

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

**DİABETİK MAKÜLA ÖDEMİNDE İNTRAVİTREAL**  
**RANİBİZUMAB TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. ABDULHAKİM TEKÇE**

**MART 2014**

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

**DİABETİK MAKÜLA ÖDEMİNDE İNTRAVİTREAL**  
**RANİBİZUMAB TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. ABDULHAKİM TEKÇE**

**DANIŞMAN**  
**PROF. DR. GÜRSOY ALAGÖZ**

**MART 2014**

## ONAY

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık programı çerçevesinde ve Prof. Dr. Gürsoy ALAGÖZ danışmanlığında uzmanlık öğrencisi Dr. Abdulhakim Tekçe tarafından tez başlığı “Diabetik Maküla Ödeminde İntravitreal Ranibizumab Tedavisinin Etkinliğinin Değerlendirilmesi” olarak teslim edilen bu tezin tez savunma sınavı yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından Göz Hastalıkları Anabilim Dalı’nda tıpta uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Prof. Dr. Gürsoy ALAGÖZ

JÜRİ BAŞKANI

İmza

Prof. Dr. Ahmet Şahap KÜKNER

ÜYE

İmza

Prof. Dr. Ümit KAMIŞ

ÜYE

## **BEYAN**

Bu alışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakóltesi Etik Kurulu'ndan 30/01/2014 tarihinde onay alınarak 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: 28/02/2014

Dr. Abdulhakim TEKÇE

İmza

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim s¼rem boyunca, fikir ve tec¼belerinden faydalandığım değerli hocam; Prof. Dr. G¼rsoy Alagöz'e, tezimin son halini almasında yardımcı olan Op. Dr. Özlem Bursalı'ya ve uzmanlık eğitimim boyunca gerek klinik gerekse cerrahi yönden yetişmemde büyük emeği geçen değerli uzmanlarıma, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin tüm hemşire ve personeline, ayrıca anlayışı ve desteği için sevgili eşime ve bugünlere gelmemde büyük emeği olan sevgili aileme teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla...

**Dr. Abdulhakim TEKÇE**

## İÇİNDEKİLER

ONAY .....	İ
BEYAN .....	İİ
TEŞEKKÜR .....	İİİ
İÇİNDEKİLER.....	İV
SİMGE VE KISALTMALAR.....	Vİİİ
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	X
TABLolar DİZİNİ .....	Xİ
RESİMLER DİZİNİ.....	Xİİ
ÖZET .....	Xİİİ
SUMMARY .....	XİV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	4
2.1. ANATOMİ .....	4
2.1.1. Retina .....	4
2.1.1.1. Bruch Membranı .....	5
2.1.1.2. Retina Pigment Epiteli.....	5
2.1.1.3 İnterfotoreseptör Matriks .....	6
2.1.1.4. Fotoreseptör Hücreler .....	6
2.1.1.5. Dış Limitan Membran .....	7

2.1.1.6. Dış Nükleer Tabaka.....	7
2.1.1.7. Dış Pleksiform Tabaka .....	7
2.1.1.8. İç Nükleer Tabaka .....	7
2.1.1.9. İç Pleksiform Tabaka.....	8
2.1.1.10. Gangliyon Hücre Tabakası .....	8
2.1.1.11. Sinir Lifi Tabakası.....	8
2.1.1.12. İç Limitan Membran.....	8
2.1.2. Maküla .....	9
2.1.2.1. Fovea .....	9
2.1.2.2. Foveola .....	10
2.1.2.3. Parafovea .....	10
2.1.2.4. Perifovea.....	10
2.1.3. Periferik Retina.....	10
2.1.3.1. Ekvator .....	10
2.1.3.2. Ora serrata.....	10
2.1.3.3. Pars plana.....	11
2.1.4. Vitreus.....	11
2.1.5. Retina Kan Dolaşımı.....	11
2.2. DİABETİK RETİNOPATİ.....	12
2.2.1. Diabetik Retinopati ve Maküla Ödemi Risk Faktörleri.....	13
2.2.1.1. Diabetin Süresi ve Tipi.....	13
2.2.1.2. Glisemik Kontrol.....	14
2.2.1.3. Hiperlipidemi .....	14
2.2.1.4. Hipertansiyon.....	14
2.2.1.5. Renal Yetmezlik.....	14
2.2.1.6. Gebelik .....	15
2.2.1.7. Anemi .....	15
2.2.1.8. Oküler Patolojiler .....	15
2.2.2. Diabetik Retinopati Patogenezi .....	15
2.2.2.1. Diabetik Mikroanjiopatide Biyokimyasal Mekanizmalar .....	16
2.2.2.1.1. Non-Enzimatik Glikozilasyon .....	16
2.2.2.1.2. Oksidatif Stres .....	16

2.2.2.1.3. Sorbitol Yolu .....	17
2.2.2.1.4. Miyoinozitol Metabolizmasının Değişmesi .....	17
2.2.2.1.5. Preotein Kinaz C Sistemi .....	17
2.2.2.1.6. Hemodinamik Anormallikler .....	17
2.2.3. Diabetik Retinopati Sınıflaması .....	18
2.2.3.1. Nonproliferatif Diabetik Retinopati .....	18
2.2.3.1.1. Hafif Nonproliferatif Diabetik Retinopati.....	18
2.2.3.1.2. Orta Nonproliferatif Diabetik Retinopati .....	18
2.2.3.1.3. Ağır Nonproliferatif Diabetik Retinopati.....	19
2.2.3.1.4. Çok Ağır Nonproliferatif Diabetik Retinopati .....	19
2.2.3.2. Proliferatif Diabetik Retinopati.....	19
2.2.3.2.1. Erken Proliferatif Diabetik Retinopati .....	20
2.2.3.2.2. Yüksek Riskli Proliferatif Diabetik Retinopati .....	20
2.3. DİABETİK MAKÜLER ÖDEM .....	20
2.3.1. Diabetik Maküler Ödem Patogenezi.....	21
2.3.2. Diabetik Maküler Ödem Morfolojik Sınıflaması .....	22
2.3.2.1. Fokal Maküler Ödem.....	22
2.3.2.2. Diffüz Maküler Ödem .....	23
2.3.3. Diabetik Maküler Ödem Klinik Sınıflandırması .....	23
2.3.4. Diabetik Maküler Ödem Tanı Yöntemleri .....	24
2.3.4.1. Oftalmoskopi.....	24
2.3.4.2. Fundus Floresein Anjiografi .....	25
2.3.4.3. Optik Koherens Tomografi.....	26
2.3.4.4. Mikroperimetri.....	26
2.3.4.5. Diğer Yöntemler .....	26
2.3.5. Diabetik Maküler Ödem Tedavisi .....	27
2.3.5.1. Fotokoagülasyon .....	27
2.3.5.2. Cerrahi Tedavi .....	27
2.3.5.3. Medikal Tedavi .....	28
2.3.5.3.1. İntravitreal Steroidler .....	28
2.3.5.3.1.1. İntravitreal Triamsinolon Asetonid.....	28
2.3.5.3.1.2. İntravitreal Fluosinolon Asetonid İmplant .....	29



2.3.5.3.1.3 İntravitreal Deksametazon İmplant .....	29
2.3.5.3.2. VEGF İnhibitörleri.....	29
2.3.5.3.2.1. Ranibizumab .....	32
2.3.5.3.2.2. Bevacizumab.....	33
2.3.5.3.2.3. Pegabtanib Sodyum.....	34
2.3.5.3.2.4. Aflibercept .....	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	35
4. BULGULAR .....	39
5. TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇ .....	52
KAYNAKLAR.....	54
EK 1: ÖZGEÇMİŞ.....	67

## SİMGE VE KISALTMALAR

**Anti-VEGF** : Anti-vasküler endotelial büyüme faktörü

**DM** : Diabetes mellitus

**DMÖ** : Diabetik maküla ödemi

**DRP** : Diabetik retinopati

**EÖ** : Enjeksiyon öncesi

**ES** : Enjeksiyon sonrası

**ETDRS** : Erken Tedavili Diabetik Retinopati Çalışması

**FFA** : Fundus floresein anjiyografi

**GİB** : Göz içi basınç

**GK** : Görme keskinliği

**İLM** : İç limitan membran

**İRMA** : İntraretinal mikrovasküler anomali

**İVR** : İntravitreal ranibizumab

**İVTA** : İntravitreal triamsinolon asetonid

**KAMÖ** : Klinik olarak anlamlı maküla ödemi

**KRB** : Kan retina bariyeri

**KS** : Kortikosteriod

<b>LFK</b>	: Lazer fotokoagülasyon
<b>LogMAR</b>	: Logarithm of Minimal Angle of Resolution
<b>MI</b>	: Miyokard infarktüsü
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>NPDR</b>	: Nonproliferatif diabetik retinopati
<b>NVD</b>	: Optik disk neovaskülarizasyonu
<b>OAD</b>	: Oral antidiabetik
<b>OKT</b>	: Optik koherens tomografi
<b>PDR</b>	: Proliferatif diabetik retinopati
<b>PKC</b>	: Protein kinaz C
<b>RPE</b>	: Retina pigment epiteli
<b>SMK</b>	: Santral maküla kalınlığı
<b>SPSS</b>	: Statistical Package for Social Science
<b>SVO</b>	: Serebrovasküler olay
<b>VEGF</b>	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
<b>VİH</b>	: Vitreus içi hemoraji

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Cinsiyete göre ortalama diabet süresi .....	40
Şekil 2: EÖ ve ES 1. ay, 2. ay, 3. ay, 6. ay GK ortalamalarının değişim grafiği .....	41
Şekil 3: EÖ'ye göre ES 1. ay, 2. ay, 3. ay, 6. ay görme keskinliği değişimi .....	42
Şekil 4: EÖ ve ES 1. ay, 2. ay, 3. ay, 6. ay SMK ortalamalarının değişim grafiği.....	44
Şekil 5: EÖ'ye göre ES 1. ay, 2. ay, 3. ay, 6. ay SMK değişimi.....	45
Şekil 6: Yapılan İVR sayıları .....	45

## TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1: Cinsiyete göre ortalama yaş dağılımı.....	39
Tablo 2: Cinsiyete göre ortalama diabet süresi .....	39
Tablo 3: EÖ ve ES 1. ay, 2. ay, 3. ay, 6. ay GK ortalamaları .....	40
Tablo 4: EÖ, ES 1. ay, 2. ay, 3. ay, 6. ay GK ortalamalarının istatistiksel karşılaştırılması .....	41
Tablo 5: EÖ ve ES 1. ay, 2. ay, 3. ay, 6. ay SMK ortalamaları.....	43
Tablo 6: EÖ, ES 1. ay, 2. ay, 3. ay, 6. ay SMK ortalamalarının istatistiksel karşılaştırılması .....	43

## RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Retinanın histolojik kesiti.....	4
Resim 2: Retinanın histolojik kesiti (şematik) .....	5
Resim 3: Maküla anatomisi.....	9
Resim 4: Retinanın vasküler yapıları.....	12
Resim 5: Klinik anlamlı maküler ödem.....	24
Resim 6: İntravitreal enjeksiyonun yapılacağı yerin işaretlenmesi .....	37
Resim 7: İntravitreal enjeksiyonun yapılışı.....	37
Resim 8: Bir olgunun EÖ ve ES OCT ile SMK görüntüsü.....	47
Resim 9: Başka bir olgunun EÖ ve ES OCT ile SMK görüntüsü .....	47

## ÖZET

### **Diabetik Maküla Ödeminde İntravitreal Ranibizumab Tedavisinin Etkinliğinin Değerlendirilmesi**

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

**GEREÇ VE YÖNTEM:** DMÖ olan 41 hastanın 50 gözüne 0,5mg/0,05 ml İVR tedavisi uygulandı. Olgulara enjeksiyon sonrası (ES) 1. ay, 2. ay 3. ay ve 6. ayda GK ve SMK bakıldı. SMK'sı 300 µm ve üzerinde olan olgulara tekrar enjeksiyon yapıldı.

**BULGULAR:** Çalışmamızda her bir göz bir olgu olarak değerlendirilmiştir. Bu olguların 27'si (%54) erkek, 23'ü (%46) kadındı ve erkeklerin yaş ortalaması 62,70±9,8 yıl iken; kadınların yaş ortalaması 63,22±5,5 yıl idi.

Hastaların EÖ ortalama görme keskinliği 0,65 LogMAR olup, enjeksiyonu takiben ortalama görme keskinliği 1.ayda 0,47 LogMAR, 2. ayda 0,48 LogMAR, 3. ayda 0,49 LogMAR ve 6. ayda 0,48 LogMAR idi. Enjeksiyon öncesi (EÖ) ortalama görme keskinliğine göre ES 1. ay, 2. ay, 3. ay ve 6. ay ortalama görme keskinliklerinde görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001).

Hastaların EÖ SMK ortalaması 456 µm iken, ES SMK ortalaması 1. ayda 319,6 µm, 2. ayda 333 µm, 3. ayda 316,8 µm ve 6. ayda 329,8 µm idi. EÖ SMK ortalamasına göre ES 1. ay, 2. ay, 3. ay ve 6. ay SMK ortalamalarında görülen azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001).

**SONUÇ:** DMÖ'de İVR tedavisinin GK'yi artırdığı, SMK'yı azalttığını gözlemledik. İVR tedavisi DMÖ'de hem görme keskinliği artışını sağlamakta hem de makülada anatomik olarak düzelmeye neden olmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Ranibizumab, Diabetik maküla ödemi, Santral maküla kalınlığı

## SUMMARY

### **Evaluation of the Therapeutic Effect of Intravitreal Ranibizumab in Diabetic Macular Edema**

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

**MATERIAL AND METHOD:** 50 eyes of 41 patients with DME were treated with 0,5mg/ 0,05 ml IVR. VA, CMT were examined in 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup>, 3<sup>rd</sup>, 6<sup>th</sup> months again after injections. Eyes with 300 µm and over CMT treated re-injection.

**RESULTS:** In our study we evaluated each eye is a case. 27 of these cases (54%) were male and 23 (46%) were female and the mean age of men was 62,70±9,8 and the mean age of women was 63,22±5,5.

The mean VA of the patients before injection was 0,65 LogMAR and after injection 1st month 0,47 LogMAR, 2<sup>nd</sup> month 0,48 LogMAR, 3<sup>rd</sup> month 0,49 LogMAR and 0,48 LogMAR and 6<sup>th</sup> month. The mean VA value was significantly higher at 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup>, 3<sup>rd</sup>, 6<sup>th</sup> months than it was before injection ( $p<0,001$ ).

The mean CMT was 456 µ before injection. After injection 1<sup>st</sup> month CMT was 319,6 µ, 2<sup>nd</sup> month 333 µ, 3<sup>rd</sup> month 316,8 µ, 6<sup>th</sup> month 329,8 µ. Decrease of CMT in 1<sup>st</sup> month, 2<sup>nd</sup> month, 3<sup>rd</sup> month and 6<sup>th</sup> month CMT was statistically significant ( $p<0,001$ ).

**CONCLUSION:** In our study we observed that, IVR for the treatment of DME increases VA and decreases CMT. Ranibizumab therapy in eyes with DME provides for visual and anatomical.

**Keywords:** Ranibizumab, Diabetic macular edema, Central macular thickness



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes kelimesi ilk kez Anadolu topraklarında milattan sonra 2. yüzyılda Arateus tarafından kullanılmıştır[1]. 1859'da Claude Bernard, diabet hastaların kanında glikozun yükselmiş olduğunu tespit etmiştir[2]. Diabetin göze olan etkisi, ilk olarak 1855 yılında Jaeger tarafından tanımlanmıştır[3]. Diabetik hastalarda yapılan araştırmalarda, kornea hassasiyetinde azalma, gözyaşı yapımında azalma, epitelyal keratopati, gecikmiş yara iyileşmesi, kornea epitelinde değişiklikler, katarakt, retinal kapiller iskemik değişiklikler, maküla ödemi ve iskemisi, optik nöropati, vitreus hemorajisi, traksiyonel retina dekolmanına kadar uzanabilen birçok patolojiye rastlanmıştır[3].

Tıp alanındaki gelişmeler sayesinde kronik hastalıklara bağlı mortalite azalmakta, uzun dönemde ortaya çıkan komplikasyonlar ile daha sık karşılaşılmaktadır. Türkiye'deki diabetes mellitus (DM) prevalansı 2010 yılı verilerine göre %14,3 olarak bildirilmiştir[4]. Bütün sistemleri etkileyen DM'nin mikrovasküler komplikasyonlarından olan diabetik retinopati (DRP) gelişmiş ülkelerde 20-74 yaş arasında en sık körlük sebebidir[5, 6].

Hastalığın prevalansı hasta yaşı ve hastalık süresi ile ilişkilidir. Türkiye'de Diabetik Retinopati Epidemiyolojisi Araştırma Grubu tarafından diabetik hastalarda DRP prevalansı %30,5 oranında bildirmiştir. Otuz yaş üzeri, 0-4 yıl süreli tip 1 ve tip 2 DM hastalarında sırasıyla %18,7 ile %9,7 oranında DRP saptanırken bu oranlar 15 yıldan uzun süreli hasta olanlarda yine sırasıyla %77,6 ile %57,1 oranlarında saptanmıştır[7]. Wisconsin grubunun yaptığı epidemiyolojik çalışmada ise otuz yaş altındaki diabetiklerde, hastalık süresi 5 yıldan az olanlarda retinopati %17, 15 yıl üzerindekielerde ise %98 bulunmuştur. Otuz yaş üzerinde DM tanısı konulan grupta insülin kullanmayanlarda, 5 yıldan az diabetik olanlarda retinopati %17-29, 15 yıl

üzerindekilerde ise %50-63 olarak saptanmıştır. İnsüline bağımlı grupta 5 yıl altında retinopati oranı %40 iken, 15 yıl üzerinde %85'tir[8, 9].

Erken Tedavili Diabetik Retinopati Çalışması'nda (The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS) elde edilen sonuçlara göre proliferatif DRP'ye bağlı görme keskinliği kaybı insidansı azalmakla birlikte diabetik makülopati, halen diabetik hastalardaki ana görme keskinliği kaybı nedeni olmayı sürdürmektedir[10, 11]. DRP'nin şiddeti arttıkça, diabetik makülopatinin prevalansı da artmaktadır. Nonproliferatif DRP'li hastaların %3'ünde maküla ödemi izlenirken, orta ve ağır nonproliferatif evrede bu oran %38, proliferatif retinopati evresinde %71'e ulaşmaktadır[12]. DRP ciddiyetinde en iyi belirteç hastalığın süresidir[13]. Beş yıldan az süreli tip 1 DM'de retinopati sıklığı nadirdir, Buna karşın 5-10 yıldır tip 1 DM olanların %27'sinde, 10 yıldan uzun süredir tip 1 DM olanların %71-90'ında DRP mevcutken, 20-30 yıl sonra insidans %95'e yükselir ve bu hastalarda %30-50'sinde proliferatif diabetik retinopati (PDR) gelişir[14]. Tip 2 DM olgularında DRP prevalansı 11-13 yıllık sürenin sonunda %23 iken 16 yıl veya daha eski olgularda bu oran %60'a ulaşmaktadır. Bu olgularda 10 yılın üzerindeki süreçte PDR ortaya çıkış oranı %3'tür[3]. Kontrolsüz geçen DM süresi yanı sıra mikrovasküler ve makrovasküler diğer sistemik komplikasyonların ortaya çıkması DMÖ olma riskini artırmaktadır. Diabetik hastalarda 10 yıllık süreçte DMÖ %14, klinik anlamlı maküler ödem (KAMÖ) %10 oranlarında gelişmekte ve bu hastaların yarısında en az 2 sıra görme kaybı meydana gelmektedir[15].

ETDRS'de klinik olarak belirgin maküla ödeminde fokal lazer fotokoagülasyonun faydalı olduğu belirtilmiştir[16]. Ne var ki zamanında lazer fotokoagülasyon uygulanan hastaların %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 izlenmiştir. Aynı zamanda, lazer tedavisi uygulanan gözlerin %24'ünde 36 aylık takip sonrasında maküla merkezini içine alacak şekilde retina kalınlaşması gözlenmiştir. Tüm bunlar DMÖ gelişen gözlerin bir bölümünün lazer fotokoagülasyon tedavisine dirençli olduğunu göstermektedir. Son yıllarda DMÖ ve buna bağlı görme kaybını daha da azaltmak, görme artışı oranını artırmak amacıyla intravitreal steroid ya da anti-VEGF ajanların enjeksiyonu yaygın olarak

kullanılmakta[17, 18], özellikle dirençli olgularda cerrahi seçenekler de uygulanmaktadır[19, 20].

Bu çalışmada diabetik maküla ödemi tedavisinde uygulanan intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun görme keskinliği ve santral maküla kalınlığı üzerine etkileri ve olası komplikasyonların incelenmesi amaçlanmıştır.

