

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DIABETİK MAKÜLA ÖDEMİNDE İNTRAVİTREAL
BEVACİZUMAB TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. MAHMUT ATUM

OCAK 2013

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DİABETİK MAKÜLA ÖDEMİNDE İNTRAVİTREAL
BEVACİZUMAB TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. MAHMUT ATUM

DANIŞMAN

Doç. Dr. Gürsoy ALAGÖZ

OCAK 2013

BEYAN

Bu alışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakóltesi Etik Kurulu'ndan 24/12/2012 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih: 15/01/2013

Mahmut Atum

İmza

ONAY

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık programı çerçevesinde ve Doç. Dr. Gürsoy ALAGÖZ danışmanlığında uzmanlık öğrencisi Dr. Mahmut ATUM tarafından tez başlığı “Diabetik Maküla Ödeminde İntravitreal Bevacizumab Tedavisinin Etkinliğinin Değerlendirilmesi” olarak teslim edilen bu tezin tez savunma sınavı 24/12/2012 tarihinde yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından “Yüksek Lisans/Doktora Tezi” olarak kabul edilmiştir.

İmza

Doç. Dr. Gürsoy ALAGÖZ

JÜRİ BAŞKANI

İmza

Prof. Dr. Şahap Kükner

ÜYE

İmza

Yard. Doç. Dr. Ümit DOĞAN

ÜYE

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakóltesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde uzmanlık eğitim sürem içinde bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım anabilim dalı başkanımız Doç. Dr. Gürsoy Alagöz'e, tezimin son halini almasında yardımcı olan Op. Dr. Erkan Çelik'e ve kliniğimizin uzmanlarına, asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline, ayrıca sevgili eşime ve bugünlere gelmemde büyük emeği olan aileme teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Dr. Mahmut ATUM

ÖZET

Diabetik Maküla Ödeminde İntravitreal Bevacizumab Tedavisinin Etkinliğinin Değerlendirilmesi

GİRİŞ VE AMAÇ: Bu retrospektif çalışmada diabetik maküla ödemi (DMÖ) olan gözlerde, intravitreal bevacizumab (İVB) enjeksiyonunun görme keskinliği ve santral maküla kalınlığı (SMK) üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM: DMÖ olan 39 hastanın 50 gözüne 1,25mg/0,05 ml İVB tedavisi uygulandı. Olgulara enjeksiyon sonrası (ES) 1. ay 2. ay 3. ay ve 6. ayda tekrar görme keskinliği (GK) ve SMK bakıldı. SMK'sı 300 µ ve üzerinde olan olgulara tekrar enjeksiyon önerildi.

BULGULAR: Bu olguların 17'si (% 43.6) erkek, 22'si (% 56.4) kadındı ve erkeklerin yaş ortalaması 58,29±8,8 iken kadınların yaş ortalaması 61,23±11,1 idi. Hastaların enjeksiyon öncesi (EÖ) GK ortalama 0,586 logMAR olup, enjeksiyonu takiben GK ortalamaları ise 1.ayda 0,484 logMAR, 2. ayda 0,506 logMAR, 3. ayda 0,469 logMAR ve 6.ayda 0,485 logMAR idi. Enjeksiyon öncesi GK'ye göre 1. ay, 2. ay, 3. ay ve 6. ay görme keskinliklerinde görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Hastaların EÖ SMK ortalaması 425 m iken, ES 1.ayda 385 µm, 2.ayda 383 µm, 3.ay 362 µm ve 6. ayda 370 µm olarak bulundu. EÖ döneme kıyasla SMK'daki azalma 1. ay 2. ay, 3. ay ve 6. aydaki SMK değişimi istatistiksel olarak anlamlı idi. (p=0,00, p=0,00, p=0,00, p=0,00, p=0,00)

SONUÇ: DMÖ için İVB tedavisinin GK'yi artırdığı, SMK'yı azalttığını gözlemledik. Bevacizumab erken dönemde DMÖ olan gözlerde görme artışının yanısıra makülada anatomik düzelme de sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Bevacizumab, Diabetik maküla ödemi, Santral maküler kalınlık

SUMMARY

Evaluation of the Therapeutic Effect of Intravitreal Bevacizumab in Diabetic Macular Edema

OBJECTIVE: This retrospective study was aimed to evaluate the effects of intravitreal bevacizumab injection (IVB) on visual acuity (VA) and central macular thickness (CMT) in eyes with diabetic macular edema (DME).

MATERIAL AND METHOD: 50 eyes of 39 patients with DME were treated with 1.25 mg / 0.05 ml IVB. VA, CMT were examined in 1st, 2nd, 3rd, 6th months again after injections. Eyes with 300 μ and over CMT suggested re-injection.

RESULTS: 17 of these cases (43.6%) were male and 22 (56.4%) were female and the mean age of men was 58.29 \pm 8,8 and the mean age of women was 61.23 \pm 11,1.

The mean VA of the patients before injection was 0.586 LogMAR and after injection 1st month 0.484 LogMAR, 2nd month 0.485 LogMAR, 3rd month 0,469 LogMAR and 0.506 LogMAR and 6th month. Mean VA before injection was increased significantly in the following exams.

The mean CMT was 425 μ before injection. After injection 1st month CMT was 385 μ , 2nd month 383 μ , 3rd month 362 μ . Decrease of CMT in 1st month, 2nd month, 3rd month and 6th month CMT was statistically significant. (p=0,00, p=0,00, p=0,00, p=0,00, p=0,00)

CONCLUSION: In our study we observed that, IVB for the treatment of DME increases VA and decreases CMT. Bevacizumab therapy in eyes with DME in the early period provides for visual and anatomical.

Keywords: Bevacizumab, Diabetic macular edema, Central macular thickness

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	İ
ONAY	İİ
TEŞEKKÜR.....	İİİ
ÖZET.....	İV
SUMMARY	V
İÇİNDEKİLER	VI
SİMGE VE KISALTMALAR	İX
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	Xİ
TABLolar DİZİNİ	Xİİ
RESİMLER DİZİNİ.....	Xİİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ANATOMİ.....	3
2.1.1. Retina.....	3
2.1.1.1. Maküla	5
2.1.3. Vitreus	7
2.1.4. Retina Kan Dolaşımı	9
2.2. DİABETİK RETİNOPATİ	9

2.2.1. Diabetik Retinopati Patogenezi	10
2.2.2. Diabetik Retinopati Sınıflaması	11
2.2.2.1. Nonproliferatif Diabetik Retinopati	11
2.2.2.1. Proliferatif Diabetik Retinopati	13
2.3. DİABETİK MAKÜLER ÖDEM	14
2.3.1. Diabetik Maküler Ödem Patogenezi	14
2.3.2. Diabetik Maküler Ödem Sınıflaması	15
2.3.2.1. Fokal Maküler Ödem	15
2.3.2.2. Diffüz Maküler Ödem	15
2.3.3. Maküler İskemi	16
2.3.4. DMÖ Klinik Sınıflandırması	17
2.3.5. Diabetik Maküler Ödem Risk Faktörleri	17
2.3.6. Diabetik Maküler Ödem-Yardımcı Tanı Yöntemleri	19
2.3.6.1. Fundus Floresin Anjiyografi	19
2.3.6.2. Optik Koherens Tomografi	20
2.3.7. Diabetik Maküler Ödem Tedavisi	20
2.3.7.1. Fotokoagülasyon Tedavisi	21
2.3.7.2. Cerrahi Tedavi	22
2.3.7.3. Medikal Tedavi	23
2.3.7.3.1. İntravitreal Steroidler	23
2.3.7.3.2. VEGF İnhibitörleri	26
2.3.7.3.3. Sistemik Faktörlerin Kontrolü	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
4. BULGULAR	33
5. OLGU ÖRNEĞİ	41
6. TARTIŞMA	44
7. SONUÇ	48

KAYNAKLAR 50

EK 1: ÖZGEÇMİŞ 59

SİMGE VE KISALTMALAR

Anti-VEGF	: Anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü
DCCT	: Diabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması
DM	: Diabetes mellitus
DMÖ	: Diabetik maküla ödemi
DRP	: Diabetik retinopati
DRS	: Diabetik Retinopati Çalışması
EİDGK	: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği
EÖ	: Enjeksiyon Öncesi
ES	: Enjeksiyon Sonrası
ETDRS	: Erken Tedavili Diabetik Retinopati Çalışması
FAZ	: Foveal avasküler zon
FFA	: Fundus floresein anjiyografi
GİB	: Göz içi basınç
GK	: Görme keskinliği
İVB	: İntravitreal bevacizumab
İRMA	: İntraretinal mikrovasküler anomali

KAMÖ	: Klinik olarak anlamlı maküla ödemi
LFK	: Lazer fotokoagülasyon
LogMAR	: Logarithm of Minimal Angle of Resolution
MA	: Mikroanevrizma
NPDR	: Nonproliferatif diabetik retinopati
NV	: Neovaskülarizasyon
NVE	:Retinal neovaskülarizasyon
NVD	: Optik disk neovaskülarizasyonu
OKT	: Optik koherens tomografi
PDR	: Proliferatif diabetik retinopati
RPE	: Retina pigment epiteli
SMK	: Santral maküla kalınlığı
SPSS	: Statistical Package for Social Science
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VİH	:Vitre içi hemoraji
UKPDS	: Birlesik Krallık Prospektif Diabet Çalışması

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: EÖ ile ES 1. ay, 2. ay, 3. ay, 6. ay görme keskinliği değişim grafiği	36
Şekil 2: EÖ ile ES 1. ay, 2. ay, 3. ay, 6. ay görme keskinliği değişimi	36
Şekil 3: EÖ ile ES 1. Ay, 2. Ay, 3. Ay, 6. ay SMK ortalamalarının değişim grafiği	39
Şekil 4: EÖ ile ES 1. Ay, 2. Ay, 3. Ay, 6. ay SMK ortalamalarının değişim grafiği	39
Şekil 5: Yapılan İVB sayıları	40

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1: Cinsiyete göre yaş dağılımı	33
Tablo 2: Cinsiyete göre diabet süresi	33
Tablo 3: EÖ ile ES 1. ay, 2. ay, 3. ay, 6. ay görme keskinliği karşılaştırılması.....	34
Tablo 5: EÖ ile ES 1. ay, 2. ay, 3. ay, 6. ay görme keskinliği değişimi	35
Tablo 6: Hastaların ES ve ES SMK ortalamaları.....	37
Tablo 7: EÖ ile ES 1. Ay, 2. Ay, 3. Ay, 6. ay SMK ortalamalarının karşılaştırılması	37
Tablo 8: EÖ ile ES 1. Ay, 2. Ay, 3. Ay, 6. ay SMK ortalamalarının değişimi	38

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Retinanın histolojik kesiti	4
Resim 2: Maküler Anatomi	5
Resim 3: İntravitreal enjeksiyon yapılışı.....	32
Resim 4: Renkli fundus resmi resmi.....	44
Resim 5: FFA görüntüsü	41
Resim 6: Preop SMK	42
Resim 7: Postop 1. ay SMK	42
Resim 8: Postop 6. ay SMK	43

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetik retinopati (DRP), gelişmiş toplumlarda görme kaybının en önemli nedenlerinden biridir [1, 2]. Diabetik hastalardaki görme kaybının başlıca nedeni ise maküla ödemi [3]. Bu hastaların %29'unda 20 yıl ya da daha uzun süre sonunda maküla ödemi geliştiği gözlenmiştir. Maküla ödemi gelişen hastaların 2 yıllık takipleri sonucunda vakaların yarısından fazlasında iki ya da daha fazla sıra görme kaybı tespit edilmiştir. Erken Tedavili Diabetik Retinopati Çalışması'nda (The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS) klinik olarak belirgin maküla ödeminde fokal lazer fotokoagülasyonun faydalı olduğu belirtilmiştir [1]. Ne var ki zamanında lazer fotokoagülasyon (LFK) uygulanan hastaların dahi, %12'sinde 3 yıllık gözlem sonucunda ETDRS ölçeğine göre 15 harflik görme kaybı tespit edilmiş; öte yandan hastaların ancak %3'lük kısmında 15 harflik görme artışı sağlanmıştır. Aynı zamanda, lazer tedavisi uygulanan gözlerin %24'ünde 36 aylık takip sonrasında maküla merkezini içine alacak şekilde retina kalınlaşması gözlenmiştir. Tüm bunlar diyabetik maküler ödem (DMÖ) gelişen gözlerin bir bölümünün LFK tedavisine dirençli olduğunu göstermektedir.

Diffüz maküla ödemi, arka retina kapiller yatağının büyük bölümünden yaygın sızıntılar, nadir sert eksüdalar ve kistoid boşlukların oluşumu ile karakterizedir [4]. ETDRS çalışmasında klinik olarak belirgin maküla ödemi vakalarında faydalı olduğu bildirilen LFK tedavisinin, diffüz maküla ödemi bulunan gözlerde ancak sınırlı fayda sağladığı başka çalışmalarla kanıtlanmıştır [2, 4, 5]. Lee ve Olk , grid lazer tedavisi ile diffüz DMÖ vakalarının %68 ila %94'ünde iyileşme sağlandığını, görme keskinliğinin %61 vakada stabilize olduğunu bildirmişlerdir [5]. Aynı serideki gözlerin %24,6'sında görme keskinliğinin 3 ya da daha fazla sıra gerilediği

bildirilmiştir. LFK tedavisinin çok sayıda dirençli vakada yarar sağlamadığının anlaşılması ilgiyi alternatif tedavi yöntemlerine yöneltmiştir. Üzerinde durulan yöntemler arasında cerrahi tedavi olarak pars plana vitrektomi [6], medikal tedavi olarak ise protein kinaz C inhibitörleri, vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) inhibitörleri, intravitreal kortikosteroid (KS) enjeksiyonu ve yavaş salımlı intravitreal KS implantları sayılabilir.

Bu çalışmada amacımız, DMÖ olan gözlerde, intravitreal bevacizumab (İVB) enjeksiyonunun görme keskinliği ve santral maküla kalınlığı üzerindeki etkileri ile olası komplikasyonlarını incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ANATOMİ

2.1.1. Retina

Retina gözün en iç tabakasıdır ve nöroektodermden gelişir. İki katmanı vardır, dış retina pigment epiteli (RPE) ve iç nöral retina. Bunların arasında ise potansiyel bir boşluk bulunur. Duyusal tabaka ile RPE arasındaki bu potansiyel fizyolojik boşluğa, subretinal alan denir. Duyusal tabaka ve RPE arasında peripapiller bölge ve ora serrata dışında anatomik bir yapışıklık yoktur. Patolojik durumlarda 2 tabaka birbirinden ayrılıp, dekolmana yol açabilir.

Retina, vorteks venlerinin skleraya girdiği yerde meydana gelen daire ile santral (posterior) ve periferal (anterior) olmak üzere iki kısma ayrılabilir. Anatomik ekvator bu dairenin iki disk çapı önünde yer alır. Bireyin refraktif durumuna bağlı olarak değişmekle birlikte, emetropik erişkin göz retinasında ekvator, ora serratadan temporalde 6.0 mm, nazalde 5.8 mm, üstte 5.1 mm ve altta 4.8 mm geride bulunur.

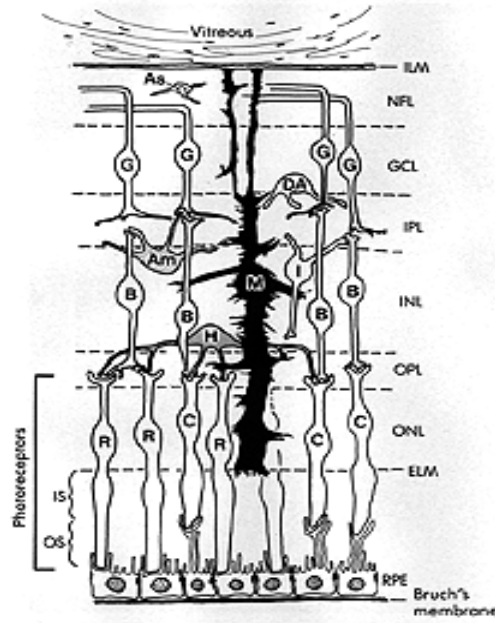
Retina periferde ince olup arka pole doğru kalınlaşır. Periferde yaklaşık 0.1 mm, midperiferde 0.14 mm ve makülanın periferinde 0.23 mm kalınlıktadır. Foveanın merkezinde ince olup yaklaşık 0.1 mm'dir. Optik sinirle birleştiği yer ise en kalın bölgeyi oluşturur.

