NVD : Diskte neovaskülarizasyon
NVE : Disk harici bir yerde retinada neovaskülarizasyon
OAD : Oral antidiyabetik ilaç
OKT : Optik koherens tomografi
PDR : Proliferatif diyabetik retinopati
PKC : Protein kinaz C
PPV : Pars plana vitrektomi
PRP : Panretinal lazer fotokoagülasyon

RNFL **:** Retina sinir lifi tabakası

RPE **:** Retina pigment epiteli

UKPDS **:** Birleşik krallık prospektif diyabet çalışması

VEGF **:** Vasküler endotelyal büyüme faktörü

WESDR **:** Wisconsin epidemiyolojik diyabetik retinopati çalışması

DRCR Network **:** Diyabetik retinopati klinik araştırma ağı

ÖZET

Amaç: Diyabetik makula ödemi (DMÖ) tedavisinde intravitreal ranibizumab etkinliği ile prognozda etkili olduğu düşünülen oküler ve sistemik parametreleri değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Nisan 2012-Haziran 2014 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Retina Birimi'nde DMÖ nedeniyle intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulanan 109 hastanın 163 gözü retrospektif olarak incelendi.

Hastaların demografik verileri, diyabet süreleri, diyabet tedavileri, HbA_{1c} düzeyleri ve DMÖ için daha önce uygulanan tedavileri kaydedildi. DMÖ için intravitreal ranibizumab enjeksiyonu dışında tedavi almamış olanlar grup 1, tedavi almış olanlar ise grup 2 olarak sınıflandırıldı. Tüm hastaların enjeksiyon öncesi rutin oftalmolojik muayeneleri yapıldı. Enjeksiyon sonrası kontrollerde en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK) ve merkezi makula kalınlıkları (MMK) değerlendirilerek iki grup karşılaştırıldı.

Bulgular: Grup 1'de intravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesinde ortalama EİDGK 0,82±0,36, grup 2'de 0,83±0,49 idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,746). Grup 1'de intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrasında ise ortalama EİDGK 0,67±0,38, grup 2'de 0,75±0,49 idi ve aralarında anlamlı fark yoktu (p=0,468).

Enjeksiyon sonrasındaki EİDGK'de grup 1'de ortalama 0,14±0,23 (p=0,000) , grup 2'de ise ortalama 0,08±0,26'lık (p=0,025) artış olup her iki grupta da kendi içinde bu değişim anlamlı idi. Değişim miktarı açısından iki grup karşılaştırıldığında ise anlamlı bir fark olmadığı görüldü (p=0,068).

Grup 1'de intravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesinde ortalama MMK 385,9±93,6µ (253-750), grup 2'de 407,5±101,7µ (259-850) idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,167). İntravitreal ranibizumab enjeksiyonları sonrasında ise grup 1'de ortalama MMK 325,2±108,9µ (123-778), grup 2'de 394,9±140,5µ (150-890) idi. Grup 2'nin enjeksiyon sonrası MMK'si grup 1'den anlamlı olarak yüksekti (p=0,000).

Enjeksiyon sonrasında MMK'deki değişim miktarı grup 1'de ortalama 60,8±123,1µ (397-480) olup istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,000). Grup 2'de ise ortalama 12,7±133,1µ (298-376) olup istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=1,000). MMK'deki azalma bakımından iki grup karşılaştırıldığında grup 1'de MMK düşüş miktarı grup 2'ye göre anlamlı olarak fazlaydı (p=0,041).

GK ve MMK'ye etki eden parametrelerden DM tedavisindeki farklılık incelendiğinde tüm gözler ve grup 1 için anlamlı sonuçlara rastlanmıştır. OAD kullanan hastaların enjeksiyon sonrası MMK'deki incelmeleri insülin kullananlara göre anlamlı olarak daha fazla bulundu (p=0,010).

Yaş, cinsiyet, DM süresi, HbA_{1c} düzeyi, DR evresi, PRP uygulaması ve gözün fakik/psödofakik olmasının tedavi sonrası her iki grupta da EİDGK ve MMK değişiminde etkili olmadığı gözlendi.

Sonuç: DMÖ tedavi seçeneklerinden birisi olan 0,5 mg/0,05 ml intravitreal ranibizumab uygulamasının hem primer tedavi olarak uygulanan gözlerde hem de daha önceden DMÖ'ye yönelik tedavi alan gözlerde MMK ve EİDGK'ye olumlu etkilerinin olduğu gözlenmiştir. Prognozu etkilediği düşünülen oküler ve sistemik faktörlerin bilinmesi DMÖ tedavi sürecinin şekillenmesi açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetes mellitus, diyabetik makula ödemi, ranibizumab.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the outcomes of intravitreal ranibizumab injection in diabetic macular edema (DME) patients, to investigate the factors that may affect the efficacy of the treatment.

Material and Method: In this study a total of 163 eyes of 109 patients with diffuse DME who were underwent ophthalmic examination in our retina clinic in the department of ophthalmology, Cukurova University Medical Faculty Hospital and reserching between April 2012 and June 2014 were evaluated retrospectively. The demographic characteristics, diabetes duration, antidiabetic medication, hemoglobin A_{1c}, previous treatment for DME were recorded.Patients were distribuded into two groups. Group 1 includes the patients who underwent primary intravitreal ranibizumab, grup 2 includes the patients who underwent another primary before the treatment of intravitreal ranibizumab enjection for diabetic macular edema. All patients were evaluated ophthalmologically before the enjection. The effectiveness of the treatment was studied by comparing the best corrected visual acuity (BCVA) and central macular thickness (CMT) measured before and after the injections. The association between aforementioned factors and the change in BCVA and CMT was investigated.

Findings: Before the enjections BCVA's to the logMAR were 0,82±0,36 at group 1 and 0,83±0,49 at group 2. No statistically significant difference was observed between two groups in terms of mean visual acuity before enjection (p=0,746). After the enjections BCVA's to the logMAR were 0,67±0,38 at group 1 and 0,75±0,49 at group 2. There was no statistically significant difference between two groups after the enjections (p=0,468).

The amount of change in visual acuity after injection was 0,14±0,23 (p=0,000) at group 1, 0,08±0,26 (p=0,025) at group 2. No statistically significant difference was observed between two groups in the amount of change in visual acuity after injection (p=0,068).

Before the enjections basal CMT values were 385,9±93,6µ (253-750) at group 1, 407,5±101,7µ (259-850) at group 2. No statistically significant difference was observed between two groups (p=0,167). After the enjections CMT values were 325,2±108,9µ (123-778) at group 1 and 394,9±140,5µ (150-890) at group 2. When compared, group 2's CMT values were statistically higher than group 1's (p=0,000).

The amount of change in CMT values were 60,8±123,1µ (397-480) at group 1 and it was statistically significant (p=0,000). The amount of change in CMT values were 12,7±133,1µ (298-376) at group 2 and it wasn't statistically significant (p=1,000) . When compared the amount of change in CMT values were higher at group 1 (p=0,041).

Reduction in central macular thickness were better in patients using oral antidiabetic drugs than insulin for all patients and group 1, it was statistically significant (p=0,010, p=0,010).

There was no correlation between both of BCVA, CMT and age, sex, DM duration, HbA_{1c} level, DR stage, PRP treatment, lens status.

Conclusion: Intravitreal injection of 0,5 mg/0,05 ml ranibizumab is an effective treatment that provides increase in BCVA and decrease in CMT both of the patients who underwent primary intravitreal ranibizumab and the patients who underwent another primary before. Detecting the ocular and systemic factors are required to evaluate long term effectiveness of the treatment.

Key Words: Diabetes mellitus, diabetic macular edema, ranibizumab.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diyabetes Mellitus (DM) insülin sekresyonu, insülin etkisi veya her ikisinin birden bozukluğu sonucu ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize bir metabolik hastalıktır. Diyabetteki kronik hiperglisemi özellikle gözler, böbrekler, sinirler, kalp ve kan damarları başta olmak üzere çeşitli organların uzun dönemde hasarı, disfonksiyonu ve yetmezliğine neden olur [(1)].

Göz, DM'de en sık etkilenen organlardan birisidir. İnsülin ve diğer antidiyabetik ilaçların keşfi ile DM hastalarının yaşam sürelerinde belirgin artış olurken diğer komplikasyonlarla birlikte diyabetik retinopati (DR) görülme sıklığı da artmıştır. On yıllık diyabetlide DR oranı % 20 iken, 25 yıllık diyabetlide bu oran % 85'e yükselmektedir [(2)]. DR günümüzde gelişmiş ülkelerde tüm yaş grupları için yaşa bağlı makula dejenerasyonundan sonra ikinci körlük nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 5000 kişi diyabet nedeniyle, körlük derecesinde görmesini kaybetmektedir [(3)].

Türkiye'de DM prevelansı % 14,3, DR prevalansı ise % 30,5'tir. Otuz yaş üstü, 0-4 yıl süreli tip 1 ve tip 2 DM hastalarında sırasıyla % 18,7 ile % 9,7 oranında DR saptanırken bu oranlar 15 yıldan uzun süreli hasta olanlarda yine sırasıyla % 77,6 ile % 57,1'dir [(4)]. Diyabetli hastalarda görme kaybının en önemli nedeni diyabetik makulopatidir. DR'nin hemen her aşamasında ortaya çıkabilen bu patoloji, diyabetik makula ödemi (DMÖ) veya makula iskemisi şeklindedir, nonproliferatif devrede görme kayıplarının % 80'inden sorumludur [(5)]. DR'si bulunan hastaların % 29'unda 20 yıl veya daha uzun süre sonunda DMÖ geliştiği gözlenmiştir. Makula ödemi gelişen hastaların 2 yıllık takipleri sonucunda olguların yarıdan fazlasında iki veya daha fazla sıra görme kaybı tespit edilmiştir. Diyabetik makula ödeminde (DMÖ) 'Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması '(DCCT) ve 'Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması'(UKPDS) tarafından bildirilen düzenli kan şekeri regülasyonu ve 'Early Treatment Diabetic Retinopathy Study'(ETDRS) grubu tarafından bildirilen lazer fotokoagülasyon (LFK) etkinliği gösterilmiş tedavi yöntemleridir [(2,6,7)]. ETDRS'de klinik olarak belirgin DMÖ'de fokal lazer fotokoagülasyonun faydalı olduğu belirtilmiştir. Zamanında lazer fotokoagülasyon uygulanan hastaların % 13'ünde, zamanında lazer fotokoagülasyon uygulanmayan hastaların % 31'inde 3 yıllık gözlem

sonucunda 15 harflik görme kaybı tespit edilmiştir. Tüm bunlar DMÖ gelişen gözlerin bir bölümünün lazer fotokoagülasyon tedavisine dirençli olduğunu göstermektedir [8]. ETDRS'de klinik olarak belirgin DMÖ olgularında faydalı olduğu bildirilen lazer fotokoagülasyon tedavisinin, diffüz DMÖ bulunan gözlerde sınırlı fayda sağladığı başka çalışmalarla kanıtlanmıştır [9,10,11].

LFK tedavisinin çok sayıda dirençli olguda yarar sağlamadığının anlaşılması ilgiyi alternatif tedavi yöntemlerine yöneltmiştir. Üzerinde durulan yöntemler arasında medikal tedavi olarak protein kinaz C inhibitörleri, vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) inhibitörleri veya intravitreal kortikosteroid enjeksiyonu ile intravitreal kortikosteroid implantları; cerrahi tedavi olarak ise pars plana vitrektomi sayılabilir [12]. Son yıllarda DMÖ ve buna bağlı görme kaybını daha da azaltmak, görme düzeyini artırmak amacıyla intravitreal steroid ya da anti-VEGF ajanların enjeksiyonu yaygın olarak kullanılmakta [13,14], özellikle dirençli olgularda cerrahi seçenekler de uygulanmaktadır [15,16]. Olgu serileri ve kontrollü klinik gözlemlerdeki sonuçlar intravitreal uygulamaların daha başarılı olabileceğini öne sürmektedir.

Bu çalışmada, DMÖ tedavisindeki intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun yararı ile prognozda etkili olduğu düşünülen oküler ve sistemik faktörlerin saptanarak gelecekteki tedavi tercihimizin belirlenmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus

Diyabetes mellitus, endojen insülinin mutlak veya göreceli eksikliği ya da periferik etkisizliği sonucu ortaya çıkar. Kronik hiperglisemi, karbonhidrat, protein, yağ metabolizmasında bozukluk, kapiller membran değişiklikleri ve hızlanmış ateroskleroz ile seyreden kronik, ilerleyici bir hastalıktır [(17)]. İnsanların yaşam sürelerinin uzaması, fiziksel aktivitelerinin azalması ve obezitenin artması ile DM insidansı ve prevalansında ciddi anlamda yükselme olmuştur [(18)]. Tüm yaş gruplarındaki sıklığı 2000 yılında % 2,8 iken bu oranın 2030 yılında % 4,4 olacağı tahmin edilmektedir. Bu oranlar, 171 milyon ve 366 milyon insan olarak da tanımlanabilir. Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi Çalışması, ülkemizde 20 yaş üzerinde DM prevalansının % 7,2 olduğunu başka bir deyişle ülkemizde yaklaşık 2,5 milyon DM hastası bulunduğunu ortaya koymuştur [(19)].

DM'nin iki ana tipi mevcuttur:

Tip 1 - İnsüline bağımlı diyabet: Sıklıkla 10-20'li yaşlarda ortaya çıkar.

Tip 2 - İnsüline bağımlı olmayan diyabet: Sıklıkla 50-70'li yaşlarda ortaya çıkar.

Hastalığın seyri sırasında mikrovasküler, makrovasküler ve nöropatik komplikasyonlar gelişebilmektedir. Başlıca komplikasyonları damar endotelini direkt olarak etkilemesi ile böbrek, göz ve kalp üzerindedir. Diyabet komplikasyonları hastaların erken ölümlerinden ve morbiditeden sorumludur. Akut komplikasyonları diyabetik ketoasidoz, nonketotik hiperosmolar koma, hipoglisemik koma ve laktik asidozdur. Kronik komplikasyonları ise mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar olarak incelenebilir. Diyabetik retinopati, nefropati, nöropati mikrovasküler komplikasyonlar iken; koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı, diyabetik ayak ve enfeksiyonları makrovasküler komplikasyonlar olarak sıralanabilir.

2.2. Diyabetik Retinopati ve Biyokimyasal Mekanizmalar

DR ve DMÖ, diyabet hastalarında sıkça rastlanan, görme keskinliğinde ciddi kayıplara yol açan mikrovasküler komplikasyonlardır. DR'nin ileri evreleri iskemiye sekonder olarak retinada anormal yeni damar oluşumuyla karakterizedir. Yeni damar oluşumuna hipoksik retina dokusundan salınan büyüme faktörleri neden olur. DR

sürecinin herhangi bir aşamasında diyabet hastalarında makula bölgesindeki kalınlaşmayla karakterize DMÖ de gelişebilir. DMÖ, geçirgenliği artmış dilate kapillerler ve mikroanevrizmalardan kaynaklanan sızıntılarla kan-retina bariyerinin bozulmasının sonucu olarak ortaya çıkar. DR ve DMÖ'nün kontrolü, bu bozuklukların erken teşhisine ve kan şekeri düzeyinin regülasyonuna dayanır.

Diyabet hastalarının % 85-90'ını insüline bağımlı olmayan tip (Tip 2 DM) , % 10-15'ini de insüline bağımlı tip (Tip 1 DM) oluşturur. Tip 1 DM 'de genellikle 40 yaş altında tanı konur. Bu grupta daha ciddi oküler komplikasyon görülür. Tip 2 DM'li hastalarda ise uzun süreli hastalık, komplikasyonu kaçınılmaz kılmaktadır. Klinik tedaviler, ciddi görme kayıplarını en aza indirmeyi, hastaların yaşam kalitelerini korumalarını sağlamayı amaçlamaktadır. Ciddi görme kaybı olan diyabetik hastalarda klinik anlamlı makula ödemi görülme sıklığı % 25-30 oranındadır.

DM'ye bağlı retinopatinin ortaya çıkmasında en önemli faktör hastalığın süresidir. Hastalık ortaya çıktıktan 20 yıl sonra tip 1 DM'li hastaların hemen hemen tamamında, tip 2 DM'li hastaların ise % 60'ından fazlasında DR bulgularına rastlanmaktadır. Günümüzde DR'nin tam anlamıyla tedavisi olmamakla birlikte, mevcut tedavi yöntemleriyle hastalarda ortaya çıkabilecek görme kayıplarının mümkün olduğunca engellenmesi ve/veya en aza indirgenmesi amaçlanmaktadır.

Dünyada DM insidansı % 1,5-2,5 oranında bildirilmektedir [(20)]. Diyabetik hastaların yaklaşık % 25'inde herhangi bir seviyede DR vardır ve bunun % 5'i proliferatif diabetik retinopatidir (PDR). Amerika Birleşik Devletleri'nde Framingham grubu tarafından yapılan çalışmada herhangi bir düzeyde retinopati, 5 yıldan kısa süreli diyabetiklerde % 5, 5-9 yıl arasındakilerde % 30, 10-14 yıl arasındakilerde % 45 ve 15 yıldan uzun süreli hastalarda % 62 olarak bildirilmistir [(20)]. Wisconsin grubunun yaptığı epidemiyolojik çalışmada ise hastalar 30 yaş altı ve üstü diyabetikler olarak iki grupta incelenmiştir. Otuz yaş altındaki diyabetiklerde, hastalık süresi 5 yıldan az olanlarda retinopati % 17, 15 yıl üstünde ise % 98 bulunmuştur. Otuz yaş üstünde DM tanısı konulan, insülin kullanmayan grupta, 5 yıldan az diyabetik olanlarda retinopati % 17-29, 15 yıl üstünde ise % 50-63 olarak saptanmıştır. İnsüline bağımlı grupta 5 yıl altında retinopati oranı % 40 iken, 15 yıl üstünde % 85'tir [(21)].

Diyabetik retinopatiye ilişkin patolojik değişimlerin ortaya çıkmasında rol oynayan başlıca mekanizmalar:

- Non-enzimatik glikozilasyon,
- Oksidatif stres,
- Sorbitol yolu aktivitesinde artma,
- Miyoinositol metabolizmasının değişmesi,
- Protein Kinaz C sistemi,
- Hemodinamik anormalliklerdir.

2.2.1. Non-Enzimatik Glikozilasyon

Diyabette uzun süreli hiperglisemi non-enzimatik kondansasyon reaksiyonu ile (Millard reaksiyonu) glikoz ile protein, lipid ve DNA'ların amino grupları arasında komplike çapraz bağların oluşmasına ve ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE-Advenced Glycosylation Endoproducts) açığa çıkmasına sebep olur. Parçalanmaya dirençli AGE ürünleri bazal membranda albümin ve IgG birikimine neden olurlar, serbest radikal (kollajen DNA) oluşumunu arttırırlar. Arka hyaloidde yapısal değişikliklere yol açarak arka hyaloid ve İLM arasındaki vitreomakuler adezyonu arttırabilirler. AGE retinal perisit kaybı, damarlarda endotel hasarı ve mikroanevrizma oluşumunda önemli rol oynar. Pimagedin bir AGE inhibitörüdür ve kullanan hastalarda retinopatide ilerlemenin daha az olduğu görülmüştür [(22)].

2.2.2. Oksidatif Stres

DR etyopatogenezinde ileri sürülen ikinci teori oksidatif stres teorisidir. Bu teoriye göre oksidatif stres sonucu ortaya çıkan serbest radikaller, proteinlerin çapraz bağlantılarını etkiler ve farklı aminoasit kalıntılarının ortaya çıkmasına neden olur. Proteinlerin non-enzimatik glikozilasyonları, artmış serbest radikal hassasiyeti ile birleşince protein davranışlarında farklılıklar oluşur. Bunun sonucunda kanın şekilli elemanlarının aglütinasyon ve agregasyonlarında artış meydana gelir. Bu artış da mikrotromboz gelişimine yol açar [(22,23)].

2.2.3. Sorbitol Yolu

Vücutta glukoz, aldoz redüktaz enzimi ile sorbitole dönüşür. Sorbitol ise sorbitol dehidrogenaz yardımıyla fruktoza dönüşür. Glukoz sorbitole dönüşürken nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) kullanılır. Fazla glukoz varlığında NADPH fazla

tüketilir ve miyoinositol ortaya çıkar. Miyoinositol ise vasküler disfonksiyona neden olur. Fazla miktarda glukoz alındığında NADPH fazla miktarda tüketilir ve aşırı sorbitol ortaya çıkar. NADPH'nın aşırı tüketimi ve sorbitol birikimi, sorbitol dehidrogenazı etkisizleştirerek işlemin ikinci kısmını bloke eder ve fruktoza dönüşümü engellenir. Bunun sonucunda sorbitol daha da artar ve kısır bir döngü ortaya çıkar. Bu kısır döngünün sonucu aşırı sorbitol ve myoinositol birikimi ve NADPH tüketimi aracılığıyla yaygın vasküler disfonksiyondur [(24)].

2.2.4. Miyoinositol Metabolizmasının Değişmesi

Diyabetiklerde glukoz, miyoinositolün hem tubuluslardan reabsorbsiyonunu hem de hücre içine alınmasını sağlayan Na-K ATP' az enzim transport sistemini inhibe eder. Hiperglisemi hücre seviyesinde Na-K pompasının çalışmasını ve Na-K ATPaz enziminin etkisini uzatır. Buna bağlı olarak hücre içi miyoinositol azalması sorbitol dehidrogenaz enzimini yavaşlatır ve poliol yoluna giren glukozdan fruktoz oluşumu yerine sorbitol miktarı artar. Sorbitol özellikle sinir iletimi ve diğer hücre fonksiyonlarında bozulmaya neden olmaktadır. Normalde sinir hücrelerindeki miyoinositol konsantrasyonu plazmadakinin 90-100 katıdır ve diyabetik hastalarda bu oranın azaldığı tespit edilmiştir [(25)].