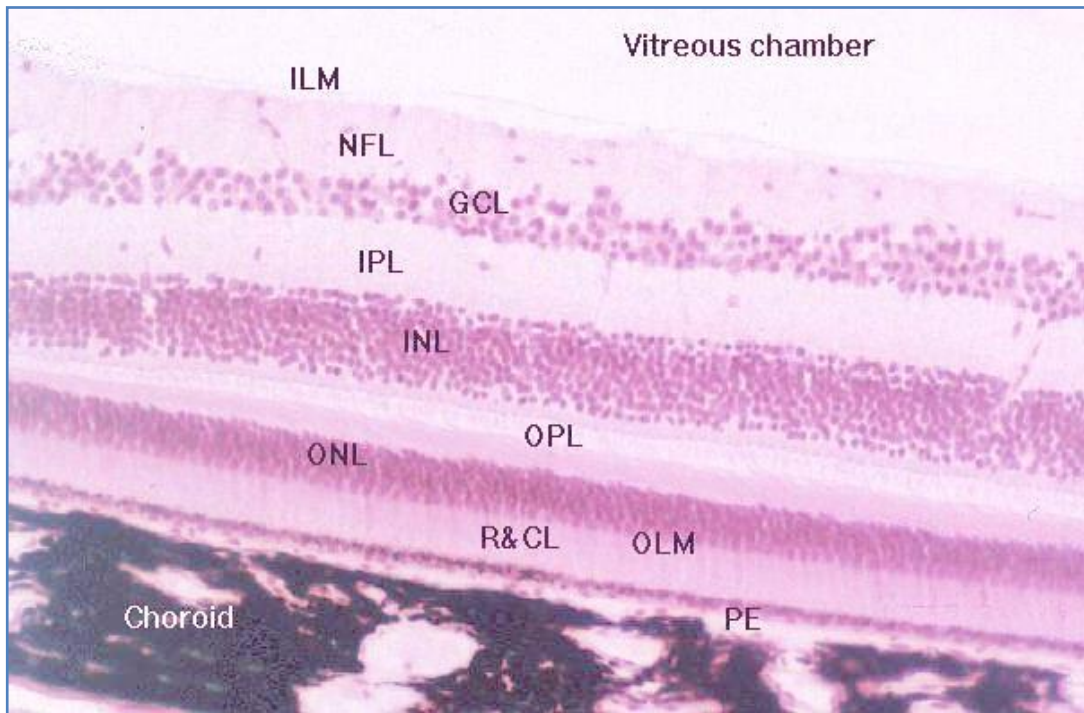
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. ANATOMİ

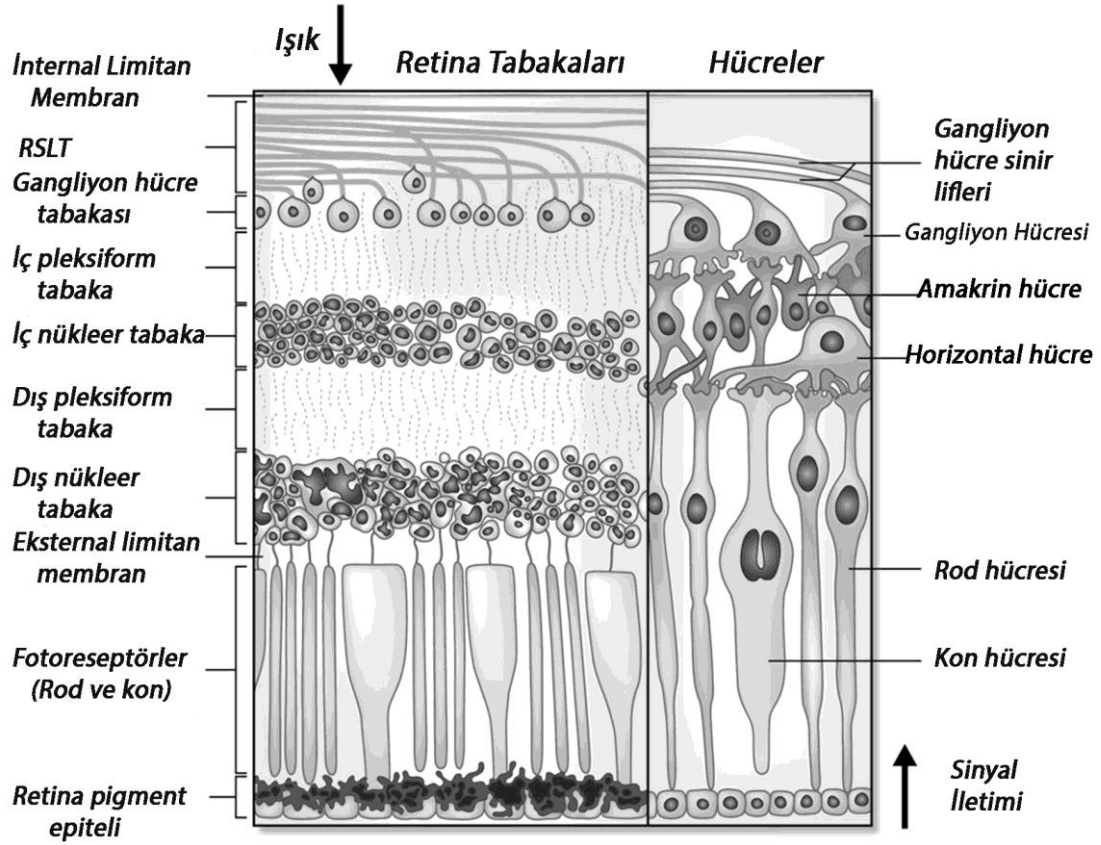
#### 2.1.1. Retina

Retina nöroektodermden gelişir. İçte nörosensöryal retina ve dışta retina pigment epiteli olmak üzere iki ana bölümden oluşur. Nörosensöryal retina ve RPE arasında peripapiller bölge ve ora serrata dışında anatomik bir yapışıklık yoktur.

Retina histolojik olarak incelendiğinde 10 tabakadan oluştuğu görülür (Resim 1-2).



**Resim 1: Retinanın histolojik kesiti** (PE: Pigment epiteli, R&CL: Basil ve koni hücresi, OLM: Dış limitan membran, ONL: Dış nükleer tabaka, OPL: Dış pleksiform tabaka, INL: İç nükleer tabaka, IPL: İç pleksiform tabaka, GCL: Ganglion hücre tabakası, NFL: Sinir lifleri tabakası, ILM: İç limitan membran)



RSLT:Retina sinir lifi tabakası

**Resim 2: Retinanın histolojik kesiti (şematik)**

#### 2.1.1.1. Bruch membranı

Retinanın en dış tabakasını oluşturan bu membran en öndeki tabakası olup RPE ile koryokapillaris arasında yer almaktadır. Retina ile birlikte optik sinirden ora serrataya kadar uzanır.

#### 2.1.1.2. Retina pigment epiteli

Retinanın en dış tabakasını oluşturan tek katlı altıgen pigmente hücrelerden oluşmuştur. Koroid tabakasına sıkıca yapışık olmasına rağmen embriyolojik köken nedeni ile retinanın bir parçası olarak kabul edilmiştir. RPE hücreleri bol miktarda melanozom içerirler. Pigment yoğunluğunun retinanın bölgelerine göre farklılık

göstermesi retinaya oftalmoskopik olarak tipik görünüm kazandırır. Özellikle maküla ve ekvator bölgesindeki hücreler melanin açısından zengindir. RPE hücrelerindeki bir diğer pigment lipofuksindir. Lipofuksin fotoreseptör dış segmentlerinin tamamlanmamış fagositoz artığı olarak düşünülmektedir ve miktarı yaş ile artmaktadır. Fotoreseptör hücrelerle aralarında potansiyel bir boşluk bulunmaktadır. Bu boşluk RPE hücrelerinin apikal yüzeylerinde bulunan aktif Na-K pompası ve bazal membranlarında bulunan bikarbonat-klorid pompası sayesinde oluşan negatif basınç ile korunmaktadır. Ayrıca RPE hücreleri arasında zonula adherens ve zonula occludens tipinde sıkı bağlantılar bulunur ve bu bağlantılar dış kan retina bariyerini (KRB) oluşturur. Bu bariyer koryokapillaristeki hücre dışı sıvının retina altı alana geçişini engeller.

RPE vitamin A metabolizması, dış KRB'nin devamlılığı, fotoreseptör dış segmentlerinin fagositozu, içerdiği melanin granülleri sayesinde ışığı absorbe ederek ışık saçılmasını engellemesi, interfotoreseptör matriks içeriğinin üretimi ve devamı, konların dış segmentini saran kılıflarla metabolik alışveriş ve koryokapillaristen gelecek olan maddelerin retinaya aktif transport yoluyla seçici olarak iletilmesi gibi retina için çok ehemmiyetli olan birçok işte görev almaktadırlar.

#### **2.1.1.3. İnterfotoreseptör matriks**

Retina ve RPE hücreleri arasında bulunan potansiyel boşluğu dolduran kondroitin -6-sülfat, siyalik asit ve hyalüronik asitten oluşan ekstraselüler alandır. Eskiden amorf bir yapıda olduğu düşünülse de günümüzde çok daha organize bir yapı olduğu anlaşılmıştır. İç kısımda dış limitan membranla, dış kısımda ise dış KRB'ce sınırlandırılmaktadır. Yapılan laboratuvar çalışmalarında iki tabakanın (fotoreseptör-RPE) zorlu ayrılması işleminde sıklıkla RPE hücrelerinde rüptür gelişmiş olması bu ekstraselüler sahanın, retinanın yerinde tutulmasında ne kadar kıymetli bir rol üstlendiğini bize göstermektedir[12].

#### **2.1.1.4. Fotoreseptör hücreler**

Retinada rod ve kon olmak üzere iki tip fotoreseptör hücresi bulunmaktadır. Dış segment RPE ile ilişkide olan ve görme pigmenti içeren diskleri taşıyan kısımdır. Dış

segmentin şekline uygun olarak rod ve kon isimlendirilmesi yapılmıştır. Dış segmenti iç segmente bağlayan tüp biçimindeki kısım silyum adını almaktadır. İç segment hücre içi organellerin yerleştiği kısımdır. İç segmenti gövdeye bağlayan kısım dış liflidir. Hücre gövdesinin hemen tamamını nükleus kaplamaktadır. İç lif rodalarda sferül, konlarda pedikül denen özel sinaptik genişlemeler şeklinde sonlanır.

#### **2.1.1.5. Dış limitan membran**

Komşu fotoreseptör hücrelerin iç segmentleri ve Müller hücrelerinin apikal yüzeyleri arasındaki zonula adherens tipinde bağlantılarca oluşturulmaktadır. Gerçek bir membran yapısı göstermemektedir. Perifer retinada RPE ile birleşip sona ermektedir.

#### **2.1.1.6. Dış nükleer tabaka**

Rod ve kon hücrelerinin gövde ile nükleuslarının oluşturduğu tabakadır. Retina genelinde beş katlı olup, en dıştaki tek kat konların nükleuslarından, içteki dört kat ise rod nükleuslarından oluşmaktadır. Parafoveal bölgede konların yoğunluk kazanması sebebiyle dış nükleer tabaka yaklaşık on katlı bir tabaka olmaktadır.

#### **2.1.1.7. Dış pleksiform tabaka**

Fotoreseptör sonlanmalarının horizontal ve bipolar hücrelerin dendritleriyle sinaps yaptığı tabakadır. Fotoreseptörler her sinapsta bir bipolar ve iki horizontal hücre ile bağlantı kurar, bu yapıya triad adı verilir. Rod hücreleri tek triada sahipken, konlar birden fazla triada sahip olabilmektedir.

#### **2.1.1.8. İç nükleer tabaka**

Dıştan içe doğru horizontal hücreler, bipolar hücreler, interpleksiform hücreler, Müller hücreleri ve en içte amakrin hücrelerinin gövde ve nükleuslarının katılımı ile bu tabaka oluşmaktadır. Horizontal hücreler fotoreseptör-bipolar hücre sinapslarında elektriksel uyarıyı düzenlemekle görevlidirler. Bipolar hücreler görme aksının ikinci sıra nöronu olup büyük bir çekirdeğe sahiptirler. Nörotransmitter olarak glutamat kullanılmaktadırlar. En içte yerleşmiş olan amakrin hücrelerin uzantıları gangliyon ve

bipolar hücreler ile sinaps yapmakta ve uyarıyı engelleyici yönde düzenlemede görevlidir.

#### **2.1.1.9. İç pleksiform tabaka**

Bipolar hücreler ile amakrin hücrelerin aksonları ile gangliyon hücrelerinin dendritlerinin yaptıkları sinaptik bağlantılar bu tabakayı oluşturmaktadır.

#### **2.1.1.10. Gangliyon hücre tabakası**

Bu tabakayı gangliyon hücrelerinin gövdeleri oluşturmaktadır. Gangliyon hücreleri görme aksının üçüncü sıra nöronlarıdır. Gangliyon hücresi bipolar (bir akson – bir dendrit) olabileceği gibi multipolar (bir akson–birden fazla dendrit) da olabilir. Makülada bir fotoreseptör hücresine bir gangliyon hücresi düşerken, perifer retinada bu oran 130 fotoreseptör hücresine bir gangliyon hücresi şeklinde olmaktadır.

#### **2.1.1.11. Sinir lifi tabakası**

Bu tabaka gangliyon hücre aksonlarının demetler halinde bir araya gelmesi ile oluşmuştur. Sinir lifi tabakası optik disk kenarında en kalın iken, perifere doğru incelerek devam eder.

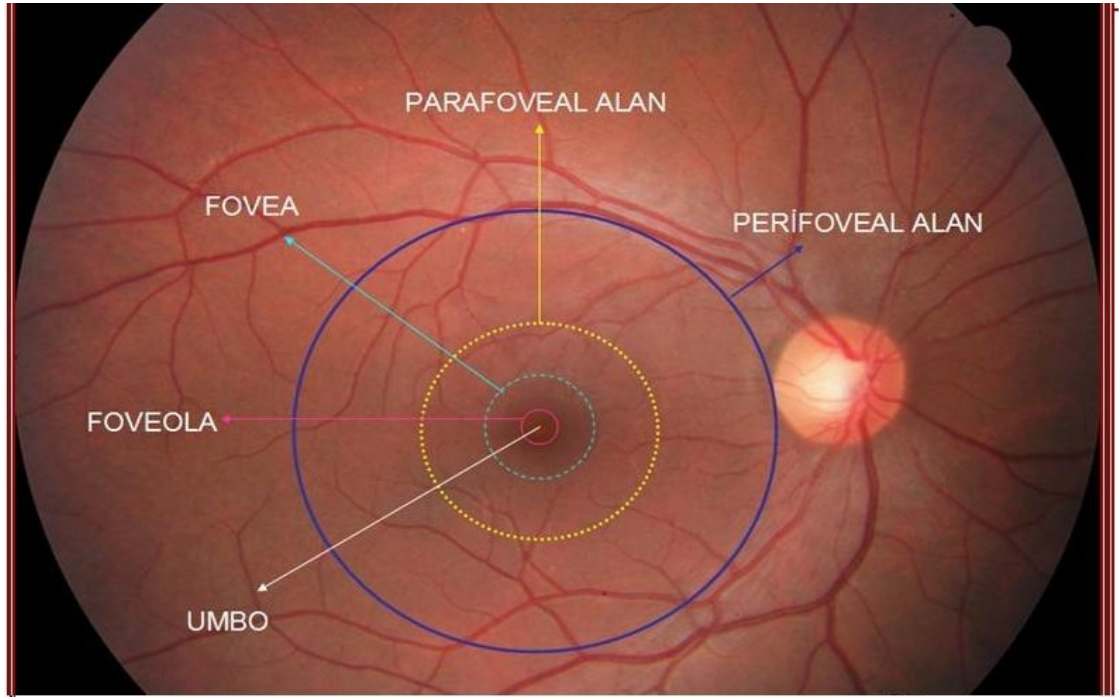
#### **2.1.1.12. İç limitan membran (İLM)**

Retina iç yüzeyinde yerleşen gerçek membrandır. Üç katmandan oluşmuştur. İçten dışa lamina rara interna, lamina densa ve lamina rara eksterna. İLM'nin içeriğinde laminin, fibronektin, tip 1 ve IV kollajen bulunmaktadır. İLM'nin retinal kısmı Müller hücrelerinin ayaksı uzantıları ve bazal membranınca, iç kısmı mukopolisakkarit ve vitreus fibrillerince şekillendirilir. İLM büyük retinal damarlar üzerinde incelmekte veya yer yer kaybolmaktadır[21]. Optik disk dahil tüm retina yüzeyini örter.



### 2.1.2. Maküla

Arka kutupta temporal vasküler arkadlar arasında yerleşmiş olan, içerdiği ksantofil pigmentleri (zeaksantin ve ksantin) sebebi ile sarı renkte gözükten yaklaşık 5,5 mm çaplı alandır[22]. Ksantofil pigmentleri tüm retinaa yerleşmiş olmasına karşın en çok maküla bölgesinde iç pleksiform tabakada (Henle Tabakası)c bulunmaktadır. Maküla bölgesindeki RPE hücreleri daha uzun ve daha çok melanozom içermektedir. Ayrıca yine koryokapillaris, maküla bölgesinde diğer bölgelere göre daha kalındır. Maküla anatomik olarak umbo, foveola, fovea, parafovea ve perifovea'dan oluşmaktadır (Resim 3).



**Resim 3: Maküla anatomisi**

#### 2.1.2.1. Fovea

Fovea, optik sinir başı merkezinin 4,0 mm temporalinde ve 0,8 mm aşağısında yer alır. Fovea yaklaşık 1,5 mm çapında ve 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.

#### **2.1.2.2. Foveola**

Foveola 350 µm çaplı ve 150 µm kalınlığında, yalnız konilerin yer aldığı fovea çukurluğudur. Avasküler foveola, kapillerlerin oluşturduğu bir halka ile çevrelenir. Foveola merkezinde çapı yaklaşık 150-200 µm olan ve en keskin görmeyi sağlayan umbo yer alır.

#### **2.1.2.3. Parafovea**

Parafovea foveayı çevreleyen, 0,5 mm genişliğindeki bölgedir. İç retina tabakasında, özellikle iç nükleer ve gangliyon hücre tabakasında belirgin hücre artışı ile karakterizedir.

#### **2.1.2.4. Perifovea**

Perifovea 1,5 mm genişliğindedir ve dış sınırı fovea merkezinden 2,75 mm uzaktadır. Çok sayıda gangliyon hücre tabakası ve bipolar hücre tabakası içerir.

### **2.1.3. Periferik Retina**

Periferik retina yakın perifer ve uzak perifer olarak iki bölge halinde incelenmektedir.

#### **2.1.3.1. Ekvator**

Yakın perifer 1,5 mm genişliğinde perifovea ile ora serrata arasında ekvator olarak adlandırılan, yaklaşık 3 mm genişlikteki bölgedir. Vorteks venleri ekvatorunda, saat 1, 5, 7 ve 11 kadrantları hizasında konumlanmıştır. Gözün çevresi ekvatorunda ortalama 72 mm, ora serratada 60 mm'dir.

#### **2.1.3.2. Ora serrata**

Uzak perifer, ekvator ile pars plana arasında, ora serrata olarak adlandırılan bölgedir. Ora serrata nöral retinanın sonlandığı, silyer cisim ile retinanın birleştiği yerdir. Ora serratada fotoreseptör yoktur. Genişliği temporalde 2 mm, nazalde 1 mm'dir.

Limbustan ora serrataya uzaklığı temporalde 7 mm, nazalde 6 mm'dir. Ora serrata bölgesinde sensoryal retina, pigment epiteli ile birleşir ve retina altı sıvının pars planaya geçişi engellenir.

### **2.1.3.3. Pars plana**

Uzak periferin ikinci kısmı pars plana bölgesi olup, uç perifer bölgesi olarak da tanımlanmaktadır. Pars plana, retinanın ora serratası ile siliyer cismin pars pilikatası arasında bulunur.

### **2.1.4. Vitreus**

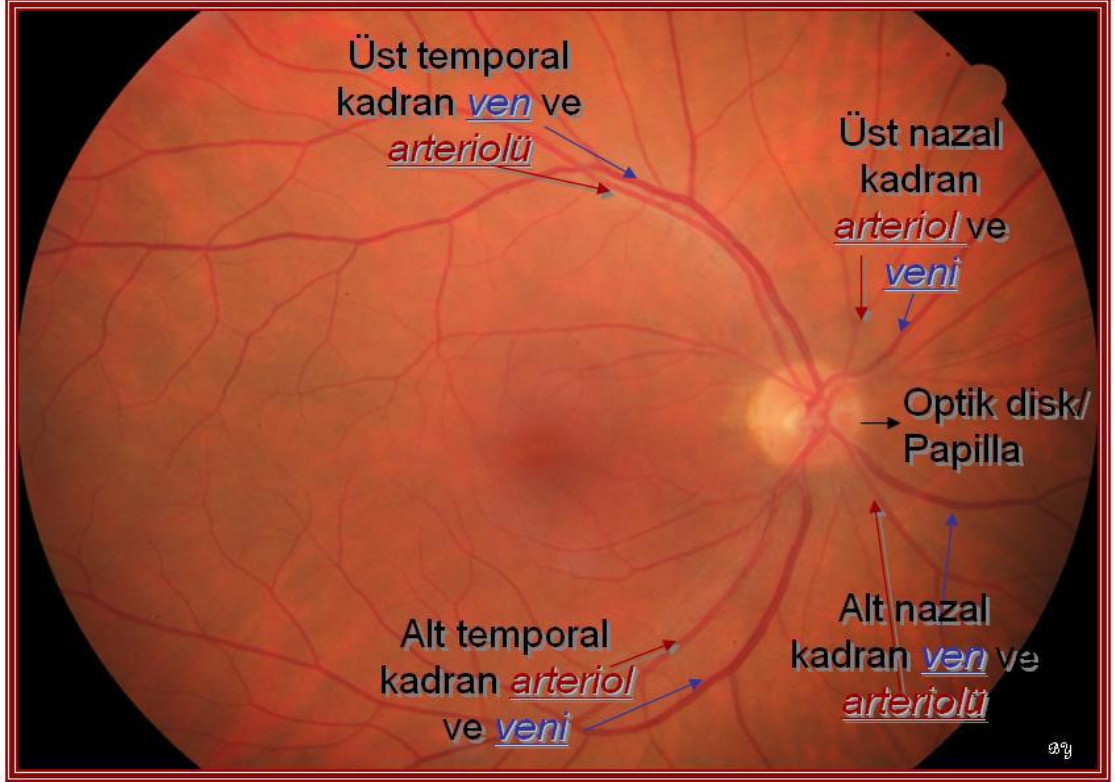
Vitreus berrak, saydam, jel benzeri bir maddedir. Hacmi 4 cc'dir ve glob hacminin yaklaşık üçte ikisidir. %99'u sudan oluşur ve özgül ağırlığı 1,0053-1,0089 arasındadır. Ağırlığı yaklaşık 4 gr'dır. Refraktif indeksi 1,334'tür ve hümor aköze benzer. Genç insanlarda vitreusun %80'i jel, %20'si sıvı yapıdadır. Yaşlandıkça sıvı vitreusun volümü %50'e ulaşır.