Retina histolojik olarak incelendiğinde 10 tabakadan oluştuğu görülür (Resim 1)

İçten dışa doğru bu tabakalar şu şekildedir:

- İç limitan membran
- Sinir lifleri tabakası
- Gangliyon hücreleri tabakası

- İç pleksiform tabaka
- İç nükleer tabaka
- Dış pleksiform tabaka
- Dış nükleer tabaka
- Dış limitan membran
- Koni ve basiller
- Retina pigment epiteli



Resim 1: Retinanın histolojik kesiti

(Retina pigment epiteli(RPE), Koniler(C), Basiller(R), Dış limitan membran(ELM), Dış nükleer tabaka(ONL), Dış pleksiform tabaka(OPL), İç nükleer tabaka(INL), İç pleksiform tabaka(IPL), Gangliyon hücre tabakası(GCL), Sinir lifleri tabakası(NFL), İç limitan membran(ILM).

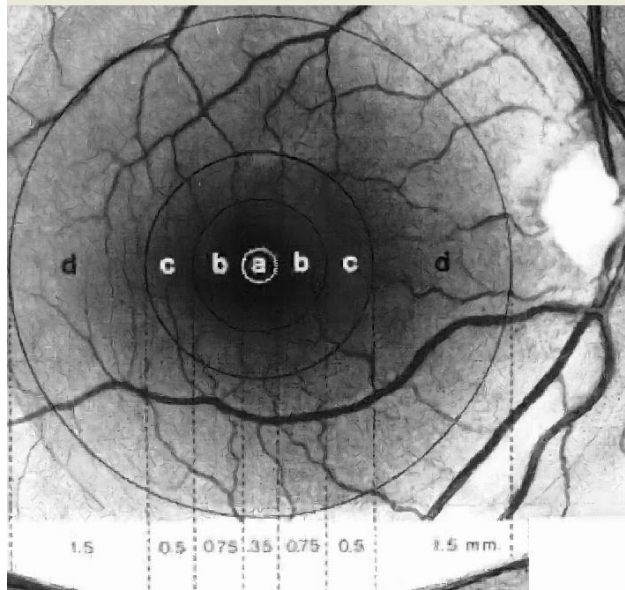
Duyusal retina 3 adet nükleer ve 3 adet fibriler tabakadan oluşmaktadır. Nükleer tabakalar; fotoreseptörlerin nükleuslarını içeren dış nükleer tabaka; bipolar, horizontal, amakrin ve müller hücrelerinin nükleuslarını içeren iç nükleer tabaka; gangliyon hücrelerinin nükleuslarını içeren gangliyon hücreleri tabakasıdır. Fibriler tabakalar; kon ve rodların, bipolar ve horizontal hücrelerle sinaps yaptığı 'dış

pleksiform tabaka'; bipolar, amakrin ve gangliyon hücrelerinin sinaps yaptığı 'iç pleksiform tabaka'; gangliyon hücrelerinin aksonlarının oluşturduğu 'sinir lifleri tabaka'sıdır.

İç limitan membran, Müller hücrelerinin ayakları çıkıntılarınca (foot plate) oluşturulan, Müller hücresi bazal membranıdır. Optik disk dahil tüm retina yüzeyini örter. Kalınlığı değişkendir. İç limitan membran, optik disk yüzeyi, fovea yüzeyi, damarların üzerinde ve vitreus tabanında incedir. Bu noktalarda vitreye bakan yüzü düzdür, sinir liflerine bakan kısmı pürüzlüdür. Bu sınır noktalarında kalınlaşma yerleri Gunn noktaları olarak görülebilir. Bu noktalarda vitreye olan adezyon sıktır.

2.1.1.1. Maküla

Santral retina ya da maküla bölgesi, histolojik olarak gangliyon hücre tabakasında en az iki nükleus tabakası içeren bölge şeklinde tanımlanır. Topografik olarak maküla 4 kısımdan oluşur (Resim 2)



Resim 2: Maküler Anatomi

Foveola(a), Fovea(b), Parafovea(c), ve Perifovea(d)

(Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE: Histology of the Human Eye. Philadelphia: WB Saunders, 1971.)

- **Fovea**

Fovea, santral retinanın iç, yani vitreosa bakan yüzünde hafif bir çöküklük ya da ekskavasyondur. Fovea, optik sinir başı merkezinin 4,0 mm temporalinde ve 0,8 mm aşağısında yer alır. Fovea yaklaşık 1,5 mm çaplı alandır. Foveanın derinliği kişiden kişiye değişmekle birlikte, ortalama 0,25 mm'dir. Foveada ikinci ve üçüncü nöronların kenara doğru itilmesine bağlı olarak 22 derecelik bir çukurluk oluşur. Foveada sinir lifleri, gangliyon hücreleri ve iç pleksiform tabakaları yoktur.

Foveal çukurluğun merkezindeki fotoreseptör katmanında sadece koniler bulunmaktadır. Buradaki koniler yüksek görme keskinliği için özelleşmişlerdir. Buradaki konilerin dış segmentleri 2 mikron genişlikte, 45 mikron uzunluktadır ve yüksek rezolüsyon amacıyla çok sıkı dizilmişlerdir. İç nükleer hücre tabakası lateral olarak yer değiştirmiştir ve böylece dış pleksiform tabakadaki fotoreseptör aksonları horizontal ve bipolar hücrelerle sinaps yapmak üzere radyal bir gidişat gösterir. Buradaki kalın radyal akson tabakasına henle lifleri tabakası denir. Fotoreseptör aksonları merkezi 100 mikronluk alan dışına çıkmadıkça bipolar hücrelerle sinaps yapmaz. Bu anatomik özelliklerden dolayı ışık saçılımı en aza indirgenmiştir. Rodlar uzun ve ince dış segmentleri ile foveal duvarın eğiminde bulunurlar. Fovea santralindeki rodların olmadığı saha 350-600 mikron çapındadır.

- **Foveola**

Foveola 350 mikron çaplı ve 150 mikron kalınlığında, yalnız konilerin yer aldığı fovea çukurluğudur. Avasküler foveola, kapillerlerin oluşturduğu bir halka ile çevrelenir. Bu damarlar iç nükleer tabaka düzeyindedir ve 250-600 mikron genişliğindeki avasküler zonu oluştururlar. Foveola merkezinde çapı yaklaşık 150-200 mikron olan ve en keskin görmeyi sağlayan umbo yer alır. Fovealoda birinci ve ikinci nöronlar kenara itildiğinden dış pleksiform tabakadaki lifler, iç nükleer tabakayı oluşturan hücrelerin uzantıları ile sinaps yapmadan önce iç limitans membrana paralel seyrederek.

- **Parafovea**

Parafovea foveayı çevreleyen, 0,5 mm genişliğindeki bölgedir. İç retina tabakasında, özellikle iç nükleer ve gangliyon hücre tabakasında belirgin hücre artışı ile karakterizedir. Retinanın bu bölgesinde tabakalar düzenlidir. 4-6 tabaka gangliyon hücresi, 7-11 tabaka bipolar hücre içerir. Hücreler bu bölgenin periferinde sayı bakımından azalma gösterir. Her 100 mikronda yaklaşık 100 koni, komşu koniler boşlukta ise bir tek basil bulunur.

- **Perifovea**

Perifovea 1,5 mm genişliğindedir ve dış sınırı fovea merkezinden 2,75 mm uzaktadır. Çok sayıda gangliyon hücre tabakası ve 6 bipolar hücre tabakası içerir. Burada her 100 mikronda ortalama 12 koni ve komşu koniler arasında iki rod hücresi bulunur.

2.1.2. Ora Serrata

Retina ile silier cisim arasındaki sınıra ora serrata denilir. Limbustan uzaklığı temporalde 6 mm, nazalde 5 mm'dir. Periferik retina, ora serrataya doğru ilerledikçe attenue olur. Fotoreseptör tabakası iki üç adet hücre sırasına düşer; iç ve dış nükleer tabakalar yavaş yavaş birleşir. Ora serratadan 1 mm posteriora kadar olan bölümde rodler bulunmaz ve geri kalan diğer fotoreseptörler, dış segmentleri gelişmemiş konilerdir.

2.1.3. Vitreus

Vitreus, arka kamara arkasındaki tüm globu dolduran, berrak, saydam, jel benzeri bir maddedir. Hacmi 4 cc'dir ve glob hacminin yaklaşık üçte ikisidir. %99'u sudan oluşur ve özgül ağırlığı 1.0053-1.0089 arasındadır. Ağırlığı yaklaşık 4 gr'dır. Refraktif indeksi 1,334'tür ve humor aköze benzer. Jel olan vitreusun vizkozitesi suyun 1,8-2 katıdır. Vitreus, hyaluronik asit içeren sıvı fazda ve kollajen benzeri madde içeren katı fazda olabilir. Genç insanlarda vitreusun %80'i jel, %20'si sıvı yapıdadır. Yaşlandıkça sıvı vitreusun volümü %50'e ulaşır. Vitreusun şekli, içini doldurduğu alana uyacak şekilde kabaca bir küredir. Öndeki patellar fossa, lens arka kapsülü komşuluğundaki vitreus yüzünde bir depresyondur. Vitreusun iki bölgede çok sıkı yapışıklığı mevcuttur. Önde silier cismin pigmentsiz epiteline sıkıca

bağlanmıştır. Arkada optik disk çevresine yapışıkır. Bazı bireylerde maküla çevresinde de sıkı bağlantılar bulunabilmektedir. Vitreus ve damarlar arasında da bir miktar bağlantı bulunabilir. Vitreus ile optik disk yüzeyi arasında ise bağlantı bulunmamaktadır. Burada Martegiani adı verilen huni şeklinde bir alan vardır ve bu yapı öne doğru ilerleyerek Cloquet kanalı ile devamlılık gösterir. Öndeki yapışıklık yaklaşık 2-3 mm genişliktedir ve pars plananın arka yüzünü ve periferal retinanın ön yüzünün çoğunu çevreler. Silier proseslere, zonüllere ve 8-9 mm çaplı anüler bir alanda da (Weigert'in Hyaloidokapsüler Ligamanı) lensin arka yüzüne gevşek olarak yapışıkır. Diğer alanlarda vitreus lens arka kapsülünden Berger alanı adı verilen bir boşlukla ayrılmıştır. Ön hyaloidal yüzey ora serrata anteriorunda vitreal bir kondansasyon gösterir. Ora serrata posteriorunda, vitreus iç limitan membran (İLM) ile optik disk çevresindeki yapışıklığa kadar sıkı temastadır. Buna arka hyaloidal yüzey adı verilir.

Cloquet kanalı, primer vitreus ve vasküler sistemin artığını temsil eder. Optik diskteki Martegiani alanından önde posterior lens kapsülüne doğru ilerler. Kanal asıl olarak horizontal meridyenin aşağısında bulunur ve s şeklinde bir gidişatı vardır. Önde genişliği 1-2 mm civarında, patellar fossa'da ise 4-5 mm kadardır. Vitreus sıkı yapıştığı periferik retina ve ora serratada vitreus bazını oluşturur. Vitreus bazı 2.6 mm genişliğindedir. Ön sınırı ora serratanın 1-2 mm önünde, arka sınır ise 1-4 mm arkasında bulunur.

Vitreus korteksi yaklaşık 100 µm kalınlıktadır ve ön ve arka hyaloidi içerir. Tüm vitreusu çevreler ve kollajen fibrilleri, hücreler, proteinler ve mukopolisakkaridlerin kondansasyonundan oluşur. Fibrillerin yönleri rastgele dizilmiştir ve kalınlıkları 10 nm kadardır. Retina ve vitreus korteksinin birleşim yerinde, korteksi İLM'den ayıran 40 nm'lik elektro-lusen bir boşluk bulunur. İnce fibriller bu alana doğru uzanır. Santral vitreusun yoğunluğu kortikal vitreusa göre daha azdır ve merkezde 1-2 µm ve periferde doğru 2.1- 3.3 µm kalınlıkta olmak üzere fibriller daha gevşek bir organizasyonda bulunurlar.

Pars plana, siliyer cismin arkada bulunan yassı kısmıdır. Önde siliyer cismin pars plikatası ve arkada ora serrata ile komşudur. Nazalde limbustan 2-5 mm, temporalde 2-7 mm'lik bir alan anatomik olarak pars planaya denk gelir. Pars plana vitrektomide

giriş delikleri, pars planaya gelecek şekilde, fakik gözlerde limbustan 3,5- 4 mm, afak ya da psödofaklarda ise 3 mm geriden açılır.

2.1.4. Retina Kan Dolaşımı

Retinanın dış pleksiform tabakaya kadar uzanan dış bölgesini, koryokapillaris ile koroidal dolaşım beslerken, iç kısmını da oftalmik arterin ilk dalı olan santral retinal arter ve dalları besler. Santral retinal arter, lamina kribrozayı geçerken damar duvarının kalınlığı %50 oranında azalır, iç elastik lamel kaybolur ve orta adale katı incelir. Böylece üst ve alt papiller ana dallar da dahil olmak üzere retinada gözlenen temporal ve nazal tüm dallanmalar artık arterioldür. Retina kapillerleri çoklu arteriyoler bağlantılar içerir. Böylece bir besleyici damarın kapanması ile kapiller yatakta dolaşım durmaz. Kapillerler, sinir lifleri katında yüzeyel ağ, iç nükleer katta intraretinal ağ olmak üzere birbiriyle ilişkili iki kat oluştururlar. Arteryel anomaliler daha çok sinir lifleri katındaki yüzeyel ağı etkilerken, diabet gibi venöz anomaliler iç pleksusu tutmaya meyillidir. Retina kapillerlerinde endotel hücreleri düzenli bir dizilim gösterir ve terminal barlarla birbirine bağlı olup iç kan-retina bariyerini oluştururlar. Bu hücrelerden bazal membranları ile ayrılan ve perisit denen intramural hücrelerin de bu bariyerin korunmasında önemli rolleri vardır .

Retina venleri de esas olarak arterlerin dağılımını izler. Az miktarda bağ doku ile desteklenen bir endotel katından oluşurlar. Arterlerin çaprazladığı bölgelerde aynı adventisyayı paylaşırlar. Santral retinal ven, arterin girdiği yerden optik siniri terk eder. Optik sinir etrafındaki meningeal kılıfları geçtiği için, kafa içi basınç artışlarına hassastır ve papilödem oluşumunda önemlidir.

2.2. DİABETİK RETİNOPATİ

Diabetik retinopati (DRP), hiperglisemi ya da insülin yetersizliği sonucu ortaya çıkan, retinada kapillerlerin, venüllerin ve arteriyollerin tutulduğu spesifik bir anjiyopati ve buna eşlik eden bir nöropati olarak tanımlanabilir [7].

İnsülin, 1922 yılında Frederick Grant Banting ile Charles Herbert Best tarafından bulunup ilk kez 1925'te Best tarafından kullanıldı. İnsülini izleyen diğer antidiabetik ilaçların keşfi, diabet hastalarının ömürlerinde belirgin bir uzamaya neden oldu. Bu uzama sonucu, diğer komplikasyonlarla birlikte diabetin majör

komplasyonlarından olan DR'nin görülme sıklığında da büyük bir artış ortaya çıktı. Günümüzde, gelişmiş batılı ülkelerdeki 40-65 yaş grubunda, DR en sık körlük nedenidir [8, 9].

2.2.1. Diabetik Retinopati Patogenezi

Diabetik retinopati, retinadaki prekapiller arteriyol, kapiller ve venülleri etkileyen bir mikroanjyopatidir. Bununla birlikte daha büyük damarların tutulduğu da görülebilir. Retinopatide, hem mikrovasküler oklüzyona, hem de sızıntıya bağlı bulgular yer almaktadır.

DRP'ye ilişkin patolojik değişimlerin ortaya çıkmasında rol oynayan başlıca patolojik biyokimyasal mekanizmalar non-enzimatik glikozilasyon, oksidatif stres ve sorbitol yolu başlıkları altında açıklanmaktadır.

- **Non-enzimatik glikozilasyon**

Uzun süreli hiperglisemide glikoz, proteinlere kimyasal bakımdan nonenzimatik olarak yapışır ve en iyi örneği HbA1c olan, bozulmaya dayanıklı bir takım maddelerin ortaya çıkmasına yol açar. Ketamin ve amodori ürünleri adı verilen proteinler, bir dizi reaksiyona uğrayarak ileri glikozilasyon ürünleri denilen AGE (Advanced Glycosylation Endproducts) ürünlerinin ortaya çıkmasına neden olur. Parçalanmaya dirençli AGE ürünleri bazal membranda albümin ve IgG birikimine neden olurlar. Non-enzimatik glikozilasyon hipergliseminin yüksekliğine ve devam süresine bağlı olarak gelişen yavaş bir reaksiyondur. Ara ürün olarak AGE ürünleri, sonuçta ise yarı ömrü uzun makromoleküller ortaya çıkar [10].

- **Oksidatif stres**

DRP 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 [10, 11]. Ayrıca oksidatif stres sonucu ortaya

çıkan serbest radikaller, plazma lipoproteinleri, hücre membranı lipoproteinleri ve kollajen, laminin gibi proteinlerin oksidasyonuna neden olur. Serbest radikal düzeyindeki artış, antioksidanların kan ve doku düzeyinde düşme oluşturur.