2.2.5. Protein Kinaz C Sistemi

Protein kinaz C (PKC), serin-treonin protein kinaz ailesinin bir üyesidir. Hücrede uygun uyarıdan sonra sitozolden plazma membranına geçerek aktive olur. PKC'nin ciddi hücresel fonksiyonları vardır. Büyüme faktörleri, hormonlar ve nörotransmitterlerin sinyal iletiminde önemli rol oynayan bir izoenzimdir. Yüksek glukoz düzeyleri endotel hücrelerinde PKC aktivitesini arttırarak hücrelerin albümine geçirgenliğinin artmasına, matriks proteinlerinin sentezinin ve vazodilatör prostaglandinlerin artmasına neden olmaktadır. PKC aktivasyonu, vasküler permeabilite, kontraktilite, hücresel proliferasyon, bazal membran sentezi, hormon ve sitokinlere cevabı düzenler. Renal mezenkimal hücre kültürlerinde, retinal endotel ve aortik endotelde hiperglisemiye cevap olarak 1-2 diaçilgliserol seviyesi yükselir. Yükselmiş intrasellüler diaçilgliserol düzeyi PKC aktivasyonu ile paralellik

göstermektedir. Artmış PKC seviyeleri ise vasküler hücre disfonksiyonlarına neden olmaktadır [26].

2.2.6. Hemodinamik Anormallikler

Yükselmiş hidrostatik basınç sonucu potansiyel zararlı etkiye sahip moleküllerin, immün komplekslerin ve proteinlerin damar duvarı ve bağ dokusu içine infiltrasyonlarında artış meydana gelir. Bu mekanizmanın bazal membran kalınlaşmasında rol oynadığı düşünülmektedir [27].

2.3. Diyabetik Mikroanjiyopatide Patogenez

Mikroanjiyopati gelişiminde sırasıyla aşağıdaki mekanizmalar rol oynar:

- Perisit kaybı
- Mikroanevrizma oluşumu
- Bazal membran (BM) kalınlaşması
- Kapiller yatakta fokal tıkanmalar
- Vasküler geçirgenlikte artış ve kan-retina bariyerinde bozulma.

Diyabetik retinopati, damar duvarına lökosit adhezyonunda artış, kan akımında dalgalanmalar, perisitlerin ölümü ve vasküler bazal membranda kalınlaşmanın görüldüğü patolojik değişiklikleri kapsar. Endotel hücreleri arasındaki bağlantıların zayıflaması, damar geçirgenliğinin artmasına neden olur. Retinal kapillerlerin tıkanıklığı ise hipoksi ve anjiojenik faktörlerin üretiminde artış ile sonuçlanır. Damar geçirgenliğinin artışı ve büyüme faktörlerinin salınımı, retinal neovaskülarizasyon için zemin hazırlar. Diyabetik retinopatide görülen vasküler değişikliklerden sorumlu olan primer mediatörün VEGF olduğu düşünülmektedir. VEGF ayrıca DMÖ gelişiminde de vasküler permeabiliteyi arttırmak suretiyle anahtar rol oynar. Pigment epitel kaynaklı growth faktör (PEDF), RPE hücreleri, glial hücreler, vasküler endotel hücreleri ve nöronlarda bulunan nörotrofik ve anjiostatik etkili bir büyüme faktörüdür. PDR'li hastalarda VEGF ve PEDF arasındaki dengenin VEGF lehine bozulduğu düşünülmektedir.

2.4. Diyabetik Retinopati Evrelemesi

1. Retinopati yok: Retina normal görünümde.

2. Hafif nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR): Az sayıda mikroanevrizma (MA) ve/veya mikrohemoraji (MH).

3. Orta Evre NPDR: Yaygın retinal hemorajiler ve/veya MA, iki kadrandan az alanda venöz boncuklanma (VB), yumuşak eksuda, hafif intraretinal mikrovasküler anormallikler (İRMA) .

4. İleri Evre NPDR:

A. Şiddetli NPDR:

4-2-1 kuralına göre aşağıdaki özelliklerden herhangi birinin olmasıdır.

• 4 kadranda yoğun retinal hemoraji

• 2 veya daha fazla kadranda VB

• 1 veya daha fazla kadranda İRMA

B. Çok şiddetli NPDR:

Yukarıdaki özelliklerin birden fazlasının olması.

5. PDR:

A. Erken PDR:

Retinal neovaskülarizasyon (NV) veya 1/4-1/3 disk çapından küçük veya eşit optik disk neovaskülarizasyonu (ODNV)

B. Yüksek riskli PDR:

Aşağıdaki özelliklerden herhangi birisinin olması

• 1/4-1/3 disk çapından daha büyük ODNV

• 1/4-1/3 disk çapından küçük veya eşit ODNV ile birlikte preretinal hemoraji veya İVH

• Retinal NV ile birlikte preretinal hemoraji veya İVH.

C. İleri evre PDR: Epiretinal membran, traksiyonel retina dekolmanı, persistan vitreus hemorajisi, iriste neovaskülarizasyon, neovasküler glokom ve diyabetik optik nöropati gelişmesi [28].

2.5. Diyabetik Makulopati

Diyabetik retinopatinin her aşamasında ortaya çıkabilen diyabetik makulopati nonproliferatif evredeki görme kayıplarının % 80'inden sorumludur [29,30]. Diyabetik makulopati aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir:

A-Makula iskemisi

B-Makula ödemi

- Fokal diyabetik makula ödemi
- Diffüz diyabetik makula ödemi
- Mikst tip makula ödemi [31].

2.5.1. İskemik Makulopati

Diyabetik makuler hastalıkta makula iskemisi prognozu olumsuz etkileyen durumlardan birisidir. DMÖ tablosu içinde çoğu zaman makuler perfüzyon bozukluğu da ödeme eşlik etmektedir [32].

Normal kişilerde FAZ büyüklüğü değişkenlik göstermektedir ve ortalama çapı 400-500 μm arasındadır. İskemik makulopatide özellikle temporalde olmak üzere makulada perfüze olmayan alanlar ve foveal avasküler zonda (FAZ) genişleme görülür.

DM hastalarında yapılan bir çalışmada, görme keskinliği ve FAZ çapı arasında ilişki araştırılmış, sonuçta FAZ çapının 1000 μ altında olduğu gözlerde görme keskinliğinde anlamlı fark yokken, 1000 μ üzerinde anlamlı fark olduğu görülmüştür [33].

İskemik makulopatide prognoz daha kötü olmakla birlikte pek çok hastada unutulmaması gereken iskemik değişikliklerle makula ödeminin birlikte bulunabilmesidir. Bu hastalarda FFA ile iskemik ve ödemli alanlar belirlenmeli, takip ve tedavi buna göre planlanmalıdır.

2.5.2. Fokal Diyabetik Makula Ödemi

Makula merkezinden itibaren 1500 μ, yani yaklasık bir disk çapı uzaklıktaki bir alanda yer alan herhangi bir retina kalınlaşması ya da sert eksuda mevcudiyeti, fokal diyabetik makula ödemi olarak adlandırılır [34]. Mikroanevrizma, dilate retinal kapillerler veya daha az sıklıkla İRMA gibi fokal kaçaklardan gelişen lokalize ödemli alanlardır. İç kan-retina bariyerinin yıkılması sonucu ortaya çıkar. Etrafındaki ödemsiz retinadan sert eksudalarla ayrılmış sekilde görülür. Biyokimyasal olarak sert eksudalar, plazma kaynaklı lipoproteinlerden oluşur ve dış retina katmanlarına yerleşir**.** Sert eksudalar, daire şeklinde dizilirlerse sirsine retinopati meydana gelir. Sirsine retinopatinin merkezinde her zaman yoğun sızıntı veren mikroanevrizma kümesi bulunur. ETDRS fokal makula ödemi şiddetini belirlemek ve tedavi gerekliliği

açısından rehber oluşturmak amacıyla klinik anlamlı makula ödemi (KAMÖ) ölçütlerini ortaya koymuştur [35]. Bu ölçütler:

I. FAZ merkezinde ya da 500 μ çevresinde retina kalınlaşması.

II. FAZ merkezinde ya da 500 μ çevresinde, bitişiğindeki retinanın kalınlaşmasıyla birlikte olan sert eksudalar.

III. Herhangi bir bölümü, FAZ merkezinden bir disk çapı uzaklıktaki bir alanda yerleşmiş, bir disk çapı ya da daha büyük retina kalınlaşması

2.5.3. Diffüz Diyabetik Makula Ödemi

Makula merkezini, yani foveal avasküler zonu da içine alan, iki veya daha fazla disk çapı büyüklükteki retina kalınlaşması diffüz diyabetik makula ödemi olarak tanımlanır [36].

Perifoveal bölgedeki kapiller yatakta tıkanma geriye kalan vasküler yapılarda diffüz dilatasyon ve geçirgenlik artışına neden olur. Yani iç kan-retina bariyeri diffüz olarak yıkılır. Bu tıkanma alanları ve diffüz sızıntı FFA ile belirlenebilir. Dış kan-retina bariyerini oluşturan retina pigment epitelinden diffüz sızıntı meydana gelir. Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler sayesinde gerek iç, gerek dış kan-retina bariyerinde ortaya çıkan diffüz permeabilite bozukluğu gösterilebilir. Kalınlaşmış arka hyaloidin sıvı akımı üzerindeki olumsuz etkisi ile hyaloid membranın makulaya uyguladığı gerek tanjansiyel, gerek vertikal traksiyon da diffüz makula ödemi üzerinde etki yaratır [37,38].

Diffüz makula ödemi olan gözlerde sert eksudalar ya hiç yoktur ya da çok azdır. Ödem rezorbe olurken de sert eksuda gelişmez. Bu bulgu dış kan-retina bariyeri ile iç kan-retina bariyerinin diffüz şekilde yıkıldığı hallerde su gibi küçük moleküllerin retinaya sızmasına karşın, lipoprotein gibi büyük moleküllerin retinaya sızamadıklarını gösterir. FFA'da geç dönemde göllenme gösteren kistoid aralıklar diffüz DMÖ'de sık görülmelerine karşın fokal DMÖ'de nadiren görülür.

En belirgin semptom görme keskinliğinde azalmadır. Görme keskinliği 10/10 ile parmak sayma seviyeleri arasında bulunabilir. Görme keskinliğindeki azalma ödemin süresi ile yakından ilişkili iken ödemin şiddeti ile arasında her zaman bir paralellik bulunmayabilir.

Renk görme ile ilgili psikomotor testlerde mavi-sarı renk algılama defekti mevcuttur. Karanlık adaptasyonu uzamıştır. Mikropsi ya da metamorfopsi yakınmaları bulunabilir.

Spontan rezolüsyon hemen hemen hiç görülmez. Bilateral olma olasılığı yüksektir. Foveal refle kaybolmuştur. Makula merkezini de içine alan bir disk çapında veya daha geniş kalınlaşma alanları mevcuttur.

Sistemik faktörler (kontrolsüz hiperglisemi, hipertansiyon, kardiyovasküler ve renal yetmezlik, preeklampsi) ödemin ortaya çıkışında ve alevlenmesinde etkilidir. Antihipertansif, diüretikler ve diyaliz gibi metabolik düzenleyici etkenlerle ödemde azalma olmaktadır [39].

2.5.4. Mikst Tip Diyabetik Makula Ödemi

Diyabetik makula ödemli bir göz hem fokal hem de diffüz ödem özelliklerini bir arada taşıyabilir. Klinikte oldukça sık karşılaşılan bu durum, mikst tip diyabetik makula ödemi olarak adlandırılır [40].

2.6. Diyabetik Makula Ödemi Sıklığı

Makula ödemi, diyabetik olgularda genel olarak % l-5,7 arasında bildirilmektedir [41,42]. 2009 yılı nüfus sayımına göre ülkemizin nüfusu 72.561.312 olarak belirlenmiştir. Yirmi yaş üzeri nüfus ise 48.767.000 kişidir. Ülkemizde 20 yaş üzerindeki nüfusta diyabet sıklığı % 13,7 olarak saptanmıştır ve durumda 20 yaş üzerinde 6.680.107 kişide DM mevcuttur [43]. Diyabetik olgulardaki DMÖ sıklığı ortalaması % 3,35 olarak alınırsa Türkiye'de 20 yaş üzerindeki diyabetiklerde, 223,783 kişide DMÖ olduğu, iki taraflı olması halinde de 447,566 gözde DMÖ olduğu düşünülebilir [19].

WESDR çalışmasında (Wisconsin Epidemiology Study of Diabetic Retinopathy) Tip 1 diyabetiklerde 10 yılda DMÖ gelişim sıklığı % 20,1, insülin kullanmayan tip 2 diyabetiklerde % 13,9 ve insulin kullanan tip 2 diyabetiklerde de % 25,4 olarak bildirilmiştir. DMÖ sıklığı, hafif nonproliferatif DR'li gözlerde % 3, orta ve ileri nonproliferatif olgularda % 38 ve proliferatif olgularda da % 71 gibi oranlarda bildirilmektedir [44].

Bu konudaki risk oranları, diyabetin süresi ile yakından ilişkilidir. Otuz yaşından önce diyabet tanısı alan olgularda, eğer diyabet yaşı 5 yılın altında ise, DMÖ sıklığı sıfıra yakındır. Ancak diyabet yaşı 20 yılı aşınca bu sıklık % 29'lara çıkar. Otuz yaşın üzerinde diyabet tanısı almış olgularda ise, diyabet yaşı 5 yılın altında olanlarda, DMÖ sıklığı % 3; 20 yılın üzerinde diyabet yaşı olanlarda ise bu sıklık % 28'dir [45].

2.7. Diyabetik Makula Ödemine Neden Olan Sistemik Risk Faktörleri

2.7.1. Diyabetin Süresi ve Tipi

Diyabetik retinopati ve DMÖ gelişimini belirleyen önemli risk faktörlerinden biri diyabetin süresidir. Diyabetik retinopati tip 1 diyabette ilk 10 yılda nadir görülürken, 30 yıldan sonra % 32 oranında görülmektedir. Tip 2 diyabette ise ilk yıllarda % 3 iken, 25 yıldan sonra % 28 olarak bildirilmiştir. Ayrıca diyabetin tipi makulopati gelişiminde de önem taşımaktadır. Tip 1 diyabette % 11,2 oranında DMÖ görülürken, tip 2 diyabette % 8,4 olarak görüldüğü bildirilmiştir [46].

2.7.2. Glisemik Kontrol

Diyabetik retinopati gelişiminde önemli rol oynayan faktörlerden biri de kan glukoz seviyesidir. Uzun süreli kan glukoz seviyesi HbA_{1C} ile belirlenir. Normal populasyonda % 4-6 arasında iken diyabetik hastalarda daha yüksek seyreder [47]. Klein ve ark.'nın yaptığı çalışmada HbA_{1C} seviyelerinde her % 1'lik artış için DMÖ görülmesinde 1,44 kat rölatif risk artışı olduğu bildirilmiştir [48]. HbA1c düzeyinin düşürülmesi, diyabetik retinopati gelişimi ve ilerlemesini engelleyebilir. DM'si olan bireylerde hedef HbA_{1c} düzeyi % 7'nin altında olmalıdır [49].

2.7.3. Retinopatinin Evresi

Bresnick'in çalışmasında NPDR'de % 3, orta ve ağır NPDR'de % 38 oranında DMÖ görüldüğü bildirilmiştir [50]. Ancak DR'nin evresinden bağımsız olarak da ciddi görme kayıpları gelişmektedir ve sebep olarak diyabetik makulopati gösterilmiştir [51]. Makula ödemi ve makula iskemisi olarak kendini gösteren diyabetik makulopati non proliferatif evredeki görme kayıplarının % 80'inden sorumludur [52].

2.7.4. Hiperlipidemi

WESDR ve ETDRS'de yüksek kan lipid seviyeleri ve sert eksüda gelişimi arasında doğru orantı olduğu gösterilmiştir. Total kolesterol ve LDL kolesterol seviyelerindeki artışın geniş ve çok sayıda sert eksüdaya neden olduğu ve bununla birlikte makula ödeminin ortaya çıktığı gösterilmiştir [53,54].

2.7.5. Hipertansiyon

Sistemik hipertansiyon DR'de vasküler komplikasyon gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Sistolik hipertansiyon tip 1 ve 2 diyabetlilerde makula ödemi riskini 3-5 kat artırırken, diyastolik hipertansiyon varlığında yalnızca tip 1 diyabetlilerde 3 kat risk artışı olduğu bildirilmiştir [21].

2.7.6. Renal Yetmezlik

Retinopatili hastaların % 30'unda proteinüri, yüksek kan üre azotu (BUN), yüksek kreatinin seviyeleri bulunmaktadır ve bunlar proliferatif evreye geçişte ciddi risk faktörüdür. Üremi optik disk ödemine, yaygın retinal ödem ve makula ödemine neden olmaktadır. Renal hastalığın tedavisi ile birlikte ödemde azalma görülmüştür [55].

2.7.7. Gebelik

Diyabetik gebelerde özelikle hipertansiyon, proteinüri varlığı DR progresyonunu ve aynı zamanda DMÖ görülme sıklığını ve şiddetini arttırmaktadır. Makula ödemi genellikle hamileliğin son üç ayında gerilemesine rağmen bazı vakalarda uzun dönemli görme keskinliği azalmasına sebep olmaktadır [56,57].

2.7.8. Anemi

Ciddi anemi ve düşük hematokrit seviyeleri DR'de risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Aneminin tedavisi ile makuladaki sert eksudaların azaldığı gözlenmiştir [52].

2.7.9. Oküler Patolojiler

Katarakt cerrahisinin DR ve DMÖ üzerinde olumsuz etkileri olduğu tespit edilmiştir. Panretinal fotokoagülasyon yapılan hastaların % 43'ünde makula ödeminde geçici artış görülürken, bunların % 25'inde tedaviye rağmen artış devam etmiştir [58].

Yag lazer kapsülotomi makula ödemi progresyonunu hızlandırmaktadır. Santral retinal ven tıkanıklığı veya ven dal tıkanıklıkları DR ve DMÖ'de prognozu kötüleştirmektedir [59].

2.8. Diyabetik Makula Ödemi Fizyopatoloji

Diyabetik mikroanjiyopati patogenezindeki olaylar DMÖ gelişmesinde de etkilidir. Retina kapillerlerinin hücresel elemanları endotelyal hücreler ve perisitler tarafından oluşturulur. Endotelyal hücreler arasındaki sıkı bağlantılar iç kan-retina bariyerini oluştururlar. Perisitler kapillerlerin etrafını sararlar ve damar duvarının desteğini sağlayan hücrelerdir. Normal sağlıklı damarlarda her bir endotelyal hücreye bir adet perisit hücre karşılık gelmektedir. Diyabetik hastalarda bu perisit hücrelerdeki dejenerasyon ve fonksiyon kaybı sonucu damar duvarında zayıflıklar oluşur ve buralardan mikroanevrizmalar gelişir. Kapiller duvarda endotel proliferasyonu ve bazal membran kalınlaşmasıyla kapiller lümen eritrosit agregasyonu ve trombüs ile tıkanır. Bu tıkanıklık neticesinde kompansatuar dilatasyon ve kan akımında artış gelişir. Kan-retina bariyeri yıkımı ile dilate kapillerlerden yoğun biçimde mukopolisakkarid ve lipoproteinaz materyal damar dışına çıkar. Kan-retina bariyeri yıkımı çoğunlukla endotel hücreleri arasındaki bağlantıların yıkımı sonucu olur. Fakat endotel sitopazmasındaki fenestrasyonlar veya veziküllerdeki aktif transporttaki artış da kaçak gelişiminde etkili olabilir. Ödem başlangıçta dış pleksiform ve iç nükleer tabakada lokalizedir. Daha sonra iç pleksiform ve sinir lifleri tabakasına lokalize olur.

2.9. Ödemin Makulada Görülme Nedeni

Retina arterleri, sinir lifi katmanına, yani retinanın en iç katmanlarına daha yakın yer alır. Arterlerden pasif difüzyon ile doku içine fizyolojik sıvı aktarımı meydana gelmektedir. Sıvının dokudan uzaklaştırılması ise venüller ve RPE aracılığı ile olur. Venüller, arterlere göre daha derin yerleşimlidir ve sıvının uzaklaştırılmasında önemli rol oynarlar. Ancak makula bölgesine gelindiğinde, gangliyon hücre katmanı kaybolur ve makula incelir. Santralde sadece koni hücreleri vardır. Avasküler zon olarak tanımlanan bölgenin kıyısında arterler vardır fakat venüller daha uzakta sona ererler. Çünkü venüllerin daha çok yer aldığı nispeten daha derin gangliyon hücre tabakası burada bulunmamaktadır. Bu nedenle arterlerden pasif diffüzyonla doku içine çıkan sıvı

nerdeyse tümüyle retina pigment epiteli tarafından uzaklaştırılmaya çalışılır [60]. Retina dokusunda,pasif difüzyonun ulaşım mesafesi yani beslenme mesafesi 45 µ dolayındadır. Bu durumda iki kapiller arası mesafe 90 µ kadar olmalıdır. Ancak makulada bu mesafenin 60-100 µ olduğu alanlar vardır. Bu da oksijenlenmenin son derece hassas dengelerde devam ettiğini göstermektedir. Bu nedenle en küçük bir denge bozulmasında, hipoksi ortaya çıkabilmekte ve makula bölgesi ve çevresinde, özellikle de iç nükleer katmanda VEGF üretimi başta olmak üzere iskemiye bağlı inflamatuar mediyatör üretimi başlamaktadir. Son yıllarda, bu süreçte yer alan inflamatuar mediyatörlerin rolüne özellikle dikkat çekilmektedir. Vasküler disfonksiyon ve sıvı birikiminden önce, bu mediyatörlerin iskemiye bağli olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bunlar arasinda IL-6 (interlökin-6) gibi damar geçirgenliğini indirekt etkileyen proinflamatuar sitokinlerin de etkisi olduğu gündeme getirilmektedir. Böylece hücresel hipoksi ile inflamatuar mediatörler üretimi arasında bir kısır döngü oluşmakta, bu kısır döngüden damar endoteli etkilenerek sıvı sızıntısı giderek artmaktadir. Burada salınan yüksek VEGF' lerin etkisi ile kapiller endotelinin sıkı bağlantılarındaki gevşeme de önemli bir etkendir. Bunun en önemli iki sonucu, kan kimyasındaki değişikliklere bağlı perisit kaybi ile hızlanan damar duvarı değişikliklerinin ve mikroanevrizmaların oluşmaya başlaması ve kapiller duvar sızıntılarının artmasıdır [60].