### **2.1.5. Retina Kan Dolaşımı**

Oftalmik arterden çıkan santral retinal arter, retinanın iç 2/3'ündeki tabakalarını besler (Resim 4). Retinanın dış 1/3'ü ise (retina pigment epiteli, fotoreseptörler) koroidden difüzyonla beslenir. Oftalmik arterin santral retinal arterinden sonraki dalları olan kısa ve uzun arka siliyer arterler optik sinir etrafından globa girerler. Posterior koriokapillaris kısa arka siliyer arterlerden, anterior koriokapillaris ise uzun arka siliyer arterlerden ve ön siliyer arterlerden beslenir. Retinanın venöz drenajı santral retina veniyle sağlanır. Optik sinirden çıkan venöz drenaj direkt olarak kavernoöz sinüse ulaşır. Koroidin venöz drenajı ise vorteks venleri ile üst ve alt oftalmik venler aracılığıyla kavernoöz sinüste sonlanır. Retina arteriyolları ile venülleri arasında kapillerler bulunur. Koriyokapillerlerin duvarlarında geniş pencerelemeler bulunmasına ve geçirgen olmalarına karşılık, retina kapillerlerinin duvarları sızdırmazdır. Retina pigment epiteli dış, retina kapillerleri de iç KRB'yi oluştururlar. Kapillerlerin bazal zarının içinde, birbirlerine zonula occludenslerle

sıkıca yapışık endotel hücreleri, duvarlarında da, kasılmalarını sağlayan çizgisiz kas lifleri, perisitler vardır. Normalde perisit/endotel hücresi oranı 1/1'dir.

Retinada lenfatik damar yoktur [23].



Resim 4: Retinanın vasküler yapıları

## 2.2. DİABETİK RETİNOPATİ

DM, genetik ve immün yapının sebep olduğu bir dizi patolojik olaylar sonucu, beta hücrelerinden salgılanan insülin hormonunun, kesin yokluğu, kısmi azlığı veya etkisizliği sonucu, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında bozukluklara yol açan, hemen hemen tüm sistemlerde komplikasyonlara neden olan kronik, metabolik bir hastalıktır[24].

DRP, hiperglisemi ya da insülin yetersizliği sonucu ortaya çıkan, retinada kapillerlerin, venüllerin ve arteriyollerin tutulduğu spesifik bir anjiopati ve buna eşlik eden bir nöropati olarak tanımlanabilir[25].

DM'nin mikrovasküler komplikasyonlarından olan DRP, gelişmiş ülkelerde 20-74 yas arasında en sık körlük sebebidir[5, 6]. Dünya popülasyonun yaklaşık %1,5-2'sinde DM mevcuttur. Diabetik hastaların yaklaşık %25'inin herhangi bir evrede DRP'ye sahip olduğu düşünülmektedir[13]. DRP, diyabetli hastalarda görme kaybının en önemli nedenidir.

### **2.2.1. Diabetik Retinopati ve Maküla Ödemi Risk Faktörleri**

#### **2.2.1.1. Diabetin süresi ve tipi**

DRP ve maküla ödemi gelişimini belirleyen önemli risk faktörlerinden biri diyabetin süresidir. Türkiye'de Diabetik Retinopati Epidemiyolojisi Araştırma Grubu tarafından diabetik hastalarda DRP prevalansı %30,5 oranında bildirmiştir. Otuz yaş üzeri, 0-4 yıl süreli tip 1 ve tip 2 DM hastalarında sırasıyla %18,7 ile %9,7 oranında DRP saptanırken bu oranlar 15 yıldan uzun süreli hasta olanlarda yine sırasıyla %77,6 ile %57,1 oranlarında saptanmıştır[7].

Wisconsin grubunun yaptığı epidemiyolojik çalışmada ise otuz yaş altındaki diabetiklerde, hastalık süresi 5 yıldan az olanlarda retinopati %17, 15 yıl üzeri ise %98 bulunmuştur. Otuz yaş üzerinde DM tanısı konulan grupta insülin kullanmayanlarda, 5 yıldan az diabetik olanlarda retinopati %17-29, 15 yıl üzerinde ise %50-63 olarak saptanmıştır. İnsüline bağımlı grupta 5 yıl altında retinopati oranı %40 iken, 15 yıl üzerinde %85'tir[8, 9]. Ayrıca diyabetin tipi makülopati gelişiminde de önem taşımaktadır. Tip 1 DM'de %11-14 oranında DMÖ görülürken, tip 2 DM'de %5,5-8,4 olarak görüldüğü bildirilmiştir[26, 27].

ETDRS çalışması sonuçlarına göre 5 yıldan az süreli tip 1 DM'de retinopati sıklığı nadirdir, Buna karşın 5-10 yıldır tip 1 DM olanların %27'sinde, 10 yıldan uzun süredir tip 1 DM olanların %71-90'ında DRP mevcutken, 20-30 yıl sonra insidans %95'e yükselir ve bu hastalarda %30-50'sinde PDR gelişir[14]. Tip 2 DM

olgularında DRP prevalansı 11-13 yıllık sürenin sonunda %23 iken 16 yıl veya daha eski olgularda bu oran %60'a ulaşmaktadır. Bu olgularda 10 yılın üzerindeki süreçte PDR ortaya çıkış oranı %3'tür[3].

#### **2.2.1.2. Glisemik Kontrol**

DRP gelişiminde önemli rol oynayan faktörlerden biri de kan glikoz seviyesidir. Uzun süreli kan glikoz seviyesi HbA1c (Glikolize hemoglobin) ile belirlenir. Normal popülasyonda %4-6 arasında iken DM hastalarında daha yüksek seyrederek. 15 yıldan fazla hastalık süresine sahip tip 2 DM'li 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[26]. HbA1c seviyelerinde her %1'lik artış için maküler ödem görülmesinde 1,44 kat rölatif risk artışı olduğu bildirilmiştir[28]. Kan glukoz seviyesi yoğun tedavi ile normale yakın sınırlarda tutulduğunda, KAMÖ görülme riskinde %23'lük azalma olduğu gösterilmiştir[29].

#### **2.2.1.3. Hiperlipidemi**

Yüksek kan lipid seviyeleri ve sert eksüda gelişimi arasında doğru orantı olduğu gösterilmiştir. Total ve LDL kolesterol seviyelerindeki artışın geniş ve çok sayıda sert eksüdaya neden olduğu ve bununla birlikte maküler ödem görüldüğü gösterilmiştir[30, 31].

#### **2.2.1.4. Hipertansiyon**

Sistemik hipertansiyon DRP'de vasküler komplikasyon gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Sistolik hipertansiyon tip 1 ve 2 DM'lilerde maküla ödem riskini 3-5 kat artırırken, diastolik hipertansiyon varlığında yalnızca tip 1 DM'lilerde 3 kat risk artışı olduğu bildirilmiştir[26].

#### **2.2.1.5. Renal Yetmezlik**

DM'lilerde maküla ödemi görülme riskini 3-5 kat artırmaktadır[26, 32]. Retinopatili hastaların %30'unda proteinüri, yüksek kan üre azotu ve yüksek kreatinin seviyeleri

bulunmaktadır ve proliferatif evreye geçişte ciddi risk faktörüdür. Üremi optik disk ödeme, yaygın retinal ve maküler ödeme neden olmaktadır. Renal hastalığın tedavisi ile birlikte ödemde azalma görülmüştür[30].

#### **2.2.1.6. Gebelik**

Özellikle hipertansiyon ve proteinüri varlığında DRP progresyonunu ve aynı zamanda DMÖ görülme sıklığını ve şiddetini arttırmaktadır[33].

#### **2.2.1.7. Anemi**

Ciddi anemi ve düşük hematokrit seviyeleri DRP'de risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Aneminin tedavisi ile maküladaki sert eksudaların azaldığı gözlenmiştir[34].

#### **2.2.1.8. Oküler Patolojiler**

Tek taraflı karotis arter tıkanıklığı, miyopi, optik atrofi, glokom, geniş koryoretinal skarlı gözlerde diğer göze göre daha az DRP geliştiği ve var olan DRP'nin daha az ilerleme gösterdiği saptanmıştır[35]. Katarakt cerrahisinin DRP ve DMÖ üzerinde olumsuz etkileri olduğu tespit edilmiştir[36]. Panretinal fotokoagülasyon yapılan hastaların %43'ünde maküler ödemde geçici artış görülürken, bunların %25'inde tedaviye rağmen artış devam etmiştir[37]. Panretinal fotokoagülasyon yapılacak hastalarda maküla ödemi de mevcut ise öncelikle ödem tedavi edilmeli ve panretinal fotokoagülasyon 4-6 hafta sonra uygulanmalıdır YAG lazer kapsülotomi maküla ödemi progresyonunu hızlandırmaktadır. Santral veya retinal ven dal tıkanlıkları DRP ve DMÖ'de prognozu kötüleştirir[38].

#### **2.2.2. Diabetik Retinopati Patogenezi**

DRP, 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.

Retinada mikrovasküler bozukluklara yol açan en önemli histolojik değişikliğin, kapiller perisitlerde kayıp ve endotel hücrelerinde proliferasyon olduğu bilinmektedir. Perisit kaybı sonucu mikroanevrizmalar gelişir. Mikroanevrizmalar, perisit kaybını takiben kapiller duvardaki tonusu sağlayan kontraktıl yapıların azalması sonucu zayıf noktalardan kaynaklanmaktadır.

Endotel hücre harabiyetinde ise muhtemel mekanizma, glutatyon üretiminin azalarak serbest radikallerin yok edilememesidir. Ayrıca glikolize proteinlerin bazal membranda birikmesi sonucu bazal membran kalınlaşır. Bazal membran kalınlaştıkça, proteoglikan içeriği azalır. Bu da elektriksel bariyerin düşmesine ve sonuçta permeabilite artışına neden olur. Sert eksudalar dilate kapillerlerin veya mikroanevrizmaların duvarlarından lipoprotein kaçağının belirtisidir. İnterfotoreseptör ve müller hücre bağlantıları tabakasında eksudaların birikimi, protein ve lipid moleküllerinin koroide doğru hareketinin engeller[39, 40].

### **2.2.2.1. Diabetik mikroanjiopatide biyokimyasal mekanizmalar**

#### **2.2.2.1.1. Non-enzimatik glikozilasyon**

Uzun süreli hiperglisemide glikoz, proteinlere kimyasal bakımdan non-enzimatik olarak yapışır ve en iyi örneği HbA1c olan, bozulmaya dayanıklı bir takım maddelerin ortaya çıkmasına yol açar. Ketamin ve amodori ürünleri adını verdiğimiz proteinler, bir dizi reaksiyona uğrayarak ileri glikozilasyon ürünleri denilen AGE (Advanced Glycosylation Endproducts) ürünlerinin ortaya çıkmasına neden olur. Parçalanmaya dirençli AGE ürünleri bazal membranda albümin ve IgG birikimine neden olurlar. Bu gibi maddeler serbest radikal oluşumunu arttırlar[41].

#### **2.2.2.1.2. Oksidatif stres**

Oksidatif stres sonucu ortaya çıkan serbest radikaller, proteinlerin çapraz bağlantılarını etkiler ve farklı aminoasit kalıntılarının ortaya çıkmasına neden olurlar. Proteinlerin non-enzimatik glikozilasyonları, artmış serbest radikal hassasiyeti ile birleşince protein davranışlarında farklılıklar oluşur. Sonuçta kanın şekilli



elemanlarının aglütinasyon ve agregasyonlarında artış meydana gelir. Bu artış da mikrotromboz gelişimine yol açar[41].

#### **2.2.2.1.3. Sorbitol yolu**

Vücutta glikoz aldoz redüktaz enzimi ile sobitole, sorbitol ise sorbitol dehidrogenaz yardımıyla fruktoza dönüşür. Glikoz sorbitole dönüşürken NADPH kullanılır. Fazla glikoz varlığında NADPH fazla tüketilir ve miyoinozitol ortaya çıkar. Miyoinozitol ise vasküler disfonksiyona neden olur. Fazla miktarda glikoz alındığında NADPH fazla miktarda tüketilir ve aşırı sorbitol ortaya çıkar. Bunlar yaygın vasküler disfonksiyona neden olurlar[42].

#### **2.2.2.1.4. Miyoinozitol metabolizmasının değişmesi**

Hiperglisemi, miyoinozitolün hem tübuluslardan reabsorbsiyonu hem de hücre içine alınmasını sağlayan Na-K ATPaz enzim transport sistemini yarışmalı olarak inhibe eder. Normalde sinir hücrelerindeki miyoinozitol konsantrasyonu plazmadakinin 90-100 katıdır ve diabetik hastalarda bu oranın azaldığı tespit edilmiştir[43].

#### **2.2.2.1.5. Protein kinaz C sistemi**

Protein kinaz C (PKC)'nin ciddi hücrel fonksiyonları vardır. Büyüme faktörleri, hormonlar ve nörotransmitterlerin sinyal iletiminde önemli rol oynayan bir izoenzimdir. Yüksek glikoz düzeyleri endotel hücrelerinde PKC aktivitesini arttırarak hücrelerin albumine geçirgenliğinin artmasına, matriks proteinlerinin sentezinin ve vazodilatör prostaglandinlerin artmasına neden olmaktadır. PKC aktivasyonu, vasküler permeabilite, kontraktilite, hücrel proliferasyon, bazal membran sentezi, hormon ve sitokinlere cevabı düzenler. Artmış PKC seviyeleri vasküler hücre disfonksiyonlarına neden olmaktadır[43, 44].

#### **2.2.2.1.6. Hemodinamik anormallikler**

Yükselmiş hidrostatik basınç sonucu potansiyel zararlı etkiye sahip moleküllerin, immün komplekslerin ve proteinlerin damar duvarı ve bağ dokusu içine

infiltrasyonlarında artış meydana gelir. Bu mekanizmanın bazal membran kalınlaşmasında rol oynadığı düşünülmektedir[45].

### **2.2.3. Diabetik Retinopati Sınıflaması**

DRP'nin sınıflandırılması, takip ve uygun tedavi yönteminin şekli ve zamanlaması, Diabetik Retinopati Çalışması, ETDRS, Diabetik Retinopati Vitrektomi Çalışması çalışmaları ile büyük oranda aydınlatılmıştır[46]. DRP iki ana grup altında sınıflandırılır:

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

#### **2.2.3.1. Nonproliferatif diabetik retinopati**

##### **2.2.3.1.1. Hafif nonproliferatif diabetik retinopati**

Arka kutupta en az bir mikroanevrizma bulunmalıdır. Dağınık halde hemoraji ve mikroanevrizmalar vardır. Başka herhangi bir diabetik lezyon izlenmez. Klinik olarak göz dibi değişikliklerine yol açan başlıca fizyopatolojik nedenler, iskemi yapan retina damar tıkanmaları ve artmış retina damar geçirgenliğidir[40, 47]. 1 yılda PDR gelişme riski %1-5'tir. 5 yılda PDR gelişme riski %15-20'dir[46, 48]. DRP'nin gözle görülür en erken lezyonu mikroanevrizmalardır.

Mikroanevrizmalar, genellikle kapillerlerin venöz ucunda gelişmekle birlikte arteriol tarafında da görülmesi hastalığın ilerlediğini gösterir. Mikroanevrizmalar 12-125 µm çapındadır. 30 µm'un üzerindeki klinik muayenede tespit edilebilir. Küçük mikroanevrizmalar ancak fundus floresein anjiyografi (FFA) de görülebilir[49].

##### **2.2.3.1.2. Orta nonproliferatif diabetik retinopati**

Daha geniş bir alanda hemoraji ve/veya mikroanevrizmalarla karakterizedir. Yumuşak eksüdalar, venöz boncuklanma ve intraretinal mikrovasküler anomaliler (İRMA) hafif derecede bulunabilir. Yumuşak eksudasyon, lokal kan akımının azalmasına bağlı olarak retina sinir fibrillerinde ortaya çıkan küçük enfarktlerdir.

Arteriollerdeki tıkanma veya kan akımında geçici azalma sonucu aksoplazmik staz ve retina dokusunda ödem oluşur[40, 47, 50]. Venöz boncuklanma, retina damarlarının doğal yapısını kaybetmesiyle birlikte venlerde oluşan dilatasyon alanlarıdır. Yavaşlamış retinal kan akımının önemli bir bulgusudur[52, 54].

1 yılda PDR gelişme riski %12-27'dir. 5 yılda PDR gelişme riski %33-39'dur. Eğer KAMÖ varsa fokal lazer tedavisi önerilir[46, 48].

#### **2.2.3.1.3. Ağır nonproliferatif diabetik retinopati**

Hemorajiler, mikroanevrizmalar, 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 %15-52'dir. 5 yılda PDR gelişme riski %56-60'tır. KAMÖ varlığında lazer fotokoagülasyon (LFK) yapılır. Klinik olarak anlamlı olmayan maküler ödemde panretinal LFK'ya hazırlık amacıyla fokal LFK yapılabilir[46, 48].

#### **2.2.3.1.4. Çok ağır nonproliferatif diabetik retinopati**

Ağır NPDR bulgularının en az iki tanesi olmalıdır. Neovaskülarizasyon henüz gelişmemiştir. 1 yılda PDR gelişme riski %45-75'dir[51]. 5 yılda PDR gelişme riski %60-75'tir Panretinal LFK düşünülebilir. Maküler ödem (KAMÖ olmasa da), olası panretinal LFK öncesi hazırlık olarak tedavi gerektirebilir. KAMÖ fokal tedavi gerektirir[46, 48].

#### **2.2.3.2. 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, PDR predominant komponenti haline gelebilir. Preretinal ya da vitreus hemorajisi olabilir. PDR ayrıca rubeosis iridis ya da iris yüzeyi ve ön kamara açısında yeni damar oluşumlarını da kapsar[48].

#### **2.2.3.2.1. Erken proliferatif diabetik retinopati**

Neovaskularizasyonlar gelişmiştir. 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[46, 48].

#### **2.2.3.2.2. Yüksek riskli proliferatif diabetik retinopati**

Aşağıdaki bulgulardan en az birinin varlığıyla karakterizedir:

- NVD  $\geq$  1/3-1/2 disk alanı
- NVD + vitreus içi hemoraji (VİH) / preretinal hemoraji
- Retinal neovaskularizasyon  $\geq$  1/2 disk alanı + VİH / preretinal hemoraji

Panretinal LFK yapılır[52].

### **2.3. DİABETİK MAKÜLER ÖDEM**

Normalde ekstraselüler sıvı hacmi, elektrolit ve daha büyük moleküllerin aktif olarak RPE'den kana verilmesi ile sürdürülür. İç ya da dış KRB bozulması halinde, plazma bileşiminin daha büyük bölümünün, özellikle proteinlerin geçişi artarak ekstraselüler hacim genişler. Makülanın özel anatomik yapısı, gerek gevşek lif çatısına, gerekse parafoveal bölgede retina katmanlarının kalınlığına bağlı olarak, dış pleksiform ve iç nükleer katlarda sıvı birikmesini kolaylaştırmaktadır. Makülanın zayıf damarlanması nedeniyle biriken sıvının emilimi zorlaşmaktadır. Sonuçta, makülaya yerleşik olarak oluşan retina ödemi maküla ödemi denir[53]. DMÖ'nün histolojik

incelemesinde kistoid aralıkların özellikle dış pleksiform tabakada yer aldığını göstermiştir[21, 54]. İç KRB'nin fonksiyon bozukluğu sonucu meydana gelir[54].

DMÖ, NPDR'de en büyük görme kaybı nedeni iken, tüm DRP'lilerde vitreus hemorajisi ile birlikte en sık görme kaybı nedenidir. Tüm diabetik hastaların %10-15'inde maküla ödemi vardır ve bu olguların %40'ında maküla merkezi tutulur. Maküla ödemi NPDR'de %3, preproliferatif DRP ve erken PDR evresinde %38, PDR aşamasında %71 oranında bildirilmiştir[55]. DMÖ, genç yaşta başlangıçlılarda daha seyrek iken, erişkin başlangıçlılarda daha sıktır. Erişkin başlangıçlılardan Tip 1 DM'de makülopati görülme ihtimali en yüksek olup, tanı sırasında %5-10 oranında makülopati görülür[55, 56]. Tip 2 DM'de makülopati riski biraz daha düşüktür.

DMÖ'nün üç klinik belirtisi vardır: Retina kalınlaşması, sert eksuda birikintileri ve floresein sızıntıları. Maküla merkezinden itibaren bir disk çapı uzaklıktaki bir alanda yerleşmiş bulunan herhangi bir retina kalınlaşması yada sert eksuda oluşumları, tek başına DMÖ belirtisi sayılır. Ancak FFA'da saptanan her floresein sızıntısı, tek başına maküla ödemi bulgusu olarak kabul edilemez. Floresein sızıntıları, retina kalınlaşması yada sert eksuda oluşumlarına eşlik ettiği takdirde maküla ödeminin klinik bir belirtisi olabilir.

### **2.3.1. Diabetik Maküler Ödem Patogenezi**

DMÖ gelişmesine etki eden patofizyolojik olaylar sırasıyla; perisit kaybı, mikroanevrizma oluşumu, bazal membran kalınlaşması, kapiller yatakta kapanma, KRB yıkımı, vasküler permeabilite artışıdır[57, 58].

Retina kapillerlerinin hücresel elemanları, endotelial hücreler ve perisitler tarafından oluşturulur. Endotelial hücreler arasındaki sıkı bağlantılar, iç KRB'yi 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[57, 58] ve buralardan mikroanevrizmalar gelişir[59, 60]. Kapiller duvarda endotel proliferasyonu ve bazal membran kalınlaşmasıyla, kapiller lümeni eritrosit

agregasyonu ve trombüs ile tıkanır[57, 58, 61]. Bu tıkanıklık neticesinde kompensatuvar dilatasyon ve kan akım artışı gelişir. KRB yıkımı ile dilate kapillerlerden yoğun biçimde mukopolisakkarid ve lipoproteinaz materyal damar dışına çıkar[57, 58, 62]. KRB yıkımı çoğunlukla endotel hücreleri arasındaki bağlantıların yıkımı sonucu olur[63, 64]. Fakat endotel sitoplâzmasındaki fenestrasyonlar ya da veziküllerdeki aktif transpottaki artış da kaçak gelişiminde etkili olabilir[65, 66]. 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 Morfolojik Sınıflaması**

DMÖ iki başlık altında sınıflandırılabilir.