- **Sorbitol yolu**

Vücutta glukoz aldoz redüktaz enzimi ile sorbitole dönüşür. Sorbitol ise sorbitol dehidrogenaz yardımıyla fruktoza dönüşür. Glukoz sorbitole dönüşürken NADPH kullanılır. Fazla glukoz varlığında NADPH fazla tüketilir ve myoinositol ortaya çıkar. Myoinositol ise vasküler disfonksiyona neden olur. 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 [12].

2.2.2. Diabetik Retinopati Sınıflaması

DRP'nin sınıflandırılması, takip ve uygun tedavi yönteminin şekli ve zamanlaması, Diabetik Retinopati Çalışması (DRS), Erken Tedavili Diabetik Retinopati Çalışması (ETDRS), Diabetik Retinopati Vitrektomi Çalışması (DRVS) çalışmaları ile büyük oranda aydınlatılmıştır [13]. DRP iki ana grup altında sınıflandırılır:

- Nonproliferatif DRP (NPDR)
- Proliferatif DRP (PDR)

2.2.2.1. Nonproliferatif Diabetik Retinopati

- **Hafif Nonproliferatif Diabetik Retinopati**

Arka kutupta en az bir mikroanevrizma bulunmalıdır. Dağınık halde hemoraji ve mikroanevrizmalar vardır. Başka herhangi bir diabetik lezyon izlenmez. 1 yılda PDR gelişme riski %5'tir. 5 yılda yüksek riskli PDR gelişme riski %15'dir [13, 14].

- **Orta Nonproliferatif Diabetik Retinopati**

Daha geniş bir alanda hemoraji ve/veya mikroanevrizmalarla karakterizedir. Yumuşak eksüdalar, venöz boncuklanma ve IRMA hafif derecede bulunabilir. 1 yılda PDR gelişme riski %12-27'dir. 5 yılda yüksek riskli PDR gelişme riski %33'dür. Hafif ve orta dereceli NPDR'li hastalar panretinal lazer tedavisi için uygun adaylar değildirler. 6-12 ay aralıklarla güvenle takip edilebilirler. Maküler ödem varlığı hafif ya da orta şiddetteki NPDR'de daha sık aralıklarla takibi gerektirir. Eğer klinik olarak anlamlı maküler ödem (KAMÖ) varsa fokal lazer tedavisi önerilir [13, 14].

- **Ağır Nonproliferatif Diabetik Retinopati**

Hemorajiler, mikroanevrizmalar, intraretinal mikrovasküler anomaliler (İRMA) ve venöz boncuklanmaların şiddetini dikkate alarak aşağıdaki lezyonlardan herhangi birisi ile karakterizedir:

-Dört kadranda hemoraji ya da mikroanevrizma

-En az iki kadranda venöz boncuklanma

-En az bir kadranda İRMA

1 yılda PDR gelişme riski %52'dir. 5 yılda yüksek riskli PDR gelişme riski %60'tır. 2-4 ay ara ile izlenirler. KAMÖ varlığında lazer fotokoagülasyon (LFK) yapılır. Klinik olarak anlamlı olmayan maküler ödemde panretinal LFK'ya hazırlık amacıyla fokal LFK yapılabilir [13, 14].

- **Çok Ağır Nonproliferatif Diabetik Retinopati**

Ağır NPDR bulgularının en az iki tanesi olmalıdır. Neovaskülarizasyon henüz gelişmemiştir. 1 yılda PDR gelişme riski %75'dir. 2-3 ay ara ile izlenir. Panretinal LFK düşünülebilir. Maküler ödem (KAMÖ olmasa da), olası panretinal fotokoagülasyon öncesi hazırlık olarak tedavi gerektirebilir. KAMÖ fokal tedavi gerektirir [13, 14].

2.2.2.1. Proliferatif Diabetik Retinopati

Yeni damar oluşumu ve fibröz doku proliferasyonu ile karakterize DRP, PDR olarak tanımlanır. Yeni damarlar optik disk yüzeyinden çıkıp direkt vitreus boşluğuna doğru gelişim gösterebilirler. Ya da retinal sirkülasyonun herhangi bir yerinden çıkıp arka vitreus yüzeyinde parsiyel arka vitre dekolmanı boyunca gelişebilirler. Yeni damar oluşumuna fibroblastlar ve glial hücrelerin eşlik etmesiyle, fibrogial doku, proliferatif retinopatinin predominant komponenti haline gelebilir. Preretinal ya da vitreus hemorajisi olabilir. Proliferatif retinopati ayrıca rubeosis iridis ya da iris yüzeyi ve ön kamara açısında yeni damar oluşumlarını da kapsar [14].

- **Erken Proliferatif Diabetik Retinopati**

Neovaskularizasyonlar gelişmiştir. Yüksek riskli PDR bulguları henüz gelişmemiştir. 5 yılda yüksek riskli PDR gelişme riski %75'tir. Panretinal LFK gerekebilir. Maküler ödem, KAMÖ olmasa bile, panretinal LFK öncesi fokal tedaviden fayda görebilir. Ağır NPDR, çok ağır NPDR ve erken PDR'li hastalarda, özellikle ağır ya da çok ağır NPDR ile beraber yeni damar oluşumu, eleve yeni damarların varlığı ya da optik disk neovaskularizasyonu (NVD) varlığında erken panretinal lazer tedavisi düşünülebilir [13, 14].

- **Yüksek Riskli Proliferatif Diabetik Retinopati**

Aşağıdaki bulgulardan en az birinin varlığıyla karakterizedir

1. NVD \geq 1/3-1/2 disk alanı
2. NVD + vitreus içi hemoraji (ViH)/Preretinal hemoraji
3. Retinal neovaskularizasyon (NVE) \geq 1/2 disk alanı + ViH / Preretinal hemoraji

Panretinal LFK yapılır [15].

2.3. DİABETİK MAKÜLER ÖDEM

2.3.1. Diabetik Maküler Ödem Patogenezi

Diabetik maküler ödem (DMÖ) gelişmesine etki eden patofizyolojik olaylar sırasıyla;

- Perisit kaybı
- Mikroanevrizma oluşumu
- Bazal membran kalınlaşması
- Kapiller yatakta kapanma
- Kan-retina bariyer yıkımı
- Vasküler permeabilite artışıdır [16, 17].

Diabetik retinada saptanan biyokimyasal değişiklikler ise şunlardır;

- Artmış oksidatif stres
- Protein kinaz C aktivasyonu
- Nonenzimatik glikolizasyon
- Polyol yolu
- Artmış nitrik oksit

Retina kapillerlerinin hücresel elemanları, endotelial hücreler ve perisitler tarafından oluşturulur. Endotelial hücreler arasındaki sıkı bağlantılar, iç kan-retina bariyerini oluştururlar. Perisitler, kapillerlerin etrafını saran ve damar duvarının desteğini sağlayan hücrelerdir. Normal sağlıklı damarlarda her bir endotelial hücreye bir adet perisit hücre karşılık gelmektedir. Diabetik hastalarda bu perisit hücrelerindeki dejenerasyon ve fonksiyon kaybı sonucu, damar duvarında zayıflıklar oluşur [16, 17] ve buralardan mikroanevrizmalar gelişir [18, 19]. Kapiller duvarda endotel proliferasyonu ve bazal membran kalınlaşmasıyla, kapiller lümeni eritrosit agregasyonu ve trombüs ile tıkanır [16, 17, 20]. Bu tıkanıklık neticesinde

kompanseuar dilatasyon ve kan akım artışı gelişir. Kan-retina bariyeri yıkımı ile dilate kapillerlerden yoğun biçimde mukopolisakkarid ve lipoproteinaz materyal damar dışına çıkar [16, 17, 21]. Kan-retina bariyeri yıkımı çoğunlukla endotel hücreleri arasındaki bağlantıların yıkımı sonucu olur [22, 23]. Fakat endotel sitoplâzmasındaki fenestrasyonlar ya da veziküllerdeki aktif transporttaki artış da kaçak gelişiminde etkili olabilir [24, 25]. Ödem, başlangıçta dış pleksiform ve iç nükleer tabakada lokalizedir. Daha sonra iç pleksiform ve sinir lifleri tabakasına lokalize olur.

2.3.2. Diabetik Maküler Ödem Sınıflaması

DMÖ 2 başlık altında sınıflandırılabilir.

2.3.2.1. Fokal Maküler Ödem

Maküla merkezinden itibaren bir disk çapı (1500 mikron) uzaklıktaki bir alanda yer alan herhangi bir retina kalınlaşması ya da sert eksüda oluşumları fokal DMÖ olarak adlandırılır. Retina kalınlaşmasının lokalize olması ile diffüz formdan ayrılır. Başlıca mikroanevrizmalardan ve intraretinal mikrovasküler anomalilerden kaynaklanır; yani iç kan retina bariyerinin yıkılması sonucu ortaya çıkar. Etrafındaki ödemsiz retinadan sıklıkla kısmen ya da tamamen sert eksüdalarla ayrılmış şekilde görülür. Sert eksüdalar biyokimyasal olarak, plazma orijinli lipoproteinlerden oluşur.

Mikroanevrizmalar, sert eksüda çemberinin merkezinde yer alır. Ciddi vakalarda retina altındaki sert eksüda birikimine bağlı fotoreseptör dejeneransı gelişebilir. Bu durum foveola altına doğru uzanan sert eksüda plaklarının olduğu hastalarda, santral yerleşimli olmayan plaklara sahip hastalara göre daha ağır ve düzelmeyen görme keskinliği kaybı olmasının nedeni olabilir. Yine maküla altındaki subretinal eksüdaların stimülasyonu ile retina pigment epitelinin (RPE) fibröz metaplazisi sonucu gelişen fibröz plaklar da bulunabilir [26, 27].

2.3.2.2. Diffüz Maküler Ödem

Maküla merkezini, yani foveal avasküler zonu da içine alan, iki ya da daha fazla disk çapı büyüklüğündeki retina kalınlaşmaları diffüz DMÖ olarak adlandırılır. Yaygın dilate kapillerlerden diffüz sızıntı sonucu gelişir. Anjiyografide retinal damar

genişliğinin arttığı ve interkapiller boşluğun genişlediği görülür. Klinikopatolojik çalışmalarda da kapiller yatağın bir kısmındaki oklüzyon varlığı ve damar duvarının asellüler olduğu, bir kısmında da dilatasyon ve damar duvarının hipersellüler olduğu görülmüştür [4]. Kapiller oklüzyon sonucunda gelişen hipooksijenizasyonu dengelemek etmek amacıyla, patent kapillerlerin dilate olduğu ve bunlardan gelişen diffüz kaçakların ödem gelişimine yol açtığı düşünülmektedir.

Diffüz kaçak görülen gözlerdeki diffüz ödem çoğunlukla sert eksüdalarla ilişkili değildir. Diffüz maküla ödemli gözlerde sert eksüdalar ya hiç yoktur, ya da çok azdır. Spontan olarak ödemin düzeldiği hastalarda da eksüdatif kalıntılar oluşmamaktadır. Bu bulgu iç kan-retina bariyerinin diffüz şekilde yıkıldığı hallerde su gibi küçük moleküllerin retinaya sızmasına karşın, lipoproteinler gibi büyük moleküllerin retinaya sızamadıklarını gösterir. Fokal ödemin tersine, anjiyografide geç fazlarda floresein göllenmesi şeklinde görülen kistoid boşluklarda sık görülür. Bazı hastalarda kistoid ödem görülebilir. Diffüz maküler ödemin diğer bir özelliği ise bilateral ve simetrik olmaya eğilim göstermesidir. Ayrıca tedavi edilmeden izlenen iki gözde de aynı zamanda kaybolup yine aynı zamanda ve simetrik olarak yeniden ödem gelişebilir. Kardiovasküler hastalıklar, nefropati, ciddi hipertansiyon ya da preeklampsi gibi sistemik hastalıklardan da olumsuz etkilenmektedir.

Yapılan deneysel çalışmalarda dış kan-retina bariyerinin de yıkılabildiği ve diffüz maküler ödem gelişmesinde etkili olabileceği gösterilmiştir. Streptozosinle diabet oluşturulan hayvanlarda, RPE'de nekroz ve hücre yapılarında değişim sağladığı, vitreus florofotometri ile de retinal kapillerlerden geçiş olmadan vitreusta artmış floresein seviyeleri gözlenmiştir [28].

2.3.3. Maküler İskemi

Retinal kapillerlerin kapanması DRP'nin erken bulgularından biridir. Fundus floresein anjiyografi (FFA)'de foveal avasküler zonda genişleme ve düzensizlik görülür [29]. Foveal avasküler zonun 1000 µm çapından daha büyük olduğu hastalarda görme keskinliğinde azalma görülebilir [29]. İskemi ile birlikte dilate olan damarlarda kan akımı artışı sonucu diffüz ödem gelişimi ya da var olan ödemde artış görülebilir. Ödem ve iskeminin birlikte görüldüğü gözlerde prognoz daha kötüdür [29].

2.3.4. DMÖ Klinik Sınıflandırması

Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)’de maküla ödemi klinik olarak anlamsız, tedavi gerektirmeyen ve klinik olarak anlamlı olan, tedavi edilmesi gereken, ödem olarak sınıflandırılmıştır [1]. Klinik olarak anlamlı olan ödem (KAMÖ) kriterleri olarak da şu bulguların olması gerektiği belirtilmiştir:

- Maküla merkezine 500 µ mesafede retinal ödem,
- Maküla merkezinin 500 µ içine uzanan sert eksüda ve bu sert eksüda komşuluğunda retinal kalınlaşma,
- Maküla merkezinden 1 disk çapı alan içerisinde 1 disk çapı ya da daha büyük retinal kalınlaşma.

Çalışma sonuçlarına göre klinik olarak anlamlı olmayan maküler ödemlerde tedavi etmek için beklenebileceği ve yakın takibin gerekli olduğu bildirilmiştir. Klinik olarak anlamlı maküla ödeminde hastaların erken tedaviden fayda gördüğü ve vakit kaybedilmeden bu hastalara grid lazer fotokoagülasyona başlanması gerektiği belirtilmiştir [1].

2.3.5. Diabetik Maküler Ödem Risk Faktörleri

Nonproliferatif ve proliferatif DRP’nin progresyonundaki risk faktörlerini inceleyen birçok epidemiyolojik çalışma olmasına rağmen diabetik maküler ödemin risk faktörleri hakkında yapılmış çok fazla sayıda çalışma bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalara göre risk faktörleri şunlardır.

- Kan Glukoz Seviyesi

Kan glukoz seviyelerinin yüksek seyretmesi (glikolize hemoglobin (HbA1c seviyesi yüksekliği ile değerlendirilir), maküla ödem görülme oranlarını anlamlı olarak yükseltmektedir. Wisconsin Epidemiyolojik Diabetik Retinopati (WESDR) çalışmasında 15 yıldan fazla hastalık süresine sahip tip 2 Diabetli hastalarda, düşük HbA1c seviyelerinde (%6,8-9,7 arası) %18,1 oranında, yüksek HbA1c seviyelerinde ise (%13,2-19,2 arası) % 36,4 oranında maküla ödemi geliştiği görülmüştür [30]. Klein ve ark.’nın yaptığı çalışmada HbA1c seviyelerinde her %1’lik artış için

maküler ödem görülmesinde 1.44 kat rölatif risk artışı olduğu bulunmuştur [31]. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) çalışmasında da kan glukoz seviyesi yoğun tedavi ile normale yakın sınırlarda tutulduğunda, klinik olarak anlamlı maküla ödemi görülme riskinde %23'lük azalma olduğu gösterilmiştir[32].

- Hastalık Süresi

Diabetin süresi, maküler ödem prevalansını arttırmaktadır [30, 33, 34]. WESDR çalışmasında 5 yıldan daha az diabetik olan hastalarda %3, 20 yıldan daha fazla diabetik olanlarda ise %28 oranında maküler ödem görüldüğü bildirilmiştir [30].

- Hipertansiyon

Hipertansiyon varlığı, maküla ödemi gelişimi için risk faktörüdür [30, 34, 35]. Sistolik hipertansiyon tip 1 ve 2 diabetlilerde maküla ödem riskini 3-5 kat artırırken, diastolik hipertansiyon varlığında yalnızca tip 1 diyabetlilerde 3 kat risk artışı olduğu bildirilmiştir [30].

- Hiperlipidemi

Diabetik maküler ödem progresyonunda hiperlipideminin etkisi konusunda çelişkili yayınlar bulunmaktadır. WESDR ve ETDRS çalışmalarında kan lipit seviyeleri ve sert eksüda gelişimi arasında açık bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Total ve LDL kolesterol seviyelerindeki artışın çok sayıda ve geniş sert eksüda alanları ve bununla birlikte bulunan maküler ödemle ilişkili olduğu gösterilmiştir[36, 37].