Bunların hepsi sızıntı yapmamakla birlikte, özellikle büyükleri, çevrelerindeki dokuya sıvı kaçırırlar. Bu oluşum "fokal makula ödemi" diye tanımlanan süreçtir. Damarların, duvarında ise çoğu kez, mikroanevrizma oluşmadan, doğrudan sıvı kaybı oluşabilir ve burada da yine fizik ve kimyasal dengeler sıvı akımını etkilemektedir. Bunlar daha çok, doku içinde diffüz bir sıvı dağılımı ile seyrettiği için "diffüz makula ödemi" olarak adlandırılır. Bu şekilde damar dışına çıkış hızı yaklaşık 12 kat artabilir. Ancak retina pigment epitelinin sıvıyı uzaklaştırma kapasitesi sadece 2 kat artabilir. Bunun sonucunda, makulada, interstisiyel mesafede sıvı toplanmaya başlar. Kan şekerinin yükselmesi, damar dışına sodyum ve makromoleküllerin çıkışını kolaylaştırır ve bunlar da sıvının damar dışında birikmesini kolaylaştırırlar. Bu durumu biz klinik ve OKT bulgusu olarak kistik değişiklikler şeklinde görebiliriz. Kısa süre içinde bu sıvının tekrar çekilmesini sağlanırsa, hücresel yıkıma neden olmadığı için görme keskinliğinde kısa süreli ödemlerde fonksiyonel kayıp daha az beklenir. Ancak, retina içindeki bu sıvı uzun süre kaldığında, hücresel hipoksi artabilir. Bu ödem sıvısının en önemli özelliği ise

emiliminin çok yavaş olmasıdır ve süreç içinde oksijenin azalması, karbondioksit basıncının artması ödemi teşvik eder. Ödem sıvısı zaman içinde karbondioksit-karbonik asit dönüşümü nedeni ile asidite kazanır ve asit ortam da dilüsyon amaçlı olarak sıvı çekmeye devam eder. Bu kısır döngü ile hücreler arası durgun sıvı, zaman içinde hücre kaybına yol açacak kadar hipoksiyi yaygınlaştırır. Bu nedenle kronik ödemlerde hem kistik yapılar büyük ve çoktur, hem de tedaviye cevap vermeleri zordur ve ayrıca cevap alınsa bile fonksiyonel kayıplar daha fazla olmaktadır. Bu nedenle çoğu kez 6 aydan daha uzun sürmüş ödemlerde kronik ödem terimi tercih edilmelidir [60]. Bir diğer nedeni de diyabet hastalarında makulada retinal ara yüzeyde glial ve inflamatuar hücre infiltrasyonunun arka hyaloidde kalınlaşmaya neden olması, arka vitreusun dekole olmasının zorlaşması ve traksiyona bağlı ödem gelişmesidir.

2.10. Diyabetik Makula Ödeminde Tanı Yöntemleri

2.10.1. Oftalmoskopi

Makula ödemi tanısında önemli olan makulanın steoroskopik olarak değerlendirilmesidir. Direkt oftalmoskopi yüksek büyütmeli bir görüntü sağlamasına rağmen steroskopik görüntü elde edilemediğinden en ideal yöntem biyomikroskopik indirekt oftalmoskopidir. Biyomikroskopik indirekt oftalmoskopi fundus kontakt lensleri ile (Goldman, Hruby Lensi) veya 60 D, 78 D, 90 D asferik lenslerle yapılabilir. Bu muayanede makula ödemine ilişkin elde edilecek temel bulgu retina kalınlaşmasıdır. Retina, ödem ilerledikçe gri beyaz bir görünüm alır. KAMÖ tanısı tamamıyla oftalmoskopi ile konan bir tanıdır. Retinanın FFA görüntüsünün bu tanıda yeri yoktur. Ancak tanı konulduktan sonra FFA, geniş santral iskeminin varlığını dışlamak amacı ile kullanılır. KAMÖ tanısında görme keskinliği de bir kriter değildir. Görme keskinliği tam olsa bile KAMÖ tanısı konulabilir.

2.10.2. Fundus Floresein Anjiyografi

Floresein mavi ışık altında floresans veren turuncu bir boyadır. Dolaşıma girdiğinde moleküllerin % 60-80'i serum proteinlerine bağlanır, geriye kalan ise serbest floreseindir. Floresein iç ve dış kan-retina bariyerlerinden geçemez, damar dışına çıkabilmesi için damar içinde veya dokuda hidrostatik değişiklilikler veya kapiller duvarda bozulma olması gerekir.

Floreseinin antekübital vene enjekte edilmesi ile boyanın santral retinal arterde görülmesi arasında geçen süreye kol-retina süresi denir, 7-15 sn civarındadır. Boyanın ilk görülme yeri koroid, sonrasında santral retinal arterdir. Boyanın retina arteriolleri içinde yayılma aşaması erken faz (arteriyel faz), retinal damarlarda ilk görüldüğü ana kadar geçen süreye ise ara faz denir. Bunu floreseinin parlaklığını yavaşça kaybettiği geç faz izler. Geç fazın görüntüleri enjeksiyondan 5-10 dk sonra alınır. Makula, fundus floresein anjiyografide kendisini çevreleyen retinadan daha koyu görünür. Bunun sebebi ise içerdiği yoğun zeaksantin ve lutein pigmentlerinin floresans üretmek için gelen mavi ışığın bir kısımını soğurmasıdır. Ayrıca makula daha fazla melanin içerdiği için yayılan koroidal floresansın bir kısmı bloke olur. FFA'daki lezyonlar hipofloresan veya hiperfloresan olarak görülebilir.

Hiperfloresans nedenleri:

a) Pencere defekti:

RPE, floresansı bir miktar bloke eder. RPE'de defekt varsa defektin bulunduğu bölgede koroidal floresans daha net şekilde görülür. Bu bölgenin floresansı anjiyogram sırasında değişmeden kalır.

b) Floreseinin aşırı birikmesi:

Artan geçirgenlik söz konusu ise damarlardan sızan floresin için 'sızıntı'tanımı; floreseinin anatomik boşlukta birikmesi içinse 'göllenme'tanımı kullanılır. Santral seröz koryoretinopati, göllenme için iyi bir örnektir.

Hipofloresans ise normal bir anjiyogramda bulunması gerekenden daha düşük düzeylerde floresans olması anlamına gelir. Bunun nedenleri ise:

a) Floresansın bloke olması: Vitreustaki opasiteler, ortamın berraklığının kaybolması, subhyaloid hemorajiler ve intravitreal kanamalar blokaj yapar. Subretinal patolojik durumlar ise retinal floresansı etkilemedikleri halde koroidal floresansı bloke ederler.

b) Vasküler yayılmayı engelleyen lezyonlar:

Düşük veya yüksek düzeyde doku perfüzyonu da hipofloresansa neden olur. Diyabetik hastalarda ilk görülebilecek FFA bulgusu venlerin etrafında gelişen mikroanevrizma (MA) divertikülleridir. Retinopati şiddetlendiğinde MA'lar arterlerin etrafında da görülebilir.

FFA, DMÖ'sü olan hastalarda sızıntının tespit edilmesinde ve sınıflamada duyarlı bir yöntem olarak kullanılmaktadır. KAMÖ tanısı konmuş olan hastaya tedavi edilebilir sızıntı alanlarını belirlemek ve iskemik alan varlığını araştırmak için FFA yapılmaktadır. Ancak FFA ile tespit edilen sızıntı miktarı klinik olarak retina kalınlaşması ya da retina ödemi ile paralellik göstermeyebilmektedir. İskemik makulopati tanısı FFA ile kapiller nonperfüzyon alanlarının gösterilmesi ile konabilir. DMÖ'de FFA ile saptanabilen sızıntı tipleri 3 ana tipte sınıflandırılabilir:

1- Mikroanevrizma ya da dilate kapillerlerden kaynaklanan fokal sızıntı

2- İntraretinal mikrovasküler anomaliler ve retinal kapiller yataktan kaynaklanan yaygın sızıntının olduğu diffüz sızıntı

3- FFA'nın geç fazlarında saptanan, yaygın sızıntının makuladaki kistik boşluklarda birikmesi ile meydana gelen diffüz kistoid sızıntı

2.10.3. Optik Koherens Tomografi

Optik koherens tomografi (OKT), retinanın yüksek çözünürlüklü kesitler ile niceliksel olarak görüntülenmesini sağlayan, invaziv olmayan bir görüntüleme tekniğidir. Bu teknik, dokulardan yansıyan ışığın koherensini (uyum) ölçüp, kesit görüntüler aldığı için OKT olarak isimlendirilmiştir. Görüntüleme hızını arttırmak için, fiber optik OKT sistemi geliştirilmiştir. Görüntülemenin fiziksel temeli, dokuların mikro yapılarının optik yansıma farklarına dayanmaktadır. Hasta açısından da kolay uyum sağlanabilen bir yöntem olup sonuçları tekrar edilebilir ve nicelikseldir.

Retina sinir lifi tabakası, optik diskten çıkan, yüksek yansıtıcılığa sahip, kırmızı demet şeklinde görülmektedir. Bu görünümünü foveaya doğru kaybetmektedir.

Niceliksel bilgilere ulaşılabilindiği için hastalığın seyrini izlemek OKT ile çok daha kolay olabilmektedir. Dezavantajı ise ortam opasitelerinden ve çekimi yapan kişinin hatalarından etkilenebilmesidir.

OKT, DMÖ değerlendirilmesi ve takibinde, vitreoretinal ilişkiler ve retinanın iç yapısı hakkında verdiği bilgiler ile günümüzde önemli bir yardımcı tanı yöntemidir. Biyomikroskopi ve lensler yardımıyla yapılan fundus değerlendirmesine oranla daha duyarlı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [61,62]. DMÖ'de OKT'de saptanan nörosensöryal retina değişiklikleri 3 sınıf altında incelenebilir:

- Diffüz retina kalınlaşması (en sık),

- Kistoid makula ödemi
- Subretinal sıvı

OKT, DMÖ'lü olgularda vitreus traksiyonu varlığının ayırt edilmesine de yardımcı olur. Vitreoretinal traksiyonlar biyomikroskop yardımıyla yapılan indirekt fundus muayenesine oranla, OKT'de daha iyi görülebilir. OKT, sert eksudaların retina katlarındaki yeri ve gerilemesinin takibi açısından da önemli bilgiler vermektedir. Merkezi makula kalınlığı, FFA ile izlenen floresan kaçağı seviyesine oranla görme keskinliği ile daha iyi bir korelasyon gösterir. FFA'daki kapiller nonperfüzyon ve ciddi iskeminin, spektral OKT ile saptanabilen iç retina tabakalarının kaybı ile paralellik gösterdiği ortaya konmuştur [(63)].

Winfried ve ark. yaptığı çalışmada, çeşitli evrelerde DR'si olan 136 hasta ve 30 normal birey karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak, kontrol grubunda fovea kalınlığının santralde 153±15 μ, temporal parafoveal alanda 268±19 μ, nazal parafoveal alanda 268±20 μ olduğunu tespit etmişlerdir. Hasta grubunda ise santralde 307±136 μ, nazal alanda 337±88 μ, temporal alanda 353±95 μ olarak bulmuşlardır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmacılar floresein sızıntısının, retina kalınlığı ile ilişki gösterdiğini bildirmişlerdir. Ancak, görme keskinliği ile makula kalınlığı arasında, özellikle makula iskemisi olan olgularda kısmi bir ilişki olduğunu bulmuşlardır. Klinik olarak belirgin bulguları olanlarda makula kalınlığı ölçümü sensivitesini % 89, spesifitesini ise % 96 olarak saptamışlardır [(64)].

2.11. DMÖ Tedavisi

2.11.1. Sistemik Faktörlerin Kontrolü

Metabolik durumun kontrolü, diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının önlenmesinde en önemli hedeftir. DCCT grubunun çalışma sonuçlarına göre yoğun tedavi ile glisemi kontrolü, retinopati sıklığını ve şiddetini olumlu yönde etkilemektedir [(65)]. Yoğun tedavi uygulanan grupta DMÖ gelişme riski % 29 oranında, KAMÖ gelişme riski de % 23 oranında azalmaktadır. Glisemik kontrolün en önemli göstergelerinden birisi HbA_{1c}'dir. Birlesik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması (UKPDS) grubu HbA_{1c}'nin her % 1'lik düşüşü ile mikrovasküler komplikasyonların % 35 oranında azaldığını göstermiştir [(66)].

Hipertansiyonun diyabetik retinopatinin ilerlemesinde ve DMÖ insidansında artış ile ilişkili olduğu bilinmektedir. UKPDS çalışmasında sistolik hipertansiyon tip 1 ve tip 2 diyabetlilerde makula ödemi riskini 3-5 kat artırırken, WESDR çalışmasında diyastolik hipertansiyon varlığında yalnızca tip 1 diyabetlilerde 3 kat risk artışı bildirilmiştir [(67)]. Tip 1 diyabetlilerde Lisinopril kullanımı ile retinopati ilerlemesi arasındaki ilişki araştırılmış ve 24 aylık takip sonunda progresyonda % 73 oranında risk azalması olduğu saptanmıştır [(68)]. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin sadece hipertansiyonu kontrol altına alarak mı retinopati üzerinde olumlu etki ettiği, yoksa direkt mi etki ettiği halen belirsizdir.

Özellikle, glisemik kontrolü kötü olan hastalarda total kolesterol, LDL ve trigliserid seviyeleri genellikle artmış, HDL seviyeleri ise azalmıştır. ETDRS'de, total kolesterol seviyesi 240 mg/dl üzerinde olan hastalarda sert eksuda görülme olasılığı, 200 mg/dl'nin altında olan hastalara göre 2 kat daha fazladır [(69)]. Simvastatin gibi lipid düşürücü ilaçların retinopati üzerine etkili olabileceği düşünülmektedir.

Hemoglobin seviyesindeki düşüklüğün DR progresyon riskini, anemisi olmayanlara göre 5 kat arttırdığı gösterilmiştir [(70)].

WESDR çalışmasında tip 1 diyabetlilerde ve yoğun proteinüri varlığında DMÖ'nün % 95 oranında görüldüğü gösterilmiştir [(70)].

Aspirin, antikoagülan kullanımı ve makula ödemi arasında bir ilişki saptanmamıştır [(70)].

WESDR'de sigara ve alkolün uzun dönemde DR insidansında direkt olarak etkili olmadığı bildirilmiştir [(71-73)].

2.11.2. Lazer Fotokoagülasyon Tedavisi

DMÖ tedavisinin temeli olan LFK'nin faydası birçok araştırmacı tarafından ortaya konmuştur. Bu konuda temel alınan en önemli çalışma olan ETDRS'de, hafif ve orta şiddetli nonproliferatif DR evreli DMÖ olgularına LFK tedavisi uygulanmış. İki yıllık takipte görme keskinliğinin % 77 değişmediği, % 16 arttığı ve % 7 kötüye gittiği gözlenirken, tedavi edilmeyen grupta % 73 değişmediği, % 11 arttığı ve % 16 kötüye gittiği saptanmıştır. 3 yıllık takibin sonunda ise tedavi edilenlerde görme keskinliğindeki düşüş % 12 oranında iken tedavi edilmeyenlerde % 24 oranına ulaşmıştır. Makula merkezini tehdit eden ödem varlığında görme keskinliğindeki

etkilenme daha büyük iken tedaviden elde edilen kazancın da bu oranda büyük olduğu gösterilmiştir. Bu hasta grubundaki görme kaybı riski 3 yıllık takipte tedavi edilmeyen grupta % 32 iken tedavi grubunda bu oran % 15'de kalmaktadır.

KAMÖ olan 350 hastanın bir yıllık takibinde ise acil fotokoagülasyon uygulananlarda % 35 oranında makula merkezinde kalınlaşma tespit edilmiştir. Daha geç LFK uygulanan hastalarda bu oran % 63 olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak da LFK'nin etkisi ortaya konmuştur [74]. DMÖ'de LFK tedavisi başlıca fokal ve grid olarak uygulanır.

2.11.2.1. Fokal Lazer Fotokoagülasyon

Fokal LFK tedavisinde makula merkezinden 500-3000 μm mesafe içerisinde sızıntı gösteren ve retina kalınlaşmasına neden olan mikroanevrizmalar ile retinal kabarıklık alanlarına 50-100 μm spot büyüklüğünde ve 0,1 sn süreyle lazer uygulanır. Doğrudan mikroanevrizmalara uygulandığında lezyon beyazlaşıncaya ya da kararana kadar; retina kalınlaşma alanlarına ise birer spot ara ile hafif beyazlaşacak şekilde uygulanır. Eğer makula merkezinden 300-500 μm mesafede ödeme yol açan mikroanevrizmalar varsa, görme 5/10'un altındaysa, LFK tedavisinden 3 ay sonra ödem sebat ediyorsa, etraftaki kapiller ağa zarar verilmeksizin bu mikroanevrizmalar çok düşük seviyede enerji kullanılarak tek tek yakılabilir. Tedavinin etkisi en erken 6 hafta, en geç 6 ay içerisinde ortaya çıkar [74]. 3-6 ayda FFA'da ve klinik muayenede ödemin devam etmesi halinde tedavi tekrarı yapılır. Bunu periferik lazer ablasyon izler. Birleşik atışlar yapılmamalıdır, makula çevresinde koagulasyonlar özellikle minimal tutulmalı, olabildiğince seyrek ve hafif güçle uygulamalar yapılmalıdır. Lazer spotlarının gücü arttıkça, uzun vadede oluşacak skarların genişliği de artar ve zaman içinde hedeflenenden daha geniş bir skar oluşarak makulayı etki altına alabilir. Yüksek dozlar aynı zamanda Bruch membranı hasarlanma riskini artırır. Bu nedenle, bu tedavide esas; güç, spot genişliği ve sayı olarak olabildiğince minimal davranmak, lazerlenen mikranevrizmaların sızıntıları ve ödemi izleyerek gerekirse ortalama 3 aylık ya da daha kısa uygun aralar ile tedavinin tekrarlanmasına karar vermektir.

2.11.2.2. Grid Lazer Fotokoagülasyon

Grid LFK tedavisi diffuz makula ödeminde uygulanır. Buradaki beklentimiz, esas olarak RPE'nin emici pompa etkisini artırmak ve retina oksijenlenmesinde kolaylaşma sağlayarak, intersitisyel sıvı artışı ile oluşan hipoksiyi hafifletmektir. Makula santralini olabildiğince koruyarak yapılan ve esas olarak RPE'yi hedefleyen bir uygulamadır. Makula merkezinden 500-3000 μm mesafede FAZ kenarından 50 μm ile başlanarak, perifere doğru 200 μm'ye kadar artan lazer spot büyüklüğü ile 0,05- 0,1 sn süre ve birer spot ara ile dairesel, ızgara veya at nalı gibi değişik şablonlarda atış yapılabilmektedir [(74)]. Birlikte fokal sızıntılara da fokal lazer yapılırsa modifiye grid lazer tedavisi olarak adlandırılır. Tedavinin etkinliği ve ek tedavi gereksinimi en erken 3. ayda değerlendirilmelidir. Diffüz makula ödeminin tedavisi fokal ödeme göre daha zordur ve belirlenmiş altın standartlar yoktur. Sistemik hemodinamik faktörlerin kontrolü ödemin seyrinde etkili olabilmektedir. Kistoid karakterde ve iskemik diffüz ödem tedaviye özellikle dirençlidir [(75)].

LFK'nin kesin etki mekanizması bilinmemekle beraber çesitli varsayımlar ortaya atılmıştır.

1. LFK doku sıcaklığında 10 ^{0}C artış yaratarak bunun RPE hücrelerine, fotoreseptör tabakasına ve koryokapiller tabakaya yayılmasına sebep olmaktadır. Gliozis ve RPE hiperplazisini de içeren hücre ölümleri skarlaşma ile sonuçlanmaktadır. Böylece koryokapiller tabakadan ancak dış retina katmanlarına ulaşabilen oksijen difüzyonu, skar vasıtasıyla iç katmanlara daha kolay ulaşarak hipoksiyi azaltmaktadır [(76,77)].

2. LFK sonrası oluşan RPE hasarının büyüklüğüne göre komşuluğundaki hücrelerin kayarak ya da çoğalarak yeni bariyer oluşturması, bu sırada RPE tarafından üretilen TGF-ß gibi sitokinlerin VEGF'nin geçirgenliği artırıcı etkisinin azaltılması söz konusudur [(78,79)].

3. Otoregülatuar vazokonstrüksiyonun uyarılması ile retinal oksinejinasyonun iyileşmesi varsayımlardan bir diğeridir [(80)].

Tüm bu faydalı etkilerinin yanında çesitli komplikasyonlar da gelişebilir, bunlar; tam kat retinal hasar, koroidal neovaskülarizasyon, subretinal fibrozis, semptomatik skotom, skarın genişlemesi, istenmeyen foveola yanıklarıdır.