#### **2.3.2.1. Fokal maküler ödem**

Maküla merkezinden itibaren bir disk çapı (1500 µm) uzaklıktaki bir alanda yer alan herhangi bir retina kalınlaşması ya da sert eksüda oluşumları fokal DMÖ olarak adlandırılır[16, 21]. Retina kalınlaşmasının lokalize olması ile diffüz formdan ayrılır. Başlıca mikroanevrizmalardan ve İRMA'dan kaynaklanır; yani iç KRB'nin yıkılması sonucu ortaya çıkar. Etrafındaki ödemli 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. Mikroanevrizmalardan sıvı ile birlikte sızan lipoprotein kristalleri, retinanın dış pleksiform tabakasında birikir. Lipoprotein kristalleri, bazen fotoreseptörler tabakasına doğru yayılır. Uzun süre fotoreseptörler tabakasında birikmiş olarak kalan lipoprotein kristalleri, fibrozise yol açar ki; bu olgularda prognoz en kötüdür[56]. 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 fibröz metaplazisi sonucu gelişen fibröz plaklar da bulunabilir[67, 68].

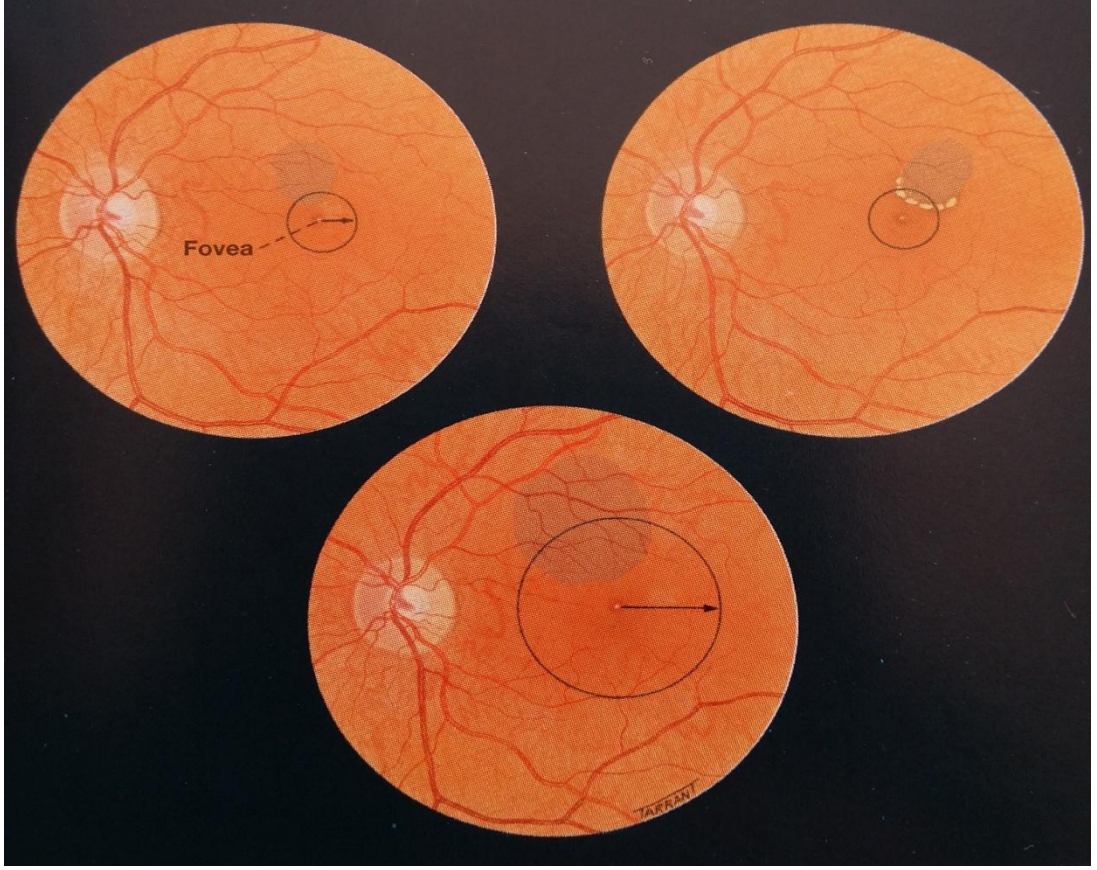
### **2.3.2.2. Diffüz maküler ödem**

Maküla merkezini, yani foveal avasküler zonu da içine alan, iki ya da daha fazla disk çapı büyüklüğündeki retina kalınlaşmaları diffüz DMÖ olarak adlandırılır[69]. Yaygın dilate kapillerlerden diffüz sızıntı sonucu gelişir. FFA'da retinal damar genişliğinin arttığı ve interkapiller boşluğun genişlediği görülür. Kapiller oklüzyon sonucunda gelişen hipooksijenizasyonu dengelemek amacıyla, patent kapillerlerin dilate olduğu ve bunlardan gelişen diffüz kaçakların ödem gelişimine yol açtığı düşünülmektedir. Bu tıkanma alanları ve diffüz sızıntı FFA ile belirlenebilir[70]. Dış KRB'yi oluşturan yapılardan da diffüz sızıntı meydana gelir. Yani diffüz maküla ödeminde hem iç hem dış KRB'deki hasarla ortaya çıkan diffüz geçirgenlik bozukluğu vardır[69]. Ayrıca kalınlaşmış arka hyaloidin sıvı akımı üzerindeki olumsuz etkisi ile hyaloid membranın makülaya uyguladığı gerek tanjansiyel gerek vertikal traksiyonun da diffüz DMÖ üzerinde etkisi vardır[71]. Optik kohrens tomografide (OKT) nörosensöryal retinada diffüz kalınlaşma gözlenir[72].

### **2.3.3. Diabetik Maküler Ödem Klinik Sınıflandırması**

ETDRS'de maküla ödemi klinik olarak anlamsız, tedavi gerektirmeyen ve klinik olarak anlamlı olan, tedavi edilmesi gereken, ödem olarak sınıflandırılmıştır[16]. KAMÖ kriterleri olarak şu bulguların olması gerektiği belirtilmiştir: (Resim 5)

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



**Resim 5: Klinik anlamlı maküla ödemi[51]**

Çalışma sonuçlarına göre klinik olarak anlamlı olmayan maküler ödemlerde tedavi etmek için beklenebileceği ve yakın takibin gerekli olduğu bildirilmiştir. KAMÖ'de hastaların erken tedaviden fayda gördüğü ve vakit kaybedilmeden bu hastalara grid LFK'ya başlanması gerektiği belirtilmiştir[16].

#### **2.3.4. Diabetik Maküler Ödem Tanı Yöntemleri**

Maküla ödeminin tanısı KRB'deki yıkılmanın ya da ekstraselüler alanda sıvı artışı ve buna bağlı retinal kalınlaşmanın gösterilmesi ile konur.

##### **2.3.4.1. Oftalmoskopi**

Klinik olarak ayrı bir önemi olan DMÖ tanısında oftalmoskopi esas muayene yöntemidir. Direkt oftalmoskopi yüksek büyütme bir görüntü sağlamasına rağmen



stereoskopik görüntü elde edilemediğinden en ideal yöntem biomikroskopik indirekt oftalmoskopidir. Biyomikroskopide kontakt veya nonkontakt lensler ile retina kalınlaşması, sert eksüdalar ve iskemik alanlar saptanabilirler.

KAMÖ tanısı tamamen oftalmoskopi ile konan bir tanıdır ve retinanın FFA görüntüsünün bu tanıda yeri yoktur. FFA, ancak KAMÖ tanısı konulduktan sonra geniş santral iskeminin varlığın ekarte etmek için yapılır. KAMÖ tanısında görme keskinliğinin de kriter olmadığına dikkat çekmek gerekir. Vizyon tam bile olsa KAMÖ tanısı konulabilir[73, 74].

#### **2.3.4.2. Fundus floresein anjiografi**

DMÖ olan hastalarda sızıntının tespit edilmesinde ve sınıflamada duyarlı bir yöntem olarak kullanılmaktadır[75]. Normal retinal damarlar floresein moleküllerinin ekstravasküler alana geçişine izin vermezken, floresein kaçaklarının görüldüğü alanlar anormal vasküler permeabilite olduğunu gösterir. DMÖ'de FFA'da görülebilecek ilk belirti venlerin etrafında gelişen mikroanevrizma divertikülleridir[76]. Retinopati ilerledikçe arterler etrafında da divertikül gelişimi ve kapiller yatakta dilatasyon görülür[76]. KAMÖ tanısı konmuş olan hastaya tedavi edilebilir sızıntı alanlarını belirlemek ve iskemik alan varlığını araştırmak için FFA yapılmaktadır. Ancak FFA ile tespit edilen sızıntı miktarı klinik olarak retina kalınlaşması ya da ödemi ile paralellik göstermeyebilmektedir. İskemik makülopati tanısı FFA ile kapiller nonperfüzyon alanlarının gösterilmesi ile konabilir. DMÖ'de FFA ile saptanabilen sızıntı tipleri 3 ana tipte sınıflandırılabilir[75]:

- 1- Mikroanevrizma ya da dilate kapillerlerden kaynaklanan fokal sızıntı
- 2- İRMA ve retinal kapiller yaktan kaynaklanan yaygın sızıntının olduğu diffüz sızıntı
- 3- FFA'nın geç fazlarında saptanan, yaygın sızıntının maküladaki kistik boşluklarda birikmesi ile meydana gelen diffüz kistoid sızıntı

### **2.3.4.3. Optik koherens tomografi**

OKT, diabetik makülopatinin tanımlanması ve tedavisinin planlanması ile takibinde çok yararlı bir görüntüleme yöntemidir. Retina yapılarından yansıyan ışığı yakalayarak ışık mikroskobundaki 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.

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 [77].

### **2.3.4.4. Mikroperimetri**

Retina üzerinde nispeten küçük bir alandaki (10-20 derece) retina hassasiyetini subjektif olarak değerlendirmeye yarayan bir tekniktir. Aynı anda hem fundus görüntüsü alabilmesi (morfolojik inceleme) hem de görme alanı testi yapabilmesi (fonksiyonel inceleme) sebebi ile retinadaki istenilen noktanın hassasiyetini ölçebilme imkanı sunar. Görme keskinliği ile sadece santral 2 derecelik alandaki görme fonksiyonu değerlendirilebilir[78]. Mikroperimetri retinada istenilen bir bölgenin hassasiyetini belirlemenin dışında fiksasyon lokalizasyonu ve stabilitesini belirlemede de faydalıdır[79]. Yapılan çalışmalarda DMÖ olan hastalarda mikroperimetri ile ölçülen retinal hassasiyet, GK ve SMK arasında anlamlı korelasyon olduğu bildirilmiştir[80, 81].

### **2.3.4.5. Diğer yöntemler**

Fundus fotoğraflama, oküler ultrasonografi, Heidelberg Retina Tomografisi ve Retina Kalınlık Analizatörü, DMÖ tanısında faydanılabilen diğer yöntemlerdir.

### **2.3.5. Diabetik Maküler Ödem Tedavisi**

Tedavi öncesinde kan şekeri regüle edilmeli, HbA1c seviyesi normale düşürülmelidir[56]. Yoğun sert eksüdalarla gelişen eksüdatif makülopatilerde, kan lipit seviyesini düşürmek progresyonu yavaşlatacağı gibi, bu tedavinin koagülasyon ile kombinasyonu daha iyi sonuçlar vermektedir[31, 82, 83].

#### **2.3.5.1. Fotokoagülasyon**

ETDRS ve diğer klinik çalışmalarda fotokoagülasyon yüksek riskli PDR ve KAMÖ için önerilmiştir. Panretinal LFK'nın amacı mevcut neovasküler dokunun regresyonu ve progresif neovaskularizasyonun ve dolayısıyla vitreus hemorajisine bağlı görme kaybının önlenmesidir[84]. Amaç görme keskinliğinin artırmak değil, hastalığın progresyonunu durdurmak suretiyle mevcut görsel potansiyelin korunmasıdır[85]. LFK tedavisinin etkili olabilmesi için, tedaviye başlamadan önce hastaların metabolik yönden iyi kontrol edilmeleri gereklidir[86]. LFK öncesi, hemen her olguda FFA çekilmesi ve bunun ışığında her biz gözün durumunun ayrı ayrı değerlendirilmesi gerekir[16, 87, 88]. Diffüz DMÖ'lü olgularda gerekli sistemik kontroller sağlanmadan yapılacak LFK tedavisi yeterli gelmeyebilir[89].

KAMÖ tanısı konduğunda LFK tedavisine başlanmalıdır. Maküla merkezinin tehdit edilmediği retinal ödemde LFK'nın kontrol gurubuna üstünlüğü gösterilememiştir. Bu olgularda yakın takip gerekir[73]. KAMÖ'de santral tutulum varsa zaman kaybetmeden LFK uygulanır. LFK uygulanmayanlarda 3 yıl içinde 2 sıra görme kaybı oranı % 35-45'tir [90]. Diffüz DMÖ'de LFK endikasyonu vardır.

#### **2.3.5.2. Cerrahi tedavi**

DMÖ tedavisinde üç ayrı cerrahi müdahale modelinden bahsedilmiştir. Kalınlaşmış posterior hyaloid membranın gerek sıvı akışını engellemedeki rolü, gerek makülaya uyguladığı traksiyon, gerekse LFK 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[71, 91-93]. Hyaloid membranda

astrosit birikiminin engellenmesinin de ameliyatın başarısında bir faktör olduğu ileri sürülmüştür[93]. Bazı araştırmacılar, bu operasyonun KMÖ'de dahi etkili olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca DMÖ tedavisinde sadece vitreoretinal separasyonun sağlanmasının DMÖ'nün spontan rezorpsiyonunu sağlayacağı bildirilmiştir[94].

Diğer cerrahi müdahale modeli hyaloid membran ile birlikte İLM'nin de soyulmasıdır. Traksiyon güçlerinin serbestleştirilmesi ve fibröz astrositlerin proliferasyonunun engellenmesiyle başarıyı sağladığı ileri sürülmüştür[95].

Maküladaki sert eksüdaların cerrahi eksizyonu denemiş[96, 97] fakat destekleyici yayınlar ortaya çıkmamıştır.

### **2.3.5.3. Medikal tedavi**

#### **2.3.5.3.1. İntravitreal steroidler**

Antiinflamatuvar özellikleri bulunan kortikosteroidlerin VEGF geninin ekspresyonunu inhibe ettikleri demonstre edilmiştir[98].

##### **2.3.5.3.1.1. İntravitreal triamsinolon asetonid (İVTA)**

Kortikosteroidler (KS) hücre membranından araşidonik asit salınımını bloke eder, prostaglandin sentezini azaltırlar. Lökosit migrasyonunu ve TNF- $\alpha$  ve VEGF gibi pro-enflamatuvar mediatörlerin salınımını inhibe ederler. Endotel sıkı bağlantılarını stabilize edip sayılarını arttıırırlar. Bu özellikleriyle antiinflamatuvar, antiapoptotik, antiödematöz ve antianjiyojenik etkiye sahiptirler

Yüksek doz KS'nin sistemik yan etkilerinden korunmak için hayvan ve insanlarda intravitreal uygulamalar yapılmıştır[99, 100]. Fakat suda çözünen kortizonun 24 saat içinde intraoküler dokulardan elimine olduğu görülmüştür. Bunun sonucunda, Machemer ve ark. göz içinde aylarca kalabilen kristalin kortizon kullanılmasını önermişlerdir[101]. Ödematöz ve neovasküler hastalıklarda kullanılabilecek seçenek olabileceğini öne süren klinik çalışmalarda kristalin triamsinolon asetonid; DMÖ'de[102, 103], kalıcı psödofakik kistoid maküla ödeminde[104, 105], üveitik kistoid maküler ödemde[105], santral retinal ven oklüzyonu sonrası gelişen kistoid

maküla ödeminde[106, 107], eksüdatif yaşa bağlı maküla dejeneresansında[73, 92] kullanılmıştır.

Göz içi basınç (GİB) artışı en sık komplikasyondur[102-105, 108-110]. Üç tane geniş seride GİB artışı %25-41 arasında verilmiştir ve hepsi topikal medikasyonla kontrol altına alınmıştır[108-110]. Katarakt ikinci sıklıkta gelişen komplikasyondur[103, 108]. Kültür pozitif endoftalmi insidansı yaklaşık %0,87'dir[111].

#### **2.3.5.3.1.2. İntravitreal fluosinolon asetonid implant**

Fluosinolon asetonid implantı (COS Retisert- Bausch and Lomb) rezervuar niteliğindedir. Yavaş salınımlıdır. Etkinliği 1000 güne kadar sürmektedir. Bu uygulama DMÖ konusunda, görülen çok yüksek sıklıkta glokom ve katarakt gelişimi gibi sorunlar nedeni ile yaygınlaşmamıştır.

#### **2.3.5.3.1.3. İntravitreal deksametazon implant (Ozurdex® Allergan Inc, USA)**

700 µg deksametazon içermektedir. Etken maddenin implanttan diffüzyon ile salınımı bifaziktir, 6. haftaya kadar yüksek dozlarda, daha sonra 6. aya kadar daha düşük dozlarda devam etmektedir. Biyouyumlu ve biyoçözünürlük özelliğine sahip olup göz içerisinde CO<sub>2</sub> ve suya metabolize olmaktadır. DMÖ'de yapılan klinik çalışmaların sonuçlarına göre istatistiksel olarak anlamlı GK artışı ve SMK'da azalma tespit edilmiştir[112]. Yerleştirilmesinden sonra 8-13. haftalarda etkisinin en üst noktaya çıktığı gözlemlenmiştir. İzlenen en büyük yan etki 60. günde pik yapan ve 180. günde başlangıç değerlere dönen GİB artışıdır[113].

#### **2.3.5.3.2. VEGF inhibitörleri**

VEGF, ilk kez 1983'te izole edilerek, vasküler permeabilite faktörü olarak tanımlanmıştır. VEGF; retina pigment epitel hücreleri, gangliyon hücreleri, retinal vasküler yataktaki endotel hücreleri tarafından salgılanan ve in vivo anjiogenezisi sağlayan önemli bir faktördür.

VEGF damar geçirgenliğini histaminden 50.000 kat daha güçlü arttırmaktadır. Tümörleri besleyen kan damarlarının permeabilitesini sağlayan güçlü bir mediatör

olduğundan ilk keşfedildiğinde vasküler permeabilite faktörü olarak adlandırılmıştır. Bu faktör güçlü bir in vitro endotel hücre büyümesi stimülatörü ve in vivo neovaskülarizasyon stimülatörüdür[114]. VEGF endotel hücre kültüründe de novo kan damarı oluşumunu desteklemesinin yanı sıra endotel hücrelerin proliferasyonu ve migrasyonunu da içeren yeni damar oluşumunda yer alan basamakların çoğunu tetiklemektedir. VEGF gen transkripsiyonu için en önemli uyarıcı hipoksidir[115]. Aynı zamanda patolojik anjiogenezde rol alan en önemli mediatördür. Patolojik anjiogenezde yer alan bir hücre tipi olan monositler için güçlü bir kemoatraktandır.

VEGF mikrovasküler endotel hücrelerin kollajen jele doğru göçmesini ve kapiller benzeri yapıların oluşmasını indükler. İn vitro ortamda serumdan yoksun kalan endotel hücrelerini apoptozisten korur. Bunu fosfatidil inozitol-3 (PI3 KİNAZ) /Akt enzim yoluyla sağlar. Aynı zamanda VEGF endotel hücrelerinde Bcl-2, A1, XIAP ve survivin gibi antiapoptik proteinler salgılar. Ayrıca anjiogenezin, damarların perisitle kaplanmadan önce VEGF'e bağımlı olduğu ancak bu etkinin tümörlerde geçerli olmadığı ileri sürülen tezler arasındadır. Damarlar perisitle çevrelendikten sonra VEGF'nin bu etkisi ortadan kalkar[116]. Endotel hücreler VEGF için primer hedef olmalarına rağmen nonendotel hücreler üzerinde de mitojenik etkileri olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Retina pigment epitel hücreleri, pankreas kanal hücreleri, schwann hücreleri bunlardan bazılarıdır.

VEGF özellikle enflamasyon ve patolojik durumlarda vasküler sızıntıya neden olur. Kılcal damarlarda kalsiyum içe akışını artırır ve sıvı iletimi artar. VEGF hem vasküler permeabilite artışı hem de anjiogenezisteki etkisinde nitrik oksit (NO)'in önemli rolü vardır. Anjiogenezis, damar çapı, kan akış oranı ve vasküler permeabilite NO oranı ile orantılı olarak değişir. Ancak farelerde yapılan çalışmada NO inhibe edildiğinde normal damar gelişiminde herhangi bir aksaklık gelişmemiştir[117]. Kapiller permeabilite artışı anjiogenezis için gerekli ve yeterli bir basamaktır. Çünkü permeabilite artışı endotel hücre proliferasyonu ve migrasyonu için gerekli fibrinin ekstravaze olmasını sağlar. Ancak permeabilite artışı mutlak kural olarak anjiogenezisi uyarmaz. Nitekim NPDR'de olduğu gibi vasküler sızıntı ve fibrin depozisyonu PDR'den yıllar önce başlar. VEGF intravenöz yolla yapıldığında doza

bağlı olarak geçici taşikardi, hipotansiyon ve azalmış kardiyak outputa yol açar. Bu etkiler muhtemelen venöz dönüşün endotelial hücre kaynaklı NO salınması sonucu azalmasına bağlıdır. Buna karşılık kanser hastalarında anti-VEGF uygulandığında kan basıncı artar bu da VEGF'in kan basıncı üzerinde tonik hemostatik bir etkisinin olduğunu göstermektedir[116].