- Renal Hastalık

Renal hastalık, tip1 ve 2 diabetlilerde maküla ödemi görülme riskini 3 ila 5 kat artırmaktadır [30, 34].

- Hamilelik

Hamilelik (özellikle hipertansiyon ve proteinüri varlığında) sadece DRP progresyonunu değil aynı zamanda maküler ödem görülme sıklığını ve şiddetini de arttırmaktadır. Bu hastalarda belirgin kapiller nonperfüzyon bulunmaktadır [38, 39].

Maküler ödem genellikle hamileliğin üçüncü trimesterinde gerilemesine rağmen bazı vakalarda uzun dönemli görme keskinliği azalmasına sebep olmaktadır [38, 40].

- Oküler Patolojiler

Panretinal fotokoagülasyon ve katarakt ekstraksiyonu da maküler ödem gelişimini ve ilerlemesini arttırmaktadır [41-44]. Panretinal fotokoagülasyon yapılan hastaların %43'ünde maküler ödemde geçici artış görülürken, bunların %25'inde tedaviye rağmen artış devam etmiştir [42]. Panretinal fotokoagülasyon yapılacak hastalarda maküla ödemi de mevcut ise öncelikle ödem tedavi edilmeli ve panretinal fotokoagülasyon 4-6 hafta sonra uygulanmalıdır. Acilen tedavi başlanması gereken olgularda maküler ödem tedavisi ile birlikte nazal kadranlardan panretinal fotokoagülasyona başlanmalı ve 2-3 hafta sonra temporal kadranlar tedavi edilmelidir. Katarakt cerrahisine giden bazı diabetik hastalarda operasyondan sonra haftalar içinde maküler ödemde dramatik artışlar görülebilir. Özellikle risk altında olan hastalar, makülada sert eksüdalara bulunan, lazer tedavisi görmemiş hastalardır. Jaffe ve Dowler yaptıkları çalışmada fakoemülsifikasyon + intraoküler lens implantasyonundan sonra diabetli hastaların %32-40'ında yeni gelişen, klinik olarak anlamlı maküla ödemi bildirmişlerdir [43, 44]. Bunların yaklaşık 2/3'ü 6 ay içerisinde spontan düzelmektedir[44].

2.3.6. Diabetik Maküler Ödem-Yardımcı Tanı Yöntemleri

2.3.6.1. Fundus Floresein Anjiyografi

Maküla ödemi tanısı, tedavi planlaması ve takibinde klinikte en çok kullanılan yardımcı tanı yöntemi olan FFA oldukça yararlı bilgiler verir. Normal retinal damarlar floresein moleküllerinin ekstravasküler alana geçişine izin vermezken, floresein kaçağlarının görüldüğü alanlar anormal vasküler permeabilite olduğunu gösterir. Diabetik maküler ödemde FFA'da görülebilecek ilk belirti venlerin etrafında gelişen mikroanevrizma divertikülleridir [45]. Retinopati ilerledikçe arterler etrafında da divertikül gelişimi ve kapiller yatakta dilatasyon görülür [45]. FFA tedavi planlaması içinde yardımcı olup geç fazlarda çekilen görüntülerle retina kalınlığı ile kaçağların seviyesi ve lokalizasyonunu tahmin etmede faydalıdır.

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

2.3.6.2. Optik Koherens Tomografi

Optik koherens tomografi (OKT), diabetik makülopatinin tanımlanması ve tedavisinin planlanması ile takibinde çok yararlı yeni bir görüntüleme yöntemidir. Retina yapılarından yansıyan ışığı yakalayıp ışık mikroskopundaki histolojik kesitler ile karşılaştırılabilen retinanın yatay kesitlerini oluşturur. Klinik çalışmalar ile retina kalınlığı ile görme keskinliği arasında orta derece bir korelasyon olduğu gösterilmiştir.

DMÖ'deki OKT bulguları preretinal (vitreomaküler traksiyonlar ve epiretinal membranlar), intraretinal (kistoid maküla ödemi, kistoid dejenerasyon, sert eksüdalar) ve subretinal (seröz maküla dekolmanı, subretinal fibrozis ve sert eksüdalar) olarak 3 ayrı bölümde incelenebilir.

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

OKT, ayrıca sert eksüdaların retina katlarındaki yeri ve gerilemesinin takibi açısından da önemli bilgiler vermektedir. Tedavi ile kistoid boşluklar kaybolup maküla dekolmanı yatıştığında görme çok artmaktadır.

Bazı olgularda görülen subretinal fibrozis ise kötü prognoza işaret etmektedir. Tedavi ile intraretinal sıvı ve kistoid maküla ödemi gerilese bile, böyle olgularda genellikle görme artışı olmamaktadır [46].

2.3.7. Diabetik Maküler Ödem Tedavisi

Günümüzde maküler ödem (MÖ) tedavilerinin etkinliğini artırmak için bazı tedbirlerin alınmasının yararlı olduğu bilinmektedir. Tedavi öncesinde kan şekeri

regüle edilmeli, HbA1c seviyesi normale düşürülmelidir [33]. Yoğun sert eksüdatlarla gelişen eksüdatif makülopatilerde, kan lipit seviyesini düşürmek progresyonu yavaşlatacağı gibi, bu tedavinin koagülasyon ile kombinasyonu daha iyi sonuçlar vermektedir [37, 47, 48].

Diffüz DMÖ'lü olgularda gerekli sistemik kontroller sağlanmadan yapılacak FK tedavisi yeterli gelmeyebilir [49].

2.3.7.1. Fotokoagülasyon Tedavisi

KAMÖ tanısı konduğunda FK tedavisine başlanmalıdır. Maküla merkezinin tehdit edilmediği MÖ'de fotokoagülasyonun kontrol gurubuna üstünlüğü gösterilememiştir. Bu olgularda yakın takip gerekir [50].

KAMÖ'de, maküla merkezinin tehdit altında olduğu olgularda ve diffüz MÖ'de FK endikasyonu vardır. ETDRS kurallarına göre aşağıda sıralanan lezyonların tedavi edilebilirlik kriterleri vardır:

- Klinik olarak anlamlı olmayan MÖ'ler tedavi edilmeksizin izlenir. FAZ merkezine 500 μ 'dan uzak lezyonlarda izleme esnasında MÖ artarsa ya da santrale doğru ilerleme olursa FK yapılır.
- KAMÖ'de santral tutulum varsa zaman kaybetmeden FK uygulanır. FK uygulanmayanlarda 3 yıl içinde 2 sıra görme kaybı oranı % 35-45'tir [51].
- Eğer santral tutulum söz konusu değilse FK kararı aşağıdaki durumlara dikkat edilerek verilmelidir.

1. Lezyon FAZ merkezine 500 μ 'den uzaksa (FAZ merkezinden 1 disk çapı mesafeye kadar alanda en az bir disk çapında retina kalınlaşması) FK kararı verilir. Ancak acil değildir.
2. Kalınlaşma FAZ merkezinden 300-500 μ m mesafede olunca FK perifoveal kapiller halkayı tahrip etme riski taşır. Bu nedenle, görme keskinliği 0,5'in altındaysa FK uygulanır. Tedavi, kalan görmeyi tahrip etmeyecekse FK uygulanır. Aksi halde takip edilir. Takip

esnasında, eğer görme daha da azalırsa ya da, ödemde artış görülürse FK kararı verilir.

3. IRMA ve MA'lerden diffüz sızıntı alanları gelişirse
4. Makülada FAZ dışında kapiller kaybı gösteren alanlar gelişirse, FK kararı verilir. FK kararı verilen olgulara fokal (direk), grid ya da kombine (fokal+grid) tedavi protokollerinden biri uygulanır[52, 53]

Eğer gerekirse scatter FK, grid FK ile kombine edilebilir. Eğer yüksek risk karakteri göstermeyen DRP, KAMÖ ile birlikte ise grid ya da fokal tedavi ile başlamalı, 6 hafta sonra periferik FK yapılmalıdır. Eğer yüksek risk karakterli DRP varsa makülaya FK uygulanmalı, aynı seansta nazal kadrandan başlayarak periferik tedaviye geçilmelidir. Çünkü periferik tedaviler makülopatiyi şiddetlendirir.

İskemiden kaynaklanan makülopatilerin tedavisinde ciddi güçlükler görülür. FFA'da geniş kapiller kayıplarının bulunuşu iskemiyi işaret eder. İskemiden kaynaklanan bir ödem varsa, görme kaybının ne oranda ödemden ne oranda iskemiden kaynaklandığı bilinemez. FAZ çapı 1000 μ 'u bulmadıkça bu bölgedeki iskemi görmeyi ileri derecede bozmaz.

Bu gibi olgularda FK uygulanıp uygulanmaması geniş tartışmalara yol açmıştır. Neticede FK'nın yararlı olacağına karar verilmiştir. Ancak görme prognozunun iyi olmadığı konusunda hastalar uyarılmalıdır[49]

2.3.7.2. Cerrahi Tedavi

DMÖ tedavisinde üç ayrı cerrahi müdahale modelinden bahsedilmiştir.

- Kalınlaşmış posterior hyaloid membranın gerek sıvı akışını engellemedeki rolü, gerek makülaya uyguladığı traksiyon, gerekse FK başarısını engellediği düşüncesi ile vitrektomi ve posterior hyaloid soyulması ameliyatları uygulanmıştır. Bu operasyonlar sonucunda görmede artış olmasa bile sert eksüdaların kaybolduğunu bildirenlerin yanı sıra, görmenin arttığını bildiren araştırmacılar da vardır [6, 54-56]. Hyaloid membranda astrosit birikiminin

engellenmesinin de ameliyatın başarısında bir faktör olduğu ileri sürülmüştür [56]. Bazı araştırmacılar, bu operasyonun KMÖ' de dahi etkili olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca DMÖ tedavisinde sadece vitreo-retinal separasyonun sağlanmasının DMÖ'nün spontan rezorpsiyonunu sağlayacağı bildirilmiştir [57].

- Diğer cerrahi müdahale modeli hyaloid membran ile birlikte internal limitan membranın da soyulmasıdır. Bu araştırma 12 gözde gerçekleştirilmiştir. 16 aylık takiple MÖ'de artış ve epiretinal membran izlenmemiştir. Traksiyon güçlerinin serbestleştirilmesi ve fibröz astrositlerin proliferasyonunun engellenmesinin bu başarıyı sağladığı ileri sürülmüştür [58].
- Maküladaki sert eksüdaların cerrahi eksizyonu denemiş [53, 59] fakat destekleyici yayınlar ortaya çıkmamıştır.

2.3.7.3. Medikal Tedavi

DMÖ tedavisi üzerindeki çalışmalar 1990'lardan sonra nonenzimatik glikozilasyon büyüme faktörleri, protein kinaz C inhibitörleri üzerine yönelmiştir. Günümüzde ise intravitreal steroid uygulamaları ve steroid içeren implantların kullanılması büyük ilgi uyandırmıştır.

2.3.7.3.1. İntravitreal Steroidler

İntravitreal Triamsinolon Asetonid

Oftalmolojide KS'ler yıllardır, sızdıran vasküler yapılardan ektravazasyonun engellenmesi ve inflamasyonun baskılanması amacıyla kullanılmıştır. KS'nin antiproliferatif, antiödematöz, antienflamatuar ve anjiyostatik etkileri hayvan deneylerinde ispatlanmış, ardından oküler inflamasyon ve NV'de kullanılmaya başlanmıştır.

Yüksek doz KS'nin sistemik yan etkilerinden korunmak için hayvan ve insanlarda intravitreal uygulamalar yapılmıştır [60, 61]. Fakat suda çözünen kortizonun 24 saat içinde intraoküler dokulardan elimine olduğu görülmüştür. Bunun sonucunda, Machemer ve ark. göz içinde aylarca kalabilen kristalin kortizon kullanımını

önermişlerdir [62]. Ödematöz ve neovasküler hastalıklarda kullanılabilecek seçenek olabileceğini öne süren klinik çalışmalarda kristalin triamsinolon asetonid (TA); DMÖ'de [63, 64], kalıcı psödofakik kistoid MÖ'de [65, 66], üveitik kistoid MÖ'de [66], santral retinal ven oklüzyonu sonrası gelişen kistoid MÖ'de [67, 68], eksüdatif yaşa bağlı maküla dejeneresansında [50, 55] kullanılmıştır.

Yapılan birçok çalışmada intravitreal triamsinolon asetonid (İVTA)'in prezervan madde içermeyen preparatları tavşanlara uygulanmış ve belirgin bir toksisiteye rastlanmamıştır [62, 69-71]. Silikon yağı içeren tavşan gözlerinde biriken 1-4 mg İVTA'nın bile toksik olmadığı elektrofizyolojik ve histopatolojik bulgularla ispatlanmıştır [71].

İnsanlardaki erken sonuçlar, intraoküler enjeksiyonların uzun dönem takipleri sonucunda ortaya çıkmıştır [72]. Modarres ve ark., 40 mg TA içeren 1/3 lük ampulün subretinal enjeksiyonu sonrasında gelişen belirgin RPE atrofisini tariflemişlerse de, hastanın en son görme keskinliğini 20/40 olarak bildirmişlerdir [73].

İVTA, genellikle ameliyathane şartlarında değişik tekniklerle uygulanabilir. Bazen povidon iyodin bazen de povidon-iyodin ve antibiyotik kombinasyonu tedavi öncesi kullanılmaktadır. Tipik olarak TA, enjektöre çekildikten sonra 27, 29, ya da 30-gauge iğneyle, limbusa 3-4 mm uzaklıktan, temporal ya da superotemporal kadrandan vitreus kavitesine enjekte edilir. Bazı cerrahlar GİB düşürmek için her enjeksiyon sonrası, bazıları ise gerektiğinde ön kamara parasentezi yaparlar [74].

İVTA'nın Komplikasyonları

- Göz içi basınç artışı: GİB artışı 4 mg İVTA sonrası görülen en sık komplikasyondur [63-66, 75-77]. Bunun yanında 8 mg İVTA uygulanan 3 gözden 2'sinde düşük miktarda GİB artışı görülmüştür [78]. Üç tane geniş seride GİB artışı %25-41 arasında verilmiştir ve hepsi topikal medikasyonla kontrol altına alınmıştır [75-77]. Artmış GİB'den dolayı 1 hastada trabekülektomi uygulanmıştır [66].

- Katarakt: Yapılan bir çalışmada İVTA sonrası katarakt gözlenmesi istatistiksel olarak kontrol grubundan daha yüksek oranda bildirilmese de [79], katarakt gelişimi ikinci sıklıkta gelişen komplikasyondur [64, 75].
- Psödohipopiyon: İVTA'nın ön kamaraya geçmesi sonucu görülen komplikasyondur. En sık psödo fak ve afak hastalarda görülür ve enjeksiyondan hemen sonra ortaya çıkması steril vitrit ve endoftalmi tanısından uzaklaştırır. Periferik iridektomisi olan ve fakik gözlerde de görülebilir.
- Steril Vitrit: Vitrit ve hipopiyonla seyreden, kültür negatif inflamatuvar olaydır. Sadece izlemek yeterlidir. Bu durumu gerçek endoftalmiden ayırmak güçtür. Oranı yaklaşık %0,87'dir [80].
- Endoftalmi: İVTA sonrası kültür pozitif endoftalmi insidansı, %0,87'dir [80].

İntravitreal Fluosinolon Asetonid

Fluosinolon asetonid implantı rezervuar niteliğindedir. Yavaş salınımlıdır. Etkinliği 1000 güne kadar sürmektedir. 197 DMÖ olan hastada multisentrik çalışma yapılmıştır. Olgular 2'ye 1 oranında tedavi ve kontrol gurupları olarak ayrılmıştır. Tedavi grubuna 0,5 mg'lık implant yerleştirilmiştir. 12. takip ayında, hasta gurubunda % 68,7, kontrol gurubunda ise %27,5 oranında maküler kalınlaşmada azalma saptanmıştır. Buna karşın ilaç gurubunda % 43 katarakt, % 8,7 glokom saptanmıştır [81-83].

İntravitreal “Biodegradable” Deksametazon Uygulaması

“Biyodegradable” deksametazon (Ozurdex®) 700 µg olarak uygulanmaktadır. Lazer uygulanmasına rağmen maküler ödem sebat eden 165 hastaya 700 ya da 350 µg'lık biodegradable deksametazon, intravitreal olarak tatbik edilmiştir. 700 µg'lık uygulamada ilacın en az 3 ay boyunca süren floresan kaçığında azalma ve maküla kalınlığında incelmeye yol açtığı ispatlanmıştır[81, 84, 85].

2.3.7.3.2. VEGF İnhibitörleri

VEGF, ilk kez 1983'te izole edilerek, vasküler permeabilite faktörü olarak tanımlanmıştır. 46 kDa homodimer bir glikoproteindir. VEGF, 121, 165, 189 ve 206 aminoasitten oluşan 4 peptidlik bir ailedir. VEGF, kapiller kaybından ve/veya mikroanevrizma formasyonundan, hipoksiye cevap olarak üretilir. VEGF, anjiogenezisin anahtar mediyatörüdür ve iskemik retinada kan-retina bariyerini bozar. Böylelikle VEGF aktivitesinin inhibisyonu PDR'nin önlenmesinde çok önemli bir rol oynayabilir.