2.11.2.3. Yeni Teknoloji Lazer Tedavileri

a) SSML (Selective Subtreshold (eşikaltı) diode Micropulse Lazer)

Mikropulse mod lazer enerjisi, 200-300 msn'lik paketlerin içinde 100-300 µsn'lik etkinlik süreleri ve 1700-1900 µsn'lik dinlenme süreleri olmak üzere programlanmış tekrarlayıcı lazer şutlarından oluşur. Bunun amacı, görüebilir lazer lezyonuna yol açan lazer gücünün yaklaşık olarak % 10-25'lik bir bölümü ile sadece RPE'ye yönelik bir uygulama yapmak ve nörosensoryel retinayı lazer etkisinden korumaktır. Mikropulse lazer uygulamasında, lazerin olağan zirve enerjisinin daha az zararlı olacak şekilde değiştirilmesi mümkün olmaktadır. Bu durum; çevre dokulardaki toplam termal etkiyi sınırlamakta, kanama ya da aşırı yanık gibi riskleri azaltmaktadır [(81)]. Bu tür uygulamalarda, lazerin yarattığı lezyonlar oftalmoskopik olarak görünmemektedir. Uygulamada termal etki hemen hemen sadece RPE düzeyinde sınırlandığı için, hem duyu retinasının termal etkiden korunması sağlanmakta hem de termal etkinin azaltılmasi ile koryokapiller skar ve tıkanıklık riski azalmaktadır. Geleneksel termal lazerin yarattığı bazı olumsuz görsel sonuçlar burada sınırlanmaktadır. Termal etkinin azaltılması, görme azalması, görme alanında bozulma, renkli görme azalması, gece görüş bozuklukları ve kontrast duyarlılık azalması gibi fonksiyonel sorunların çok daha az ve farkedilmez boyutta olmasını sağlar. Bunun yanısıra koroid neovaskülarizasyonu, kanama, fibrozis ve hatta periferik retinada seröz dekolman gibi lazere bağlı komplikasyonların burada çok daha az görüldüğü vurgulanmaktadır [(82)]. Bu nedenle, diyabetik diffüz makula ödeminde grid tedavi uygulaması bakımından, mikropulse lazer tedavisinin, hem etkinlik, hem de güvenlik açısından, konvansiyonel lazer tedavisi kadar etkili olduğu ve yan etki ya da komplikasyonlar açısından da daha güvenilir olduğu yönündeki görüşler zaman içinde yaygınlaşmaktadır [(83)].

b) PASCAL (PAtterned SCAnning Lazer photocoagulator)

Bu lazer kaynağı, esas olarak ışınsal özellikler itibarıyla 532 diod lazerden farklı değildir. Ancak " yarı otomatik, pattern scan lazer " olarak tanımlanan bu sistemde, iki önemli özellik vardır. Birincisi, 56'ya kadar artırılabilen spot sayısı aynı anda ve değişik dizilim formları halinde kullanılabilmesi, ikinci özellik ise, sürenin konvansiyonel diod lazerlere göre daha kısa tutulabilmesidir. Bu süre 4 msn'ye kadar

değiştirtilebilmektedir. Süresinin kısa olması, hastaların daha ağrısız ve yakınmasız olarak, daha kısa süre içinde lazer tedavisi almaları açısından avantajlıdır. Ayrıca RPE'de daha az ve sınırlı bir yanık yapması, özellikle makula alanı için önemli avantajlarından birisi olarak kabul edilmektedir [83].

2.11.3. Medikal Tedavi

Günümüz DR tedavisinde medikal ajanlara olan ilgi gittikçe artmaktadır. ETDRS grubunun sonuçlarından sonra rutin uygulama haline gelen LFK tedavisinde kar zarar oranı göz önüne alındığında faydası çok olmakla birlikte retina üzerinde lazerin destrüktif etki yapmasından dolayı bazı istenmeyen yan etkiler de olabilmektedir. Bu nedenle hastayı tedavi ederken daha yüz güldürücü sonuçlar alabilmek için bu alanda çalışmalar devam etmektedir.

2.11.3.1. Antioksidanlar

Hiperglisemi ile mikrovasküler hasara neden olan serbest oksijen radikalleri oluşur. Yapılan çalışmalarda antioksidanların bu radikallerin oluşumunu engellediği gösterilmiştir. Bursell ve ark. yaptıkları randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, 10 yıldan az süreli tip 1 diabeti olan hastalarda dört ay yüksek doz E vitamini kullanımı ile retinal kan akımı ve renal fonksiyonlarda anlamlı düzelme saptanmıştır [84]. Başka bir çalışmada ise streptozotosin ile indüklenmiş diyabeti olan hayvan modellerine dört ay süreyle % 2 taurin, % 5 taurin, 200 IU vitamin E+8 mg selenyum/kg, 500 IU vitamin E+8 mg selenyum/kg diyeti verilerek takip edilmiş, zayıf glisemik kontrole karşın taurinin lipit hidroperoksitlerini azaltmada daha etkin ve % 5 taurinin daha uzun süre etkili olduğu tespit edilmiştir [85].

2.11.3.2. Aldoz Redüktaz İnhibitörleri

Hiperglisemi ile birlikte aldoz redüktaz enzim aktivitesi ve bunu takiben hücre içinde sorbitol konsantrasyonu artmakta, artan sorbitol ise osmotik etki yaparak hücre hasarına neden olmaktadır. Sorbinil bir aldoz redüktaz enzim inhibitörü olup " Sorbinil Retinopathy Trial (SRT) " çalışma grubu tarafından DR üzerine etkinliği araştırılmıştır. Sonuçta sorbinil kullanan ve plasebo kullanan kontrol grubu hastalar arasında anlamlı fark görülmemiştir. Yaklaşık olarak % 7 vakada da sorbinil kullanan hastalarda

hipersensivite reaksiyonları gözlenmiştir. Bu alandaki klinik çalışmalar halen devam etmektedir [86].

2.11.3.3. İleri Glikolizasyon Son Ürün İnhibitörleri

Hiperglisemi halinde glukoz proteinlerin yan zincirlerine bağlanarak fonksiyonu az veya fonksiyonu olmayan ürünlerin oluşmasına neden olur ve bunlar ileri glikolizasyon son ürünleri olarak adlandırılırlar [87]. Aminoguanidin bu ürünlerin oluşmasını engelleyen bir inhibitördür ve deneysel çalısmalarda perisit kaybı ve mikroanevrizma oluşumunu azalttığı gösterilmistir [88]. İnsan üzerinde yapılan çalışmalarda, aminoguanidinin retinopati ilerleyişini yavaşlattığı ancak anemiye neden olduğu gösterilmiştir [89].

2.11.3.4. Protein Kinaz C inhibitörleri

Protein kinaz C (PKC) inhibitörleri birçok fizyolojik ve patolojik olayda rol alan bir enzim grubudur. PKC'nin birçok izoformu vardır. DR patogenezinde daha çok beta izoformu üzerinde durulmaktadır. PKC aktivasyonu ile bazal membranda kalınlaşma, vasküler geçirgenlik ve/veya kan akımında değişiklik olmaktadır. Ruboksistaurin (RBX), PKC beta izoenzimine selektif inhibisyon yapan bir ajandır. RBX ile yapılan hayvan çalışmalarında DM'ye bağlı retinopati, nefropati ve periferal nöropati gibi komplikasyonlara karşı bu ajanın etkili olduğu gösterilmiştir. İnsanlar üzerinde yapılan faz 1 klinik çalısmalarda da iyi tolere edildiği ve DM'ye bağlı retina kan akımı bozukluklarında düzelme sağladığı bildirilmistir [90]. Ruboksistaurinin faz 3 klinik çalısmaları da tamamlanmış olup onay için FDA'ya başvurusu yapılmıştır.

2.11.3.5. Kortikosteroidler

DMÖ, etyopatogenez olarak vasküler bir sorun olarak görülebilir ama olay aslında çok daha kompleks bir özellik taşır. Kan retina bariyerinin bozulması ile seyreden bir süreç olmakla birlikte, ortamda yoğun miktarda enflamasyon mediatörü bulunması, iltihabi unsurların da kısır döngü üzerinden olayın devamına yol açtığını düşündürmektedir. Vasküler disfonksiyon ve sıvı birikiminden önce bu mediatörlerin ortaya çıktığı düşüncesi giderek önem kazanmaktadır. Bunlar arasında IL-6 (Interlökin-6) gibi damar permeabilitesini indirekt etkileyen proinflamatuar sitokinlerin de etkili

olduğu da bilinmektedir. Hücresel hipoksi ile inflamatuar mediatörler üretimi arasında kısır döngü oluşmakta, bu kısır döngüden damar endoteli etkilenerek sıvı sızıntısı giderek artmaktadır. Burada salınan yüksek VEGF' lerin etkisi ile kapiller endotelinin sıkı bağlantılarındaki gevşeme de önemli bir pay sahibi olabilmektedir [91]. Steroidlerin, antiapoptotik, antiödem ve antianjiogenik etkinliklerinin, DMÖ'nün gerilemesinde katkısı olduğu söylenebilir. VEGF ekspresyonuna yol açan süreçleri baskıladığı, TNF α ve pigment epitel growth faktör gibi bazı proenflamatuar maddeleri etkilediği bilinmektedir. Fosfolipaz A2 yolunu etkilemesi veya lökosit kemotaksisini ya da matrix metalloproteinazların baskılanmasını sağlaması gibi etkileri, enflamatuar süreçleri hafifletmektedir.

Steroidleri vitreus içine ulaştırmanın 2 yolu vardır. Bunlar intravitreal enjeksiyon ya da yavaş salınımlı implantların vitreus içine yerleştirilmesidir. Subtenon, peribulber uygulamalar da bildirilmiş olmakla birlikte günümüzde önemini koruyan yöntem intravitreal uygulamalardır. Suda çözünen kortizonun 24 saat içinde göz içi dokulardan uzaklaştırıldığı görülmüştür. Bunun sonucunda göz içinde aylarca kalabilen kristalin kortizon kullanılması önerilmiştir. Günümüzde intravitreal enjeksiyon için en sık kullanılan steroid çeşidi kristalin triamsinolon asetoniddir.

2.11.3.5.1. İntravitreal Triamsinolon Asetat

İntravitreal kortikosteroid uygulamaları ilk kez 1970'lerde retina dekolmanı cerrahisi sonrası skar dokusu oluşumunu engellemek için hayvan modellerinde yapılmış ve ilk olarak 2001'de Jonas tarafından lazere cevapsız DMÖ'sü olan hastalarda etkili sonuçlar alınmıştır [92]. Merkezi makula kalınlığı ve görme keskinliği parametrelerinde derin subtenon enjeksiyonla karşılaştırıldığında intravitreal uygulanan grupta daha anlamlı düzelme saptanmıştır [93]. Ödematöz ve neovasküler hastalıklarda kullanılabilecek seçenek olabileceği öne sürülen triamsinolon, kalıcı psödofakik kistoid makula ödeminde, üveitik kistoid makula ödeminde, santral retinal ven oklüzyonu sonrası gelişen kistoid makula ödeminde ve eksüdatif yaşa bağlı makula dejenerasyonunda da kullanılmıştır.

DRCR Network (Diyabetik Retinopati Klinik Araştırma Ağı) çalışma grubu 1 ve 4 mgr' lık katkısız intravitreal triamsinolon asetatın (İVTA), hem etkinliği hem de güvenliğini değerlendirmiş ve İVTA'yı fokal veya grid lazer uygulaması ile

karşılaştırmıştır [94]. ETDRS protokolünün modifiye edilerek uygulanması sonrasında, fokal/grid lazer uygulaması ile 1 ve 4 mgr İVTA karşılaştırılmasında, 36 aylık sonuçlara bakılarak, fotokoagülasyonun uzun vadede daha etkili olduğu ve yan etkilerinin de daha az olduğu bulunmuştur [95]. Diffüz DMÖ'de, iç kan retina bariyerinde bozulma meydana gelmesi nedeni ile grid lazer tedavisinin çok etkili olmadığını vurgulayan çalışmalar olmuştur [96]. Ancak, bu tip olguların bir bölümünde en azından kısa vadede İVTA ile başarılı sonuçlar alınmıştır ve bu sonuçlar kontrol grubuna göre fonksiyonel olarak daha iyi görünmektedir [97]. 4 mgr' lık İVTA sonrasında tedavi edici etkinin yaklaşık olarak 3 ay kadar sürdüğünden bahsedilebilir ve en uzun etki süresi olarak da 140 günden sözedilmiştir [98-100]. İVTA'nın ciddi sayılabilecek bazı riskleri vardır. Bunların başında, enfeksiyöz endoftalmi, psödoendoftalmi ve retinal yırtıklar vardır. Jager ve arkadaşlarının serisinde, endoftalmi sıklığı % 1,4 olarak saptanmıştır [101]. DRCR Network çalışmasına göre, tüm hastalarda göz içi basıncının yükselme oranı % 10 iken, 1 mgr İVTA uygulananlarda bu oran % 20, 4 mgr İVTA uygulananlarda ise % 40 olarak görülmüştür. Buna karşılık, tedavi sonrasındaki ilk iki yıl içinde katarakt ameliyatına giden olgu sayısı, lazer uygulanan grupta % 13 iken, 1 mgr İVTA grubunda % 23 ve 4 mgr İVTA grubunda ise % 51 olarak saptanmıştır. Fakik grupta, 3 yıllık takipte katarakt ameliyatı gereksinim sıklığı % 83' lere çıkmıştır. Bu nedenle, İVTA kullanımında, komplikasyonlar açısından dikkatli olmak gerekmektedir. [94,95].

Lazerle birlikte etkisinin daha fazla ve uzun süreli olabileceği bilindiğinden bazı özel durumlarda uygulaması halen gündemdedir. Ancak daha çok, daha düşük dozda lazer ile daha uzun süreli ve etkili bir ödem mücadelesi yapmaya yönelik, lazer öncesi dönemde makulanın inceltilmesi amacı ile kullanılabilir. İçindeki benzil alkol ve benzeri bazı katkı maddelerine bağlı retinal toksisite bildirilmiştir ve bu nedenle preservatifsiz formları üretilmiş ve Amerika'da piyasada FDA onaylı olarak bir dönem bulunmuşlardır [102].

2.11.3.5.2. İntravitreal Yavaş Salınan İlaçlar

İntravitreal kullanılan steroidlerin etki sürelerinin kısa, etkilerinin geçici olması ve aynı zamanda da önemli yan etkilerinin olması nedeni ile etki sürelerinin daha uzun olduğu varsayılan bazı uygulama yolları araştırılmaya başlanmıştır. Üretilecek ilaçlar:

• İskemiye bağlı enflamasyona etkili olmalı,

• Ödem çözücü özellik taşımalı,

• Doku hasarını azaltmalı,

• Yan etkileri olmamalı,

• Toksik olmamalı,

• Yarı ömrü uzun, etkisi kalıcı olmalı,

• Kullanımı kolay olmalı,

• Gerektiğinde vücuttan uzaklaşmalı [103].

Ancak bu gün için bu özelliklerin tümünü üzerinde toplayan bir preparat ve uygulama şekli yoktur.

Bazı platformlar ve kaplanmış ilaçlar şunlardır:

a. Retisert (B&L): Flusinolon asetonid

b. I-Vation (SurModics): Triamsinolon asetonid

c. Verisome (Icon Bioscience):Triamsinolon asetonid

d. Iluvien (Alimera Science): Flusinolon asetonid

e. Ozurdex (Allergan): Deksametazon

a. Retisert: Üzerinde 0.59 mgr flusinolon asetonid bulundurmaktadır. 2005 yılında üveitlerde kullanılmak koşulu ile FDA onayı almıştır. İlk günden itibaren, günde 0,6 µgr ilaç salınımı başlar ve ortalama olarak 1. ay sonunda bu doz, 0,3-0,4 µgr'a düşerek, bir anlamda idame dozu olarak devam eder. İlacın idame süresi yaklaşık 30 ay olarak saptanmıştır. Retisert, üveitte kullanılmak üzere onay almış, gerek etkinlik gerekse güvenilirlik olarak bu hasta grubunda kullanılmış, tolere edilebildiği vurgulanmıştır. Sistemik emilim açısından da sorun yaratacak düzeyler saptanmamıştır. DMÖ'de, flusinolon asetonid kullanımı ile ilgili olarak, çok merkezli, randomize, kontrollü bir etkinlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır. Üç yıllık çalışmanın amacı, flusinolon asetonid implantı ile lazer uygulaması sonuçlarının karşılaştırılmasıdır. Sonuçlara bakıldığında, ödem bulgusu bulunmayan hasta sayısı, flusinolon asetonid grubunda % 58 iken lazer grubunda % 30 olarak saptanmıştır. Üç sıra görme artışı elde edilen hasta sayısı, ilk grupta % 28 iken ikinci grupta % 15 olarak bulunmuştur. Flusinolon asetonid kullanılan fakik hastalarda katarakt ameliyatı gerekliliği % 95, GİB'de yükselme ise % 35 oranında görülmüştür. Bu uygulama DMÖ tedavisinde çok yüksek sıklıkta glokom ve katarakt gibi komplikasyonların gelişmesi nedeni ile yaygınlaşmamıştır [104].

b. I-Vation: Vation biyoyıkıma uğramayan bir implanttır. Üzerine gereken her türlü hidrofobik molekül tutundurulabilmektedir. Tutunan moleküllerin 2 yıllık bir süre içinde yavaş salınımı mümkün olmaktadir. I-Vatíon-TA'nin (Merck) yavaş salınımlı ve hızlı salınımlı olan iki türü vardır. 25 G iğne ile sklera içine tutturularak skleral bir implant şeklinde kullanımı gerekmektedir [(103)].

c. Verisome: Standart 30 G iğne ile yapılan bir intravitreal enjeksiyon uygulamasıdır. Bu uygulama ile vitreus içine, biyoyıkıma uğrayabilen bir preparat konulmaktadır ve ilaç salınımı tamamlandığında platform da erimektedir. İlaç salınım süresi hacimle bağlantılı olarak 1 hafta ile 1 yıla kadar uzayabilmektedir [(103)].

d. Iluvien: 3,5 x 0,37 mm boyutlarında, biyoyıkıma uğramayan ve 25 G iğne ile vitreus içine enjekte edilen bir platformdur. 18-36 ay süreyle günde 0,2-0,5 µgr flusinolon asetonid verecek şekilde dizayn edilmiştir [(103)].

e. Ozurdex: İnflamatuar etkinliklerin azaltılması yolu ile makula ödemi gelişimi ya da artması engellenebilir. Bu konuda eskiden beri bilinen en etkili antienflamatuarlar steroidlerdir ve bu amaçla uzun zamandır üzerinde durulan steroidlerden birisi de deksametazondur. Esasında steroidler, kana geçtiklerinde serum albüminine bağlanırlar ve hedef bölgeye bu şekilde ulaşırlar. Hücre membranından basit difüzyon ile geçerek sitoplazmadaki özel reseptörlere bağlanmak sureti ile nukleusa kadar taşınırlar. Birçok steroid, karaciğer hücresi tarafından lipid ve suda çözünen metabolitlere dönüştürülür ve sonra da suda çözünmüş olarak idrardan atılırlar. Bu nedenle suda çözünürlük özelliği, emilim, dağılım ve atılım açısından bir steroidde bulunması gereken en önemli özelliklerdir. Suda çözünmeyen maddeler için alkol ya da özel çözücüler kullanılmak zorunda kalınmaktadır ve bunların birçoğu da oküler toksisite göstermektedir. Bu nedenle deksametazonun suda eriyebilir olması gibi önemli bir üstünlüğü bulunmaktadır. Triamsinolon ve flusinolona göre oftalmik toksisitesi daha azdır. Steroid etkinliği ve potansiyeli açısından ise, dekasametazon, triamsinolon asetonide göre yaklaşık 5 kez daha güçlüdür ve bu konuda flusinolon asetonid ile eşdeğerde olduğu söylenebilir. Deksametazonun intravitreal olarak uygulanmasi ile çok düşük bir dozla, çok yüksek bir göz içi konsantrasyonu elde edilmektedir. Deksametazonun, vitreus içindeki yarı ömrü aslında 5,5 saat dolayındadır ve bu süre birçok konuda yeterli bir etkinlik süresi değildir. Vitreus içinde birden bire çok yüksek etkinliğe ulaşan ama kısa zamanda etkinliğini yitiren dekzametazon için etki süresini uzatacak yollar

araştırılmıştır. Burada amaç, üzerine ilaç konumlandırılan bazı salınım platformlan geliştirmek ve böylece yavaş salınım teknolojisi yardımıyla 6 aydan 3 yıla kadar göz içinde, etkili düzeyde, sürekli ve güvenli dozda bir ilaç etkisi elde etmektir. 1990 yılının ortalarında, yapısal olarak (D-L-Lactide-co-glycolide) polimer bir matriks geliştirildi ve 0,5 mm çapında ve 6 mm boyunda bir mikrorod haline getirildi. Bu yapısı ile Novadur platformu, vitreus içine verildiğinde zaman içinde önce laktik asit ve glikolik aside, daha sonra da su ve karbondiokside dönüşerek tümüyle yok olacak bir kimyasal yapıya sahiptir. Bu nedenle biyoyıkıma uğrayan bir platform olarak sunulmuştur ve yine bu platform üzerine, deksametazon konumlandırılarak "Ozurdex " geliştirilmiştir. Ozurdex ilk olarak üveit ve ven tıkanıklıklarına bağlı makula ödemlerinde kullanılmak üzere FDA onayı almıştır. Ozurdex, intravitreal olarak, tek kullanımlık, önceden yüklenmiş (preloaded), oda ısısında saklanabilir özellikte ve 22 G uçlu intravitreal enjektör sistemi ile piyasaya verilmiştir. Toplam olarak 0,7 mgr deksametazon taşır ve etki süresi yaklaşık 6 aydır. Bu sürenin sonunda, deksametazon biter ve platform yani Novadur su ve karbondiokside dönüşerek kaybolur. İntravitreal biyoyararlanım son derece yüksek, sistemik yayılım ve etkinliği son derece düşüktür.