VEGF bir proinflatuardır, temelde parakrin etken olarak görev yapan VEGF'nin lökositlere bağlandığına ve proinflatuar özellik taşıdığına ilişkin yeni kanıtlar elde edilmiştir[118]. VEGF reseptörleri, trombositler dahil olmak üzere tüm inflammatuar hücre alt tiplerinde mevcut ve aktiftir. Yeni elde edilen veriler inflammatuar hücrelerin KRB hasarı ve neovaskülarizasyon süreçlerine katıldığına işaret etmektedir. İskeminin indüklediği neovaskülarizasyonunun non-inflatuar özellikte olduğu düşünülmekteydi; bununla birlikte inflammatuar hücrelerin de bu sürece dahil oldukları artık bilinmektedir[119]. Tüm izoformlar arasında VEGF 165 en fazla proinflatuar özellik gösterendir. Bu aynı zamanda patolojik retinal neovaskülarizasyonda tercihli olarak yer alan izoformudur, normal retinal vasküler gelişimde etkili değildir[119]. VEGF 164 patolojik neovaskülarizasyona ilişkin en özgül izoformdur. VEGF 164, hedef alındığında patolojik retinal neovaskülarizasyon baskılanırken, normal damar büyümesi zayıflamaktadır. VEGF 164 hücrelerarası adezyon molekülü-1'in indüklenmesiyle lökositlerin neovaskülarizasyon alanlarına adezyonunu ve görev almalarını sağlamaktadır[116]. İnflatuar hücrelerin patolojik neovaskülarizasyon alanlarına ulaşmaları inhibe edildiğinde yeni damar gelişimi şiddetle baskılanmaktadır. Bu alanlarda görevli inflammatuar hücrelerin bazıları endotelial progenitör hücrelere dönüşmektedir. Bu hücreler fiziksel olarak yeni damar yapımına katılabilmektedirler. Hipoksik retina hücrelerinin ürettiği tüm faktörler arasında VEGF'nin tek endotelial mitojen olduğu düşünülmektedir. VEGF inhibe edilirse mitojenik kapasite ortadan kalkar. Retina iskemik hale getirildiğinde VEGF düzeyleri retinada artar, vitreusta ve aközde yüksek seyreder. Bunun da ötesinde, VEGF düzeyleri patolojik damarların büyümesi ve regresyonu ile uyumlu olarak yükselir ve düşer[120].

VEGF'e ilişkin geçirgenliği indükleyen mekanizmaların maküla ödemi gelişiminin altında yatan neden olduğu bilinmektedir. DRP'de kan retina bariyeri VEGF

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

#### **2.3.5.3.2.1. Ranibizumab** (Lucentis®; Novartis Pharma AG; Genentech USA Inc)

Ranibizumab bir mürin anti-VEGF-A monoklonal antikor prekürsöründen geliştirilmiştir. VEGF-A'ya bağlanan molekül parçasının gen dizimi prekürsörden ayrıştırılarak, rhuFab versiyon 1 oluşturmak üzere bir E.coli vektörünün içine yerleştirilir. Bu süreç, mürin antikorunun Fc kısmını çıkararak, insanlara karşı immunojenik potansiyeline azaltır ve ajanın retina dokularına penetre olmasını kolaylaştıracak şekilde boyutunu küçültür. Bu sayede intravitreal uygulamada internal limitan membranı aşip subretinal alana geçebilmektedir. Fc kısmı olmadığı için kompleman reseptörüne bağlanmayacağı ve kompleman aracılıklı immun yanıtların oluşturmayacağı düşünülmektedir.

VEGF-A ile indüklenen endotelial hücre mitogenezi ölçen biyolojik testlerde, afinite matürasyonu 30-100 kat potansiyel artışı anlamına gelir. Dahası, molar bazda ranibizumab tam boydaki antikordan yaklaşık 5-20 kat daha potenttir.

Ranibizumab, VEGF'nin bütün izoformları için spesifiktir. VEGF-A'nın tüm izoformlarını ve yıkım ürünlerini bloke etmektedir. VEGF'e ilgisi ranibizumaba göre 5-10 kat daha fazladır. Vitreus yarı ömrü 3,2 gün olup molekül ağırlığının düşük olması sebebiyle retina katlarına geçebilmektedir.

Sinomolgus maymununda bilateral 0,5 mg İVR enjeksiyonundan 6 saat sonra pik plazma düzeyi 150 ng/ml ve serum yarılanma ömrü 3,5 gün olarak bulunmuştur. Tavşan ve maymunda vitreus yarılanma ömrü sırasıyla 2,9 ve 3 gün olarak



bulunmuştur. İntravitreal enjeksiyondan 1 gün sonra maksimum serum konsantrasyonunun ise 1,5 ng/ml (0,08-3 ng/ml) olduğu bildirilmiştir. İnsandaki serum ranibizumab konsantrasyonu maymundakinden yaklaşık 150 kat daha düşüktür[121].

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu hastalarında yapılan MARINA çalışmasının 2. yıl sonuçlarında serebrovasküler olay (SVO)-miyokard infarktüsü (MI) insidansı 0,3 mg İVR grubunda %4,6; 0,5 mg İVR grubunda %4,2 ve sham enjeksiyonu grubunda ise %3 olarak bulunmuştur. ANCHOR çalışmasında kombine SVO-MI insidansı 0,3 mg İVR grubunda %1,6 ve kontrol grubunda %1,3, MI insidansı 0,5 mg İVR grubunda %2,1 ve diğer iki grupta ise %0,7 olarak bulunmuştur. Enjeksiyon uygulanmayan yaşa bağlı maküla dejenerasyonu hastalarında 2 yıllık SVO-MI riski %5 olarak bildirildiği göz önüne alındığında anti-VEGF ilaç çalışmalarındaki bulunan oranların risk açısından benzer olduğu görülmektedir[122-124]. İn vitro hücre kültüründe anti-VEGF enjeksiyonunun sitotoksik etkilerinin değerlendirildiği çalışmada İVR'nin insan RPE hücresi, rat retinal ganglion hücresi ve domuz koroid endotel hücreleri üzerinde klinikte uygulanan dozlara denk gelen konsantrasyonlarında toksisite saptanmamıştır[125].

#### **2.3.5.3.2.2. Bevacizumab (Avastin®; Genentech, San Francisco, California, US)**

VEGF'e spesifik olarak bağlanan ve VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize eden rekombinan insan monoklonal antikorudur. Klinik olarak kullanıma giren ilk antianjiogeniktir. 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. Bevacizumab, ranibizumaba göre daha büyük molekül ağırlıklıdır. Bu sebeple retina katlarına penetrasyonu ranibizumaba göre daha yavaş olmaktadır. Ayrıca sistemik dolaşıma geçen ilaç daha yavaş metabolize edilebilmekte ve ranibizumabın aksine az miktarda da olsa diğer gözde tespiti mümkün olmaktadır[126].

Klinik uygulamaları; koroid neovaskülarizasyonları (eksüdatif tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, retinal anjiomatöz proliferasyon, patolojik myopi, anjioid streaks,

Best hastalığı, adult vitelliform distrofi, santral seröz koryoretinopati, multifokal koroidit, oküler histoplazmozis), retina neovaskülarizasyonları (PDR, orak hücreli retinopati, prematüre retinopatisi, Eales hastalığı), maküla ödemi (DRP, retina ven tıkanıklıkları, psödo fakik kistoid maküla ödemi, üveitlere ikincil gelişen maküla ödemi), neovasküler glokom, radyasyonla ilişkili retinopatiler, vasoproliferatif tümörler, kornea neovaskülarizasyonlarıdır[127].

DRP’de maküla ödemi, iris neovaskülarizasyonları, retina ve disk neovaskülarizasyonları mevcudiyetinde ve vitrektomi sonrası reprodüfasyon ve vitreus içi hemoraji riskini önlemek amacıyla kullanılmaktadır. İntavitreal bevacizumab enjeksiyonunun LFK, triamsinolon enjeksiyonu, vitrektomi gibi tedavilere cevap vermeyen diffüz DMÖ’de faydalı olduğu bildirilmiştir[128].

#### **2.3.5.3.2.3. Pegaptanib sodyum** (Macugen®; Eyetech Pharmaceuticals Inc, 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 tedavisi için endikedir. Pegaptanib sodyum, ayrıca diabetik maküler ödemde de denenmektedir. Pegaptanibin faz II klinik çalışmasında, sham enjeksiyonu uygulanan hastalara göre daha iyi görme keskinliği, SMK’da azalma ve ek fotokoagülasyon tedavisine ihtiyaçta azalma tespit edilmiştir[129].

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

VEGF-Trap-Eye 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[130-132].

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği Retina Birimi'nde Ocak 2013-Ocak 2014 tarihleri arasında DMÖ tanısıyla takip edilen hastaların retrospektif arşiv taraması yapılarak, ETDRS sınıflamasına göre; KAMÖ tanımına uyan, maküla merkezine 500 µm mesafede retinal ödemi olan, OKT'de en az 300 µm ve üzerinde SMK'sı bulunan, DMÖ tedavisi için İVR enjeksiyonu uygulanan, 1. ay, 2. ay, 3. ay ve 6. ay takiplerine gelen ve takiplerinde GK, SMK ölçümleri tam olan, takiplerinde SMK'sı 300 µm ve üzerinde olanlara tekrar enjeksiyon yapılmış olan 41 hastanın 50 gözü çalışma kapsamına alınmıştır.

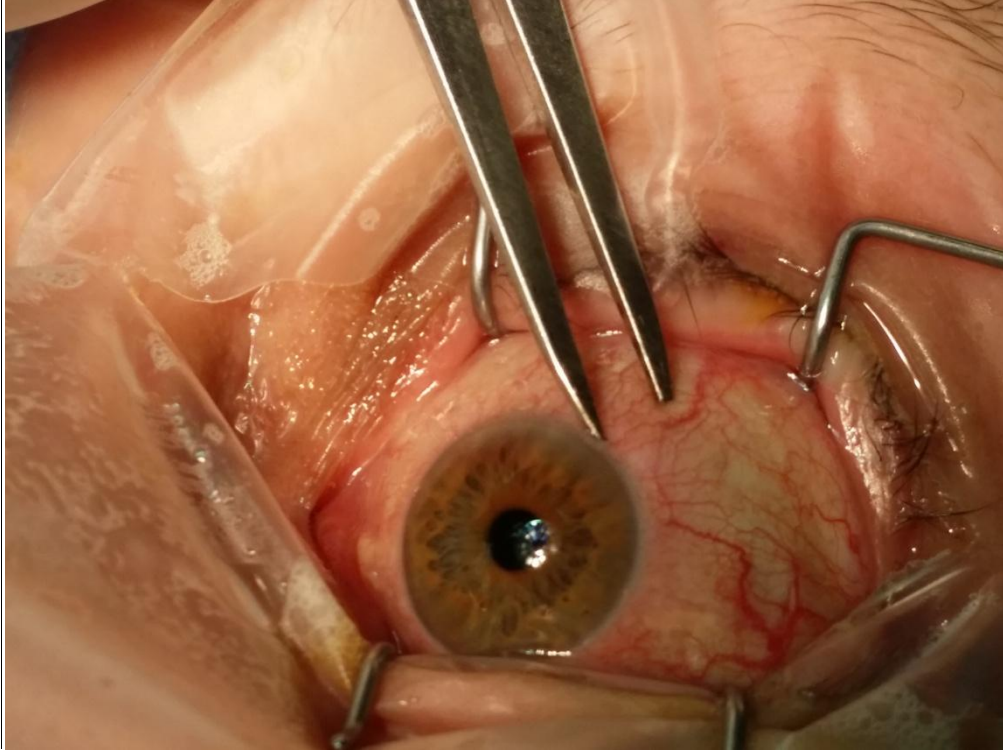
Daha önceden glokom öyküsü olanlar, vitreoretinal cerrahi geçirmiş olgular, oküler travma öyküsü olanlar ve daha önceden üveit, retina ven tıkanıklığı, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, vitreomaküler traksiyon gibi maküla ödeme neden olabilecek patolojisi olan, son 6 ay içinde katarakt cerrahisi geçiren, Nd:YAG lazer kapsülotomi yapılan olgular, DMÖ nedeni ile son 3 ay içerisinde LFK tedavisi uygulanmış hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Kliniğimizde intravitreal enjeksiyon yapılan tüm hastalara DRP'nin olası seyri, gözlerinin tedavi öncesindeki durumu, o ana kadar uygulanan tedavilerin etkinliği, tedavi seçenekleri, İVR enjeksiyonu uygulanış biçimi, beklenen etkisi ve olası komplikasyonları hakkında tüm bilgiler verilmekte ve işlemin gerçekleştirilmesi öncesinde tüm hastalardan bilgilendirilmiş yazılı onam formu alınmaktadır.

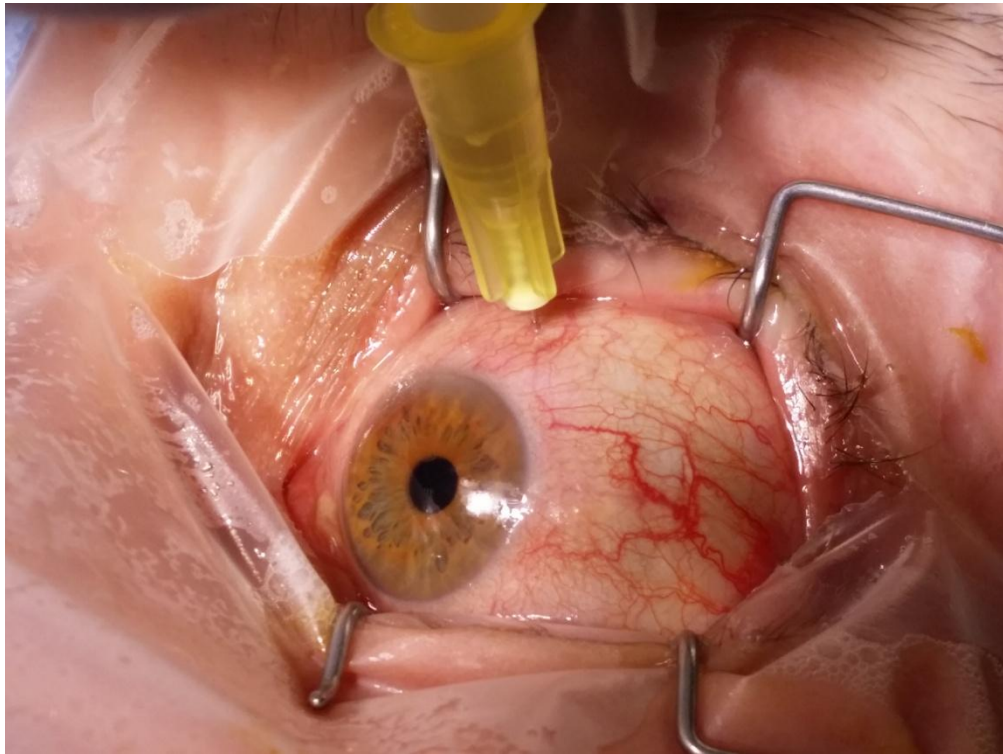
Kliniğimizde DMÖ tanısıyla takip edilen tüm hastaların GK, GİB, yarıklı lamba ile biyomikroskopik muayene ve dilate fundus muayenesini içeren detaylı oftalmolojik muayenesi yapılmaktadır. GK Snellen eşeli ile değerlendirilmektedir. Fundus muayeneleri pupilla dilatasyonu sonrasında +90 diyoptri non-kontakt lens kullanılarak biomikroskopik indirekt oftalmoskopi ile yapılmaktadır. Her olguya

FFA ve renkli fundus fotoğrafı çekilmektedir. Hastaların FFA çekimleri intravenöz 5 ml %10'luk sodyum floresein uygulamasını takiben fundus kamera (Kowa VX-10İ fundus kamera; Kowa Optimed Inc, JAPAN) ile yapılmakta ve SMK pupilla dilatasyonu sonrası OKT (Carl Zeiss model 4000 CA, USA) cihazı ile değerlendirilmektedir. Çalışmamızda görme keskinlikleri istatistik analiz yapılırken LogMAR birimine dönüştürülmüştür.

Kliniğimizde standart olarak uygulan intravitreal enjeksiyon protokolü şu şekildedir: Ameliyathane koşullarında, topikal anestezi için proparakain hidroklorid %0,5 (Alcain, Alcon Pharmaceuticals Switzerland) damlatılır, göz kapakları %10'luk povidon-iyodin emdirilmiş steril gazlı bezle silinir ve steril örtü örtülür. Steril kapak ekartörü yerleştirildikten sonra, üst temporal konjoktiva yüzeyine %5'lik povidon-iyodin dökülerek 3 dakika beklenir. Göz yüzeyi daha sonra steril izotonik solüsyonla yıkanır. Fakik gözlerde limbusun 4,0 mm, psödo fakik gözlerde 3,5 mm gerisinden enjeksiyon iğnesi ile konjoktiva kaydırılarak ve skleral tünel yoluyla intravitreal 0,5 mg/0,05 ml ranibizumab enjeksiyonu yapılır (Resim 6-7). ES iğne geri çekildikten hemen sonra ilacın ya da vitrenin geri sızmasını ve konjonktiva kanamasını önlemek için enjeksiyon noktasına pamuk çubuk ile hafifçe, kısa süreli basınç uygulanır. Görme el hareketi seviyesinde kontrol edilir ve göz topikal antibiyotikli pomad ile kapatılır. Olgulara lomefloksasin (Okacin oftalmik solüsyon, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland) göz damlası 5x1 tedavisi 1 hafta süre ile verilir. ES sonrası 1. saatte GİB ölçümleri yapılır ve ES 1. günde olgular kontrole çağrılır ve olguların biomikroskopik ön ve arka segment muayeneleri yapılır, herhangi bir problemi olmayan olgular 1. hafta kontrollerine çağrılır. Daha sonra tüm olgular ES 1. ay, 2. ay, 3. ay ve 6. ayda tekrar GK, GİB, SMK bakılmak üzere kontrol muayenesine çağrılmaktadır. SMK'sı 300 µm ve üzerinde olan olgulara tekrar enjeksiyon önerilmektedir.



**Resim 6: İntravitreal enjeksiyonun yapılacağı yerin işaretlenmesi**



**Resim 7: İntravitreal enjeksiyonun yapılışı**

Çalışmamızda GK ve SMK düzeyleri Kolmogorov-Smirnov normallik testi ile değerlendirildi ve her iki değişken dağılımlarının normal dağılıma uygun olduğu görüldü. Buna göre; GK ve SMK düzeyleri yönünden EÖ ve ES 1. ay, 2. ay, 3. ay, 6. ay kontrol değerleri arasındaki karşılaştırmalarda tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Ölçüm periyotları arasında fark bulunması durumunda ikili karşılaştırma testi olarak LSD testi kullanıldı. Kadın ve erkek grupları arasında yaş ve diabet süresi parametreleri yönünden yapılan karşılaştırmalarda bağımsız iki örneklem t testi kullanıldı Sürekli değişkenler ortalama ve standart deviasyon ile gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile gösterildi. p değeri 0,05'den küçük hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hesaplamalar hazır istatistik yazılımı ile yapıldı (IBM SPSS Statistics 20, SPSS Inc. An IBM Corp., Armonk, NY).

#### 4. BULGULAR

Çalışma kapsamına 41 olgunun 50 gözü alındı. Çalışmamızda her bir göz bir olgu olarak değerlendirilmiştir. Bu olguların 27'si (%54) erkek, 23'ü (%46) kadındı ve erkeklerin yaş ortalaması 62,70±9,8 yıl iken; kadınların yaş ortalaması 63,22±5,5 yıl idi. Mevcut bulgulara göre her iki cinsiyet arasında yaş bakımından anlamlı bir fark görülmedi ( $p \geq 0,05$ ) (Tablo 1).

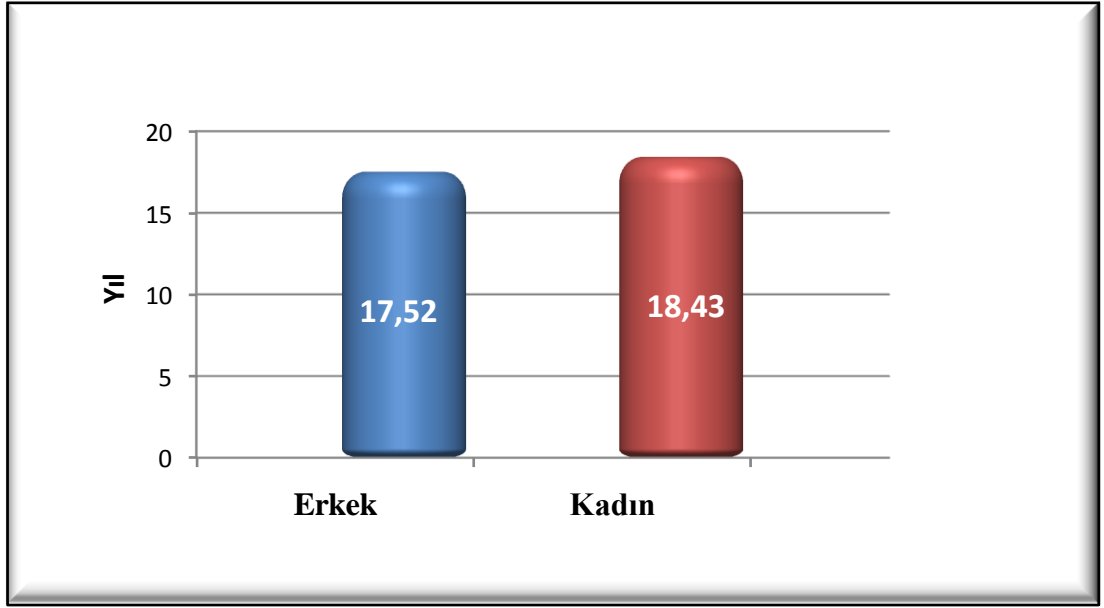
CİNSİYET	N	YAŞ ORTALAMASI±SD	p
ERKEK	27	62,70±9,81	≥0,05
KADIN	23	63,22±5,57	

**Tablo 1: Cinsiyete göre ortalama yaş dağılımı**

Çalışmaya alınan 50 gözden 24'ü (%48) medikal tedavi olarak insülin kullanırken, 26'si (%52) oral antidiabetik ajan (OAD) kullanıyordu. Olguların ortalama diabet süresi erkeklerde 17,52±8,01 yıl, kadınlarda ise 18,43±6,78 yıl olup, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p \geq 0,05$ ) (Tablo 2). Olguların 16'sında (%32) sadece DM mevcut iken, 34'ünde (%68) DM'ye sistemik hipertansiyon da eşlik etmekteydi.