- **Pegaptanib sodyum** (Macugen®; Eyetech Pharmaceuticals Inc, New York and Pfizer Inc, New York, US).

Pegaptanib sodyum, ekstrasellüler VEGF 165'e yüksek spesifiklik ve afinite ile bağlanarak aktivitesini inhibe eden pegile edilmiş, değiştirilmiş oligonükleotiddir. Pegaptanib sodyum, neovasküler yaşa bağlı maküler dejenerasyon (YBMD) tedavisi için endikedir. Pegaptanib sodyum, ayrıca diabetik maküler ödemde de denenmektedir. 0.3 mg olarak intravitreal olarak uygulanmaktadır. Pegaptanibin faz II klinik çalışmasında 36 hafta takip edilen DMÖ'lü hastalarda, sham enjeksiyonu uygulanan hastalara göre daha iyi sonuç görme keskinliği, SMK'da azalma ve ek fotokoagülasyon tedavisine ihtiyaçta azalma tespit edilmiştir [86].

- **Ranibizumab** (Lucentis®; Genentech Inc, South San Francisco, CA, US)

Ranibizumab, VEGF'nin bütün izoformları için spesifik bir rekombinan insan monoklonal antikor fragmanıdır. DMÖ'lü hastalarda yapılan bir pilot çalışmada Ranibizumab ile tedavi edilen hastalarda, görme keskinliğinde artma ve retinal kalınlıkta azalma tespit edilmiştir. [87].

- **Bevacizumab** (Avastin; Genentech, South San Francisco, California, US)

VEGF'ye spesifik olarak bağlanan ve VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize eden rekombinan insan monoklonal antikorudur. Klinik olarak kullanıma giren ilk antianjiogeniktir.

Bevacizumab, VEGF'nin endotel hücreleri üzerindeki reseptörlerine bağlanmasına engel olarak, endotel hücrelerinin proliferasyonuna sebep olan reseptör dimerizasyonunu ve buna bağlı olarak transfosforilasyon yoluyla aktivasyonunu ve hücre içi aktivasyonu engellemektedir. Üzerinde iki adet antijen bağlanma bölgesi bulunur. Molekül ağırlığı 140 kDa'dur. Bevacizumabın büyük molekül ağırlığı, vitreus içine verilen bu monoklonal antikörlerin retinaya ya da retina altı boşluğa geçişini zorlaştırır. Ancak yapılan deneysel çalışmalarda intravitreal enjeksiyon sonrası bevacizumabın retinayı geçebildiği gösterilmiştir. Ayrıca bevacizumabın klinik kullanımda, intravitreal enjeksiyonu sonrası görülen hızlı cevaplar da bu ilacın bir şekilde İLM'yi geçtiğini düşündürmektedir. Klinik uygulamalarda bevacizumabın 1,25 mg dozunun yeterli olabileceği birçok klinik çalışmalarla desteklenmiştir [88].

Tekrar enjeksiyonun süresi ise ilacın biyolojik aktivitesi göz önüne alınarak 4-5 hafta olduğu bildirilmiştir. Klinik uygulamaları; koroid neovaskülarizasyonları (eksüdatif tip yasa bağlı maküla dejenerasyonu, retinal anjiomatöz proliferasyon, patolojik myopi, anjioid streaks, Best hastalığı, adult vitelliform distrofi, santral seröz korioretinopati, multifokal koroidit, oküler histoplazmozis, peripapiller koroid neovaskülarizasyonu), retina neovaskülarizasyonları (proliferatif DRP, orak hücreli retinopati, prematüre retinopatisi, Eales hastalığı, idiopatik retinit vaskülit anevrizma nöroretinit -IRVAN- sendromu), maküla ödemi (DRP, retina ven tıkanıklıkları, psödo fakik kistoid maküla ödemi, üveitlere ikincil gelişen maküla ödemi, retinitis pigmentosa), neovasküler glaukom, radyasyonla ilişkili retinopatiler, vasoproliferatif tümörler, kornea neovaskülarizasyonlarıdır [89].

DRP'de maküla ödemi, iris neovaskülarizasyonları, retina ve disk neovaskülarizasyonları mevcudiyetinde ve vitrektomi sonrası re proliferasyon, tekrar kanamadan koruma amacıyla kullanılmaktadır. İntavitreal bevacizumab (İVB) enjeksiyonunun LFK, triamsinolon enjeksiyonu, vitrektomi gibi tedavilere cevap vermeyen diffüz DMÖ'de faydalı olduğu bildirilmiştir [90].

Yan etkiler: 2006 yılında yapılan uluslar arası internet tabanlı 5228 hastadan oluşan çalışmada 7113 enjeksiyon yapılmış ve hastalar ortalama 3,5 ay takip edilmiştir. Sonuçta % 0,21 ani kan basıncı yüksekliği, % 0,07 geçici iskemik atak, %0,01 derin ven trombozu % 0,03 ölüm, % 0,01 endoftalmi, % 0,01 santral retinal arter

tıkanıklığı, % 0,15 korneal abrazyon, % 0,01 lens hasarı, % 0,04 retina dekolmanı bildirilmiştir [91]. 2008 yılında yapılan bir çalışmada ise 1173 hastanın 1310 gözü intravitreal enjeksiyon sonrası 12 ay boyunca takip edilmiş, 18 hastada (% 1,5) sistemik yan etkiler bildirilmiştir. Bu hastaların 7'sinde (% 0,59) kan basında ani artış, 6'sında (% 0,5) serebrovasküler olaylar, 5'inde (% 0,4) miyokard enfarktüsü, 2'sinde (% 0,17) iliak arter anevrizması, 2'sinde (% 0,17) parmak amputasyonu, 5'inde (% 0,4) ölüm görülmüştür. Oküler komplikasyonları ise 7 hastada (% 0,16) bakteriyel endoftalmi, 7 hastada (% 0,16) traksiyonel retina dekolmanı, 4 hastada (% 0,09) üveit, 1 hastada (% 0,02) yırtıklı retina dekolmanı ve vitre içi hemoraji olarak bildirilmiştir [92].

- **Aflibercept** (Eylea®; Regeneron Pharmaceuticals, Inc.)

VEGF-Trap-Eye 115 kDa rekombinan bir füzyon proteindir. VEGF reseptörlerinin 1 ve 2 tipinin taklidi ile insan IgG'sinin Fc bölümünün birleşimidir. Tüm VEGF-A izoformlarına çok yüksek afinite göstermektedir. Böylece VEGF'lerin ilgili reseptörlere ulaşmadan kendisine bağlanmasını sağlayarak, VEGF'leri etkisiz hale getirmektedir. Bu maddenin uzun bir yarı ömrü vardır ve tüm VEGF ailesi yanı sıra, damar permeabilitesinde çok önemli bir rol oynamakta olan, plesental büyüme faktörü 1 ve 2'yi de bağlamakta ve etkisizleştirmektedir. Bu yüksek afinite özelliği nedeni ile düşük doz uygulama ile uzun süreli etki gösterebilmektedir [93-95].

2.3.7.3.3. Sistemik Faktörlerin Kontrolü

- **Glisemik Kontrol**

Metabolik durumun kontrolü, diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının önlenmesinde mutlak gereklidir. Glisemik kontrolün en önemli göstergelerinden birisi HbA1C'dir. Normal değer %3-6 arasındadır [81].

Diabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması (DCCT) [3], 10 yıldan kısa süreli diyabetik olan ve çalışma başlangıcında 30 yaşın altında olan 1441 hastada gerçekleştirilmiştir. DCCT'nin sonuçlarına göre, yoğun tedavi ile glisemi kontrolü, konvansiyonel tedaviye göre daha başarılı olup, retinopati sıklığını ve şiddetini olumlu yönde etkilemektedir. Nitekim konvansiyonel tedavide HbA1c ortalama %

9,1 iken, bu oran yoğun tedavide % 7,2'dir. Her %10'luk HbA1C düşüşü retinopatinin ilerleme riskini % 35-40 azaltır [81]. "United Kingdom Prospective Diabetes Study Group" (UKPDS) (94,102) ise tip 2 diabette, sıkı glisemi kontrolünün, yeni tanı almış 5102 hastada, retinopati olasılığını belirgin şekilde azalttığını göstermiştir. UKPDS'de her % 1'lik HbA1c düşüşü ile mikrovasküler komplikasyonların %35 oranında azaldığı ortaya konulmuştur. Amerikan Diabet Cemiyeti, HbA1c'nin % 7'nin altında, açlık kan glukoz düzeyinin de 110 mg/dl'nin altında olmasını önermektedir [96].

- **Kan Basıncı Kontrolü**

DR'nin progresyonunda ve DMÖ insidansında yükselmenin, yüksek diastolik basınçla ilgili olduğu bilinmektedir[97].Önerilen, kan basıncı düzeyi 130/85 mmHg'nin altıdır.

Avrupa'da 354 hastada multisentrik olarak insüline bağlı Diabetik olgularda Lisinopril (ACE inhibitörü) kullanımı ile retinopati ilerlemesi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Hastalar hipertansif olmayıp, %85'i normoalbuminemik, % 15'i ise mikroalbuminemiktir. 24 aylık takip sonrası, retinopati progresyonunda %73 oranında risk azalması, proliferatif evreye geçişte %82 oranında risk azalması saptanmıştır. ACE inhibitörlerinin sadece hipertansiyonu kontrol altına alarak mı retinopati üzerinde olumlu etki ettiği, yoksa direkt etkilerinin de olup olmadığı halen belirsizdir[81]

- **Dislipidemik Kontrol**

Özellikle, kötü glisemik kontrolü olan hastalarda total kolesterol, LDL ve trigliserid düzeyleri genellikle artmış, HDL düzeyleri ise düşmüştür. ETDRS çalışmasında [57] total kolesterol seviyesi 240 mg/dl'nin üzerinde olan hastalarda, sert eksüda görülme olasılığı, 200 mg/dl 'nin altında olan hastalara göre 2 kat daha fazladır. Simvastatin gibi lipit düşürücü ajanların retinopati üzerine etkili olabileceği düşünülmektedir [81].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği Retina Biriminde Ocak 2011-Ağustos 2012 tarihleri arasında DMÖ tanısıyla takipleri bulunan ve DMÖ tedavisi için İVB (Altuzan, F.Hoffman-La Roche, Switzerland) enjeksiyonu uygulanan 39 hastanın 50 gözü arşiv taraması yapılarak çalışma kapsamına alınmıştır. Kliniğimizde standart olarak uygulanmakta olan ETDRS sınıflamasına göre; KAMÖ tanımına uyan FFA da maküla sızıntı ve ödem; OKT'de en az 300 µm ve üzerinde SMK'sı bulunan olgular çalışma kapsamına alınmıştır.

Daha önceden glokom öyküsü olanlar, vitreoretinal cerrahi geçirmiş olgular, oküler travma öyküsü olanlar ve daha önceden üveit, retina ven tıkanıklığı, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, epiretinal membran gibi maküla ödeme neden olabilecek patolojisi olan, son 6 ay içinde katarakt cerrahisi geçiren, Nd:YAG lazer kapsülotomi yapılan olgular, DMÖ nedeni ile son 3 ay içerisinde LFK tedavisi uygulanmış hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalara DRP ve hastalıklarının olası seyri ile ilgili bilgi verilmiştir. Hastaların gözlerinin tedavi öncesindeki durumu, o ana kadar uygulanan tedavilerin etkinliği ve tedavi seçenekleri anlatılmıştır. Hastalar İVB (Altuzan, F.Hoffman-La Roche, Switzerland) enjeksiyonu, uygulanış biçimi, beklenen etkisi ve olası komplikasyonları hakkında bilgilendirilmiş olup işlemin gerçekleştirilmesi öncesinde tüm hastalardan bilgilendirilmiş yazılı onam formu alınmıştır. Olguların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), GİB, yarıklı lamba ile biyomikroskopik muayene ve dilate fundus muayenesini içeren detaylı oküler muayeneleri yapıldı. EİDGK, olguların ETDRS eşeline uyum sağlamaması nedeniyle Snellen eşeli ile değerlendirilmiştir.

İstatistik yapılırken görme keskinlikleri LogMAR birimine dönüştürülmüştür. Fundus muayeneleri pupilla dilatasyonu sonrasında +90 diyoptri non-kontakt lens kullanılarak yapılmıştır. Her olguya FFA ve renkli fundus fotoğrafı çekilmiştir. Hastaların FFA değerlendirmeleri intravenöz 4 ml % 10'luk sodyum floresein uygulamasını takiben fundus kamera (Kowa VX-10İ fundus kamera; Kowa Optimed Inc, JAPAN) ile yapılmıştır. Her olguda SMK pupilla dilatasyonu sonrası OKT (Optovue Inc, Fremont, CA) cihazı ile maküler kalınlık tarama protokolü kullanılarak değerlendirilmiştir.

Klinik muayene, FFA ve OKT değerlendirilmesi sonrasında, yukarıda bahsedilen özelliklere sahip, maküla ödemi olan olgulara kliniğimizde primer İVB enjeksiyonu önerilmiştir. Kliniğimizde intravitreal enjeksiyonlar ameliyathane koşullarında yapılmaktadır. Kliniğimizde standart olarak uygulan intravitreal enjeksiyon protokolü şu şekildedir: Göz kapakları % 10 luk povidon-iyodin emdirilmiş steril gazlı bezle silinir, topikal anestezi için proparakain hidroklorid % 0.5 (Alcain, Alcon Pharmaceuticals Switzerland) damlatılır. Steril kapak ekartörü yerleştirildikten sonra, göz yüzeyine 3 damla % 5'lik povidon-iyodin dökülerek 3 dakika beklenir. Göz yüzeyi daha sonra steril izotonik solüsyonla yıkanır. Fakik gözlerde limbusun 3,5-4,0 mm, psödo-fakik gözlerde 3.5 mm gerisinden 30-gaugelik iğne ile midvitreusa dik olarak girilerek 1.25 mg/ 0.05 ml bevacizumab enjekte edilir (Resim 3). Enjeksiyon sonrası (ES) İğne geri çekildikten hemen sonra ilacın ya da vitrenin geri sızmasını ve konjonktiva kanamasını önlemek için enjeksiyon noktasına pamuk ile hafifçe, kısa süreli basınç uygulanır. Topikal antibiyotik ve pomad uygulandıktan sonra göze kapama uygulanır. Olgulara lomefloksasin göz damlası (Okacin oftalmik solüsyon, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland) 5X1 tedavisi 1 hafta süre ile verilir. ES 1. günde olgular kontrole çağrılır ve olguların biomikroskopik ön ve arka segment muayeneleri yapılır, herhangi bir problemi olmayan olgular 1. hafta kontrollerine çağrılır.



Resim 3: İntravitreal enjeksiyon yapılışı

İVB uygulanan olgular ES 1. ay, 2. ay, 3. ay ve 6. ayda tekrar EİDGK, GİB, SMK bakılmak üzere kontrol muayenesine çağrıldı. SMK'sı 300 μ ve üzerinde olan olgulara tekrar enjeksiyon önerilmiştir.

İstatiksel analizler SPSS 15.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL ,USA) istatistik paket programı ile yapılmıştır. $p < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Hastaların enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası 1. ay 2. ay 3. ay ve 6. ay EİDGK ve SMK değerleri arasındaki karşılaştırmalar için eşleştirilmiş students t testi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 39 olgunun 50 gözü alındı. Bu olguların 17'si (% 43,6) erkek, 22'si (% 56,4) kadındı ve erkeklerin yaş ortalaması $58,29 \pm 8,8$ yıl iken; kadınların yaş ortalaması $61,23 \pm 11,1$ yıl idi. Mevcut bulgulara göre her iki cinsiyet arasında yaş bakımından anlamlı bir fark görülmedi ($p=0,380$, $p=0,365$)(Tablo 1).

	CİNSİYET	N	ORT	SD	P*
YAŞ	ERKEK	17	58,29	8,851	0,380
	KADIN	22	61,23	11,140	0,365

Tablo 1: Cinsiyete göre yaş dağılımı (Bağımsız Örneklem t – Testi)

Hastaların 17'si (%43,6) medikal tedavi olarak insülin kullanırken, 22'si (%56,4) oral antidiabetik ajan (OAD) kullanıyordu. Olguların ortalama diyabet süreleri erkeklerde 11,18 yıl, kadınlarda ise 13,23 yıl olup, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.372$, $p=0,360$) (Tablo 2). 39 olgunun 18'inde (%46,2) sadece DM mevcut iken, 21'inde(%53,8) DM'ye HT eşlik etmekte idi.