Oftalmolojide steroid kullanımı ile ilgili en önemli sorunların GİB yükselmesi ve katarakt olduğu bilinmektedir. Deksametazon, triamsinolon ve flusinolona göre, trabeküler ağa daha az ilgi göstermektedir ve suda erime özelliği nedeni ile de, GİB'in yükselmesinde daha sınırlı bir etkiye sahiptir. Bu konuda intravitreal uzun süreli salınım özellikli deksametazonun DMÖ üzerindeki etkisini değerlendirmek üzere değişik çalışmalar yapılmıştır. Görme keskinliğindeki artış, makula kalınlığındaki azalma ve güvenlik açısından da yüz güldürücü sonuçlar alınmasıyla Ozurdex, DMÖ tedavisinde de kullanıma girmiştir [105,106].

2.11.3.6. Anti-VEGF Ajanlar

Vasküler endotelyal growth faktör (VEGF), özellikle endotel hücreleri için özgül etkilere sahip olan multifonksiyonel bir büyüme faktörü ailesidir. Endotel hücresinin çoğalmasına, göçüne ve farklılaşmasına sebep olur. 6. kromozomun kısa kolunda yerleşmiş, 8 ekzondan oluşan bir gen bölgesine sahiptir. Disülfid bağlarıyla birbirine bağlı dimerik bir glikoproteindir. VEGF, hem gelişim sırasında hem de yetişkinde vaskülogenez ve anjiogenez için önemli ve gereklidir. Bu büyüme faktörü, özellikle

damar oluşumunda kritik rol oynarken, endotel hücrelerinin yaptığı birçok fonksiyonda da gereklidir. VEGF, histaminin 50 bin katı güce sahiptir. Bu sayede plazma proteinleri, fibrinojen ve pıhtılaşma faktörleri ekstravaze olmakta, ödem sıvısı ve interstisyel basınç artmakta, normalde anti-anjiogenik olan stroma proanjiojenik stromaya dönüşmektedir.

Endotelyal hücrelerde gen ekspresyonunu yeniden programlamakta, bu hücreleri apoptozise karşı koruyarak endotelyal hücre yaşlanmasını durdurmaktadır. IL-1β (İnterlökin), TGF-α (transforming growth faktör), TGF-β, TNF-α (Tümör Nekroz Faktör) , FGF (Fibroblast Growth Faktör) ve VEGF ekspresyonunu arttırmaktadırlar. VEGF retinada ganglion hücreleri, müller hücreleri, RPE hücreleri, perisitler ve glial hücrelerden sentezlenir. Koroidal damarların gelişimi için RPE'den üretilen VEGF gereklidir. Eksikliği durumunda mikroftalmi ve görme kaybı gelişir. VEGF ailesi VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ve VEGF-E'den oluşur. Anjiogenez için en önemli tip VEGF-A'dır. VEGF-A dışında VEGF-B anjiogenik olmayan tümör progresyonunda, VEGF-C ve VEGF-D onkolojide anjiogenez ve lenfanjiogenezde araştırma konusudur.

VEGF-A 36-46 kD ağırlığında bir glikoproteindir ve fizyolojik olarak menstrüel siklusta, embriyo gelişiminde ve yara iyileşmesinde etkilidir. Böbrek glomerulusu, gastrointestinal mukoza ve saç folikülleri gibi dokularda salındığı tespit edilmiştir. Gözde ise primer olarak gangliyon hücreleri, müller hücreleri RPE hücrelerince üretilip salınır. VEGF-A'nın aynı genden eksprese edilmiş çeşitli izoformları mevcut olup bunlardan en çok çalışılanları VEGF121, VEGF165, VEGF189 ve VEGF206'dır. Bu izoformlar, içerdikleri aminoasit sayısına göre adlandırılmaktadırlar. VEGFR-1, VEGFR-2 ve VEGFR-3 olmak üzere üç tip reseptörü vardır. VEGF anjiogenezin pek çok basamağında rol almakta olup endotelyal hücrelerde proliferasyon ve migrasyona neden olmakta, bazal membran hasarı ve kan damarlarının çevre dokulara invazyonu için gerekli metalloproteinaz üretimini arttırmaktadır. Ayrıca patolojik anjiogenezde önemli rolü olduğu gösterilen monosit kemotaksisini arttırmaktadır. Temelde parakrin etki ile endotel hücreleri üzerinde etki gösteren VEGF'in son zamanlarda lökositler başta olmak üzere trombositler de dahil tüm enflamatuar hücre alt tiplerine bağlanarak etki gösterebildiği ve proinflamatuar bir ajan olduğu kabul görmüştür. Yeni elde edilen veriler enflamatuar hücrelerin kan-retina bariyeri hasarı ve neovaskülarizasyon süreçlerine katıldığına işaret etmektedir. Tüm izoformlar içinde VEGF165 'in en potent

form olduğu gösterilmiştir. Patolojik neovaskülarizasyonda da tercihli olarak yer alan izoformdur. VEGF165 gen ekspresyonunun inhibe edildiği farelerde normal retina vaskülarizasyon gelişiminin tamamlandığı, oksijen ile indüklenen retinopati modellerinde gerek VEGF165 gen eksikliği gerekse VEGF165 blokajı yoluyla patolojik neovaskülarizasyonun baskılandığı izlenmiştir [107].

2.11.3.6.1. Pegaptanib Sodyum (Macugen; Eyetech Pharmaceuticals Inc, New York and Pfizer Inc, New York, US)

Pegaptanib 28 nukleotidli RNA aptameridir ve VEGF 164 ve 165 isoformlarına çok yüksek bir bağlanma kapasitesi göstermektedir. Macugen Diyabetik Retinopati Study, randomize sham kontrollü, çift kör, doz saptama çalışması olarak dizayn edilmiştir ve klinik olarak anlamlı diffuz makula ödemi nedeni ile 3 doz yapılmış olan pegaptanib uygulamasının değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır [108]. 0,3, 1 ve 3 mgr Pegaptanib veya sham uygulama ilk uygulama sonrasında 6. ve 12. haftalarda yapılmıştır. Eğer gerekirse ek enjeksiyonlar 6 haftalık aralar ile en fazla 3 enjeksiyon olacak şekilde yapılmıştır. Bu sırada eğer araştırmacı gerek duyarsa, lazer tedavisinin de uygulanabileceği ve bunun da 12-36. haftalar arasında olması gerektiği kaydedilmiştir. Otuz altıncı haftada görme artışı, merkezi makula kalınlığı ve LFK ihtiyacı açısından pegaptanib uygulanan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olumlu sonuçlar elde edilmiştir [109-111].

2.11.3.6.2. Bevasizumab (Avastin; Genentech, South San Francisco, California, US)

Bevasizumab, tam uzunluklu rekombinant insan antikorudur ve VEGF'lerin tüm formlarına etkilidir. Metastatik kolon kanserinde sistemik kullanım için FDA onayı bulunmaktadır. Göz hastalıkları ile ilgili olarak herhangi bir onamı olmamakla birlikte pek çok ülkede endikasyon dışı olarak intravitreal kullanılmaktadır.

Bevasizumabın, diyabetik makulopatideki etkinliğine ilişkin olarak, kısa süreli sonuçlar elde etmek üzere DRCR Network tarafından randomize faz-2 olarak düzenlenen, görmesi 20 /32 ile 20/320 arasında değişen 109 hastanın dahil edildiği bir çalışma yapılmış [112]. Çalışmaya göre 1,25mg ve 2,5 mg dozlarıyla lazerle kombine İVB tedavisi arasında kısa dönemde farklılık bulunmamış ve 6 haftalık sürenin ideal bir

enjeksiyon süresi olmadığı belirtilmiştir. Tedavinin 12. haftasında ise İVB yapılan gruplardaki görme artışı, lazer grubuna göre bir sıra fazla saptanmıştır. Daha önceden vitrektomi yapılmış gözlerde uygulanan İVB'nin etkisiz olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Sebep olarak da PPV geçirmiş gözlerde bevasizumabın yarılanma ömrünün kısalmış olması gösterilmiştir. İVB sonrası etkinliğin tam olarak ne zaman başladığı bilinmemekle birlikte enjeksiyon sonrası 24. saat içinde molekülün retinayı tam kat penetre ettiği gösterilmiştir.

Bevasizumab, 149 kilodalton ile ranibizumaba göre daha büyük molekül ağırlıklıdır. Bu sebeple retina katlarına penetrasyonu ranibizumaba göre daha yavaş olmaktadır. Ayrıca sistemik dolaşıma geçen ilaç daha yavaş metabolize olmakta ve ranibizumabın aksine az miktarda da olsa diğer gözde tespiti mümkün olmaktadır. Ancak özellikle maliyetinin az olması bevasizumabın oküler neovasküler hastalıkların tedavisinde intravitreal uygulama olarak klinik yerini almasını sağlamıştır.

2.11.3.6.3. Ranibizumab (Lucentis; Genentech Inc, South San Francisco, CA, US)

Ranibizumab, humanize anti-VEGF antikorlarının antijen bağlayan fragmanından (Fab) oluşur ve VEGF-A' nın aktif proteolitik fragmanları ve biyolojik olarak aktif izoformlarını inhibe eder. Ranibizumab, öncelikli olarak 2006 'da yaşa bağlı makula dejeneresansı için, 2011'de ise DMÖ ve retina ven tıkanıklıkları için FDA onayı almıştır. Şu anda ülkemizde bu üç endikasyon için ruhsat almış bulunmaktadır.

Diyabete bağlı olarak gelişen KAMÖ'de farklı iki doz ile Chun tarafından ve aslında az sayıda hasta kaydı yapılmış pilot nitelikli bir çalışmada, 3. ay kayıtlarında 0,3 ve 0,5 mgr intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapılan hastaların % 40' ında 15 harften daha fazla görme artışı, % 50'sinde 10 harften fazla ve % 80' inde ise en az 1 harf düzelme görülmüştür. Bu dönemde merkezi makula kalınlığında ise dozlara göre sırası ile 45,3 ve 197,8 µ kadar azalma görülmüştür. Bu seride lokal ve sistemik olarak herhangi bir güvenlik sorunu bulunmamıştır [(113)].

READ-1 çalışmasında (Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes: Phase-1), kronik DMÖ bulunan hastalara 0,5 mgr ranibizumab ilk doz sonrasI 1, 2, 4, 6. aylarda uygulanmıştır ve 7. ayda görme keskinliği ve makulanın OKT ile kalınlık ölçümleri alınarak değerlendirme yapılmıştır. Görme keskinliğindeki artışın ortalama ve

ortanca değerleri 12,3 ve 11 harf olarak saptanmıştır. Merkezi makula kalınlığındaki azalma olarak da % 85'lik bir azalma olduğu (503 -257 µ) tespit edilmiş ve lokal ya da sistemik bir yan etki görülmemiştir [114].

READ-2 çalışması ise prospektif, randomize çok merkezli bir çalışmadır ve DMÖ'de, ranibizumab ile fokal/grid lazeri, tek tek ve kombine olarak mukayese amacıyla düzenlenmiştir. Değerlendirme 6. ayda yapılmış ve sadece ranibizumab kullanılan hastalardaki görme artışı, lazer tedavisi alanlara göre daha iyi bulunmuştur.

Ranibizumabın şu ana kadar yayınlanan çalışmalarda olumlu sonuçlar alındığı izlenmiştir.

2.11.3.6.4. VEGF Trap-Eye (VTE, Aflibercept, Eyelea®)

VEGF-Trap-Eye 115 kilo daltonluk rekombinan bir füzyon proteinidir ve VEGF reseptörlerinin 1 ve 2 tipinin taklidi ile insan IgG' sinin Fc bölümlerinin bileşimidir. Tüm VEGF-A isoformlarına çok yüksek affinite göstermektedir. Böylece VEGF' lerin ilgili resptörlere ulaşmadan kendisine bağlanmasını sağlayarak onları etkisiz hale getirmektedir. Bu maddenin yarı ömrü uzundur. Tüm VEGF ailesi yanı sıra damar permeabilitesinde çok önemli bir rol oynamakta olan plasental growth faktör 1 ve 2'yi de bağlamakta ve etkisizleştirmektedir. Bu yüksek affinite özelliği nedeni ile düşük doz ile uzun süreli etki gösterebilmektedir. VEGF Trap-Eye ve DMÖ ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada, 4 mgr' lık intravitreal uygulama sonrasında biyoaktivite ve güvenlik açısından değerlendirme yapılmıştır [115]. Makula kalınlığındaki azalma çok belirgin olarak 4.hafta ile 6. hafta arasında ortaya çıkmıştır. Görme keskinliğinde, 1. ayda 9 harf, 6. haftada ise 3 harf artış ortaya çıkmıştır.

VEGF Trap-Eye ile fokal/grid fotokoagülayon kıyaslamasına dayanan, çok merkezli, randomize, çift kör, faz 2 çalışmaya 221 hasta alınmıştır.Farklı aralıklarla ve farklı dozlarla VEGF-Trap-Eye uygulanan gruplardaki görme artışlarının +8,5/+11,5 arasında değiştiği, sadece grid LFK uygulanan grupta ise ise görme artışının +2,5 harf olduğu bulunmuştur.

Merkezi retinal kalınlık açısından ise, VEGF Trap-Eye grubundaki incelme miktarları 127-194µ arasında değişirken, lazer grubunda 67,9 µ'de kalmıştır. Bu olgu serisinde, herhangi bir güvenlik sorunu ile karşılaşılmamıştır. VEGF Trap-Eye grupları arasında etkinlik ve güvenlik farkları saptanmamıştır [116].Bu çalışmanın sonucuna göre

VEGF Trap-Eye, DMÖ'de lazer tedavisine göre istatistiksel bakımdan anlamlı olarak daha etkin ve görmeyi artırıcı bulunmuştur. Aflibercept, Eylea ismi ile 2011'de yaş tip yaşa bağlı makula dejeneresansında, 2012' de ise santral retinal ven oklüzyonundaki makula ödeminde kullanılmak üzere FDA onayı almıştır.

2.11.4. Cerrahi Tedavi

Pars Plana Vitrektomi (PPV)

• PPV ve arka hyaloidin soyulması

• PPV, arka hyaloid ve iç limitan membranın (İLM) soyulması

• PPV ve submakuler sert eksuda rezeksiyonu

Kronik diffüz tip makula ödemi olan ve grid lazer tedavisine cevap vermeyen gözlerde vitreomakuler bileşkede parlak, gergin ve kalınlaşmış ve vitreomakuler traksiyon yapan bir arka hyaloid membran saptanırsa vitrektomi ve arka hyaloid membranın soyulma işlemi yapılmalıdır.

Arka hyaloidin soyulması ile ilgili değişik çalışmalarda % 45'ten % 100'e varan görme artış oranları verilmiştir. İLM soyulması ile ilgili çalışmalarda ise % 80'e varan oranlar bildirilmiştir. Özellikle kistoid karakterler taşıyan diffüz makula ödemi olan olgularda görsel başarı % 14 gibi oldukça düşük oranlarda bulunmuştur [(117)].

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Nisan 2012-Haziran 2014 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Retina Biriminde DMÖ nedeniyle intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulanan 109 hastanın 163 gözü retrospektif olarak incelendi.

Çalışma öncesinde Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı. Çalışmaya 18 yaşın üzerinde, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDK) DMÖ nedeniyle azalan, OKT'de merkezi makula kalınlığı (MMK) en az 250µ ve üzerinde olan olgular alındı.

Enjeksiyon öncesinde tüm hastaların ayrıntılı oftalmolojik muayeneleri yapıldı. EİDGK'leri Snellen eşeli ile değerlendirildi, daha sonra istatistiksel analiz yapılabilmesi için logMAR'a çevrildi. Göz içi basıcı Goldmann aplanasyon tonometrisi ile ölçüldü. Biyomikroskop ile ön segment; 90D lens ile arka segment muayeneleri yapıldı. Tüm hastalara enjeksiyon öncesi FFA uygulandı, hastalar DR evresinin proliferatif ya da nonproliferatif oluşuna göre gruplandırıldı. Tüm hastaların enjeksiyon öncesi ve sonrası OKT'de MMK'leri kaydedildi. Tedavi öncesinde tüm hastalar metabolik kontrol açısından Dahiliye Endokrinoloji Polikliniği tarafından değerlendirildi, kan şekeri ve HbA_{1c} düzeyleri belirlendi.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, diyabet süresi, kullandığı antidiyabetik ilaçlar gibi demografik özellikleri, intravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesi ve sonrasındaki MMK'leri, EİDGK'leri, daha önce DMÖ için bir tedavi uygulanıp uygulanmadığı ve fakik-psödofakik olmaları kaydedildi.

DMÖ saptanan hastalara intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulandı. İlk enjeksiyon sonrası aylık kontrollerde gereken olgularda intravitreal ranibizumab enjeksiyonu tekrarlandı. Makula ödemiyle birlikte ağır NPDR ve PDR'si olan olgulara PRP (panretinal lazer fotokoagülasyon) de uygulandı.

İntravitreal ilaç uygulması ameliyathanede steril şartlarda gerçekleştirildi. Topikal anestezik (proparakain HCl % 0,5) damlatılmasını takiben göz kapakları % 10'luk povidon iyot ile temizlendi. Hasta steril örtü ile kirpikleri de açıkta kalmayacak şekilde örtüldü. Kapak spekulumu takıldıktan sonra oküler yüzeye % 5'lik povidon iyot damlatıldı ve 3 dk beklendi. Fakik hastalarda limbusun 4 mm, psödofakik ve afakik hastalarda ise 3,5 mm gerisinden 0,05 ml (0,5 mg) ranibizumab vitreus içine enjekte

edildi. Gözler steril ped ile birkaç saat süreyle kapatıldı. Enjeksiyondan sonra 1 hafta süreyle günde dört kez kullanılmak üzere lomefloksasin damla önerildi.

Enjeksiyon sonrası aylık kontrollerde EİDGK ve GİB ölçüldü, ön ve arka segment muayenesi yapıldı, OKT ile MMK değerlendirildi. Hastalar enjeksiyona bağlı gelişebilecek oküler ve sistemik komplikasyonlar açısından takip edildi. Yapılan aylık kontrollerde görme keskinliğinde azalma ve/veya OKT'de MMK'nın 250µ üzerinde olması durumunda tekrar enjeksiyon uygulandı. Tedavi öncesi ile son kontroldeki EİDGK ve OKT bulguları karşılaştırılarak tedavinin etkinliği değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, DM süresi, DM tedavisi, HbA_{1c} düzeyi, DRP tipi, lazer uygulanıp uygulanmaması, fakik-psödofakik olmaları, enjeksiyon sayısı, başlangıç EİDGK ve başlangıç MMK değerleri ile tedaviye yanıt arasındaki ilişki araştırıldı. Olgular, DMÖ nedeniyle daha önce tedavi uygulananlar ve uygulanmayanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her grubun kendi içinde EİDGK ve MMK değişimi karşılaştırıldı.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 22,0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde medyan ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırmasında ki-kare test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda bağımsız gruplarda T testi, varsayımların sağlanamaması durumunda ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. EİDGK ve MMK ölçümlerinin zaman içindeki değişimini karşılaştırmada tekrarlı ölçüm analizi kullanıldı. Korelasyon değerlendirmeleri ise Sperman korelasyon katsayısı ile yapıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 109 hastanın 163 gözü alındı. Hastaların 42'si kadın, 67'si erkekti. İlk enjeksiyondan önce DMÖ için intravitreal ranibizumab enjeksiyonu dışında tedavi almamış olanlar grup 1, tedavi almış olanlar ise grup 2 olarak sınıflandırıldı. Tedavi alan grupta daha önce

- Bevasizumab enjeksiyonu yapılanlar,
- İVTA uygulananlar,
- İVTA ve bevasizumab uygulananlar,
- Grid lazer fotokoagülasyon yapılanlar,
- Grid lazer fotokoagülasyon ve bevasizumab yapılanlar,
- Grid lazer fotokoagülasyon ve İVTA uygulanan gözler mevcuttu.

Grup 1'de 105, grup 2'de 58 göz çalışmaya alındı. Olguların tamamı tip 2 DM idi. Grup 1'de yaş ortalaması 60±9 (33-81), grup 2'de 58,8±6,6 (45-72) idi. Grup 1'de 40 hasta (% 38,1), grup 2'de 28 hasta (% 48,3) kadındı. Grup 1'de 65 hasta (% 61,9), grup 2'de 30 hasta (% 51,7) erkekti. Ortalama DM süresi grup 1'de 12,7±7 ay (1-30) , grup 2'de 14,1±5,1 ay (4-26) idi. Ortalama HbA_{1c} düzeyi tedavi almamış olan grupta 7,8±1,8 (4-14) , tedavi alan grupta 7,8±1,5 (5-11) idi. Grup 1'de 57 hasta (% 54,3) insülin, 48 hasta (% 45,7) oral antidiyabetik ilaç (OAD) kullanıyordu. Grup 2'de ise 30 hasta (% 51,7) insülin, 28 hasta (% 48,3) OAD kullanıyordu. Grup 1'deki gözlerin 27'si (% 25,7) NPDR, 78'i (% 74,3) PDR; grup 2'dekilerin ise 27'si (% 46,6) NPDR, 31'i (% 53,4) PDR idi. Grup 1'de 92 göze (% 87,6), grup 2'de 55 göze (% 94,8) panretinal fotokoagülasyon (PRP) uygulanmıştı. Tedavi almamış olan gruptaki gözlerin 28'i (% 26,7) psödofakik, 77'si (%73,3) fakik idi. Tedavi alan gruptaki gözlerin 18'i (% 31) psödofakik, 40'ı (%69) fakik idi. Ortalama enjeksiyon sayısı grup 1'de 3,2±1,3 (1-7), grup 2'de 3,5±1,4 (1-7) idi (Tablo 1).