CİNSİYET	N	ORTALAMA DİABET SÜRESİ±SD (YIL)	p
ERKEK	27	17,52±8,01	≥0,05
KADIN	23	18,43±6,78	

**Tablo 2: Cinsiyete göre ortalama diabet süresi**



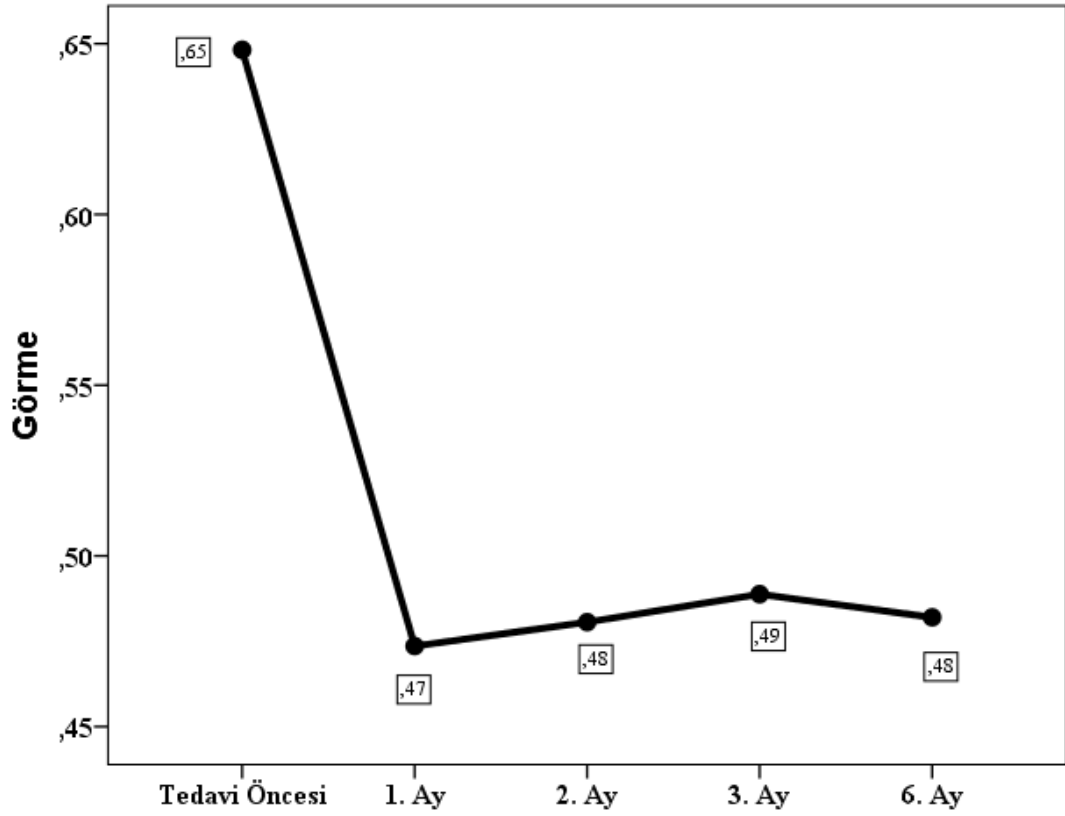
**Şekil 1: Cinsiyete göre ortalama diabet süresi**

Hastaların EÖ ortalama görme keskinliği 0,65 LogMAR olup, ES ortalama görme keskinliği 1. ayda 0,47 LogMAR, 2. ayda 0,48 LogMAR, 3. ayda 0,49 LogMAR ve 6. ayda 0,48 LogMAR idi (Tablo 3) (Şekil 2). EÖ ortalama görme keskinliğine göre ES 1. ay, 2. ay, 3. ay ve 6. ay ortalama görme keskinliklerinde görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,001$ ). ES 1. ay, 2. ay, 3. ay ve 6. ay ortalama görme keskinlikleri arasında ise anlamlı bir fark bulunmadı ( $p \geq 0,05$ ) (Tablo 4).

	<b>GK ORTALAMASI±SD (LogMAR)</b>
<b>ENJEKSİYON ÖNCESİ</b>	0,65±0,43
<b>1. AY</b>	0,47±0,36
<b>2. AY</b>	0,48±0,35
<b>3. AY</b>	0,49±0,38
<b>6. AY</b>	0,48±0,38

**Tablo 3: EÖ ve ES 1. ay, 2. ay, 3. ay, 6. ay GK ortalamaları (LogMAR)  
(EÖ: Enjeksiyon öncesi, ES: Enjeksiyon sonrası, GK: Görme keskinliği)**



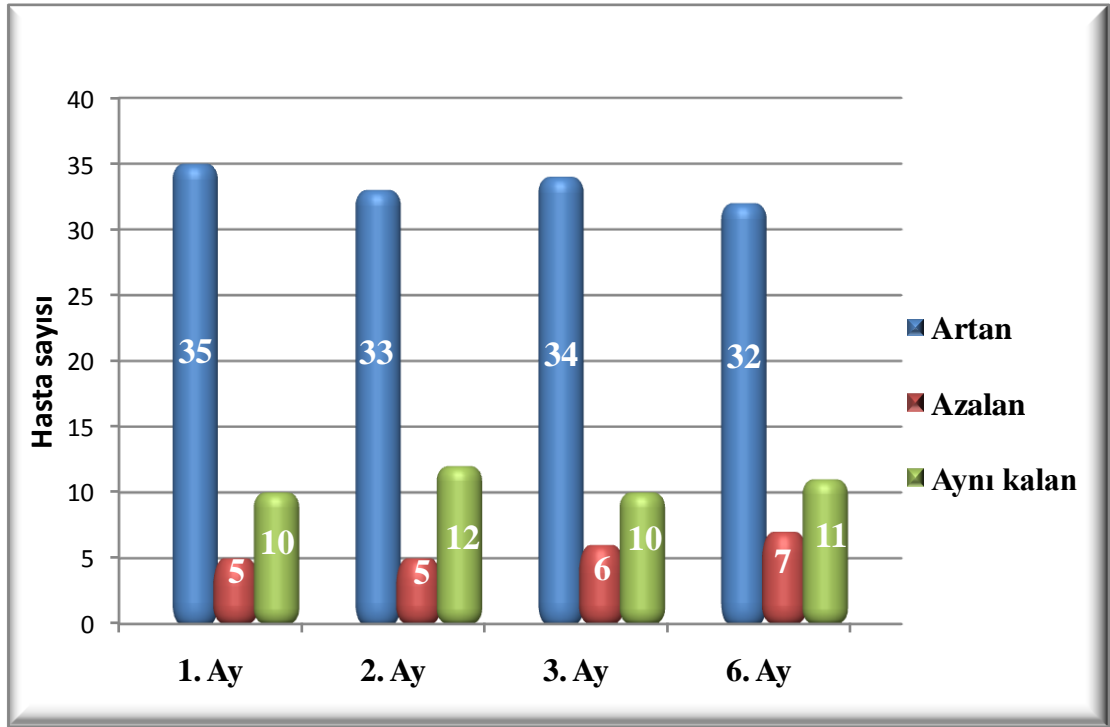


Şekil 2: EO ve ES 1. ay, 2. ay, 3. ay, 6. ay görme keskinliği ortalamalarının değişim grafiği (LogMAR) (EÖ: Enjeksiyon öncesi, ES: Enjeksiyon sonrası)

	1. AY GK	2. AY GK	3. AY GK	6. AY GK
EÖ GK	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
1. AY GK	-	p≥0,05	p≥0,05	p≥0,05
2. AY GK	-	-	p≥0,05	p≥0,05
3. AY GK	-	-	-	p≥0,05

Tablo 4: EÖ, ES 1. ay, 2. ay, 3. ay, 6. ay GK ortalamalarının istatistiksel karşılaştırılması (EÖ: Enjeksiyon öncesi, ES: Enjeksiyon sonrası, GK: Görme keskinliği)

ES 1. ayda tedavi öncesine göre 35 (%70) gözde görme keskinliğinde artış saptanmış, 5 (%10) gözde görme keskinliğinde azalma saptanmış olup, 10 (%20) gözde ise görme keskinliği aynı kalmıştır. ES 2. ayda tedavi öncesine göre 33 (%66) gözde görme keskinliğinde artış saptanmış, 5 (%10) gözde görme keskinliğinde azalma saptanmış olup, 12 (%24) gözde ise görme keskinliği aynı kalmıştır. ES 3. ayda tedavi öncesine göre 34 (%68) gözde görme keskinliğinde artış saptanmış, 6 (%12) gözde görme keskinliğinde azalma saptanmış olup, 10 (%20) gözde ise görme keskinliği aynı kalmıştır. ES 6. ayda tedavi öncesine göre 32 (%64) gözde görme keskinliğinde artış saptanmış, 7 (%14) gözde görme keskinliğinde azalma saptanmış olup, 11 (%22) gözde ise görme keskinliği aynı kalmıştır (Şekil 3).



**Şekil 3: EÖ'ye göre ES 1. ay, 2. ay, 3. ay, 6. ay görme keskinliği değişimi  
(EÖ: Enjeksiyon öncesi, ES: Enjeksiyon sonrası)**

Hastaların EÖ SMK ortalaması 456 µm iken, ES SMK ortalaması 1. ayda 319,6 µm, 2. ayda 333 µm, 3. ayda 316,8 µm ve 6. ayda 329,8 µm idi (Tablo 5) (Şekil 4). EÖ SMK ortalamasına göre, ES 1. ay, 2. ay, 3. ay ve 6. ay SMK ortalamalarında görülen azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ). ES 1. ay, 2. ay, 3. ay ve 6. ay SMK ortalamaları arasında ise anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 6).

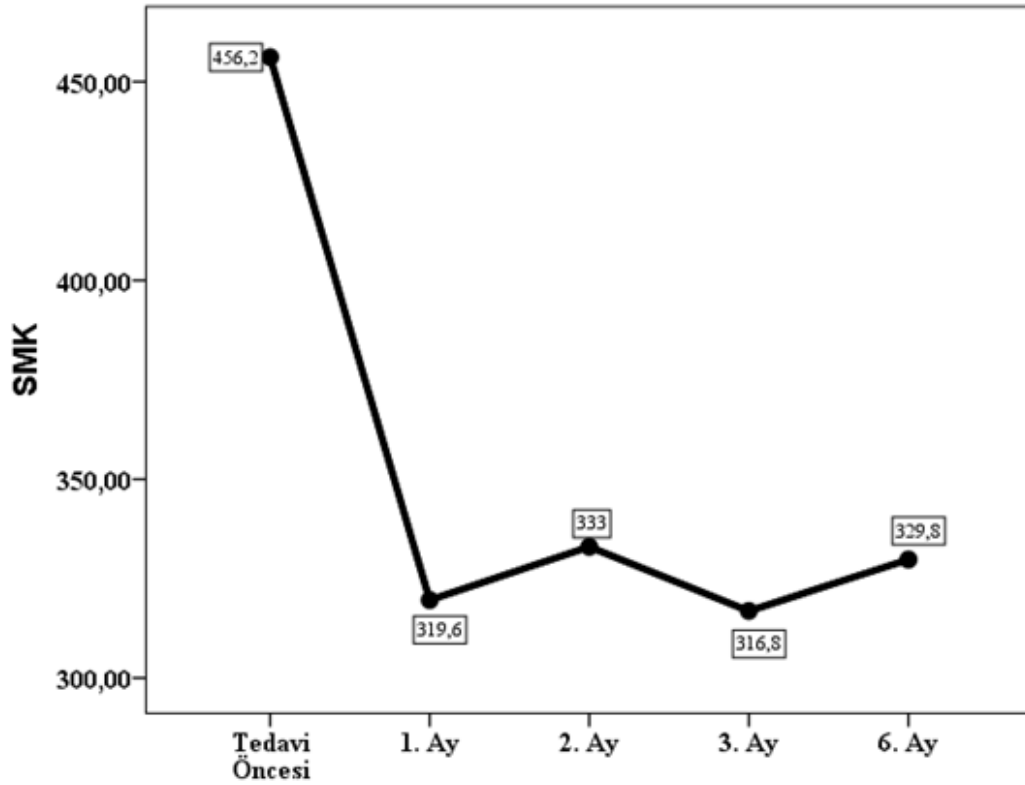
Çalışmamızda EÖ SMK ortalamasına göre ES SMK ortalamasında, 1. ayda 136,4 µm, 2. ayda 123 µm, 3. ayda 139,2 µm ve 6. ayda 126,2 µm azalma görülmüştür.

	<b>SMK ORTALAMASI±SD (µm)</b>
<b>ENJEKSİYON ÖNCESİ</b>	456,18±115,69
<b>1. AY</b>	319,6±82,87
<b>2. AY</b>	333±90,38
<b>3. AY</b>	316,84±86,14
<b>6. AY</b>	329,8±93,35

**Tablo 5: EÖ ve ES 1. ay, 2. ay, 3. ay, 6. ay SMK ortalamaları (EÖ: Enjeksiyon öncesi, ES: Enjeksiyon sonrası, SMK: Santral maküla kalınlığı)**

	<b>1. AY SMK</b>	<b>2. AY SMK</b>	<b>3. AY SMK</b>	<b>6. AY SMK</b>
<b>EÖ SMK</b>	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$
<b>1. AY SMK</b>	-	$p\geq 0,05$	$p\geq 0,05$	$p\geq 0,05$
<b>2. AY SMK</b>	-	-	$p\geq 0,05$	$p\geq 0,05$
<b>3. AY SMK</b>	-	-	-	$p\geq 0,05$

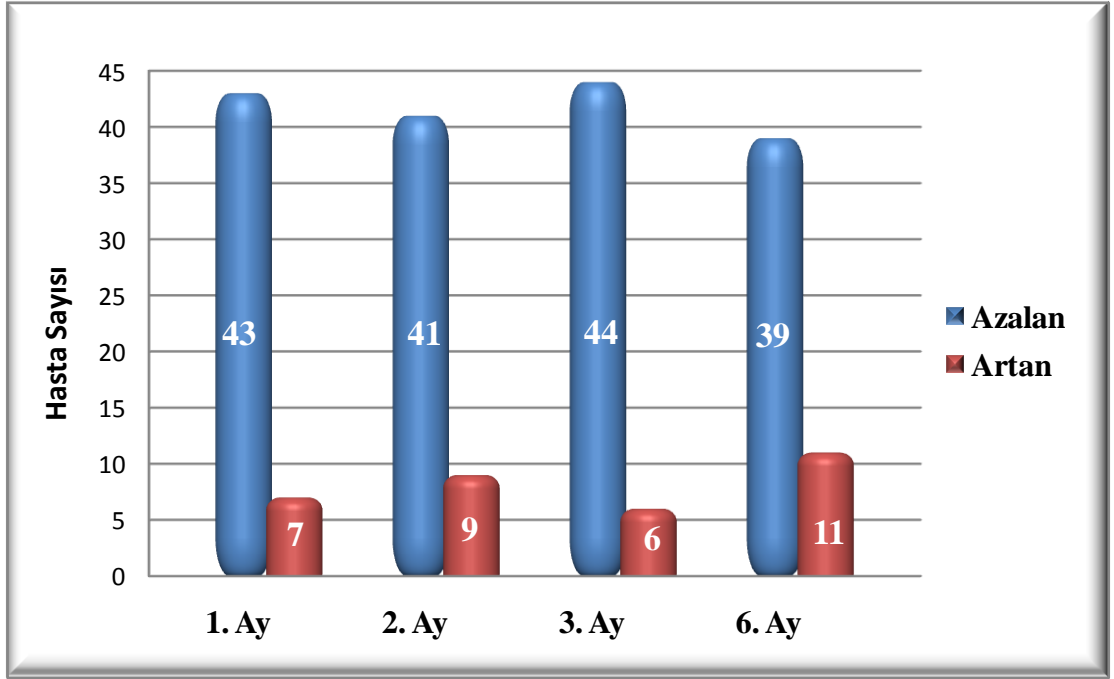
**Tablo 6: EÖ, ES 1. ay, 2. ay, 3. ay, 6. ay SMK ortalamalarının istatistiksel karşılaştırılması (EÖ: Enjeksiyon öncesi, ES: Enjeksiyon sonrası, SMK: Santral maküla kalınlığı)**



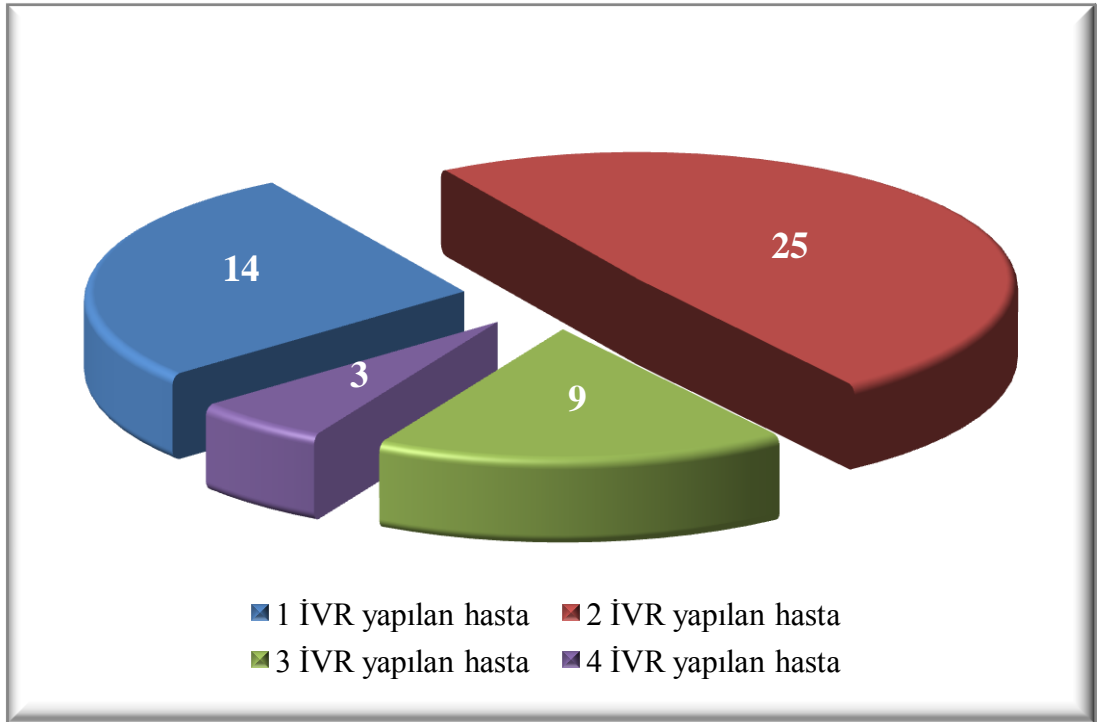
**Şekil 4: Enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası 1. ay, 2. ay, 3. ay, 6. ay SMK ortalamalarının değişim grafiği (SMK: Santral maküla kalınlığı)**

ES 1. ayda tedavi öncesine göre 43 (%86) gözde SMK'da azalma saptanmış olup, 7 (%14) gözde ise SMK'da artış saptanmıştır. ES 2. ayda tedavi öncesine göre 41 (%82) gözde SMK'da azalma saptanmış olup, 9 gözde (%18) ise SMK'da artış saptanmıştır. ES 3. ayda tedavi öncesine göre 44 (%88) gözde SMK'da azalma saptanmış olup, 6 (%12) gözde ise SMK'da artış saptanmıştır. ES 6. ayda tedavi öncesine göre 39 (%78) gözde SMK'da azalma saptanmış olup, 11 (%22) gözde ise SMK'da artış saptanmıştır (Şekil 5).

Çalışmamızda 41 olgunun 50 gözüne İVR uygulandı. ES 1. ay yapılan kontrollerde 20 (%40) gözde DMÖ'nün devam ettiği görüldü ve 2. İVR uygulandı. 2. ay yapılan kontrollerde 18 (%36) gözde DMÖ tespit edildi ve 13 (%26) hastaya 2. İVR, 5 (%10) hastaya ise 3. İVR uygulandı. 3. ay yapılan kontrollerde 14 (%28) gözde DMÖ tespit edildi ve 4 (%8) hastaya 2. İVR, 7 hastaya ise 3. İVR enjeksiyonu, 3 (%6) hastaya ise 4. İVR uygulandı. Toplam 50 gözün 14'üne (%28) bir kez, 25'ine (%50) iki kez, 9'una (%18) 3 kez, 3'üne (%6) 4 kez İVR yapılmıştır (Şekil 6).

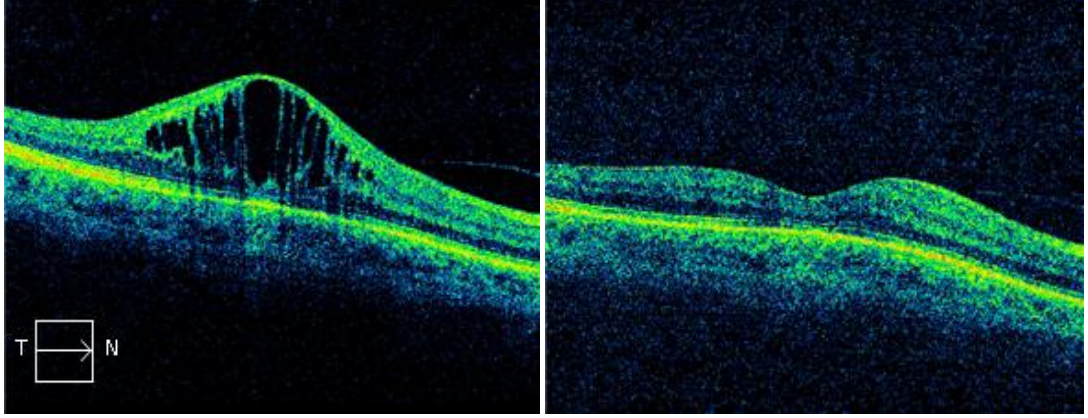


Şekil 5: EÖ'ye göre ES 1. ay, 2. ay, 3. ay, 6. ay SMK değişimi (EÖ: Enjeksiyon öncesi, ES: Enjeksiyon sonrası, SMK: Santral maküla kalınlığı)

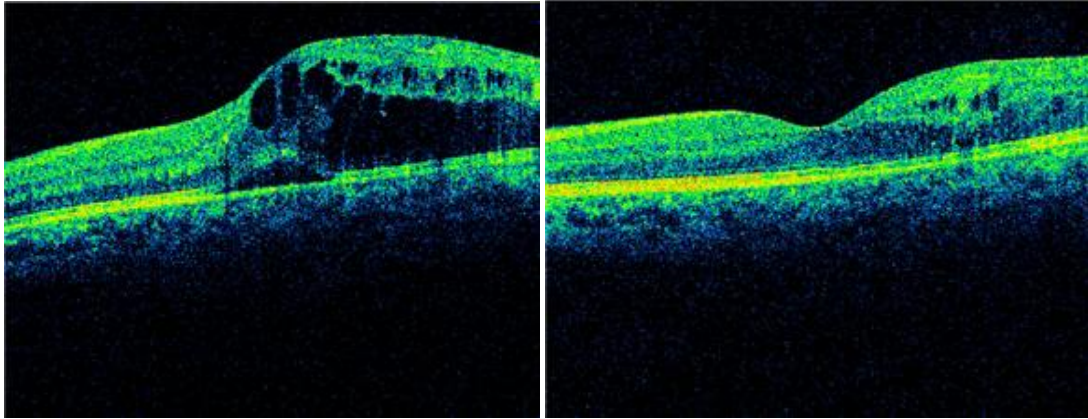


Şekil 6: Yapılan İVR sayıları (İVR: İntravitreal ranibizumab)

Postoperatif komplikasyon olarak 5 (%10) gözde subkonjonktival hemoraji gelişti. Subkonjonktival hemoraji açısından herhangi bir müdahale yapılmadı. 4 (%8) gözde hafif bir GİB artışı ( $GİB \leq 25$  mmHg) görüldü, topikal antiglokomatöz tedavisi ile göz içi basınçları kontrol altına alındı ve 1. haftada normal seviyelere indiği gözlemlendi. Çalışmamızda, endoftalmi, retina dekolmanı, vitreus hemorajisi, lens hasarı ve herhangi bir sistemik komplikasyon gelişmedi. Sadece 1 (%2) gözde topikal steroid tedavisine cevap veren ön kamarada inflamatuvar reaksiyon gelişti.