	CİNSİYET	N	ORT	SD	P*
DİYABET SÜRESİ	ERKEK	17	11,18	6,247	0,372
	KADIN	22	13,23	7,571	0,360

Tablo 2: Cinsiyete göre diyabet süresi (Bağımsız Örneklem t – Testi)

Hastaların EÖ görme keskinliği 0,586 LogMAR olup, enjeksiyonu takiben görme keskinliği 1.ayda 0,484 LogMAR, 2. ayda 0,506 LogMAR, 3. ayda 0,469 LogMAR

ve 6.ayda 0,485 LogMAR idi. Preoperatif görme keskinliğine göre 1. ay görme keskinliğinde görülen artış istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunurken ($p=0,00$); preoperatif görme keskinliğine göre 2. ay, 3. ay ve 6. ay görme keskinliklerinde görülen artışlar da istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,00$, $p=0,017$, $p=0,002$, $p=0,016$) (Tablo 3) (Şekil 1-2)

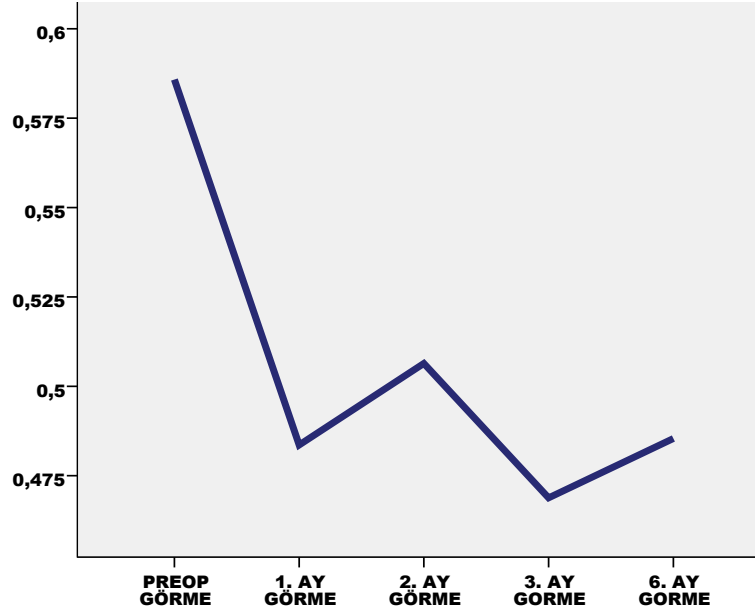
	EÖ GÖRME	1. AY GÖRME	2. AY GÖRME	3.AY GÖRME	6. AY GÖRME
	0,586	0,484	0,506	0,469	0,485
p*		0,000	0,017	0,002	0,016

Tablo 3: EÖ ile ES 1. ay, 2. ay, 3. ay, 6. ay görme keskinliği karşılaştırılması (Paired sample t test) (EÖ: Enjeksiyon Öncesi, ES: Enjeksiyon sonrası)

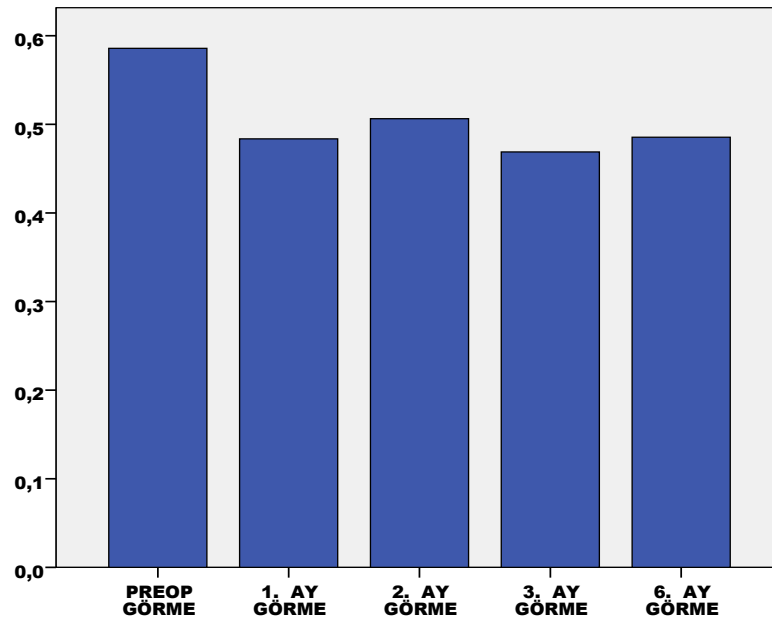
ES 1. ayda tedavi öncesine göre İVB yapılan 30 (%60) gözde görme keskinliğinde artış saptanmış, 6 (%12) gözde görme keskinliğinde azalma saptanmış olup, 14 (%28) gözde ise görme keskinliği aynı kalmıştır. ES 2. ayda tedavi öncesine göre İVB yapılan 29 (%58) gözde görme keskinliğinde artış saptanmış, 10 (%20) gözde görme keskinliğinde azalma saptanmış olup, 11 (%22) gözde ise görme keskinliği aynı kalmıştır. ES 3. ayda tedavi öncesine göre İVB yapılan 30 (%60) gözde görme keskinliğinde artış saptanmış, 9 (%18) gözde görme keskinliğinde azalma saptanmış olup, 11 (%22) gözde ise görme keskinliği aynı kalmıştır. ES 6. ayda tedavi öncesine göre İVB yapılan 28 (%56) gözde görme keskinliğinde artış saptanmış, 12(%24) gözde görme keskinliğinde azalma saptanmış olup, 10 (%20) gözde ise görme keskinliği aynı kalmıştır. (Tablo 5)

		N	%
EÖ GÖRME-1. AY GÖRME	ARTAN	30	60
	AZALAN	6	12
	AYNI KALAN	14	28
	TOPLAM	50	100
EÖ GÖRME-2. AY GÖRME	ARTAN	29	58
	AZALAN	10	20
	AYNI KALAN	11	22
	TOPLAM	50	100
EÖ GÖRME-3. AY GÖRME	ARTAN	30	60
	AZALAN	9	18
	AYNI KALAN	11	22
	TOPLAM	50	100
EÖ GÖRME-6. AY GÖRME	ARTAN	28	56
	AZALAN	12	24
	AYNI KALAN	10	20
	TOPLAM	50	100

Tablo 4: EÖ ile ES 1. ay, 2. ay, 3. ay, 6. ay görme keskinliği değişimi (EÖ: Enjeksiyon Öncesi, ES: Enjeksiyon sonrası)



Şekil 1: EÖ ile ES 1. ay, 2. ay, 3. ay, 6. ay görme keskinliği değişim grafiği (LogMAR) (EÖ: Enjeksiyon Öncesi, ES: Enjeksiyon sonrası)



Şekil 2: EÖ ile ES 1. ay, 2. ay, 3. ay, 6. ay görme keskinliği değişimi (EÖ: Enjeksiyon Öncesi, ES: Enjeksiyon sonrası)

Hastaların EÖ SMK ortalaması. (Tablo 6)

SMK	ORTALAMA	SD
EÖ	425,00	82,956
ES 1. AY	385,42	99,209
ES 2. AY	383,14	94,564
ES 3.AY	362,76	76,190
ES 6. AY	370,68	98,737

Tablo 5: Hastaların ES ve ES SMK ortalamaları (N:50) (EÖ: Enjeksiyon Öncesi, ES: Enjeksiyon sonrası, SMK: Santral maküla kalınlığı)

Preoperatif döneme kıyasla SMK'daki azalma 1. ay 2. ay ve 3. ay ve 6. aydaki SMK değişimine göre istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir. (Tablo 7) (Şekil 3-4)

	EÖ SMK	1. AY SMK	2. AY SMK	3.AY SMK	6. AY SMK
	425,00	385,42	383,14	362,76	370,68
P		0,000	0,000	0,000	0,000

Tablo 6: EÖ ile ES 1. Ay, 2. Ay, 3. Ay, 6. ay SMK ortalamalarının karşılaştırılması (Paired sample t test) (EÖ: Enjeksiyon Öncesi, ES: Enjeksiyon sonrası, SMK: Santral maküla kalınlığı)

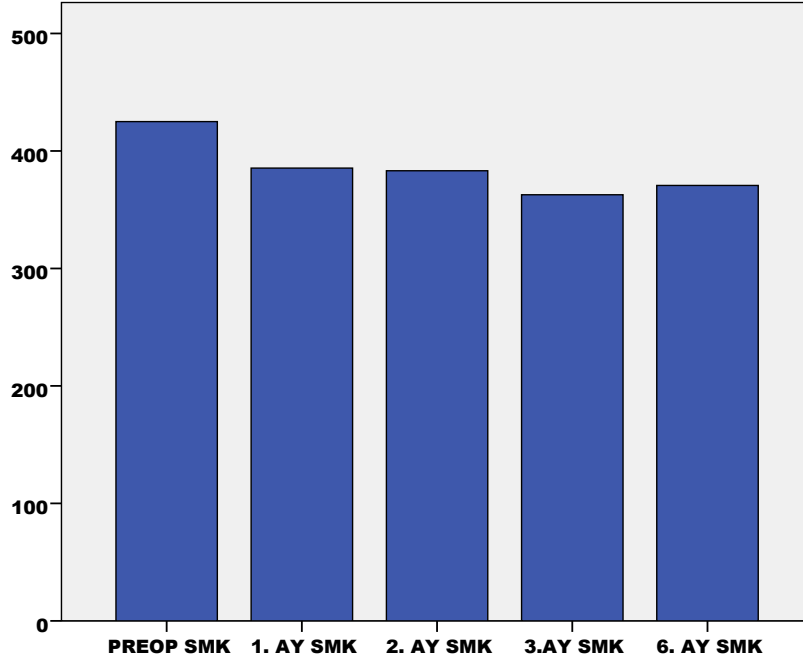
ES 1. ayda tedavi öncesine göre İVB yapılan 42 (%84) gözde SMK'da azalma saptanmış olup, 8 (%16) gözde ise SMK'da artış saptanmıştır. ES 2. ayda tedavi öncesine göre İVB yapılan 39 (%78) gözde SMK'da azalma saptanmış olup, 11 gözde (%22) ise SMK'da artış saptanmıştır. ES 3. ayda tedavi öncesine göre İVB yapılan 42 (%84) gözde SMK'da azalma saptanmış olup 8 (%16) gözde ise SMK'da artış saptanmıştır. ES 6. ayda tedavi öncesine göre İVB yapılan 35 (%70) gözde SMK'da azalma saptanmış olup 15 (%30) gözde ise SMK'da artış saptanmıştır. (Tablo 8)

		N	%
1. AY SMK - PREOP SMK	AZALAN	42	84
	ARTAN	8	16
	AYNI KALAN	0	0
	TOPLAM	50	100
2. AY SMK - PREOP SMK	AZALAN	39	78
	ARTAN	11	22
	AYNI KALAN	0	0
	TOPLAM	50	100
3. AY SMK - PREOP SMK	AZALAN	42	84
	ARTAN	8	16
	AYNI KALAN	0	0
	TOPLAM	50	100
6. AY SMK - PREOP SMK	AZALAN	35	70
	ARTAN	15	15
	AYNI KALAN	0	0
	TOPLAM	50	100

Tablo 7: EÖ ile ES 1. Ay, 2. Ay, 3. Ay, 6. ay SMK ortalamalarının değişimi (EÖ: Enjeksiyon Öncesi, ES: Enjeksiyon sonrası, SMK: Santral maküla kalınlığı)

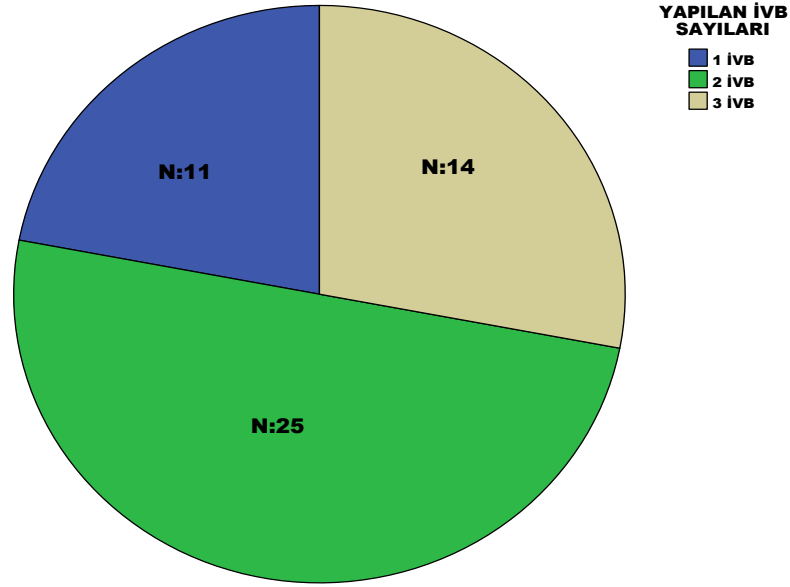


Şekil 3: EÖ ile ES 1. Ay, 2. Ay, 3. Ay, 6. ay SMK ortalamalarının değişim grafiği (EÖ: Enjeksiyon Öncesi, ES: Enjeksiyon sonrası, SMK: Santral maküla kalınlığı)



Şekil 4: EÖ ile ES 1. Ay, 2. Ay, 3. Ay, 6. ay SMK ortalamalarının değişim grafiği (EÖ: Enjeksiyon Öncesi, ES: Enjeksiyon sonrası, SMK: Santral maküla kalınlığı)

İVB yapılan toplam 50 gözün 11'ine (% 22) bir kez, 25'ine(% 50) iki kez, 14'üne (% 28) 3 kez İVB yapılmıştır. (Şekil 5)



Şekil 5: Yapılan İVB sayıları (İVB: İntravitreal bevacizumab)

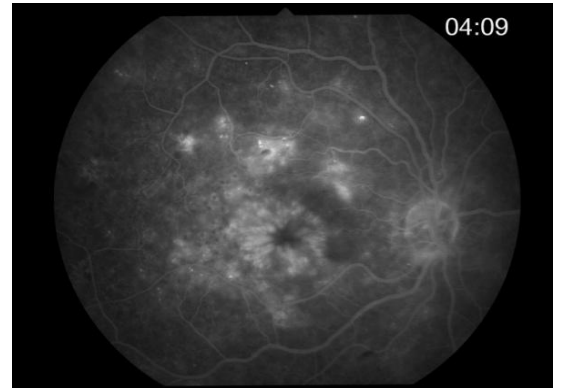
Postoperatif komplikasyonlar olarak, ilk günde 3 (% 6) gözde GİB artışı görülmüş, topikal antiglokomatöz tedavisi ile göz içi basınçları kontrol altına alınmış ve 1. hafta da normal seviyelere indiği izlenmiştir. Çalışmamızda ayrıca 2 (% 4) gözde sunkonjunktival hemoraji gelişmiştir. Sukonjunktival hemoraji açısından herhangi bir müdahale yapılmamıştır. Ayrıca 2 (% 4) hastada ön kamara reaksiyonu gelişmiştir ve bu hastalara topikal steroid tedavisi verilmiştir.

5. OLGU ÖRNEĞİ

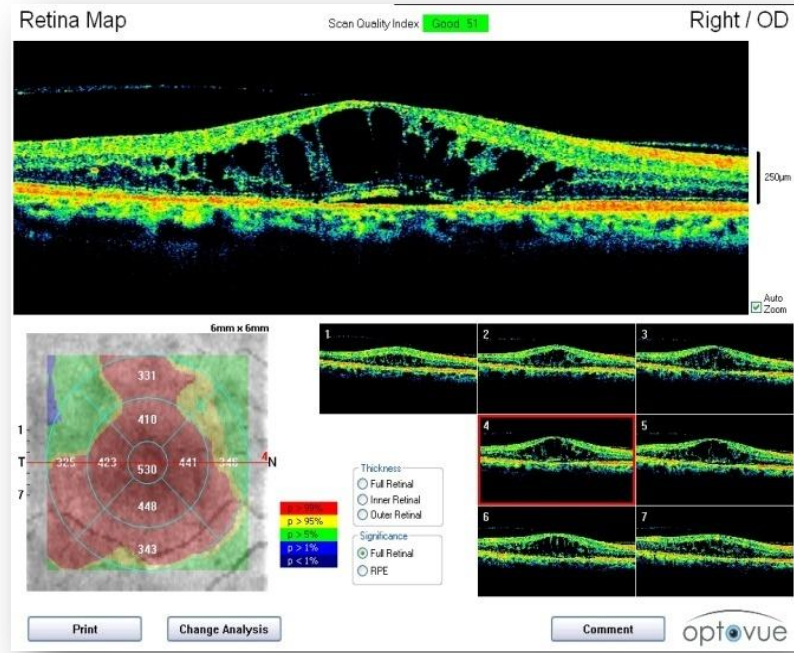
15 yıldır tip 2 DM olan ve son 5 yıldır insülin kullanan 59 yaşındaki kadın hasta, görmede azalma şikayeti ile kliniğimize başvurdu. EİDGK Sağ gözde 0.3 LogMAR, sol gözde ise 0,2 LogMAR idi. Biyomikroskopik muayenede ön segmentte patoloji gözlenmez iken; fundus muayenesinde sağ gözde KAMÖ saptandı. GİB'leri normal sınırlar içerisinde idi. Hastanın çekilen renkli fundus fotoğrafı ve FFA incelemesinde kistoid+diffüz maküla ödemi ve beraberinde seröz maküla dekolmanı gözlemlendi (Resim 5-6). Yapılan OKT incelemesinde sağ SMK 530 μm , sol SMK 280 μm olarak saptandı (Resim 7). Sağ göze İVB enjeksiyonu yapıldı. Postoperatif 1. ayda foveal konturun düzeldiği gözlemlendi ve SMK 220 μm olarak ölçüldü. Hastanın görme keskinliği 0,22 LogMAR'a yükseldi (Resim 8). Hastanın 6. ayda yapılan OKT incelemesinde SMK 228 μm olarak ölçüldü ve görme keskinliği 0,2 LogMAR olarak ölçüldü (Resim 9).