Tablo 1. Grup 1 ve Grup 2'nin Yaş, Cinsiyet, DM Süresi, HbA_{1c} Düzeyi, DM Tedavi Şekli, DR Evresi, PRP Uygulanması, Lens Durumu ve Enjeksiyon Sayısı

		Grup1			Grup2			p
		Ort. ± s.s.	%	Med(Min-Mak)	Ort. ± s.s.	%	Med(Min-Mak)	
Yaş		60,0 ± 9,0		60 (33-81)	58,8 ± 6,6		58 (45-72)	0,375
Cinsiyet	Kadın	40	38,1		28	48,3		0,207
	Erkek	65	61,9		30	51,7		
DM Süresi (Ay)		12,7 ± 7,0		12 (1-30)	14,1 ± 5,1		15 (4-26)	0,107
HbA_{1c}		7,8 ± 1,8		7 (4-14)	7,8 ± 1,5		8 (5-11)	0,302
DM tedavisi	İnsülin	57	54,3		30	51,7		0,754
	OAD	48	45,7		28	48,3		
DR evresi	NPDR	27	25,7		27	46,6		0,007
	PDR	78	74,3		31	53,4		
PRP	Yok	13	12,4		3	5,2		0,139
	Var	92	87,6		55	94,8		
Lens	Fakik	77	73,3		40	69,0		0,553
	Psödofakik	28	26,7		18	31,0		
Enjeksiyon Sayısı		3,2 ± 1,3		3 (1-7)	3,5 ± 1,4		3 (1-7)	0,142

(DM: Diyabetes Mellitus, HbA_{1c}: Hemoglobin A_{1c}, OAD: Oral Antidiyabetik İlaç, DR: Diyabetik Retinopati, NPDR: Nonproliferatif Diyabetik Retinopati, PDR: Proliferatif Diyabetik Retinopati, PRP: Panretinal Fotokoagülasyon)

İki grup arasında yaş (p=0,375), cinsiyet (p=0,207), DM süresi (p=0,107), HbA_{1c} düzeyi (p=0,302), DM tedavi şekli (p=0,754), DR evresi (p=0,007), PRP uygulanması (p=0,139), gözün fakik veya psödofakik olması (p=0,553) ve enjeksiyon sayıları (p=0,142) açısından anlamlı fark yoktu.

Elli üç hastaya (% 32,5) 1 kez, 62 hastaya (% 38) 2 kez, 20 hastaya (% 12,3) 3 kez, 17 hastaya (% 10,4) 4 kez, 5 hastaya (% 3,1) 5 kez, 3 hastaya (% 1,8) 6 kez ve 3 hastaya (% 1,8) 7 kez intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulandı (Tablo 2).

Tablo 2. DMÖ Nedeniyle İntravitreal Ranibizumab Uygulanan Gözlerin Enjeksiyon Sayısı Dağılımı

Enjeksiyon sayısı	Göz sayısı	(%)
1	53	32,5
2	62	38
3	20	12,3
4	17	10,4
5	5	3,1
6	3	1,8
7	3	1,8

Grup 1'de intravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesinde ortalama EİDGK 0,82±0,36, grup 2'de 0,83±0,49 idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,746) (Tablo 3, Şekil 1).

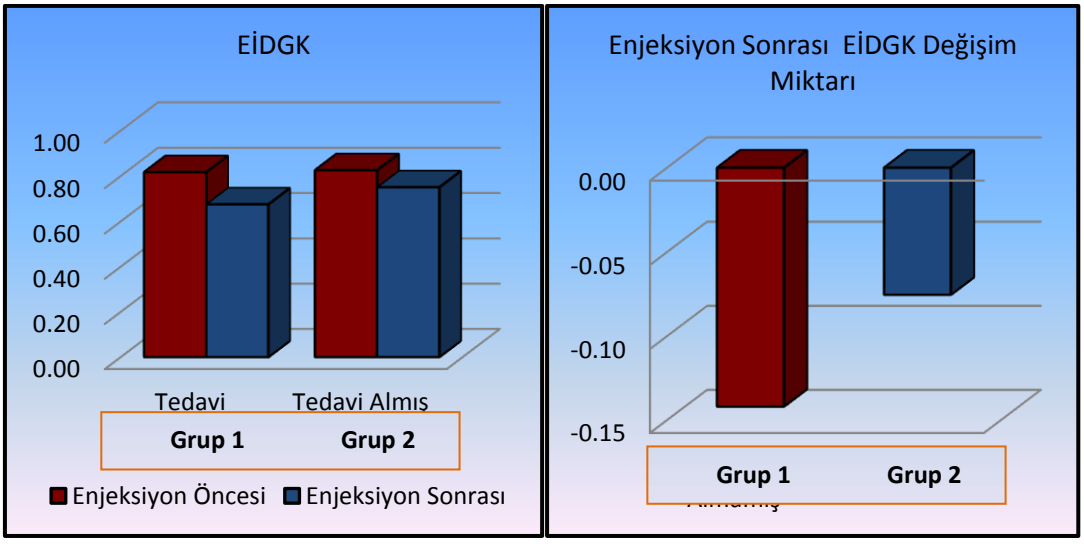
Grup 1'de intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrasında ortalama EİDGK 0,67±0,38, grup 2'de 0,75±0,49 idi ve aralarında anlamlı fark yoktu (p=0,468) (Tablo 3, Şekil 1).

Enjeksiyon sonrasındaki EİDGK değişim miktarına bakıldığında grup 1'de ortalama 0,14±0,23 (p=0,000), grup 2'de ise ortalama 0,08±0,26'lık (p=0,025) artış olup bu değişim her iki grupta da kendi içinde anlamlı idi. Değişim miktarı açısından iki grup karşılaştırıldığında ise anlamlı bir fark olmadığı görüldü (p=0,068) (Tablo 3, Şekil 1).

Tablo 3. Enjeksiyon Öncesi ve Sonrası EİDGK'deki Değişim

	Grup 1		Grup 2		p
	Ort.±s.s.	Med(Min-Mak)	Ort.±s.s.	Med(Min-Mak)	
EİDGK					
Enjeksiyon Öncesi	0,82 ± 0,36	0,9 0,1 - 2,0	0,83 ± 0,49	0,9 0,1 - 2,0	0,746
Enjeksiyon Sonrası	0,67 ± 0,38	0,6 0,0 - 1,7	0,75 ± 0,49	0,9 0,0 - 2,0	0,468
Enjeksiyon Sonrası Değişim					
Değişim Miktarı	-0,14 ± 0,23	-0,1 -0,7 - 0,4	-0,08 ± 0,26	0,0 -0,8 - 0,7	0,068
Değişim p	***0,000***		***0,025***		

(EİDGK:En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği)



Şekil 1. Enjeksiyon öncesi ve sonrası EİDGK'deki değişim

(EİDGK: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği)

Grup 1'de intravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesinde ortalama MMK 385,9±93,6µ (253-750), grup 2'de 407,5±101,7µ (259-850) idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,167) (Tablo 4, Şekil 2).

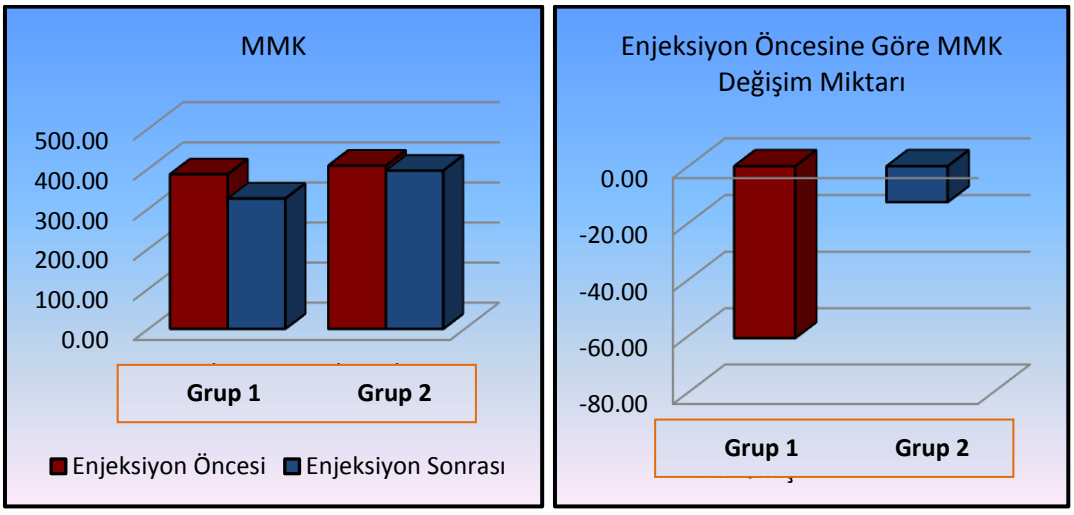
İntravitreal ranibizumab enjeksiyonları sonrasında grup 1'de ortalama MMK 325,2±108,9µ (123-778), grup 2'de 394,9±140,5µ (150-890) idi. Grup 2'nin enjeksiyon sonrası MMK'si grup 1'den anlamlı olarak yüksekti (p=0,000) (Tablo 4, Şekil 2).

Enjeksiyon sonrasında MMK'deki değişim miktarı grup 1'de ortalama 60,8±123,1µ (397-480) olup isatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,000). Grup 2'de ise ortalama 12,7±133,1µ (298-376) olup istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=1,000). MMK'deki azalma bakımından iki grup karşılaştırıldığında grup 1'de MMK düşüş miktarı grup 2'ye göre anlamlı olarak fazlaydı (p=0,041) (Tablo 4, Şekil 2)

Tablo 4. Enjeksiyon Öncesi ve Sonrasında MMK Değişimi

	Grup 1		Grup 2		p
	Ort.±s.s.	Med(Min-Mak)	Ort.±s.s.	Med(Min-Mak)	
MMK (µ)					
Enjeksiyon Öncesi	385,9 ± 93,6	362 253 - 750	407,5 ± 101,7	392 259 - 850	0,167
Enjeksiyon Sonrası	325,2 ± 108,9	291 123 - 778	394,9 ± 140,5	350 150 - 890	***0,000***
Enjeksiyon Sonrası Değişim					
Değişim Miktarı	-60,8 ± 123,1	-56 -397 - 480	-12,7 ± 133,1	-23 -298 - 376	***0,041***
Değişim p	***0,000***		1,000		

(MMK: Merkezi Makula Kalınlığı)



Şekil 2. Enjeksiyon öncesi ve sonrası MMK'deki değişim

(MMK: Merkezi Makula Kalınlığı)

Tüm hastalar yaş (p=0,663), cinsiyet (p=0,371), DM süresi (p=0,535), DM tedavisi (p=0,479), HbA_{1c} düzeyi (p=0,421), DR evresi (p=0,633), PRP uygulaması (p=0,342) ve gözün fakik veya psödofakik olması (p=0,848) bakımından karşılaştırıldıklarında bu parametrelerin enjeksiyon sonrası EİDGK değişiminde etkili olmadığı gözlendi (Tablo 5, Tablo 6).

Tablo 5. Enjeksiyon Sonrası EİDGK'ye Cinsiyet, DM Tedavisi, DR Evresi, PRP Uygulaması ve Lens Durumunun Etkisi

		Enjeksiyon Sonrası En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliğinde Değişim							
		Ort.±s.s.			Med(Min-Mak)				p
Cinsiyet	Kadın	-0,09	±	0,22	0,00	-0,80	-	0,40	0,371
	Erkek	-0,14	±	0,26	-0,05	-0,70	-	0,70	
DM Tedavisi	İnsülin	-0,11	±	0,27	0,00	-0,80	-	0,70	0,479
	OAD	-0,13	±	0,22	-0,10	-0,70	-	0,40	
DR Evresi	NPDR	-0,10	±	0,28	-0,02	-0,80	-	0,70	0,633
	PDR	-0,13	±	0,23	-0,02	-0,70	-	0,40	
PRP	Yok	-0,15	±	0,23	-0,10	-0,50	-	0,30	0,342
	Var	-0,11	±	0,25	0,00	-0,80	-	0,70	
Lens	Fakik	-0,12	±	0,24	-0,10	-0,70	-	0,70	0,848
	Psödofakik	-0,12	±	0,26	0,00	-0,80	-	0,40	

(EİDGK: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği, DM: Diyabetes Mellitus, OAD: Oral Antidiyabetik İlaç, DR: Diyabetik Retinopati, NPDR: Nonproliferatif Diyabetik Retinopati, PDR: Proliferatif Diyabetik Retinopati, PRP: Panretinal Fotokoagülasyon)

Tablo 6. Enjeksiyon Sonrası EİDGK ile Yaş, DM Süresi ve HbA_{1c} Arasındaki İlişki

	Yaş	DM Süresi	HbA1c
Enjeksiyon Sonrası EİDGK'de Değişim (p)	0,663	0,535	0,421

(EİDGK: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği, DM: Diyabetes Mellitus, HbA_{1c}:Hemoglobin A_{1c})

Grup 1 kendi içerisinde yaş (p=0,614), cinsiyet (p=0,373), DM süresi (p=0,804), DM tedavisi (p=0,598), HbA_{1c} düzeyi (p=0,653), DR evresi (p=0,499), PRP uygulaması (p=0,529) ve lens durumları (p=0,174) bakımından karşılaştırıldığında bu parametrelerin enjeksiyon sonrası EİDGK değişiminde etkili olmadığı gözlendi (Tablo 7, Tablo 8).

Tablo 7. Grup 1'de Enjeksiyon Sonrası EİDGK'ye Cinsiyet, DM Tedavisi, DR Evresi, PRP Uygulaması ve Lens Durumunun Etkisi

Grup 1		Enjeksiyon Sonrası En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliğinde Değişim			p
		Ort.±s.s.	Med	(Min-Mak)	
Cinsiyet	Kadın	-0,10 ± 0,20	-0,10	-0,50 - 0,30	0,373
	Erkek	-0,17 ± 0,25	-0,10	-0,70 - 0,40	
DM Tedavisi	İnsülin	-0,13 ± 0,25	0,00	-0,70 - 0,40	0,598
	OAD	-0,15 ± 0,22	-0,10	-0,68 - 0,30	
DR Evresi	NPDR	-0,16 ± 0,26	-0,10	-0,70 - 0,30	0,499
	PDR	-0,13 ± 0,22	-0,10	-0,60 - 0,40	
PRP	Yok	-0,16 ± 0,24	-0,10	-0,50 - 0,30	0,529
	Var	-0,14 ± 0,23	-0,10	-0,70 - 0,40	
Lens	Fakik	-0,14 ± 0,22	-0,10	-0,60 - 0,40	0,174
	Psödofakik	-0,15 ± 0,27	-0,04	-0,70 - 0,30	

(EİDGK: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği, DM: Diyabetes Mellitus, OAD: Oral Antidiyabetik İlaç, DR: Diyabetik Retinopati, NPDR: Nonproliferatif Diyabetik Retinopati, PDR: Proliferatif Diyabetik Retinopati, PRP: Panretinal Fotokoagülasyon)

Tablo 8. Grup 1'de Enjeksiyon Sonrası EİDGK ile Yaş, DM Süresi ve HbA_{1c} Arasındaki İlişki

	Yaş	DM Süresi	HbA1c
Enjeksiyon Sonrası EİDGK'de Değişim (p)	0,614	0,804	0,653

(EİDGK:En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği, DM: Diyabetes Mellitus, HbA_{1c}:Hemoglobin A_{1c})

Grup 2 kendi içerisinde yaş (p=0,845), cinsiyet (p=0,817) , DM süresi (p=0,711) DM tedavisi (p=0,571), HbA_{1c} düzeyi (p=0,457), DR evresi (p=0,362), PRP uygulaması (p=0,705) ve lens durumları (p=0,334) bakımından karşılaştırıldığında bu parametrelerin enjeksiyon sonrası EİDGK değişiminde etkili olmadığı görüldü (Tablo 9, Tablo 10).

Tablo 9. Grup 2'de Enjeksiyon Sonrası EİDGK'ye Cinsiyet, DM Tedavisi, DR Evresi, PRP Uygulaması ve Lens Durumunun Etkisi

Grup 2		Enjeksiyon Sonrası En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliğinde Değişim			
		Ort.±s.s.	Med	(Min-Mak)	p
Cinsiyet	Kadın	-0,08 ± 0,26	0,00	- 0,80 - 0,40	0,817
	Erkek	-0,07 ± 0,27	0,00	- 0,70 - 0,70	
DM Tedavisi	İnsülin	-0,07 ± 0,30	0,00	- 0,80 - 0,70	0,571
	OAD	-0,09 ± 0,22	0,00	- 0,70 - 0,40	
DR Evresi	NPDR	-0,04 ± 0,29	0,00	- 0,80 - 0,70	0,362
	PDR	-0,11 ± 0,24	0,00	- 0,70 - 0,40	
PRP	Yok	-0,13 ± 0,23	0,00	- 0,40 - 0,00	0,705
	Var	-0,07 ± 0,27	0,00	- 0,80 - 0,70	
Lens	Fakik	-0,07 ± 0,27	0,00	- 0,70 - 0,70	0,334
	Psödofakik	-0,08 ± 0,26	0,00	- 0,80 - 0,40	

(EİDGK: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği, DM: Diyabetes Mellitus, OAD: Oral Antidiyabetik İlaç, DR: Diyabetik Retinopati, NPDR: Nonproliferatif Diyabetik Retinopati, PDR: Proliferatif Diyabetik Retinopati, PRP: Panretinal Fotokoagülasyon)

Tablo 10. Grup 2'de Enjeksiyon Sonrası EİDGK ile Yaş, DM Süresi ve HbA_{1c} Arasındaki İlişki

	Yaş	DM Süresi	HbA1c
Enjeksiyon Sonrası EİDGK'de Değişim (p)	0,845	0,711	0,457

(EİDGK: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği, MMK:Merkezi Makula Kalınlığı, DM: Diyabetes Mellitus, HbA_{1c}:Hemoglobin A_{1c})

İntravitreal enjeksiyonlar sonrasında tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde yaş (p=0,302), cinsiyet (p=0,665), DM süresi (p=0,746), HbA_{1c} düzeyi (p=0,286), DR evresi (p=0,483), PRP uygulaması (p=0,252) ve lens durumları (p=0,538) bakımından karşılaştırıldıklarında MMK'deki değişim miktarında anlamlı fark yoktu. Ancak OAD tedavisi alan hastalarda MMK değerlerinin insülin kullananlara göre anlamlı olarak daha fazla azaldığı gözlendi (p=0,010) (Tablo 11, Tablo 12).

Tablo 11. Enjeksiyon Sonrası MMK'ye Cinsiyet, DM Tedavisi, DR Evresi, PRP Uygulaması ve Lens Durumunun Etkisi

		Enjeksiyon Sonrası MMK'de Değişim			
		Ort.±s.s.	Med	(Min-Mak)	p
Cinsiyet	Kadın	-51,4 ± 126,5	-36,0	-397,0 - 331,0	0,665
	Erkek	-38,0 ± 130,2	-47,0	-298,0 - 480,0	
DM Tedavisi	İnsülin	-24,9 ± 117,9	-21,0	-257,0 - 480,0	***0,010***
	OAD	-65,1 ± 137,1	-72,5	-397,0 - 376,0	
DR Evresi	NPDR	-38,9 ± 130,4	-35,0	-325,0 - 331,0	0,483
	PDR	-46,0 ± 128,0	-52,0	-397,0 - 480,0	
PRP	Yok	-78,8 ± 77,1	-70,0	-214,0 - 49,0	0,252
	Var	-39,8 ± 132,4	-43,0	-397,0 - 480,0	
Lens	Fakik	-46,7 ± 130,4	-55,0	-397,0 - 480,0	0,538
	Psödofakik	-36,0 ± 124,2	-23,0	-247,0 - 309,0	

(MMK: Merkezi Makula Kalınlığı, DM: Diyabetes Mellitus, OAD: Oral Antidiyabetik İlaç, DR: Diyabetik Retinopati, NPDR: Nonproliferatif Diyabetik Retinopati, PDR: Proliferatif Diyabetik Retinopati, PRP: Panretinal Fotokoagülasyon)

Tablo 12. Enjeksiyon Sonrası MMK ile Yaş, DM Süresi ve HbA_{1c} Arasındaki İlişki

	Yaş	DM Süresi	HbA1c
Enjeksiyon Sonrası MMK'de Değişim (p)	0,302	0,746	0,286

(MMK: Merkezi Makula Kalınlığı, DM: Diyabetes Mellitus, HbA_{1c}: Hemoglobin A_{1c})

Grup 1'de intravitreal enjeksiyonlar sonrasında hastalar kendi içinde karşılaştırıldıklarında yaş (p=0,746), cinsiyet (p=0,728), DM süresi (p=0,712), HbA_{1c} düzeyi (p=0,838), DR evresi (p=0,283), PRP uygulaması (p=0,265) ve lens durumları (p=0,938) açısından anlamlı bir fark görülmezken OAD tedavisi alan hastaların MMK'leri insülin kullananlara göre anlamlı olarak daha fazla azalmıştı (p=0,010) (Tablo 13, Tablo 14).