**Resim 8: Bir olgunun EÖ (SMK 515  $\mu\text{m}$ , GK: 0,70 LogMAR) ve ES 1. ay (SMK 209  $\mu\text{m}$ , GK: 0,30 LogMAR) OCT ile SMK görüntüsü (EÖ: Enjeksiyon öncesi, ES: Enjeksiyon sonrası, GK: Görme keskinliği, SMK: Santral maküla kalınlığı)**



**Resim 9: Başka bir olgunun EÖ (SMK 610  $\mu\text{m}$ , GK: 0,30 LogMAR) ve ES 1. ay (SMK 289  $\mu\text{m}$ , GK: 0,10 LogMAR) OCT ile SMK görüntüsü (EÖ: Enjeksiyon öncesi, ES: Enjeksiyon sonrası, GK: Görme keskinliği, SMK: Santral maküla kalınlığı)**

## 5. TARTIŞMA

Diabetik hastalardaki görme kaybının başlıca nedeni maküla ödemedir[133]. DMÖ'de vasküler permeabilitedeki artışa bağlı olarak intraretinal ve subretinal diffüz maküler sıvı birikimi ile karakterize kistoid değişiklikler izlenmektedir[69]. ETDRS çalışma sonuçlarına göre maküla diffüz olarak etkilenmedikçe retinadaki fokal vasküler sızdırmalar için fokal LFK önerilmektedir[87]. LFK maküla ödeminin neden olduğu görme kaybı riskini %50 azaltmaktadır. Ancak LFK tedavisi ile diffüz DMÖ'de elde edilen sonuçlar, fokal DMÖ'deki sonuçlar kadar başarılı değildir. Lee ve arkadaşlarının çalışmasında maküla merkezinin tutulmadığı olgularda 3 yıllık lazer tedavi sonuçlarına göre görme kaybı oranları tedavi gören grupta %13,2 iken tedavisiz grupta %22,12 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada maküla merkezi tutulumu olan olgularda ise bu oran sırası ile %13,8 ve %33 olarak verilmiştir. Lee ve arkadaşlarının diffüz DMÖ olan hastalarda grid lazer ile olguların yaklaşık %68 ile %94'ünde ödemde gerileme gözlemişlerdir. Hastaların %61'inde görme keskinliğinde azalma olmaz iken %24,6'sında tedaviye rağmen 3 sıra görme kaybı görülmüştür[134]. 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 metotlarını araştırmaya yöneltmiştir[71].

DMÖ'de İVTA etkinliğini gösteren pek çok çalışma vardır. İVTA enjeksiyonunun neovaskülarizasyonu azalttığı ve PDR'li hastalarda maküla kalınlığında azalma sağladığı gösterilmiştir[135]. Fakat İVTA uygulaması katarakt oluşumunu hızlandırmakta ve glokoma neden olabilmektedir[103, 110]. 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.



DMÖ'de vitreusta VEGF düzeyleri belirgin olarak artmıştır ve bu artışın FFA'da makülada hiperfloresans derecesiyle korelasyon içinde olduğu gösterilmiştir[136]. Kan retina bariyeri hasarına yol açacak VEGF maruziyetinin miktarı ve süresi, vasküler geçirgenlik ile tanımlanan bir süreç olan neovaskülarizasyon için gerekenden azdır[137].

DRP'de kan-retina bariyeri VEGF inhibisyonu ile korunmakta ve kan retina bariyeri hasarı oluşmuş ise bu hasarda geri dönüşüm sağlanmaktadır[138]. Anti-VEGF'ler lökosit aracılı endotel hasarı, fenestra oluşumu, sıkı bağlantıların çözülmesi ve hücreler arası masif sıvı akışı içeren birçok mekanizmayı bloke ederek ve vasküler permeabiliteyi stabilize ederek ödemi azaltırlar. Ranibizumab, bevacizumab ve pegaptanib sodyum kullanılan anti-VEGF'lerdir. Bu üç ajanın da endotel hücre proliferasyonunu belirgin olarak düşürdüğü, retinaya sitotoksik etkileri olmadığı ve biyouyumluluklarının iyi olduğu görülmüştür[139].

DMÖ'de İVR enjeksiyonu sonrası görme keskinliğinde artış beklenmektedir. Chun ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 3. ay kayıtlarında İVR yapılan hastaların %40'ında, 15 harften daha fazla görme artışı, %50'sinde 10 harften fazla ve %80'inde ise en az 1 harf düzelme görülmüştür. Görme keskinliğinde, READ-1 çalışmasında 12,3 harf, RISE çalışmasında 11,9 harf, REVEAL çalışmasında 6,6 harf, RESOLVE çalışmasında 8,8 harf kazanımı olmuştur. Batıoğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise görme keskinliği %35,5 gözde 2 sıra ve üzeri, %29 gözde 2 sıra altında artmış, %11,3 gözde azalma ve %24,2 gözde görmede değişiklik olmamıştır. Ünlü ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise görme keskinlikleri enjeksiyon öncesinde ortalama 0,67 LogMAR iken 9. ay kontrolde 0,30 LogMAR olmuştur. Bizim çalışmamızın sonuçlarının bu çalışmalarla uyumlu olduğu izlenmiştir. EÖ ortalama görme keskinliği 0,65 LogMAR olup, ES ortalama görme keskinliği 1.ayda 0,47 LogMAR, 2. ayda 0,48 LogMAR, 3. ayda 0,49 LogMAR ve 6.ayda 0,48 LogMAR idi. EÖ ortalama görme keskinliğine göre ES 1. ay, 2. ay, 3. ay ve 6. ay ortalama görme keskinliklerinde görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ).

İVR tedavisinin diğer bir etkisi de SMK'da azalma yapmasıdır. İVR enjeksiyonu sonrası SMK'da, Chun ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 197,8  $\mu\text{m}$ ,

READ-1 çalışmasında 246 µm, RESOLVE çalışmasında 194 µm, RESTORE çalışmasında 118,7 µm, RISE çalışmasında 253,1 µm, RIDE çalışmasında 259,8 µm azalma görülürken, bizim çalışmamızda 1.ayda 136,4 µm, 2. ayda 123 µm, 3. ayda 139,2 µm ve 6.ayda 126,2 µm azalma görülmüştür. SMK'da görülen azalmalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001).

DMÖ tedavisi için uyguladığımız yöntem olarak, diabetik maküler ödemi devam eden (SMK 300 µm ve üzeri) hastalara gerektiğinde tekrar enjeksiyon uygulaması, 6 aylık takipte hem görme keskinliğini hem de SMK'yı azaltmada başarılı bulunmuştur.

RESOLVE, RISE ve RIDE çalışmalarında 0,3 mg ya da 0,5 mg dozda uygulanan İVR tedavisinin, görme keskinliğini düzeltmede ve SMK'yı azaltmada benzer etkinlikte olduğunu saptamışlardır. Ferrone ve Jonisch'ın yaptıkları çalışmada 0,5 mg ve 1 mg İVR tedavisinin SMK'yı azaltmada, görme keskinliğini düzeltmede ve enjeksiyon sayılarında anlamlı bir fark saptamamışlardır[140]. READ-3 çalışmasında 2 mg ve 0,5 mg karşılaştırılmıştır. 6 aylık takipte sırasıyla 7,35; 8,72 harf kazanımı olmuştur. 12 aylık takipte sırasıyla 7,39; 10,88 harf kazanımı olmuştur. Ancak MI'a bağlı ölüm oranları sırasıyla %3, %0 olarak tespit edilmiştir. Bunun üzerine 2 mg İVR enjeksiyonundan vazgeçilmiştir[141]. Bizim çalışmamızda 0,5 mg İVR enjeksiyonu uygulanmıştır.

DRCR.net çalışmasında ise, İVR+erken lazer, İVR+geç lazer, triamsinolon+erken lazer ve tek lazer olarak dört gruba ayrılan 854 gözlük bir hasta serisi incelenmiştir. Buna göre; 12 aylık sonuçlarda sırasıyla harf kazanımı 9, 9, 4, 3 olarak tespit edilmiştir. İkinci yıl sonuçlarına bakılacak olursa sırasıyla harf kazanımı 7, 9, 2, 3 olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlara bakılarak İVR, ister erken, ister geç lazer ile kombinasyon yapılmış olsun, tek lazer ya da triamsinolon+lazer kombinasyonuna göre çok farklı olarak üstün bulunmuştur. SMK'daki azalma miktarı İVR enjeksiyonu yapılan her 3 grupta benzerdir ve sadece lazer yapılan gruba göre azalma miktarı daha fazladır. SMK'da İVR+erken lazer grubunda 138 µm, İVR+geç lazer grubunda 141 µm azalma görülmüştür[142]. Bizim çalışmamızda sadece İVR enjeksiyonu yapılmıştır ve SMK'da 126,2 µm azalma olmuştur.

DMÖ tedavisinde uygulanan intravitreal enjeksiyon sayıları farklılık gösterebilmektedir. READ-2 çalışmasında 24 aylık takipte ortalama İVR enjeksiyon sayısı 9,3 olmuştur[143]. Ünlü ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ortalama 9,4 aylık takipte ortalama İVR enjeksiyon sayısı  $2,1\pm 0,9$  olarak bulunmuştur[144]. Bizim çalışmamızda ise 6 aylık takipte, İVR yapılan 50 gözün 14'üne (%28) bir kez, 25'ine(%50) iki kez, 9'una (%18) 3 kez, 3'üne (%6) 4 kez İVR yapılmış olup, göz başına enjeksiyon sayısı  $2\pm 0,86$  olarak bulundu.

Endoftalmi %0,02 'den %1,9 arasında değişen enjeksiyon başına insidansı ile intravitreal enjeksiyonun en ciddi komplikasyonlarından biridir. Fintak ve arkadaşları 14.320 İVR enjeksiyonu sonrası endoftalmi sıklığını %0,02 olarak bulmuşlardır[145]. Cheung ve arkadaşları %0,03 olarak bulmuşlardır[146]. Bizim çalışmamızda endoftalmi görülmedi. Sadece 1 gözde (%2) topikal steroid tedavisine cevap veren ön kamarada inflamatuvar reaksiyon gelişti.

RESOLVE çalışmasında 1 (%1) gözde vitreus hemorajisi, 1 (%1) gözde retinal arter tıkanıklığı ve 23 (%22,5) gözde subkonjunktival hemoraji gelişmiştir. Bizim çalışmamızda ise 5 (%10) gözde subkonjunktival hemoraji gelişti. Vitreus hemorajisi ve retinal arter tıkanıklığı görülmedi.

DRCR.net çalışmasında %5 olguda, RIDE çalışmasında %0,4 olguda GİB yüksekliği saptanırken, bizim çalışmamızda 4 (%8) olguda GİB artışı görüldü.

İVR enjeksiyonu sonrası tromboembolik olay (MI, geçici iskemik atak, vücudun herhangi bir yerinde tromboz vs.), DRCR.net çalışmasında 375 İVR enjeksiyonu sonrası 9 (%2,4), RESOLVE çalışmasında 102 İVR enjeksiyonu sonrası 3 (%3), RESTORE çalışmasında 235 İVR enjeksiyonu sonrası 7 (%2,9), RISE çalışmasında 251 İVR enjeksiyonu sonrası 16 (%6,3), RIDE çalışmasında 249 İVR enjeksiyonu sonrası 21 (%8,4) hastada görülmüştür. Ancak bu çalışmaların tamamında lazer veya sham enjeksiyonuna göre tromboembolik olay artışı anlamlı bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda ise herhangi bir sistemik komplikasyon görülmemiştir. Bunun nedeninin çalışmamızdaki hasta sayısının ve takip süresinin az olmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

## 6. SONUÇ

Çalışmamızda DRP'ye bağlı maküla ödemi olan olgularda İVR enjeksiyonunun etkinliği değerlendirildi. Olguların enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası GK, SMK, ve olası komplikasyonlar değerlendirildi.

DMÖ nedeniyle intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun GK üzerine etkisi değerlendirildiğinde, İVR sonrası GK'de istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artış saptandı.

İVR enjeksiyonunun maküla ödeminde etkisi, vasküler geçirgenliği azaltıp ödemi geriletmesidir. Çalışmamızda İVR sonrası SMK'da tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı oranda azalma görüldü.

Çalışmamızda hem görme keskinliğinde artma hem de SMK'da azalma olması, İVR enjeksiyonunun hem fonksiyonel hem de anatomik düzelmeye sağlayabildiğini göstermektedir.

Çalışmamızda İVR enjeksiyonu sonrası 4 (%8) gözde hafif bir GİB artışı ( $GİB \leq 25$  mmHg) görüldü, topikal antiglokomatöz tedavisi ile göz içi basınçları kontrol altına alındı ve 1. haftada normal seviyelere indiği gözlemlendi. Bu yüzden enjeksiyonlar sonrası özellikle erken dönemde GİB takiplerinin yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

İVR enjeksiyonu sonrası 1 (%2) gözde ön kamarada inflamatuvar reaksiyon ve 4 (%8) gözde subkonjonktival hemoraji geliştiği gözlemlendi. Bunun dışında enjeksiyona bağlı retina dekolmanı, VİH, enjeksiyona bağlı ani görme azlığı, serebrovasküler hastalık, MI 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.

İVR enjeksiyonu DMÖ tedavisinde görme keskinliğinde artma ve SMK'da azalma yaparak hem fonksiyonel hem de anatomik olarak başarı sağlayabilmektedir. Ancak DMÖ'nün seyrinde tedavi kadar hastalığın sistemik kontrolünün de çok fazla etkiye sahip olması nedeniyle geniş serili, kontrol gruplu, randomize çalışmalar yapmak gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Atabek E.: Kapadokyalı Arateus. TDC Yayınları: Celik Cilt Matbaa; 1973. 4-9.
2. Association American Diabetes: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*; :29 Suppl:43-48 (2006).
3. Davidson J K.: Clinical Diabetes Mellitus, Diabetic Eye Disease: Thieme Medical Publishers; 1991.427-44
4. Satman I., Yilmaz T., Sengul A., Salman S., Salman F., Uygur S., Bastar I., Tutuncu Y., Sargin M., Dinccag N., Karsidag K., Kalaca S., Ozcan C., King H.: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II ). *47 Ulusal Diyabet Kongresi* 2010.
5. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL: The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984, 91(12):1464-1474.
6. Moss Scot E, Klein Ronald, Klein Barbara EK: The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 1998, 105(6):998-1003.
7. Tas A., Bayraktar M.Z., Erdem Ü., arkadaşları ve: Diyabetik hastalarda retinopati gelişimine etki eden risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Gülhane Tıp Dergisi* 2006, 48:94-100.
8. Klein Ronald, Klein Barbara EK, Moss Scot E, Davis Matthew D, DeMets David L: The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Archives of ophthalmology* 1984, 102(4):520-526.
9. Klein Ronald, Klein Barbara EK, Moss Scot E, Davis Matthew D, DeMets David L: The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Archives of ophthalmology* 1984, 102(4):527-532.
10. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991, 98(5 Suppl):766-785.
11. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report

- Number 8. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1981, 88(7):583-600.
12. Bresnick G. H.: Diabetic macular edema. A review. *Ophthalmology* 1986, 93(7):989-997.
  13. Klein R., Klein B. E., Moss S. E.: Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes care* 1992, 15(12):1875-1891.
  14. Group The Diabetic Retinopathy Study Research: Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: the second report of diabetic retinopathy study findings. *Ophthalmology* 1978, 85(1):82-106.
  15. Bhagat N., Grigorian R. A., Tutela A., Zarbin M. A.: Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Survey of ophthalmology* 2009, 54(1):1-32.
  16. 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):1796-1806.
  17. Massin P., Audren F., Haouchine B., Erginay A., Bergmann J. F., Benosman R., Caulin C., Gaudric A.: Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic diffuse macular edema: preliminary results of a prospective controlled trial. *Ophthalmology* 2004, 111(2):218-224; discussion 224-215.
  18. Audren F., Erginay A., Haouchine B., Benosman R., Conrath J., Bergmann J. F., Gaudric A., Massin P.: Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular oedema: 6-month results of a prospective controlled trial. *Acta ophthalmologica Scandinavica* 2006, 84(5):624-630.
  19. Patel J. I., Hykin P. G., Schadt M., Luong V., Fitzke F., Gregor Z. J.: Pars plana vitrectomy with and without peeling of the inner limiting membrane for diabetic macular edema. *Retina (Philadelphia, Pa)* 2006, 26(1):5-13.
  20. Higuchi A., Ogata N., Jo N., Wada M., Matsumura M.: Pars plana vitrectomy with removal of posterior hyaloid face in treatment of refractory diabetic macular edema resistant to triamcinolone acetonide. *Japanese journal of ophthalmology* 2006, 50(6):529-531.
  21. Klein R., Klein B. E., Moss S. E., Cruickshanks K. J.: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1995, 102(1):7-16.
  22. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *The New England journal of medicine* 1993, 329(14):977-986.
  23. Bengisu Ü.: Göz Hastalıkları: Palme Yayıncılık; 1989.161-166

24. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL: Harrison's Principles of Internal Medicine, 15th edition. 2109-2143
25. Dyck P. J., Kratz K. M., Karnes J. L., Litchy W. J., Klein R., Pach J. M., Wilson D. M., O'Brien P. C., Melton L. J., 3rd, Service F. J.: 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):817-824.
26. Klein R., Klein B. E., Moss S. E., Davis M. D., DeMets D. L.: The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984, 91(12):1464-1474.
27. Yau J. W., Rogers S. L., Kawasaki R., Lamoureux E. L., Kowalski J. W., Bek T., Chen S. J., Dekker J. M., Fletcher A., Grauslund J., Haffner S., Hamman R. F., Ikram M. K., Kayama T., Klein B. E., Klein R., Krishnaiah S., Mayurasakorn K., O'Hare J. P., Orchard T. J., Porta M., Rema M., Roy M. S., Sharma T., Shaw J., Taylor H., Tielsch J. M., Varma R., Wang J. J., Wang N., West S., Xu L., Yasuda M., Zhang X., Mitchell P., Wong T. Y.: Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes care* 2012, 35(3):556-564.
28. Klein R., Klein B. E., Moss S. E., Cruickshanks K. J.: Association of ocular disease and mortality in a diabetic population. *Arch Ophthalmol* 1999, 117(11):1487-1495.
29. 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):647-661.
30. Klein B. E., Moss S. E., Klein R., Surawicz T. S.: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology* 1991, 98(8):1261-1265.
31. Chew E. Y., Klein M. L., Ferris F. L., 3rd, Remaley N. A., Murphy R. P., Chantry K., Hoogwerf B. J., Miller D.: Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Arch Ophthalmol* 1996, 114(9):1079-1084.
32. Roy M. S., Klein R.: Macular edema and retinal hard exudates in African Americans with type 1 diabetes: the New Jersey 725. *Arch Ophthalmol* 2001, 119(2):251-259.
33. Sunness J. S.: The pregnant woman's eye. *Survey of ophthalmology* 1988, 32(4):219-238.