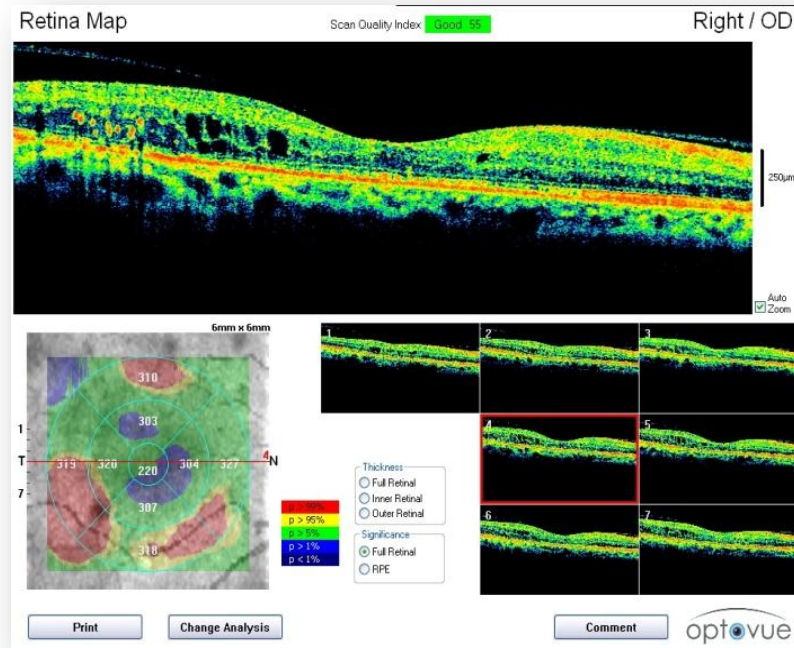
Resim 4: Renkli fundus resmi



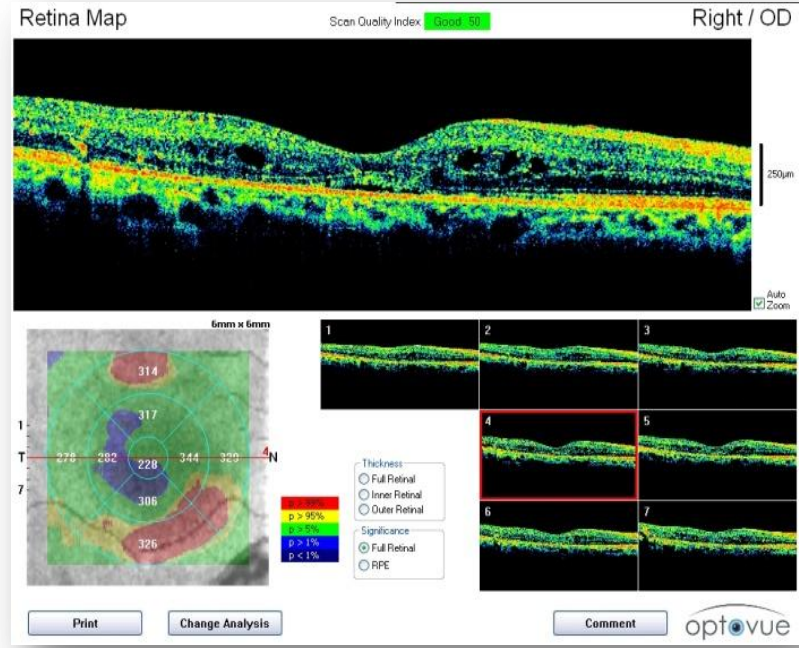
Resim 5: FFA görüntüsü



Resim 6: EÖ SMK (EÖ: Enjeksiyon öncesi, SMK: Santral makula kalınlığı)



Resim 7: ES 1. ay SMK (ES: Enjeksiyon sonrası, SMK: Santral makula kalınlığı)



Resim 8: ES 6. ay SMK (ES: Enjeksiyon sonrası, SMK: Santral maküla kalınlığı)

6. TARTIŞMA

Diabetik hastalardaki görme kaybının başlıca nedeni maküla ödemidir[3]. DMÖ'de klasik tedavi seçenekleri arasında Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) grupları tarafından bildirilen sıkı kan şekeri regülasyonu ve ETDRS ve DRS grupları tarafından bildirilen LFK tedavisi bulunmaktadır [1, 50, 98]. DMÖ olan hastaların bazılarında LFK'nın yetersiz kalması araştırmacıları intravitreal steroid, anti-VEGF enjeksiyonu, protein kinaz C inhibitörleri, KS salan intravitreal cihaz implantasyonu, pars plana vitrektomi gibi tedavi metodlarını araştırmaya yöneltmiştir [6].

DMÖ'de İVTA etkinliğini gösteren pek çok çalışma vardır. İVTA enjeksiyonunun neovaskülarizasyonu azalttığı ve PDR'li hastalarda maküla kalınlığında azalma sağladığı gösterilmiştir [99]. Fakat İVTA uygulaması katarakt oluşumunu hızlandırmakta ve glokoma neden olabilmektedir [64, 77]. Bu nedenle İVTA uygulamalarından etkin sonuçlar alınmasına rağmen bu yan etkilerinden dolayı alternatif tedaviler araştırılmıştır. Alternatif tedaviler arasında yan etkilerinin az olmasından dolayı anti-VEGF ajanlar ön plana çıkmaktadır.

Aralarında Diabetik Retinopati Klinik Araştırma Ağı'ndan (DRCR) bir faz 2 çalışmanın da bulunduğu pek çok çalışma ile bevacizumab'ın DMÖ tedavisinde anatomik ve görsel başarı sağladığı gösterilmiştir [89].

DMÖ tedavisinde farklı dozlarda İVB uygulanmaktadır. Arevalo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sonuçlar açısından 1,25 mg ya da 2,5 mg dozda uygulama arasında fark saptanmamıştır [100]. Lam ve arkadaşları DMÖ olan 52 hastadan oluşan randomize kontrollü çalışmalarında 1,25 mg ya da 2,5 mg dozda uygulanan İVB tedavisinin, EİDGK'yi düzeltmede ve maküla kalınlığını azaltmada benzer etkinlikte olduğunu saptamışlardır [88]. Bizim çalışmamızda da 1,25 mg ile 2,5 mg dozlarının benzer etkinlikle olduğu göz önüne alınarak 1,25 mg dozu tercih edilmiştir.

DMÖ'de İVB sonrası görme düzeyinde artış olması beklenen bir bulgudur. Haritoglou ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, ortalama görme keskinliği başlangıçta $0,86 \pm 0,38$ LogMAR iken, tedavi sonrası 6. haftada $0,75 \pm 0,37$ LogMAR'a ($p=0,001$) artmış, tedavi sonrası 12. haftada $0,84 \pm 0,41$ LogMAR'a gerileme görülmüştür. 6 haftalık izlemde %29'unda, 12 haftalık izlemde ise %26'sında en az 3 sıralık görme artışı elde etmişlerdir [90]. Arevalo ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada 1,25 mg İVB uygulanan grupta ortalama EİDGK başlangıçta 20/150 (0,88 LogMAR) iken, 1. ayda 20/107 (0,76 LogMAR; $p<0,0001$), 24 ay sonunda 20/75 (0,57 LogMAR; $p<0,0001$) olarak bulmuşlardır [100]. Forte ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama EİDGK, İVB uygulanan grupta EÖ $1,07 \pm 0,49$ LogMAR iken 1. ve 3. aylarda EİDGK önemli oranda düzelme göstermiştir. Tedaviden 6 ve 12 ay sonra İVB uygulanan grupta görme keskinliğinde istatistiksel olarak anlamlı düzelme görülmüştür ($0,83 \pm 0,21$ LogMAR, $P<0,001$ 6 ayda; $0,86 \pm 0,24$ LogMAR, $p<0,001$ 12 ayda; $248 \pm 18 \mu$, $P<0,001$ 6 ayda; $262 \pm 28 \mu$, $p=0,001$ 12 ayda) [101]. Bizim çalışmamızda yukarıdaki çalışmalara benzer şekilde hastaların EÖ görme keskinliği 0,586 LogMAR olup enjeksiyonu takiben görme keskinliği 1.ayda 0,484 LogMAR, 2. ayda 0,506 LogMAR, 3. ayda 0,469 LogMAR ve 6.ayda 0,485 LogMAR olup preoperatif görme keskinliğine göre 1. ay, 2. ay, 3. ay ve 6. ay görme keskinliklerinde görülen artışlarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,000$, $p=0,017$, $p=0,002$, $p=0,016$).

İVB tedavisinin diğer bir etkisinde SMK'da azalma yapmasıdır. Haritoglou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama SMK başlangıçta $501 \pm 163 \mu$ iken, tedavi sonrası 2. haftada $425 \pm 180 \mu$ ($p=0,002$), 6. haftada $416 \pm 180 \mu$ ($p=0,001$), 12. haftada $377 \pm 117 \mu$ ($p=0,001$) olarak düşüş göstermiştir. Bu çalışmada İVB tedavisinin retinal kalınlıkta azalma sağladığı gözlenmiştir [90]. Arevalo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1,25 mg uygulanan grupta ortalama SMK başlangıçta $466,5 \pm 145,2 \mu$ iken, 1. ayda $332,2 \pm 129,6 \mu$, 24 ay sonunda ise $286,6 \pm 81,5 \mu$ 'ye düşmüştür [100]. Forte ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiş ve 1. ve 3. aylarda foveal kalınlıkta önemli oranda düzelme gözlenmiştir [101]. Kook ve arkadaşlarının kronik diffüz DMÖ olan 126 hastadan oluşan çalışmalarında hastalar 6-12 ay takip edilmiş, ortalama SMK başlangıçta 463μ iken, 6. ayda 374μ 'ye, 12. ayda ise 357μ 'ye düşmüştür

[102]. Bizim çalışmamızda ise hastaların EÖ SMK ortalaması 425 µm iken, ES 1.ayda 385 µm, 2.ayda 383 µm, 3.ay 362 µm ve 6. ayda 370 µm olarak bulundu. Preoperatif döneme kıyasla SMK'daki azalma 1. ay 2. ay, 3. ay ve 6. aydaki SMK değişimi göre istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir.(p=0,000, p=0,000, p=0,000, p=0,000)

DMÖ tedavisinde yapılan intravitreal enjeksiyon sayıları farklılık gösterebilmektedir. Arevalo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalar 24 ay takip edilmiş ve göz başına ortalama İVB enjeksiyon sayısı 5,8 olarak bulunmuştur [100]. Bizim çalışmamızda İVB yapılan toplam 50 gözün 11'ine (% 22) bir kez, 25'ine (% 50) iki kez, 14'üne (% 28) 3 kez İVB yapılmıştır olup, göz başına enjeksiyon sayısı 2,1 olarak bulunmuştur.

Forte ve arkadaşlarının diffüz DMÖ olan hastaları kapsayan çalışmasında, 32 hastanın 43 gözüne İVB enjeksiyonu uygulanmıştır. Başlangıçta ortalama EİDGK İVB uygulanan grupta 1,07±0,49 LogMAR ve fovea kalınlığı 423±33 µm olarak tespit edilmiştir. Birinci ve 3. aylarda EİDGK ve foveal kalınlık her iki grupta da önemli oranda düzelme göstermiştir. İVB grubunda yan etki bildirilmemiştir. Sonuç olarak İVB uygulamasından 6 ve 12 ay sonra görme keskinliğinde ve foveal kalınlıkta önemli düzelme sağlandığı bildirilmiştir [101].

Welch ve arkadaşlarının maküla ödeminde İVB'nin kısa süreli cevabını değerlendirdikleri çalışmada, günümüzde uygulanan 4-6 haftalık aralıklarla enjeksiyonlarla karşılaştırıldığında 2-3 haftalık aralıklarla yapılan enjeksiyonların klinik sonuçlarda düzelme sağlayabileceğini desteklenmiştir [103]. Bizim çalışmamızda ise intravitreal bevacizumab enjeksiyonu SMK'nın 300 µm üzerine çıkması durumunda yapılmıştır.

Wu ve arkadaşlarının, İVB enjeksiyonu sonrası komplikasyonları irdeleyen, 1310 gözü kapsayan ve 4303 İVB enjeksiyonu yapılan geniş kapsamlı çalışmasında, 7 hastada (% 0,16) bakteriyel endoftalmi, 7 hastada (% 0,16) traksiyonel retina dekolmanı, 4 hastada (% 0,09) üveit, 1 hastada (% 0,02) yırtıklı retina dekolmanı ve vitre içi hemoraji bildirilmiştir [104]. Bizim çalışmamızda, komplikasyon olarak, ES ilk günde 3 (%6) gözde GİB artışı görülmüş, topikal antiglokomatöz tedavisi ile göz

içi basınçları kontrol altına alınmış ve 1. hafta da normal seviyelere indiği izlenmiştir. Ayrıca 2 (% 4) gözde subkonjonktival hemoraji gelişmiş, bu hastalara herhangi bir müdahale yapılmamıştır. 2 (%4) gözde ise topikal steroidlere cevap veren ön kamara reaksiyonu görülmüştür.

Fung ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptığı ve 5228 hastadan oluşan çalışmada, 7113 enjeksiyon yapılmış ve ortalama 3,5 ay takip yapılmıştır. Sonuçta % 0,21 ani kan basıncı yüksekliği, % 0,07 geçici iskemik atak, %0,01 derin ven trombozu % 0,03 oranında ölüm görülmüştür [104]. Bizim çalışmamızda ise herhangi bir sistemik komplikasyon ile karşılaşmadık. Bunun nedeninin çalışmamızdaki hasta sayısının az olmasına bağlı olabileceği düşünmekteyiz.

7. SONUÇ

Çalışmamızda DRP'ye bağlı maküla ödemi olan olgularda intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun etkinliği değerlendirildi. Olguların enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası EİDGK, SMK, ve olası komplikasyonlar değerlendirilip karşılaştırıldı.

DMÖ nedeniyle intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun GK üzerine etkisi değerlendirildiğinde, enjeksiyonlardan sonra GK üzerine olumlu etkileri olduğu görüldü.

İntravitreal bevacizumab enjeksiyonunun maküla ödeminde etkisi, vasküler geçirgenliği azaltıp ödemi geriletmesidir. Çalışmamızda da yapılan enjeksiyonlar sonucu OKT ile gösterilen, SMK'da tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı oranda azalma görülmesi, hem fonksiyonel hem de anatomik düzelmeye sağlanabildiğini göstermektedir.

Çalışmamızda bevacizumab enjeksiyonu sonrası ilk günde 3 (%6) gözde GİB artışı görülmüş, topikal antiglokomatöz tedavisi ile göz içi basınçları kontrol altına alınmış ve 1. hafta da normal seviyelere indiği izlenmiştir. Bu yüzden enjeksiyonlar sonrası GİB takiplerinin yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Enjeksiyonlardan sonra 2 (% 4) gözde ÖK'da inflamatuvar reaksiyon ve yine 2 (% 4) gözde subkonjonktival hemoraji geliştiği gözlemlendi. Bunun dışında enjeksiyona bağlı retinal dekolman, VİH, enjeksiyona bağlı ani görme azlığı, serebrovasküler hastalık, miyokard infarktüsü gibi komplikasyonlara rastlanmadı. Tüm olgular ES erken ve geç dönemde komplikasyonlar açısından takip edilmelidir. Nörolojik ve kardiyak hadiseleri olan olgularda enjeksiyon kararı verilirken dikkatli olunmalıdır.