Tablo 13. Grup 1'de Enjeksiyon Sonrası MMK'ye Cinsiyet, DM Tedavisi, DR Evresi, PRP Uygulaması ve Lens Durumunun Etkisi

Grup 1		Enjeksiyon Sonrası MMK'de Değişim			
		Ort.±s.s.	Med	(Min-Mak)	p
Cinsiyet	Kadın	-75,1 ± 116,6	-36,0	-397,0 - 154,0	0,728
	Erkek	-51,6 ± 127,1	-56,5	-296,0 - 480,0	
DM Tedavisi	İnsülin	-35,1 ± 115,8	-30,0	-257,0 - 480,0	***0,010***
	OAD	-91,2 ± 125,6	-84,0	-397,0 - 249,0	
DR Evresi	NPDR	-88,4 ± 115,0	-70,0	-325,0 - 134,0	0,283
	PDR	-51,2 ± 125,0	-48,5	-397,0 - 480,0	
PRP	Yok	-89,0 ± 69,8	-70,0	-214,0 - 5,0	0,265
	Var	-56,8 ± 128,6	-49,5	-397,0 - 480,0	
Lens	Fakik	-69,5 ± 124,0	-57,0	-397,0 - 480,0	0,938
	Psödofakik	-36,8 ± 119,2	-18,5	-247,0 - 227,0	

(MMK: Merkezi Makula Kalınlığı, DM: Diyabetes Mellitus, OAD: Oral Antidiyabetik İlaç, DR: Diyabetik Retinopati, NPDR: Nonproliferatif Diyabetik Retinopati, PDR: Proliferatif Diyabetik Retinopati, PRP: Panretinal Fotokoagülasyon)

Tablo 14. Grup 1'de Enjeksiyon Sonrası MMK ile Yaş, DM Süresi ve HbA_{1c} Arasındaki İlişki

	Yaş	DM Süresi	HbA1c
Enjeksiyon Sonrası MMK'de Değişim (p)	0,746	0,712	0,838

(MMK: Merkezi Makula Kalınlığı, DM: Diyabetes Mellitus, HbA_{1c}:Hemoglobin A_{1c})

Grup 2'de intravitreal enjeksiyonlar sonrasında hastalar kendi içinde karşılaştırıldıklarında yaş (p=0,061), cinsiyet (p=0,652) , DM süresi (p=0,566), DM tedavisi (p=0,327), HbA_{1c} düzeyi (p=0,119), DR evresi (p=0,112), PRP uygulaması (p=0,930) ve lens durumları (p=0,993) açısından anlamlı bir fark görülmedi (Tablo 15, Tablo 16).

Tablo 15. Grup 2'de Enjeksiyon Sonrası MMK'ye Cinsiyet, DM Tedavisi, DR evresi, PRP Uygulaması ve Lens Durumunun Etkisi

Grup 2		Enjeksiyon Sonrası MMK'de Değişim			
		Ort.±s.s.	Med	(Min-Mak)	p
Cinsiyet	Kadın	-16,6 ± 134,3	-42,0	-214,0 - 331,0	0,652
	Erkek	-9,0 ± 134,1	-18,0	-298,0 - 376,0	
DM Tedavisi	İnsülin	-5,4 ± 121,2	-7,5	-214,0 - 309,0	0,327
	OAD	-20,4 ± 146,6	-38,5	-298,0 - 376,0	
DR evresi	NPDR	10,6 ± 127,8	-6,0	-203,0 - 331,0	0,112
	PDR	-32,9 ± 136,3	-60,0	-298,0 - 376,0	
PRP	Yok	-34,7 ± 108,3	4,0	-157,0 - 49,0	0,930
	Var	-11,5 ± 135,0	-24,0	-298,0 - 376,0	
Lens	Fakik	-2,7 ± 132,7	-19,0	-298,0 - 376,0	0,993
	Psödofakik	-34,7 ± 135,1	-23,0	-214,0 - 309,0	

(MMK: Merkezi Makula Kalınlığı, DM: Diyabetes Mellitus, OAD: Oral Antidiyabetik İlaç, DR: Diyabetik Retinopati, NPDR: Nonproliferatif Diyabetik Retinopati, PDR: Proliferatif Diyabetik Retinopati, PRP: Panretinal Fotokoagülasyon)

Tablo 16. Grup 2'de Enjeksiyon Sonrası MMK ile Yaş, DM Süresi ve HbA_{1c} Arasındaki İlişki

	Yaş	DM Süresi	HbA1c
Enjeksiyon Sonrası MMK'de Değişim (p)	0,061	0,566	0,119

(MMK: Merkezi Makula Kalınlığı, DM: Diyabetes Mellitus, HbA_{1c}:Hemoglobin A_{1c})

5. TARTIŞMA

DR, insülin yetersizliği, insülin direnci veya hiperglisemi sonucunda oluşan, retinada kapillerlerin, arteriyollerin, venüllerin etkilendiği bir anjiyopati ve buna eşlik eden nöropati tablosudur. DR gelişiminde rol oynayan risk faktörleri DM'nin süresi, HbA_{1c} değeri, HT, hiperlipidemi, hamilelik ve nefropatidir [67]. Sigara-alkol bağımlılığı, obezite ve fiziksel inaktivite ise DR riskini kısmen arttırdıkları belirtilen risk faktörleridir [118]. Yapılan çalışmalar HbA_{1c} seviyesi ile DR arasında pozitif bir ilişki olduğunu, glisemik kontrolün DR insidansını ve ilerlemesini engelleyeceğini göstermiştir [119].

Gelişmiş olan ülkelerde 40-65 yaş grubu hastalarda DR en sık körlük sebebidir [120]. DM tedavi etkinliğinin artmasıyla birlikte hastaların yaşam süresi uzamış ancak DR'si olan gözlerde DMÖ gelişme sıklığı artmıştır. DMÖ artan vasküler geçirgenlik nedeniyle, retinal kapillerlerden intraretinal ve subretinal alana olan sızıntı sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu sızıntı mikroanevrizmalardan kaynaklandığında sınırlı bölgeleri, kan-retina bariyerindeki yaygın bozulmadan kaynaklandığında ise daha geniş alanları etkileyebilmektedir. Klinik olarak anlamlı DMÖ'de, olguların yaklaşık % 50'sinde 2 yıl içerisinde en az iki sıra görme kaybı yaşanmaktadır ve hastaların yaklaşık % 25'i 3 yıl içinde en az 15 harf kaybetmektedir. Fokal MÖ olguları LFK ile büyük oranda kontrol altına alınabilmekte, fakat diffüz MÖ bulunan gözler bu tedaviye çoğu kez direnç göstermektedir [94,113,121].

Lee ve ark. yaptığı bir çalışmada, diffüz DMÖ olan hastalarda grid lazer ile ödemde gerileme tespit edilmiş fakat olguların % 60,9'unda görme keskinliği değişmezken, % 24,6'sında tedaviye rağmen üç sıra görme kaybı görülmüştür [122]. Grid lazer fotokoagülasyonun oluşturduğu makula skarının ilerleyici olarak büyümesi sonucu makulanın olumsuz olarak etkilenebileceği görülmüştür.

Diyabete bağlı mikrovasküler komplikasyonların tedavisindeki gelişmeler diyabet komplikasyonlarının tedavisinin ümit verici olduğunu göstermektedir [123]. VEGF, makromoleküllere karşı vasküler permeabiliteyi arttırması ve monosit kemotaksisini ve doku faktörü yapımını uyarması nedeniyle, diyabetik mikrovasküler komplikasyonların patogenezinde önemli bir yere sahiptir. VEGF'nin DMÖ patogenezindeki rolünün anlaşılması sonucunda yaşa bağlı makula dejeneresansı

tedavisinde etkinliği gösterilmiş olan anti-VEGF ajanların DMÖ tedavisinde de kullanımı gündeme gelmiştir. Yapılan çalışmalarda anti-VEGF'lerin DMÖ'de görme keskinliği ve makula kalınlığı üzerine olumlu etkileri ve tedavinin başarısı üzerine etkili olan diğer faktörlerden bahsedilmiştir.

Ranibizumab göz kullanımı için özel olarak geliştirilmiş bir anti-VEGF ajandır, tüm VEGF formlarını inhibe eden bir insan monoklonal antikordur. Önce pilot çalışmalarda, ardından geniş hasta serilerini içeren, çok merkezli, prospektif çalışmalarda ranibizumabın DMÖ'deki anatomik ve fonksiyonel başarısı bildirilmiştir [124,125].

Ranibizumabın DMÖ tedavisindeki yeri ile ilgili ilk çalışmalar Chun ve ark. tarafından yapılmış olup DMÖ'sü olan 10 vakanın 10 gözüne 3 ay boyunca her ay 1 doz olmak üzere 0,3 ve 0,5 mg'lık ranibizumab enjeksiyonu yapılmış ve olgular 2 sene boyunca takip edilmiştir. 3 aylık takiplerde % 40'ında 15 harften fazla ,% 50'sinde 10 harften fazla ,% 80'inde ise en az 1 harflik görme artışı olduğu görülmüş ve MMK 0,3 mg'lık grupta 45,3µ ; 0,5 mg'lık grupta 197,8 µ azalmıştır [113].

Üç adet iyi tasarlanmış faz-2 veya faz-3 çalışmada (RESOLVE, RIDE, RISE) ranibizumab DMÖ'ye bağlı görme kaybının engellenmesinde ve makula kalınlığının azalmasında sham grubuna göre üstün bulunmuştur [126]. READ-2 (Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes) ve RESTORE (Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser Versus Laser Monotherapy for Diabetic Macular Edema Study) çalışmaları ile fokal-grid lazere göre daha etkin olduğu gösterilmiştir [127].

RISE (study of Ranibizumab Injection in Subjects With Clinically Significant Macular Edema With Center Involvement Secondary to Diabetes Mellitus) çalışmasında, DMÖ'lü hastalarda, 0,3 mg ve 0,5 mg ranibizumab uygulaması ile kontrol grubunun karşılaştırılmasında, 24 ay sonunda 0,3 mg grubunda 12,5 harf, 0,5 mg grubunda 11,9 harf kazanımı elde edilmiştir. Kontrol grubunda ise sadece 2,6 harf kazanım elde edilmiştir. MMK değerinde sırasıyla 250,6 µm, 253,1 µm ve 133,6 µm azalma saptanmıştır [126].

RESTORE çalışmasında DMÖ'sü olan 345 hasta incelenmiştir. Sadece ranibizumab, sadece LFK ve her ikisi birlikte yapılan gruplar karşılaştırılmıştır. 12. ay sonuçları karşılaştırıldığında EİDGK'de sadece ranibiziumab ve kombinasyon grubunda, sadece lazer grubuna göre istatistiksel olarak daha iyi düzelme olduğu tespit

edilmiştir. Ortalama MMK sadece enjeksiyon ve kombinasyon gruplarında sırasıyla 118,7 ve 128,3 μm azalma göstermiştir ve bu sadece lazer grubuna göre istatistiksel olarak daha anlamlı bulunmuştur [127].

RESOLVE (The Safety and Efficacy of Ranibizumab in Diabetic Macular Edema With Center Involvement Study) çalışmasında ranibizumabın 0,3 mg ve 0,5 mg'lık iki dozu ve plasebo grubu karşılaştırılmıştır. 12 aylık izlem sonucunda, ranibizumab gruplarında ortalama 10,3 harf artış saptanırken bu sham grubunda 1,4 harf kötüleşme şeklinde sonuçlanmıştır [128].

Faz 1 ve faz 2 çalışmalarda 6 ay boyunca ayda 2 mg'a kadar olan ranibizumab dozu güvenilir ve etkili bulunmuştur [129].

Bizim olgularımız ilk doz sonrası aylık kontrollerde PRN (Pro Re Nata: gereklilik halinde) tedavi protokolü ile takip edildi. Çalışmaya alınan gözlerin 53'üne 1, 62'sine 2, 48'ine ise 3 veya daha fazla enjeksiyon uygulandı.

Hastalar EİDGK açısından değerlendirildiklerinde grup 1 ve grup 2'de ranibizumab enjeksiyonu öncesinde hastaların EİDGK'leri arasında anlamlı fark yoktu (p=0,746). Enjeksiyon sonrasında iki grupta da hastaların EİDGK'lerinde anlamlı derecede artış görüldü fakat iki grup arasında hem GK'deki değişim miktarında (p=0,068) hem de enjeksiyonlar sonrası son GK'de anlamlı fark yoktu (p=0,468). İntravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrası görme keskinliğini etkinleyen faktörler arasında başlangıç görme keskinliğinin etkili olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir [130]. Bu durum iki grup arasında başlangıç EİDGK düzeyleri arasında da anlamlı bir fark olmaması ile açıklanabilir.

Hastalar MMK açısından değerlendirildiklerinde enjeksiyon öncesinde iki grup arasında anlamlı fark yoktu (p=0,167). Enjeksiyon sonrasında ise grup1'de öncesine göre MMK'de anlamlı derecede azalma görülürken (p=0,000) grup 2'de de azalma olmasına rağmen bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=1,000). Grup 1'de enjeksiyon sonrasında MMK'deki düşüş miktarı tedavi alan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,041). Tedavi öncesi hastaların DRP şiddeti bakımından aralarında anlamlı fark bulunmamasına rağmen enjeksiyon sonrasında grup 2'de MMK'deki azalmanın daha az olmasının bu çalışmada değerlendirilmeyen bir parametre olan ara yüzey bozukluğu ile ilgili olabileceği düşünüldü. Buna rağmen grup 2'de enjeksiyon sonrası EİDGK'de anlamlı artış sağlanıyor olması ise tedaviyle sağlanan fonksiyonel ve

anatomik düzelmenin hastalar arasında farklılık göstermesiyle ilişkilendirilebilir. Ayrıca tedaviye ranibizumab enjeksiyonu ile başlanan gözlerde MMK'nın daha fazla azalması bu olgulardaki ödem süresinin daha kısa olması dolayısıyla kalıcı makula ödeminin olumsuz etkilerinin daha az olması ile açıklanabilir.

Bressler ve ark. tarafından DRCR çalışma grubunun hastaları retrospektif olarak taranarak ranibizumab tedavisi sonrasında görme keskinliğini etkileyen faktörler bildirilmiştir [130]. Bu çalışmaya göre DMÖ'sü olan ve ranibizumab enjeksiyonu yapılan olgularda, genç yaş (<60 yaş), DR evresinin daha erken olması, makulada kırışıklık olmaması ve tedaviye başlandığı sıradaki görme keskinliğinin iyi olması son görme keskinliği açısından iyi prognoz olarak değerlendirilmiştir. Ağır diyabetik retinopatilerde iskeminin veya kalıcı hasarın fazla olması nedeniyle görme keskinliklerinde beklenen artışı görülmemiştir. Aynı zamanda makulayı tutan ara yüzey hastalığı mevcudiyetinin de tedavi sonrası anatomik ve fonksiyonel düzelmeyi olumsuz yönde etkilediği görülmüştür. Ayrıca başlangıçta MMK'sı fazla olan gözlerde MMK' daki azalmanın daha fazla olduğu ancak normal sınırlara ulaşmanın daha az olduğu tespit edilmiştir.

Selen ve ark. yaptığı bir çalışmada DMÖ tanısı ile takip edilen 37 hastanın, intravitreal ranibizumab uygulanan 53 gözü çalışmaya dahil edilmiştir. Yaş, cinsiyet, lateralite, diabet tipi ve süresi, diabet için alınan sistemik tedavi, eşlik eden hastalıklar, takip süresi, enjeksiyon sayısı ve yapılış algoritması, enjeksiyon öncesi ve sonrası EİDGK not edilmiştir. Spektral domain OKT'de ödem tipi, enjeksiyon öncesi ve sonrası MMK, ISOS ve ELM hasarı varlığı, ara yüzey bozukluğu, FFA'da perifer iskemisi değerlendirilerek bu faktörlerin görme keskinliği ile ilişkisi araştırılmıştır. Hastalar ortalama 12,7±8,3 ay takip edilmiştir. DMÖ'lü olgularda ranibizumab enjeksiyonu sonrası görme keskinliğinde artış ve MMK değerlerinde azalma olduğu görülmüştür. Son görme keskinliğini olumsuz etkileyen en önemli faktörün OKT'de ELM ve ISOS hasarının varlığı olduğu belirlenmiştir. Ayrıca insülin kullanan hastalarda son görme keskinliğinin daha iyi olmasının bu hastalarda daha kontrollü kan şekeri düzeylerinin olması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür [131].

Batıoğlu ve ark. yaptığı bir başka çalışmada önceden lazer tedavisi yapılmış ancak inatçı DMÖ olan hastalara intravitreal ranibizumab uygulanmış ve ort. 11,3 ay olan takiplerinde hastaların tamamında görme keskinliğinde artış tespit edilmiştir.

Ortalama MMK'lerde ise tüm kontrollerde anlamlı bir kalınlık azalması tespit edilmiştir [132].

Öztürk ve ark., MMK'daki azalma ile HbA_{1c} arasında ters bir korelasyon olduğunu, görme keskinliği artışının daha önce DMÖ için tedavi alanlarda, almayanlara göre daha iyi olduğunu göstermişlerdir [133].

Bizim çalışmamızda DM tedavi yönteminin bütün hastalarda ve grup 1'de tedavi sonrası MMK değişiminde etkili olduğu gözlenmiştir. OAD kullanan hastaların enjeksiyon sonrası MMK'deki azalma miktarı incelmeleri insülin kullananlara göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (p=0,010). Daha önce yapılan çalışmalarda ise insülin kullanan hastalarda son görme keskinliğinin daha iyi olmasının bu hastalarda daha kontrollü kan şekeri düzeylerinin olması ile ilişkili olduğu belirtilmiş [131]. Bizim elde ettiğimiz sonuç OAD kullanan hastaların insüline ihtiyaç duymayacak kadar kan şekerinin regüle olması ve buna bağlı olarak da DRP'nin daha iyi kontrol edilebilmesi ile açıklanabilir.

Çalışmamızda her iki grupta da yaş, cinsiyet, DM süresi, HbA_{1c} düzeyi, DR evresi, PRP uygulaması ve lens durumu bakımından hastalar karşılaştırıldıklarında EİDGK ve MMK'ye istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etki eden bir faktör bulunmadı.

Çalışmamızda ranibizumab enjeksiyonu sonrasında hiçbir oküler ve sistemik komplikasyona rastlanmamıştır.

DMÖ tedavisinde uygulanan intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonuçları değerlendirilirken hastaların tüm sistemik ve oküler bulguları da göz önünde bulundurulmalıdır. Hastanın göz bulguları, DM'nin tipi ve süresi, eşlik eden diğer sistemik hastalıkların varlığı ve DM'nin metabolik kontrolü ile yakından ilişkilidir. Önceki çalışmalarda da belirtildiği gibi DMÖ tedavisinde intravitreal ranibizumab enjeksiyonu etkin bir yöntemdir. Prognozu etkilediği düşünülen oküler ve sistemik faktörlerin bilinmesi tedavi sürecinin şekillenmesi açısından önemlidir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

DMÖ tedavisinde 0,5 mg intravitreal ranibizumab tedavisi ve tedavide etkili olabilecek oküler ve sistemik faktörler değerlendirilmiştir.

1. Daha önceden DMÖ'ye yönelik tedavi alan ve almayan iki grupta da enjeksiyonlar sonrasında görme keskinliklerinde anlamlı artışlar olmuştur.

2. Daha önce tedavi almayan grupta enjeksiyonlar sonrasında MMK' de anlamlı azalma görülürken bu değişim ikinci grupta anlamlı bulunmamıştır.

3. Tüm hastalar değerlendirildiğinde oküler ve sistemik prognostik faktörler arasında sadece DM tedavi şekli açısından OAD kullanan hastaların MMK değerlerinde insülin kullananlara göre anlamlı düşüş görülmüştür.

4. Etkinliği daha geniş kapsamlı çalışmalarla da kanıtlanmış olan intravitreal ranibizumab uygulamasının DMÖ tedavisinde etkili ve güvenli olduğu gözlenmiştir.

5. DMÖ tedavisinde intravitreal ranibizumab enjeksiyonu ile erken dönemde anatomik ve fonksiyonel yönden başarılı sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Ancak intravitreal enjeksiyonun yanı sıra metabolik kontrolün sağlanması DMÖ tedavisindeki başarı oranını arttıracaktır.

KAYNAKLAR

1- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care;* 29 Suppl: 543-548 (2006).

2- Cahil M, Halley A, Codd M. Prevalance of diabetic retinopathy in patients with diabetes mellitus diagnosed after the age of 70 years. *Br J Ophthalmol* **1997;**81:218-222.

3- Herman WH, Teutsch SM, Sepe SJ, Sinnock P, Klein R. An approach to the prevention of blindness in diabetes. *Diabetes Care,* **1983;** 6: 608-613

4- Tas A, Bayraktar M, Erdem Ü ve arkadaşları. Diyabetik hastalarda retinopati gelişimine etki eden risk faktörlerinin değerlendirilmesi: çok merkezli çalışma (Türkiye'de Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi Araştırma Grubu). *Gülhane Tıp Dergisi* **2006;** 48:94-100.

5- Fong DS, Ferris FL, Davis MD. ETDRS Report no 24. Causes of severe visual loss in the early treatment diabetic retinopathy study. *Am J Ophthalmol* **1999;**127:137-161.

6- UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes: UKPDS 33 *Lancet* **1998;** 352: 837-853.

7- American Academy of Ophthalmology. *Fundamentals and Principles of Ophthalmology (Basic & Clinical Science Course).* Section II, **2000**;68-88.

8- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema**.** Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol* **1985;**103: 1796-1806.

9- Moss SE, Klein R, Klein BE. The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmol* **1998;**105: 998-1003.

10- Bresnick GH. Diabetic maculopathy: a critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmol* **1983;** 90: 1301-17.

11- Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema: long-term visual results. *Ophthalmol* **1991;** 98: 1594-1602.

12- Pendergast SD, Hassan TS, Williams GA, Cox MS, Margherio RR, Ferrone PJ, Garretson BR, Trese MT. Vitrectomy for diffuse diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaloid. *Am J Ophthalmol* **2000;**130: 178-86.