34. Atmaca LS, : Gündüz K: Diabetik retinopatinin tedavisi. *Oftalmoloji* 1993, 2:29-46.
35. Rand L. I., Krolewski A. S., Aiello L. M., Warram J. H., Baker R. S., Maki T.: Multiple factors in the prediction of risk of proliferative diabetic retinopathy. *The New England journal of medicine* 1985, 313(23):1433-1438.
36. Jaffe G. J., Burton T. C., Kuhn E., Prescott A., Hartz A.: Progression of nonproliferative diabetic retinopathy and visual outcome after extracapsular cataract extraction and intraocular lens implantation. *Am J Ophthalmol* 1992, 114(4):448-456.
37. McDonald H. R., Schatz H.: Macular edema following panretinal photocoagulation. *Retina (Philadelphia, Pa)* 1985, 5(1):5-10.
38. Lopes de Faria J. M., Jalkh A. E., Trempe C. L., McMeel J. W.: Diabetic macular edema: risk factors and concomitants. *Acta ophthalmologica Scandinavica* 1999, 77(2):170-175.
39. Barnet A.H.: Orgine of the microangiopathic Changes in Diabetes. *Eye*. 1993, 7:223-227.
40. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991, 98(5 Suppl):823-833.
41. Murray RK Mayes PA Granner DK: Glukoneogenez ve kan glukozunun kontrolü. Harper'ın biyokimyası. Appleton Lange 1993:225-236.
42. Özkan Ş Akar S.: Diyabetik retinopati. *İstanbul: Türk Oftalmoloji Derneği* 2000:11-15.
43. M. Yenigün: Diyabetik mikroanjiopati ve diyabetik makroanjiopati. Her yönüyle diyabetes mellitus kitabından. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul.; 2001.315-75.
44. Brownlee M., Cerami A.: The biochemistry of the complications of diabetes mellitus. *Annu Rev Biochem* 1981, 50:385-432.
45. Unger RH. Foster DV. Diyabetes Mellitus. In: Wilson JD Foster DV, Kronenberg HM, Larsen Pd(ed). Williams Textbook of Endocrinology: USA W: B: Saunders Company; 1998: 21.1014-24
46. Lloyd P. Aiello Jerry Cavallerano, Manvi Prakash, Lloyd M. Aiello: Albert: Albert & Jakobiec's Principles & Practice of Ophthalmology Diagnosis, Management, and Treatment of Nonproliferative Diabetic Retinopathy, 3 edn: Saunders Company; 1994.747-760
47. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number

10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991, 98(5 Suppl):786-806.
48. S Agarwal Athiya, Apple D J, Buratto L, Alio J L, Pandey S K, Agarwal Amar: Textbook of Ophthalmology. Retina and Vitreous, Systemic Diseases., Volume 4. New Delhi: Miscellaneous; 2002.2560-2580
49. Bresnick G. H., Condit R., Syrjala S., Palta M., Groo A., Korth K.: Abnormalities of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1984, 102(9):1286-1293.
50. Techniques for scatter and local photocoagulation treatment of diabetic retinopathy: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report no. 3. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Int Ophthalmol Clin* 1987, 27(4):254-264.
51. Jack J Kanski Brad Bowling: Klinik Oftalmoloji, 7. baskı: Güneş Tıp Kitabevleri.537
52. Sahel JA Brini A, Albert D.M: Albert and Jakobiec's Principles and Practice of Ophthalmology. Pathology of the Retina and Vitreous: Saunders - Elsevier; 1994.2239-2280
53. Jampol LM. In Ryan SJ The CV Mosby Company, St Louis, Baltimore, Toronto: Macular edema. 1989;2:81-88.
54. Conway M.D. and Olk, D.: Diabetic maculopathies. *Ophth Clinics of North* 1993:213-230.
55. Fong D. S., Ferris F. L., 3rd, Davis M. D., Chew E. Y.: Causes of severe visual loss in the early treatment diabetic retinopathy study: ETDRS report no. 24. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Am J Ophthalmol* 1999, 127(2):137-141.
56. Vitale S., Maguire M. G., Murphy R. P., Hiner C. J., Rourke L., Sackett C., Patz A.: Clinically significant macular edema in type I diabetes. Incidence and risk factors. *Ophthalmology* 1995, 102(8):1170-1176.
57. Ashton N.: Studies of the Retinal Capillaries in Relation to Diabetic and Other Retinopathies. *The British journal of ophthalmology* 1963, 47:521-538.
58. Cogan D. G., Toussaint D., Kuwabara T.: Retinal vascular patterns. IV. Diabetic retinopathy. *Archives of ophthalmology* 1961, 66:366-378.
59. Engerman R. L., Kern T. S.: Progression of incipient diabetic retinopathy during good glycemic control. *Diabetes* 1987, 36(7):808-812.
60. Kohner E. M., Henkind P.: Correlation of fluorescein angiogram and retinal digest in diabetic retinopathy. *American journal of ophthalmology* 1970, 69(3):403-414.

61. De Venecia G., Davis M., Engerman R.: Clinicopathologic correlations in diabetic retinopathy. I. Histology and fluorescein angiography of microaneurysms. *Archives of ophthalmology* 1976, 94(10):1766-1773.
62. Krupin T., Waltman S. R., Szewczyk P., Koloms B., Farber M., Silverstein B., Becker B.: Fluorometric studies on the blood-retinal barrier in experimental animals. *Archives of ophthalmology* 1982, 100(4):631-634.
63. Gillies M. C., Su T., Stayt J., Simpson J. M., Naidoo D., Salonikas C.: Effect of high glucose on permeability of retinal capillary endothelium in vitro. *Investigative ophthalmology & visual science* 1997, 38(3):635-642.
64. Gardner T. W., Lieth E., Khin S. A., Barber A. J., Bonsall D. J., Leshner T., Rice K., Brennan W. A., Jr.: Astrocytes increase barrier properties and ZO-1 expression in retinal vascular endothelial cells. *Investigative ophthalmology & visual science* 1997, 38(11):2423-2427.
65. Wallow I. H., Engerman R. L.: Permeability and patency of retinal blood vessels in experimental diabetes. *Investigative ophthalmology & visual science* 1977, 16(5):447-461.
66. Vinores S. A., Van Niel E., Swerdloff J. L., Campochiaro P. A.: 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):723-735.
67. Begg I. S., Rootman J.: Clinico-pathological study of an organized plaque in exudative diabetic maculopathy. *Can J Ophthalmol* 1976, 11(3):197-202.
68. Sigurdsson R., Begg I. S.: Organised macular plaques in exudative diabetic maculopathy. *The British journal of ophthalmology* 1980, 64(6):392-397.
69. Bresnick G. H.: Diabetic maculopathy. A critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology* 1983, 90(11):1301-1317.
70. Sussman E. J., Tsiaras W. G., Soper K. A.: Diagnosis of diabetic eye disease. *Jama* 1982, 247(23):3231-3234.
71. Pendergast S. D., Hassan T. S., Williams G. A., Cox M. S., Margherio R. R., Ferrone P. J., Garretson B. R., Trese M. T.: Vitrectomy for diffuse diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaloid. *Am J Ophthalmol* 2000, 130(2):178-186.
72. Otani T., Kishi S., Maruyama Y.: Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 1999, 127(6):688-693.
73. 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):1144-1155.

74. Özkan Ş.: Maküla ödeminin tanısı. *Retina-Vitreus* 2000, 8:7-17.
75. Kang Se Woong, Park Choul Yong, Ham Don-II: The correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema. *American journal of ophthalmology* 2004, 137(2):313-322.
76. Kohner E. M., Dollery C. T., Paterson J. W., Oakley N. W.: Arterial fluorescein studies in diabetic retinopathy. *Diabetes* 1967, 16(1):1-10.
77. SA Karaçorlu: Diyabetik Makülopatide Klinik ve Tanı. *Retina-Vitreus* 2004, 12:263-266.
78. Goto M., Nishimura A., Shirao Y.: Scanning Laser Ophthalmoscopic Microperimetry on Idiopathic Epiretinal Membrane and Vitreomacular Traction Syndrome. *Japanese journal of ophthalmology* 2001, 45(1):115.
79. Farahvash M. S., Mohammadzadeh S.: Multifocal electroretinogram in clinically significant diabetic macular edema. *Arch Iran Med* 2006, 9(3):261-265.
80. Okada K., Yamamoto S., Mizunoya S., Hoshino A., Arai M., Takatsuna Y.: Correlation of retinal sensitivity measured with fundus-related microperimetry to visual acuity and retinal thickness in eyes with diabetic macular edema. *Eye* 2006, 20(7):805-809.
81. Vujosevic S., Midena E., Pilotto E., Radin P. P., Chiesa L., Cavarzeran F.: Diabetic macular edema: correlation between microperimetry and optical coherence tomography findings. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006, 47(7):3044-3051.
82. Davis M. D., Fisher M. R., Gangnon R. E., Barton F., Aiello L. M., Chew E. Y., Ferris F. L., 3rd, Knatterud G. L.: Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report #18. *Investigative ophthalmology & visual science* 1998, 39(2):233-252.
83. Browning D. J., Zhang Z., Benfield J. M., Scott A. Q.: The effect of patient characteristics on response to focal laser treatment for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1997, 104(3):466-472.
84. Chew Emily Y, Ferris III Frederick L, Csaky Karl G, Murphy Robert P, Agrón Elvira, Thompson Darby JS, Reed George F, Schachat Andrew P: The long-term effects of laser photocoagulation treatment in patients with diabetic retinopathy: the early treatment diabetic retinopathy follow-up study. *Ophthalmology* 2003, 110(9):1683-1689.
85. Dibetic Retonpathy Study Research Group Report no:14: İndications for photocoagulation treatment of diabetic retinopath. *İnt ophthalmol Clin* 1987, 27:239-252.

86. Klein R., Klein B. E., Moss S. E., Davis M. D., DeMets D. L.: Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy. *Jama* 1988, 260(19):2864-2871.
87. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1987, 94(7):761-774.
88. Photocoagulation for diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report no. 4. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Int Ophthalmol Clin* 1987, 27(4):265-272.
89. Eldem B Aslan BS, Aydın P, Kasım R, Or M, Akata F, Can İ, Fırat E, Barlas B: Makula Hastalıkları Diyabetik Makula Ödemi ve Tedavisi. Ankara: Şahin Matbaa; 2001.119-128
90. Michaelides M., Kaines A., Hamilton R. D., Fraser-Bell S., Rajendram R., Quhill F., Boos C. J., Xing W., Egan C., Peto T., Bunce C., Leslie R. D., Hykin P. G.: 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):1078-1086 e1072.
91. Yang C. M.: Surgical treatment for severe diabetic macular edema with massive hard exudates. *Retina* 2000, 20(2):121-125.
92. Lewis H., Abrams G. W., Blumenkranz M. S., Campo R. V.: Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology* 1992, 99(5):753-759.
93. Pendergast S. D.: Vitrectomy for diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaloid. *Current opinion in ophthalmology* 1998, 9(3):71-75.
94. Hikichi T., Fujio N., Akiba J., Azuma Y., Takahashi M., Yoshida A.: Association between the short-term natural history of diabetic macular edema and the vitreomacular relationship in type II diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1997, 104(3):473-478.
95. Gandorfer A., Messmer E. M., Ulbig M. W., Kampik A.: Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. *Retina* 2000, 20(2):126-133.
96. Aiello LM Covallareno J.D., Aiello L.P., et al.: Diabetic Retinopathy. Retina. Vitreous.Macula. Toronto: WB saunders Co; 1999
97. Takagi H., Otani A., Kiryu J., Ogura Y.: New surgical approach for removing massive foveal hard exudates in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1999, 106(2):249-256; discussion 256-247.

98. Nauck M., Karakiulakis G., Perruchoud A. P., Papakonstantinou E., Roth M.: Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 1998, 341(2-3):309-315.
99. Machemer R., Sugita G., Tano Y.: Treatment of intraocular proliferations with intravitreal steroids. *Transactions of the American Ophthalmological Society* 1979, 77:171-180.
100. Tano Y., Sugita G., Abrams G., Machemer R.: Inhibition of intraocular proliferations with intravitreal corticosteroids. *American journal of ophthalmology* 1980, 89(1):131-136.
101. Schindler R. H., Chandler D., Thresher R., Machemer R.: The clearance of intravitreal triamcinolone acetonide. *American journal of ophthalmology* 1982, 93(4):415-417.
102. Jonas J. B., Kreissig I., Sofker A., Degenring R. F.: Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema. *Archives of ophthalmology* 2003, 121(1):57-61.
103. Martidis A., Duker J. S., Greenberg P. B., Rogers A. H., Puliafito C. A., Reichel E., Bauman C.: Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002, 109(5):920-927.
104. Conway M. D., Canakis C., Livir-Rallatos C., Peyman G. A.: Intravitreal triamcinolone acetonide for refractory chronic pseudophakic cystoid macular edema. *Journal of cataract and refractive surgery* 2003, 29(1):27-33.
105. Antcliff R. J., Spalton D. J., Stanford M. R., Graham E. M., ffytche T. J., Marshall J.: Intravitreal triamcinolone for uveitic cystoid macular edema: an optical coherence tomography study. *Ophthalmology* 2001, 108(4):765-772.
106. Greenberg P. B., Martidis A., Rogers A. H., Duker J. S., Reichel E.: Intravitreal triamcinolone acetonide for macular oedema due to central retinal vein occlusion. *The British journal of ophthalmology* 2002, 86(2):247-248.
107. Jonas J. B., Kreissig I., Degenring R. F.: Intravitreal triamcinolone acetonide as treatment of macular edema in central retinal vein occlusion. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2002, 240(9):782-783.
108. Danis R. P., Ciulla T. A., Pratt L. M., Anliker W.: Intravitreal triamcinolone acetonide in exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2000, 20(3):244-250.
109. Young S., Larkin G., Branley M., Lightman S.: Safety and efficacy of intravitreal triamcinolone for cystoid macular oedema in uveitis. *Clinical & experimental ophthalmology* 2001, 29(1):2-6.

110. Wingate R. J., Beaumont P. E.: Intravitreal triamcinolone and elevated intraocular pressure. *Australian and New Zealand journal of ophthalmology* 1999, 27(6):431-432.
111. Moshfeghi D. M: Complications of Intramural Steroids. *The Retina Debates 2003, AAO* 2003:65-68.
112. Haller J. A., Kuppermann B. D., Blumenkranz M. S., Williams G. A., Weinberg D. V., Chou C., Whitcup S. M.: Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2010, 128(3):289-296.
113. Boyer D. S., Faber D., Gupta S., Patel S. S., Tabandeh H., Li X. Y., Liu C. C., Lou J., Whitcup S. M.: Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina (Philadelphia, Pa)* 2011, 31(5):915-923.
114. Senger D. R., Connolly D. T., Van de Water L., Feder J., Dvorak H. F.: Purification and NH<sub>2</sub>-terminal amino acid sequence of guinea pig tumor-secreted vascular permeability factor. *Cancer Res* 1990, 50(6):1774-1778.
115. Ferrara N.: Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 2004, 25(4):581-611.
116. Benjamin L. E., Golijanin D., Itin A., Pode D., Keshet E.: Selective ablation of immature blood vessels in established human tumors follows vascular endothelial growth factor withdrawal. *J Clin Invest* 1999, 103(2):159-165.
117. Fukumura D., Gohongi T., Kadambi A., Izumi Y., Ang J., Yun C. O., Buerk D. G., Huang P. L., Jain R. K.: Predominant role of endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis and vascular permeability. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001, 98(5):2604-2609.
118. Miyamoto K., Khosrof S., Bursell S. E., Moromizato Y., Aiello L. P., Ogura Y., Adamis A. P.: Vascular endothelial growth factor (VEGF)-induced retinal vascular permeability is mediated by intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1). *Am J Pathol* 2000, 156(5):1733-1739.
119. Ishida S., Usui T., Yamashiro K., Kaji Y., Amano S., Ogura Y., Hida T., Oguchi Y., Ambati J., Miller J. W., Gragoudas E. S., Ng Y. S., D'Amore P. A., Shima D. T., Adamis A. P.: VEGF<sub>164</sub>-mediated inflammation is required for pathological, but not physiological, ischemia-induced retinal neovascularization. *J Exp Med* 2003, 198(3):483-489.
120. Miller J. W., Adamis A. P., Shima D. T., D'Amore P. A., Moulton R. S., O'Reilly M. S., Folkman J., Dvorak H. F., Brown L. F., Berse B., et al.: Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is temporally and spatially correlated with ocular angiogenesis in a primate model. *Am J Pathol* 1994, 145(3):574-584.

121. Gaudreault J., Fei D., Rusit J., Suboc P., Shiu V.: Preclinical pharmacokinetics of Ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005, 46(2):726-733.
122. Rosenfeld P. J., Brown D. M., Heier J. S., Boyer D. S., Kaiser P. K., Chung C. Y., Kim R. Y.: Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *The New England journal of medicine* 2006, 355(14):1419-1431.
123. Brown D. M., Kaiser P. K., Michels M., Soubrane G., Heier J. S., Kim R. Y., Sy J. P., Schneider S.: Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *The New England journal of medicine* 2006, 355(14):1432-1444.
124. Henry T. D., Annex B. H., McKendall G. R., Azrin M. A., Lopez J. J., Giordano F. J., Shah P. K., Willerson J. T., Benza R. L., Berman D. S., Gibson C. M., Bajamonde A., Rundle A. C., Fine J., McCluskey E. R.: The VIVA trial: Vascular endothelial growth factor in Ischemia for Vascular Angiogenesis. *Circulation* 2003, 107(10):1359-1365.
125. Spitzer MS Yoeruek E, Sierra A, et al.: Comparative antiproliferative and cytotoxic profile of bevacizumab (Avastin), pegaptanib (Macugen) and ranibizumab (Lucentis) on different ocular cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007, Online baskı.
126. Bakri S. J., Snyder M. R., Reid J. M., Pulido J. S., Ezzat M. K., Singh R. J.: Pharmacokinetics of intravitreal ranibizumab (Lucentis). *Ophthalmology* 2007, 114(12):2179-2182.
127. Karaçorlu M, Karaçorlu SA Özdemir H. : Göz Hastalıkları ve anti-VEGF Tedavi Bevacizumab. İstanbul 2010.49-64
128. Haritoglou C., Kook D., Neubauer A., Wolf A., Priglinger S., Strauss R., Gandorfer A., Ulbig M., Kampik A.: Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2006, 26(9):999-1005.
129. Cunningham E. T., Jr., Adamis A. P., Altaweel M., Aiello L. P., Bressler N. M., D'Amico D. J., Goldbaum M., Guyer D. R., Katz B., Patel M., Schwartz S. D.: A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005, 112(10):1747-1757.
130. Economides A. N., Carpenter L. R., Rudge J. S., Wong V., Koehler-Stec E. M., Hartnett C., Pyles E. A., Xu X., Daly T. J., Young M. R., Fandl J. P., Lee F., Carver S., McNay J., Bailey K., Ramakanth S., Hutabarat R., Huang T. T., Radziejewski C., Yancopoulos G. D., Stahl N.: Cytokine traps: multi-component, high-affinity blockers of cytokine action. *Nature medicine* 2003, 9(1):47-52.



131. Holash J., Davis S., Papadopoulos N., Croll S. D., Ho L., Russell M., Boland P., Leidich R., Hylton D., Burova E., Ioffe E., Huang T., Radziejewski C., Bailey K., Fandl J. P., Daly T., Wiegand S. J., Yancopoulos G. D., Rudge J. S.: VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2002, 99(17):11393-11398.
132. Stewart M. W., Rosenfeld P. J.: Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap. *The British journal of ophthalmology* 2008, 92(5):667-668.
133. Klein R., Klein B. E., Moss S. E.: Visual impairment in diabetes. *Ophthalmology* 1984, 91(1):1-9.
134. Lee C. M., Olk R. J.: Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Long-term visual results. *Ophthalmology* 1991, 98(10):1594-1602.
135. Zein W. M., Nouredin B. N., Jurdi F. A., Schakal A., Bashshur Z. F.: Panretinal photocoagulation and intravitreal triamcinolone acetonide for the management of proliferative diabetic retinopathy with macular edema. *Retina* 2006, 26(2):137-142.
136. Funatsu H., Yamashita H., Sakata K., Noma H., Mimura T., Suzuki M., Eguchi S., Hori S.: Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule 1 are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005, 112(5):806-816.
137. Dvorak H. F., Harvey V. S., Estrella P., Brown L. F., McDonagh J., Dvorak A. M.: Fibrin containing gels induce angiogenesis. Implications for tumor stroma generation and wound healing. *Lab Invest* 1987, 57(6):673-686.
138. Qaum T., Xu Q., Jousen A. M., Clemens M. W., Qin W., Miyamoto K., Hassessian H., Wiegand S. J., Rudge J., Yancopoulos G. D., Adamis A. P.: VEGF-initiated blood-retinal barrier breakdown in early diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001, 42(10):2408-2413.
139. Spitzer M. S., Yoeruek E., Sierra A., Wallenfels-Thilo B., Schraermeyer U., Spitzer B., Bartz-Schmidt K. U., Szurman P.: Comparative antiproliferative and cytotoxic profile of bevacizumab (Avastin), pegaptanib (Macugen) and ranibizumab (Lucentis) on different ocular cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007, 245(12):1837-1842.
140. Ferrone P, Jonisch J. Ranibizumab dose and treatment interval comparison for the treatment of diabetic macular edema: final two-year results. Presented at the 2012 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO); May 6–10, 2012; Fort Lauderdale, Florida. Abstract 1335.

141. Do DV, Campochiaro PA, Boyer DS, et al. Six month results of the READ 3 study: ranibizumab for edema of the macular in diabetes. Presented at the 2012 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO); May 6–10, 2012; Fort Lauderdale, Florida. Abstract 5282.
142. Elman M. J., Qin H., Aiello L. P., Beck R. W., Bressler N. M., Ferris F. L., 3rd, Glassman A. R., Maturi R. K., Melia M.: Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results. *Ophthalmology* 2012, 119(11):2312-2318.
143. Nguyen Q. D., Shah S. M., Khwaja A. A., Channa R., Hatef E., Do D. V., Boyer D., Heier J. S., Abraham P., Thach A. B., Lit E. S., Foster B. S., Kruger E., Dugel P., Chang T., Das A., Ciulla T. A., Pollack J. S., Lim J. I., Elliott D., Campochiaro P. A.: Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2010, 117(11):2146-2151.
144. Ünlü N., Acar M. A., Üney G. Ö., Hazırolan D., Altıparmak U. E., Örnek F.: Diyabetik Maküla Ödemi Tedavisinde İntravitreal Ranibizumab Uygulamasının Görsel Başarıya Etkisi. *Retina-Vitreus/Journal of Retina-Vitreous* 2013, 21(1).
145. Fintak D. R., Shah G. K., Blinder K. J., Regillo C. D., Pollack J., Heier J. S., Hollands H., Sharma S.: Incidence of endophthalmitis related to intravitreal injection of bevacizumab and ranibizumab. *Retina (Philadelphia, Pa)* 2008, 28(10):1395-1399.
146. Cheung C. S., Wong A. W., Lui A., Kertes P. J., Devenyi R. G., Lam W. C.: Incidence of endophthalmitis and use of antibiotic prophylaxis after intravitreal injections. *Ophthalmology* 2012, 119(8):1609-1614.

## **EK 1: ÖZGEÇMİŞ**

### **I- Bireysel Bilgiler**

Adı-Soyadı: Abdulhakim Tekçe

Doğum yeri ve tarihi: 14 Ocak 1984

Uyruğu: TC

Medeni durumu: Evli

Askerlik durumu: Tecilli

İletişim adresi ve telefonu: Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz

Hastalıkları Kliniği Adapazarı/SAKARYA 0 505 278 53 53

Yabancı dili: İngilizce

### **II- Eğitim**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (2002-2009)

Süleyman Demirel Lisesi (1995-2002)

### **III- Ünvanları**

Asistan Doktor: Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi (2009-2014)

### **VI- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar**

### **V- Bilimsel İlgi Alanları**