Tedavi edilmeden bırakılmış kronik seyirli DMÖ'ye bağlı görsel kayıp göz önüne alındığında, intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun getirdiği fonksiyonel ve anatomik iyileşmenin güncel tedavide yerini koruyacağı düşünülebilir. Ancak intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun DMÖ tedavisinde standart tedavi yöntemi olarak kullanılması ve tedavi protokolünün belirlenmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Arch Ophthalmol, 1985. **103**(12): p. 1796-806.
2. Moss, S.E., R. Klein, and B.E. Klein, The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. Ophthalmology, 1998. **105**(6): p. 998-1003.
3. Klein, R., B.E. Klein, and S.E. Moss, Visual impairment in diabetes. Ophthalmology, 1984. **91**(1): p. 1-9.
4. Bresnick, G.H., Diabetic maculopathy. A critical review highlighting diffuse macular edema. Ophthalmology, 1983. **90**(11): p. 1301-17.
5. Lee, C.M. and R.J. Olk, Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Long-term visual results. Ophthalmology, 1991. **98**(10): p. 1594-602.
6. Pendergast, S.D., et al., Vitrectomy for diffuse diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaloid. Am J Ophthalmol, 2000. **130**(2): p. 178-86.
7. Dyck, P.J., et al., The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. Neurology, 1993. **43**(4): p. 817-24.
8. Leibowitz, H.M., et al., The Framingham Eye Study monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. Surv Ophthalmol, 1980. **24**(Suppl): p. 335-610.

9. Klein, R., et al., The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol, 1994. **112**(9): p. 1217-28.
10. Murray RK, M.P., Granner DK, Glukoneogenez ve kan glukozunun kontrolü. Harper'ın biyokimyası1993: Appleton Lange 225-236.
11. Kador, P.F., et al., Prevention of pericyte ghost formation in retinal capillaries of galactose-fed dogs by aldose reductase inhibitors. Arch Ophthalmol, 1988. **106**(8): p. 1099-102.
12. Özkan Ş, A.S., Diabetik Retinopati2000, İstanbul: Türk Oftalmoloji Derneği.
13. Lloyd P. Aiello, J.C., Manvi Prakash, Lloyd M. Aiello, Albert: Albert & Jakobiec's Principles & Practice of Ophthalmology Diagnosis, Management, and Treatment of Nonproliferative Diabetic Retinopathy. 3 ed1994: Saunders Company.
14. S, A.A., Apple D J, Buratto L, Alio J L, Pandey S K, Agarwal Amar, Textbook of Ophthalmology.Retina and Vitreous, Systemic Diseases. Vol. Volume 4. 2002, New Delhi: Miscellaneous.
15. Sahel JA, B.A., Albert D.M, Albert and Jakobiec's Principles and Practice of Ophthalmology. Pathology of the Retina and Vitreous1994: Saunders - Elsevier.
16. Ashton, N., Studies of the Retinal Capillaries in Relation to Diabetic and Other Retinopathies. Br J Ophthalmol, 1963. **47**: p. 521-38.
17. Cogan, D.G., D. Toussaint, and T. Kuwabara, Retinal vascular patterns. IV. Diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol, 1961. **66**: p. 366-78.
18. Engerman, R.L. and T.S. Kern, Progression of incipient diabetic retinopathy during good glycemic control. Diabetes, 1987. **36**(7): p. 808-12.
19. Kohner, E.M. and P. Henkind, Correlation of fluorescein angiogram and retinal digest in diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol, 1970. **69**(3): p. 403-14.
20. De Venecia, G., M. Davis, and R. Engerman, Clinicopathologic correlations in diabetic retinopathy. I. Histology and fluorescein angiography of microaneurysms. Arch Ophthalmol, 1976. **94**(10): p. 1766-73.

21. Krupin, T., et al., Fluorometric studies on the blood-retinal barrier in experimental animals. *Arch Ophthalmol*, 1982. **100**(4): p. 631-4.
22. Gillies, M.C., et al., Effect of high glucose on permeability of retinal capillary endothelium in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1997. **38**(3): p. 635-42.
23. Gardner, T.W., et al., Astrocytes increase barrier properties and ZO-1 expression in retinal vascular endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1997. **38**(11): p. 2423-7.
24. Wallow, I.H. and R.L. Engerman, Permeability and patency of retinal blood vessels in experimental diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1977. **16**(5): p. 447-61.
25. Viores, S.A., et al., Electron microscopic immunocytochemical evidence for the mechanism of blood-retinal barrier breakdown in galactosemic rats and its association with aldose reductase expression and inhibition. *Exp Eye Res*, 1993. **57**(6): p. 723-35.
26. Begg, I.S. and J. Rootman, Clinico-pathological study of an organized plaque in exudative diabetic maculopathy. *Can J Ophthalmol*, 1976. **11**(3): p. 197-202.
27. Sigurdsson, R. and I.S. Begg, Organised macular plaques in exudative diabetic maculopathy. *Br J Ophthalmol*, 1980. **64**(6): p. 392-7.
28. Tso, M.O., et al., Clinicopathologic study of blood-retinal barrier in experimental diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol*, 1980. **98**(11): p. 2032-40.
29. Bresnick, G.H., et al., Abnormalities of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 1984. **102**(9): p. 1286-93.
30. Klein, R., et al., The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 1984. **91**(12): p. 1464-74.
31. Klein, R., et al., Association of ocular disease and mortality in a diabetic population. *Arch Ophthalmol*, 1999. **117**(11): p. 1487-95.
32. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ophthalmology*, 1995. **102**(4): p. 647-61.

33. Vitale, S., et al., Clinically significant macular edema in type I diabetes. Incidence and risk factors. *Ophthalmology*, 1995. **102**(8): p. 1170-6.
34. Roy, M.S. and R. Klein, Macular edema and retinal hard exudates in African Americans with type 1 diabetes: the New Jersey 725. *Arch Ophthalmol*, 2001. **119**(2): p. 251-9.
35. Lopes de Faria, J.M., et al., Diabetic macular edema: risk factors and concomitants. *Acta Ophthalmol Scand*, 1999. **77**(2): p. 170-5.
36. Klein, B.E., et al., The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology*, 1991. **98**(8): p. 1261-5.
37. Chew, E.Y., et al., 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): p. 1079-84.
38. Sinclair, S.H., et al., Macular edema and pregnancy in insulin-dependent diabetes. *Am J Ophthalmol*, 1984. **97**(2): p. 154-67.
39. Best, R.M. and U. Chakravarthy, Diabetic retinopathy in pregnancy. *Br J Ophthalmol*, 1997. **81**(3): p. 249-51.
40. Sunness, J.S., The pregnant woman's eye. *Surv Ophthalmol*, 1988. **32**(4): p. 219-38.
41. Meyers, S.M., Macular edema after scatter laser photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 1980. **90**(2): p. 210-6.
42. McDonald, H.R. and H. Schatz, Macular edema following panretinal photocoagulation. *Retina*, 1985. **5**(1): p. 5-10.
43. Jaffe, G.J., et al., Progression of nonproliferative diabetic retinopathy and visual outcome after extracapsular cataract extraction and intraocular lens implantation. *Am J Ophthalmol*, 1992. **114**(4): p. 448-56.
44. Dowler, J.G., et al., The natural history of macular edema after cataract surgery in diabetes. *Ophthalmology*, 1999. **106**(4): p. 663-8.
45. Kohner, E.M., et al., Arterial fluorescein studies in diabetic retinopathy. *Diabetes*, 1967. **16**(1): p. 1-10.
46. SA, K., Diyabetik Makülopatide Klinik ve Tanı. *Retina-Vitreus*, 2004. **12**: p. 263-266.

47. Davis, M.D., et al., Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report #18. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1998. **39**(2): p. 233-52.
48. Browning, D.J., et al., The effect of patient characteristics on response to focal laser treatment for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 1997. **104**(3): p. 466-72.
49. Eldem B, A.B., Aydın P, Kasım R, Or M, Akata F, Can İ, Fırat E, Barlas B, Makula Hastalıkları Diyabetik Makula Ödemi ve Tedavisi 2001, Ankara: Şahin Matbaa.
50. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report no. 19. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Arch Ophthalmol*, 1995. **113**(9): p. 1144-55.
51. Michaelides, M., et al., A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology*, 2010. **117**(6): p. 1078-1086 e2.
52. GH, B., Background diabetic retinopathy. *Retina*, 1994: p. 1277-1318
Toronto
53. Aiello LM, C.J.D., Aiello L.P., et al., Diabetic Retinopathy. *Retina. Vitreous. Macula* 1999, Toronto: WB Saunders Co. 316-344.
54. Yang, C.M., Surgical treatment for severe diabetic macular edema with massive hard exudates. *Retina*, 2000. **20**(2): p. 121-5.
55. Lewis, H., et al., Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology*, 1992. **99**(5): p. 753-9.
56. Pendergast, S.D., Vitrectomy for diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaloid. *Curr Opin Ophthalmol*, 1998. **9**(3): p. 71-5.
57. Hikichi, T., et al., Association between the short-term natural history of diabetic macular edema and the vitreomacular relationship in type II diabetes mellitus. *Ophthalmology*, 1997. **104**(3): p. 473-8.

58. Gandorfer, A., et al., Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. *Retina*, 2000. **20**(2): p. 126-33.
59. Takagi, H., et al., New surgical approach for removing massive foveal hard exudates in diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 1999. **106**(2): p. 249-56; discussion 256-7.
60. Machemer, R., G. Sugita, and Y. Tano, Treatment of intraocular proliferations with intravitreal steroids. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 1979. **77**: p. 171-80.
61. Tano, Y., et al., Inhibition of intraocular proliferations with intravitreal corticosteroids. *Am J Ophthalmol*, 1980. **89**(1): p. 131-6.
62. Schindler, R.H., et al., The clearance of intravitreal triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol*, 1982. **93**(4): p. 415-7.
63. Jonas, J.B., et al., Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*, 2003. **121**(1): p. 57-61.
64. Martidis, A., et al., Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2002. **109**(5): p. 920-7.
65. Conway, M.D., et al., Intravitreal triamcinolone acetonide for refractory chronic pseudophakic cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg*, 2003. **29**(1): p. 27-33.
66. Antcliff, R.J., et al., Intravitreal triamcinolone for uveitic cystoid macular edema: an optical coherence tomography study. *Ophthalmology*, 2001. **108**(4): p. 765-72.
67. Greenberg, P.B., et al., Intravitreal triamcinolone acetonide for macular oedema due to central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*, 2002. **86**(2): p. 247-8.
68. Jonas, J.B., I. Kreissig, and R.F. Degenring, Intravitreal triamcinolone acetonide as treatment of macular edema in central retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2002. **240**(9): p. 782-3.
69. Perry, H.D., J.S. Nauheim, and C.D. Cameron, Intravitreal injections by a Dermojet syringe. *Ann Ophthalmol*, 1977. **9**(6): p. 737-40.

70. Hida, T., et al., Experimental and clinical observations of the intraocular toxicity of commercial corticosteroid preparations. *Am J Ophthalmol*, 1986. **101**(2): p. 190-5.
71. Kivilcim, M., et al., Retinal toxicity of triamcinolone acetonide in silicone-filled eyes. *Ophthalmic Surg Lasers*, 2000. **31**(6): p. 474-8.
72. Perry, H.T., B.T. Cohn, and N.A. JS, Accidental intraocular injection with Dermojet syringe. *Arch Dermatol*, 1977. **113**(8): p. 1131.
73. Modarres, M., M.M. Parvaresh, and G.A. Peyman, Accidental subretinal injection of triamcinolone acetonide. *Ophthalmic Surg Lasers*, 1998. **29**(11): p. 935-8.
74. DM, M., Complications of Intravitreal Steroids. *The Retina Debates 2003*, AAO, 2003: p. 65-68.
75. Danis, R.P., et al., Intravitreal triamcinolone acetonide in exudative age-related macular degeneration. *Retina*, 2000. **20**(3): p. 244-50.
76. Young, S., et al., Safety and efficacy of intravitreal triamcinolone for cystoid macular oedema in uveitis. *Clin Experiment Ophthalmol*, 2001. **29**(1): p. 2-6.
77. Wingate, R.J. and P.E. Beaumont, Intravitreal triamcinolone and elevated intraocular pressure. *Aust N Z J Ophthalmol*, 1999. **27**(6): p. 431-2.
78. Benhamou, N., et al., Intravitreal triamcinolone for refractory pseudophakic macular edema. *Am J Ophthalmol*, 2003. **135**(2): p. 246-9.
79. Klein R, K.B., Vision disorders in diabetes, in *Diabetes in America 1995*, NIH Publication p. 311-338.
80. Moshfeghi, D.M., Complications of Intramural Steroids. *The Retina Debates 2003*, AAO, 2003: p. 65-68.
81. AO, S., Diabetik Makulopatide Medikal Tedavi. *Ret-Vit*, 2004. **12**: p. 267-270.
82. PA, P., The steroid device: The CDS study. . *AAO Subspecialty Day Anaheim, California*, 2003: p. 14-15.
83. MS, I. Fluocinolone implant for DME. in *5th International Symposium on ocular therapeutics (ISOPT)*. 2004. Monaco.
84. Kupperman BD, H.J., Williams GA, et al, A phase 2 randomized, multicenter, dose-ranging, controlled, paralel-group trial to assess the

- safety and efficacy of dexamethasone posterior segment drug delivery system (DEXPS DDS, Posurdex) in the treatment of persistent macular edema, in 5th international symposium on ocular pharmacology and therapeutics (ISOPT)2004: Monte Carlo, Monaco. p. 11-14.
85. HA, J., The steroid device: The Oculex study, in AAO Subspecialty Day2003: Anaheim, California. p. 14- 15.
 86. Cunningham, E.T., Jr., et al., A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2005. **112**(10): p. 1747-57.
 87. Chun, D.W., et al., A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2006. **113**(10): p. 1706-12.
 88. Lam, D.S., et al., Efficacy of 1.25 MG versus 2.5 MG intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema: six-month results of a randomized controlled trial. *Retina*, 2009. **29**(3): p. 292-9.
 89. Karaçorlu M and Ö.H. Karaçorlu SA, Göz Hastalıkları ve anti-VEGF Tedavi Bevacizumab2010, İstanbul
 90. Haritoglou, C., et al., Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina*, 2006. **26**(9): p. 999-1005.
 91. Fung, A.E., P.J. Rosenfeld, and E. Reichel, The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol*, 2006. **90**(11): p. 1344-9.
 92. Wu, L., et al., Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2008. **246**(1): p. 81-7.
 93. Economides, A.N., et al., Cytokine traps: multi-component, high-affinity blockers of cytokine action. *Nat Med*, 2003. **9**(1): p. 47-52.
 94. Holash, J., et al., VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002. **99**(17): p. 11393-8.
 95. Stewart, M.W. and P.J. Rosenfeld, Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap. *Br J Ophthalmol*, 2008. **92**(5): p. 667-8.

96. Association, A.D., Standards of medical care for patients with diabetes mellitus, 1998. p. 23-31.
97. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*, 1998. **317**(7160): p. 703-13.
98. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 1998. **352**(9131): p. 854-65.
99. Zein, W.M., et al., Panretinal photocoagulation and intravitreal triamcinolone acetate for the management of proliferative diabetic retinopathy with macular edema. *Retina*, 2006. **26**(2): p. 137-42.
100. Arevalo, J.F., et al., Primary intravitreal bevacizumab for diffuse diabetic macular edema: the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 24 months. *Ophthalmology*, 2009. **116**(8): p. 1488-97, 1497 e1.
101. Forte, R., et al., Intravitreal bevacizumab vs intravitreal triamcinolone combined with macular laser grid for diffuse diabetic macular oedema. *Eye (Lond)*, 2010. **24**(8): p. 1325-30.
102. Kook, D., et al., Long-term effect of intravitreal bevacizumab (avastin) in patients with chronic diffuse diabetic macular edema. *Retina*, 2008. **28**(8): p. 1053-60.
103. Welch, D.E., et al., Short-term response of macular oedema to intravitreal bevacizumab. *Br J Ophthalmol*, 2009. **93**(8): p. 1033-6.
104. Faghihi, H., et al., Intravitreal bevacizumab versus combined bevacizumab-triamcinolone versus macular laser photocoagulation in diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol*, 2008. **18**(6): p. 941-8.

EK 1: ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Mahmut Atum

Doğum yeri ve tarihi: 24 Ocak 1984

Uyruğu: TC

Medeni durumu: Evli

Askerlik durumu: Tecilli

İletişim adresi ve telefonu: Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği Adapazarı/SAKARYA 0 555 809 62 75

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitim

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi (2002-2008)

Tarsus Anadolu Lisesi (1995-2002)

III- Ünvanları

Asistan Doktor : Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi (2009-2013)

VI- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Oftalmoloji Derneği

V- Bilimsel İlgil Alanları

Yayımlar:

Poland-mobius Sendromu,S. ACER M. ATUM, E. ÇELİK, E.B. TÜRKOĞLU, G. ALAGÖZ Türkiye Klinikleri Oftalmoloji Dergisi 2012