13- Massin P, Audren F, Haouchine B, Erginay A, Bergmann JF, Benosman R, Caulin C, Gaudric A. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic diffuse macular edema: preliminary results of a prospective controlled trial. *Ophthalmol* **2004;** 111(2):218-224.

14- Audren F, Erginay A, Haouchine B, Benosman R, Conrath J, Bergmann JF, Gaudric A, Massin P. Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema: 6-month results of a prospective controlled trial. *Acta Ophthalmol Scand* **2006;** 84(5):624-630.

15- Patel JI, Hykin PG, Schadt M, Luong V, Fitzke F, Gregor ZJ. Pars plana vitrectomy with and without peeling of the inner limiting membrane for diabetic macular edema. *Retina* **2006;** 26(1):5-13.

16- Higuchi A, Ogata N, Jo N, Wada M, Matsumura M. Pars plana vitrectomy with removal of posterior hyaloid face in treatment of refractory diabetic macular edema resistant to triamcinolone acetonide. *Jpn J Ophthalmol* **2006;**50(6):529-531.

17- Kahn SE, Prigeon RL, Schwartz RS, Fujimoto WY, Knopp RH, Brunzell JD, Porte D, Jr. Obesity, body fat distribution, insulin sensitivity and Islet beta-cell function as explanations for metabolic diversity. *J Nutr* **2001;** 131(2):354-360.

18- Songer TJ, Zimmet PZ. Epidemiology of type II diabetes: an international perspective. *Pharmacoeconomics* **1995;** 8 Suppl 1:1-11.

19- Satman I, Yilmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tutuncu Y, Sargin M, Dinccag N, Karsidag K, Kalaca S, Ozcan C, King H. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* **2002;** 25(9):1551-1556.

20- Hiller R, Sperduto RD, Podgor MJ, Ferris FL 3rd, Wilson PW. Diabetic retinopathy and cardiovascular disease in type II diabetics. The Framingham Heart Study and the Framingham Eye Study. *Am J Epidemiol.* **1988 Aug;** 128(2):402-409.

21- Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy IV. Diabetic Macular Edema. *Ophthalmol* **1984;** 91: 1464-1474

22- Mayes PA. Glukoneogenez ve kan glukozunun kontrolü. Harper'ın biyokimyası. Murray RK, Mayes PA, Granner DK, et al. Barıs/Appleton, *Lange.* **1993;** 225-236.

23- Kador PF, Akagi Y, Terabayashi H, Wyman M, Kinoshita JH. Prevention of pericycle ghost formation in retinal kapilleries of galactose-fed dogs by aldose reductase inhibitors. *Arch Ophthalmol* **1988;** 106:1099-1102.

24- Özkan S, Akar S. *Diyabetik Retinopati.* İstanbul: *Türk Oftalmoloji Dergisi,* **2000;**11-15.

25- Yenigün M. Diyabetik mikroanjiopati ve diyabetik makroanjiopati. *Her yönüyle diabetes mellitus.* Editör: Yenigün M: Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. **2001;** 315-375.

26- King LG, Banskota NK. Mechanisms of diabetic microvascular complications. Proctor E, Joslin C. Kahn R. *Joslin's Diabetes Mellitus.* Boston Joslin's Diabetes Center. **2005***;*Chapter 37: 631-641.

27- Unger RH. Foster DV. Diabetes Mellitus. Wilson JD, Foster DV, Kronenberg HM, Larsen Pd. *Williams Textbook of Endocrinology.* USA W: B: Saunders Company. **1998;** 21: 1014-1024.

28- American Academy of Ophthalmology: Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale. 2002. D.J. Diabetic Macular Edema. *Diabetic Retinopathy,* Evidence Based Management, Ed. D.J. BRowning, Springer **2010;**7:141-202.
Erişim: http://www.aao.org/aao/education/library/internationale_DR.cfm. 200. SK Browning

29- Müftüoğlu G. Diyabetik Retinopati. **O'Dwyer, Akova Aydın Y.** *Temel Göz Hastalıkları***.** İkinci baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri, **2010**: 537-543.

30- Bayraktar MZ, Ergin MM, Or M, Subaşı M, Menteş J, Ozkan SS, Muftuoğlu G, Akar S. Diyabetik Makulopati ve Tedavisi. *Diyabetik retinopati.* Ozkan Ş, Akar S. İstanbul. Dilek Ofset. **2000;**2. Baskı: 23-36.

31- Connan P. Ai E. The early treatment of diabetic retinopathy. *Ophthal Clin North Am* **1990;** 3: 359-372.

32- Bresnick GH, Engerman R, Davis MD, de Venecia G, Myers FL. Patterns of ischemia in diabetic retinopathy. *Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* **1986;** 81:694-709.

33- Mansour AM, Schachat A, Bodiford G, Haymond R. Foveal avascular zone in diabetes mellitus. *Retina* **1993;** 13(2):125-128.

34- Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmol* **1995;** 102(1):7-16.

35- Vitale S, Maguire MG, Murphy RP, Hiner CJ, Rourke L, Sackett C, Patz A. Clinically significant macular edema in type I diabetes. Incidence and risk factors. *Ophthalmol* **1995;** 102(8):1170-1176.

36- Bresnick GH. Diabetic maculopathy: a critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmol* **1983;** 90: 1301-1317.

37- Gandorfer A, Messmer EM, Ulbig MW, Kampik A. Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. *Retina* **2000;** 20 (2): 126-133.

38- Yang CM. Surgical treatment for severe diabetic macular edema with massive hard exudates. *Retina* **2000;**20(2):121-125.

39- Bresnick GH. Diabetic Macular Edema: a review. *Ophthalmol* **1986;**93(7): 989-997.

40- Smith RT, Lee CM. Quantification of diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* **1987;** 105: 218-222.

41- Xie XW, Xu L, Wang YX, Jonas JB. Prevalence and associated factors of diabetic retinopathy. The Beijing Eye Study 2006. *Graefe's Arch. Clin. Ophthalmol*ogy **2008;** 246;1519-1526.

42- Wong TY, Cheung N, Tay WT, Wang JJ, Aung T, Saw SM, Lim SC, Tai ES, Mitchell P. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy: the Singapore Malay Eye Study. *Ophthalmol* **2008;**115:1869-75.

43. Prof. Dr. İlhan SATMAN ve TURDEP-II Çalışma Grubu. TURDEP-II 2010
Erişim: http://www.turkendokrin.org/files/file/TUIl-DEPJI_2011.pdf.

44- Bandello F., Parodi M.B., Lanzetta P. Diabetic Macular Edema. Coscas G. *Dev Ophthalmol Basel Karger* **2010;** 47:73-110.

45- Augustin A., Loewenstein A., Kuppermann B.D. General Pathophysiology. *Coscas G. Dev Ophthalmol Basel Karger* **2010;** 10-26.

46- Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy IV. Diabetic Macular Edema. *Ophthalmol* **1984;** 91: 1464-1474.

47- Bayrak Y, Yanyalı A, Özman D, Karaağaç H, Nohutçu A. Risk factors for clinically significant macular edema in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmol,* **2003;** 12: 133-138.

48- Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. Association of ocular disease and mortality in a diabetic population. *Arch Ophthalmol* **1999;** 117: 1487–1495.

49- Mohamed, Q, Gillies, MC, Wong, TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *JAMA***. 2007;** 298: 902-916.

50- Bresnick GH. Diabetic macular edema: a review. *Ophthalmol* **1986;** 93: 989-997.

51- Zender E, Herfurth S, Bohl B, Heinke P, Herrmann U, Kohnert KD, Kerner W. Maculopathy in patients with diabetes mellitus type 1 and type 2: associations with risk factors. *Br J Ophthalmoogyl* **2000;** 84: 871-6.

52- Atmaca LS, Gündüz K. Diyabetik retinopatinin tedavisi. T Klin *Oftalmoloji* **1993;** 2: 29-46.

53- Klein BE, Moss SE, Klein R, Surawicz TS. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, XIII: relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmol* **1991;** 98: 1261–1265.

54- Chew EY, Klein ML, Ferris FL, Remaley NA, Murphy RP, Chantry K, Hoogwerf BJ, Miller D. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy: ETDRS Report 22. *Arch Ophthalmol* **1996;** 114: 1079– 84.

55- Miller JW and Damico DJ. Proliferative Diabetic Retinopathy, *Principles and Practice of Ophthalmol*, **1985;**760-782.

56- Sinclair SH, Nesler C, Foxman B, Nichols CW, Gabbe S. Macular edema and pregnancy in insulin dependent diabetes. *Am J Ophthalmol* **1984;** 97: 154–167

57- Sunness JS. The pregnant woman's eye. *Surv Ophthalmol* **1988;**32: 219–238.

58- McDonald HR, Schatz H. Macular edema following panretinal photocoagulation. *Retina* **1985;**5: 5– 10.

59- Lopes De Faria JM, Jalkh AE, Trempe CI, Mc Meel JW. Diabetic macular edema, Risk factors and concomitants; *Acta Ophthalmol.* **1999;** Scand 77(2): 170-175.

60- Browning D.J. Diabetic Macular Edema. D.J. BRowning. *Diabetic Retinopathy Evidence Based Management*.. *Springer* **2010;** 7:141-202.

61- Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Duker JS, Reichel E, Rutledge B, Schuman JS, Swanson EA, Fujimoto JG. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* **1995;** 113(8):1019-1029.

62- Yang CS, Cheng CY, Lee FL, Hsu WM, Liu JH. Quantitative assessment of retinal thickness in diabetic patients with and without clinically significant macular edema using optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol Scand* **2001;** 79(3):266-270.

63- Yeung L, Lima VC, Garcia P, Landa G, Rosen RB. Correlation between spectral domain optical coherence tomography findings and fluorescein angiography patterns in diabetic macular edema. *Ophthalmol* **2009;** 116(6):1158-1167.

64- Goebel W, Kertzchmar T. Retinal Thickness In Diabetic Retinopathy**.** A Study Using Optical Coherence Tomography (OCT). *Retina*. **2002;** 22:759-767

65- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* **1993;** 329(14):977-986.

66- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* **1998;** 352(9131):837-853.

67- Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmol* **1998**;105(10):1801-1815.

68- Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM, Abrahamian H, Keipes M, Castellarin A, Rogulja-Pepeonik Z, Fuller JH. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Lancet* **1998;** 351(9095):28-31.

69- Chew EY, Klein ML, Ferris FL, 3rd, Remaley NA, Murphy RP, Chantry K, Hoogwerf BJ, Miller D. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Arch Ophthalmol* **1996;** 114(9):1079-1084.

70- Aiello LP, Cahill MT, Wong J. Systemic consiferations in the management of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* **2001 Nov;**132;760-776

71- Moss SE, Klein R,Klein BE. Association of cigarette smoking with diabetic retinopathy. *Diabetes Care* **1991;**14:119-126

72- Moss SE, Klein R, Klein BE. Cigarette smoking and ten-year progression of diabetic retinopathy. *Ophthalmol* **1996;** 103:1438-1442.

73- Moss SE, Klein R,Klein BE. The association of alcohol consumption with the incidence and progression of diabetic retinopathy. *Ophthalmol* **1994;**101:1962-1968.

74- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol* **1985;** 103(12):1796-1806.

75- Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Long-term visual results. *Ophthalmol* **1991;** 98(10):1594-1602.

76- Stefansson E. The therapeutic effects of retinal laser treatment and vitrectomy. A theory based on oxygen and vascular physiology. *Acta Ophthalmol Scand* **2001;** 79(5):435-440.

77- Wolbarsht ML, Landers MB. The rationale of photocoagulation therapy for proliferative diabetic retinopathy: a review and a model. *Ophthalmic Surg* **1980;** 11(4):235-245.

78- Matsumoto M, Yoshimura N, Honda Y. Increased production of transforming growth factor-beta 2 from cultured human retinal pigment epithelial cells by photocoagulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **1994;** 35(13):4245-4252.

79- Yoshimura N, Matsumoto M, Shimizu H, Mandai M, Hata Y, Ishibashi T. Photocoagulated human retinal pigment epithelial cells produce an inhibitor of vascular endothelial cell proliferation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **1995;** 36(8):1686-1691.

80- Gottfredsdottir MS, Stefansson E, Jonasson F, Gislason I. Retinal vasoconstriction after laser treatment for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* **1993;** 115(1):64-67.

81- Lanzetta P, Dorin G, Piracchio A, Bandello F. Theoretical bases of non-ophthalmoscopically visible endpoint photocoagulation. *Semin Ophthalmol* **2001;** 16:8-ll.

82- Akduman L, Olk RJ. Subthreshold (invisible) modified grid diode laser photocoagulation in diffuse diabetic macular edema (DDME). *Ophthalmic Surg Lasers* **1999;**30:706-714.

83- Jain A, Blumenkranz MS, Paulus Y, Wiltberger MW, Andersen DE, Huie P, Palanker D. Effect of pulse duration on size and character of the lesion in retinal photocoagulation. *Arch Ophthalmol* **2008;** 126:78-85.

84- **Bursell SE, Clermont AC, Aiello LP Aiello LM, Schlossman DK, Feener EP, Laffel L, King GL.**High-dose vitamin E supplementation normalizes retinal blood flow and creatinine clearance in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* **1999;** 22:1245-1251.

85- **Di Leo MA, Ghirlanda G.** Potential therapeutic effect of antioxidants in experimental diabetic retina: a comparison between chronic taurine and vitamin E plus selenium supplementations. *Fren Radic Res*. **2003;**37:323-330.

86- **Sorbinil Retinopathy Trial Research Group.** A randomized trial of sorbinil, an aldose reductase inhibitor, in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. **1990**;108:1234-1244.

87- **Brownlee M, Vlassara H, Cerami A.** Nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic complications. *Ann Intern Med* **1984;**101:527-537.

88- **Hammes HP, Martin S, Federlin K, Geisen K, Brownlee M.** *Aminoguanidine treatment inhibits the development of experimental diabetic retinopathy.* Proc Natl Acad Sci USA **1991;**88 (24): 11555-115558.

89- **Freedman BI, Wuerth JP, Cartwright K, et al.** Design and baseline characteristics for the aminoguanidine. Clinical Trial in Overt Type 2 Diabetic Nephropathy (ACTION II). *Control Clin Trials* **1999;** 20:493-510.

90- **The PKC-DRS Study Group.** The effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with moderately severe to very severe nonproliferative diabetic retinopathy: Initial results of the Protein Kinase C beta Inhibitor Diabetic Retinopathy Study (PKC-DRS) multicenter randomized clinical trial. *Diabetes* **2005;**54:2188-2197.

91- **Scholl S., Augustin A., Loewenstein A. Rizzo S, Kupperman B.** General pathophysiology of macular edema. *Eur. J. Ophthalmol* **2011;** 21:10-19.

92- **Jonas JB, Sofker A.** Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. **2001**; 132: 425-427.

93- **Bonini-Filho MA, Jorge R, Barbosa JC, Calucci D, Cardillo JA, Costa RA.** Intravitreal injection versus sub-tenon's infusion of triamcinolone acetonide for refractory diabetic macular edema: a randomized clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. **2005;** 46:3845-3849.

94- **Diabetic Retinopathy Clinical Research Network.** A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmol* **2008;**115:1447-1449.

95- **Beek RW, Edwards AR, Aiello LP.** Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* **2009**;127:245-251.

96- **Lee CM, Olk RJ.** Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Long-term visual results. *Ophthalmol* **1991;** 98:1594-1602.

97- **Häuser D, Bukelman A, Pokroy R**. Intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema: comparison of 1, 2 and 4 mg. *Retina* **2008;**28:825-830.

98- **Kim JE, PoUaek JS, Miller DG.** ISIS-DME: a prospective, randomized, dose-escalation intravitreal steroid injection study for refractory diabetic macular edema. *Retina* **2008**; 28:735-40.

99- **Beer PM, Bakri SJ, Singh RJ**. Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection. *Ophthalmol* **2003**;110:681-686.

100- Audren F, Tod M, Massin P. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the effect of triamcinolone acetonide on central macular thickness in patients with diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sei* **2004**;45:3435-3441.

101- Jager RD, Aiello LP, Patel SC. Risks of intravitreous injection: a comprehensive review. *Retina* **2004;**24:676-698.

102- Spitzer MS., Tomasz SM., Maximilian S. Preservative-free triamcinolone acetonide injectable suspension versus "traditional" triamcinolone preparations: Impact Of Aggregate Size On Retinal Biocompatibility*: Retina* **2011;** 31:2050-2057.

103- Kaynak S. Evidence based treatment options and diabetic macular edema. *Ret-Vit.* **2012**;20:157-175

104- Pesirson P, Levy B, Comstock T. Fluocinolone Acetonide Implant Study Group. Fluocinolone acetonide intravitreal implant to treat diabetic macular edema: 3-year results of a multicenter clinical tried. *Annu Meet Assoc Res Vis Ophthalmol,* Fort Lauderdale FL **2006.**

105- Dexamethasone intravitreal implant (Posurdex) for macular oedema secondary to central or breinch retinal vein occlusion. Horizon Scsinning Technology Briefing. Birmingham, UK: National Horizon Scanning Centre (NHSC) **2009.**

106- Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr. OZURDEX GENEVA Study Group. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmol* **2010;**117:1134-1146.

107- Ishida S, Usui T, Yamashiro K, Kaji Y, Ahmed E, Carrasquillo KG, Amano S, Hida T, Oguchi Y, Adamis AP. VEGF164 is proinflammatory in the diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* **2003;** 44:2155-2162

108- Singh A, Stewart JM. Pathophysiology of diabetic macular edema. *Int Ophthalmol Clin* **2009;**49:l-ll.

109- Bandello F, Pognuz R, Polito A, Pirracchio A, Menchini F, Ambesi M. Diabetic macular edema: Classification, medical and laser therapy. *Semin Ophthalmol.* **2003;**18:251–258

110- Adamis AP, Altaweel M, Bressler NM. Macugen Diabetic Retinopathy Study Group. Changes in retinal neovascularization after pegaptanib (Macugen) therapy in diabetic individuals. *Ophthalmol* **2006;**113:23-28.

111- Gonzalez VH, Giuliari GP, Banda RM. İntravitreal injection of pegaptanib sodium for proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* **2009;** 93:1474-1478.

112- Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A phase II randomized clinieal trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmol* **2007;**114:1860-1867.

113- Chun DW, Heier JS, Topping TM. A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmol* **2006;** 113:1706-1712.

114- Nguyen QD, Tatlipinar S, Shah SM, Haller JA, Sung J. Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* **2006;**142:961-969.

115- Do DV, Nguyen QD, Shah SM. An exploratory study of the safety, tolerability and bioactivity of a single intravitreal injection of vascular endothelial growth factor Trap-eye in patients with diabetic macular edema. *Br J Ophthalmol* **2009;** 93:144-149.

116- Do DV, Sehmidt-Erfurth U, Gonzalez VH. The DAVINCI Study: phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmol* **2011;**118:1819-1826.

117- Penfold PL, Wen L, Madigan MC, King NJ, Provis JM. Modulation of permeability and adhesion molecule expression by human choroidal endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* **2002;** 43: 3125-3130.

118- Moss SE, Klein R, Klein BE. Association of cigarette smoking with diabetic retinopathy. *Diabetes Care* **1991;** 14(2):119-126

119- The relationship of glicemic exposure ($HbA1_c$) to the risk of development and progression of retinopathy in diabetes control and complications trial. *Diabetes.* **1995 Aug;** 44(8):968-983.

120- Klein R,Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Winconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XIV. Ten years incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* **1994;**12:1217-1228

121- Early Treatment Diabetic Retinopathy Research Group. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. *Ophthalmol* **1987;** 94:761-764.

122- Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Long-term visual results. *Ophthalmol* **1991;** 98:1594-1602.

123- Benjamin LE. Glucose, VEGF-A, and diabetic complications. *Am J Pathol,* **2001;** Apr;158(4): 1181-1184.

124- Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmol* **2011;** 118:615-625.

125- Elman MJ, Qin H, Aiello LP. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results. *Ophthalmol* **2012;**119:2312-2318.

126- Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM. Ranibizumab for diabetic macular edema. Results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmol* **2012;**119:789-801.

127- Mitchell P, Bandello F, Schmidt-ErfurthU. The RESTORE study: Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmol* **2011;** 118:615-625.

128 -Massin P, Bandello F, Garweg JG. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* **2010**;33:2399-2405.

129- Polat B, Batıoğlu F. New medical treatment approaches in diabetic retinopathy. *Ret-Vit* **2007**; 15:153-159

130- Bressler SB, Qin H, Beck RW. Factors associated with changes in visual acuity and central subfield thickness at 1 year after treatment for diabetic macular edema with ranibizumab. *Arch Ophthalmol* **2012;** 130:1153-1161.

131- Selen F, Demirel S, Batıoğlu F,Özmert E. Factors associated with visual acuity after treatment of diabetic macular edema with intravitreal ranibizumab *Ret-Vit* **2013;**21:269-273

132- Batıoğlu F, Eken V, Özmert E. Diyabetik makula ödemi tedavisinde intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun etkinliği. *MN Oftalmol* **2012;** 19:19-24.

133- Özturk BT, Kerimoglu H, Adam M. Glucose regulation influences treatment outcome in ranibizumab treatment for diabetic macular edema. *J Diabetes Complications.* **2011;** 25:298-302.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı	: Göksu Hande NAZ ŞİMDİVAR
Doğum Tarihi ve Yeri	: 23-03-1985 ADANA
Medeni Durumu	: Evli
Adres	: Güzelyalı Mahallesi Park Plaza II Sitesi B Blok 15/15 Çukurova/ADANA
Telefon	: 0 (505) 448 36 48
E-posta	: naznazzzz@hotmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi	: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Görev Yerleri	: Çukurova Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
Dernek Üyelikleri	: Türk Oftalmoloji Derneği
Yabancı Dil	: İngilizce