



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

**DİYABETİK RETİNOPATİ TANILI HASTALARDA
İNTRAVİTREAL ENJEKSİYON SONRASI OKÜLER KAN
AKIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. MUSA KARAARSLAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ**



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

**DİYABETİK RETİNOPATİ TANILI HASTALARDA
İNTRAVİTREAL ENJEKSİYON SONRASI OKÜLER
KAN AKIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. MUSA KARAARSLAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Yard. Doç. Dr. KUDDUSİ TEBERİK

ÖNSÖZ

Göz Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, tecrübe ve cerrahi deneyimlerini paylaşan değerli hocam Prof. Dr. Murat KAYA „ya,

Tez çalışma konumun belirlenmesinden itibaren çalışmamın planlanmasında, yürütülmesinde, her aşamasında bana yol gösteren ve destek olan tez hocam Yard. Doç. Dr. Kuddusi TEBERİK'e, renkli doppler ultrasonografi yöntemini uygulayan Dr. Mehtap OKTAY'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım Dr. Hakan SAĞLAM, Dr. M.Tahir ESKİ ve Dr. İlter İRİTAŞ'a ,

Eğitim süreci boyunca bana destek olan aileme teşekkür ederim.

Dr. Musa KARAARSLAN



ÖZET

İNTRVİTREAL RANİBİZUMAB ENJEKSİYONU SONRASI OKÜLER KAN AKIMINDAKİ DEĞİŞİKLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Diyabetik retinopati tanısı alan ve tedavi olarak intravitreal ranibizumab tedavisi planlanan hastalarda oküler kan akımı parametrelerinin renkli Doppler ultrasonografi (USG) ile değerlendirilmesini amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Yaş ve cinsiyet dağılımları bakımından istatistiksel olarak farklı olmayan ve intravitreal enjeksiyon yapılan diyabetik retinopati 20 hasta çalışmaya dahil edildi. Rutin oftalmolojik muayenelerinin ardından tüm bireylere renkli Doppler USG ile oftalmik arter (OA), santral retinal arter (SRA), Kısa arka siliyer arterin (KASA) , pik sistolik hız (PSH), end diastolik hız (EDH) ve rezistif indeks (RI) ölçümleri yapıldı. İlk enjeksiyon öncesi, ilk enjeksiyondan sonra ve 3 doz tedavi sonrasında ölçümler tekrarlandı ve sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: OA 'deki PSH ve EDH tüm ölçümlerde artış bulunmada istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. RI 'da enjeksiyon öncesine göre 3. aydaki ölçümlerde azalma bulunmuştur($p=0.011$). SRA'deki PSH 'nin tüm ölçümlerinde minimal değişiklikler olduğu için istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. EDH'de enjeksiyon öncesine göre 3. aydaki ölçümlerde artış bulunmuştur ($p=0.048$). RI 'da enjeksiyon öncesine göre 3. aydaki ölçümlerde azalma bulunmuştur($p=0.044$). KASA'daki PSH ve EDH 'de artış (sırasıyla $p=0.049$, $p=0.008$) RI 'da azalma ($p=0.036$) bulunmuştur.

Sonuç: Kolay uygulanabilen ve tekrarlanabilen yöntem olan renkli Doppler USG ile diyabet hastalarında oküler kan akım ölçümleri yapılarak diyabet etiopatogenezinde hemodinamik değişikliklerin rolü olduğuna dair kanıtlar elde edilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Diyabetik retinopati, ranibizumab, oküler kan akımı, Renkli Doppler Ultrasonografi, pik sistolik hız, end diastolik hız, rezistif indeksi.

İNGİLİZCE ÖZET(ABSTRACT)

EVALUATION THE OCULAR BLOOD FLOW PARAMETERS AFTER INTRAVITREAL RANIBIZUMAB ENJECTIONS **Purpose:** We aimed in our study to measure ocular blood flow parameters in diabetic patients planning intravitreal ranibizumab therapy.

Materials and Methods: 20 patients with suitable age and sex correlation diagnosed as diabetic retinopathy and intravitreal ranibizumab enjections performed, were included in our study. Following routine eye examinations, peak systolic velocity (PCV), end diastolic velocity (EDV) and resistive index (RI) were measured by examining the ophthalmologic artery (OA), central retinal artery (CRA), posterior short ciliary artery (PSCA) with colour doppler ultrasound. Measurements were repeated before the first enjection and after the first enjection and after the third enjections. The result were statistically compared.

Results: Then, PSH and EDH values of OA increased statically no difference were found. Following the third enjection RI was found decreased by comparing value before the first enjection ($p=0.011$). all PSH measurement of CRA had minimal changes and statically unimportant. EDH measurement increased after the third doses with comparing value before the first measurement ($p=0.048$).RI measurement decreased after the third doses($p=0.044$). SPCA values of PSH and EDH increased ($p=0.049$, $p=0.008$), RI decreased($p=0.036$).

Conclusion: Calculating ocular blood flow with colour doppler ultrasound, it was observed that hemodynamic changes may have an important role on diabetes ethiopathogenesis.

Key Words: Diabetic retinopathy , ranibizumab , ocular blood flow, Colour Doppler Ultrasound, peak systolic velocity, end diastolic velocity, resistive indice

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Önsöz.....	i
Özet	ii
İngilizce Özet(Abtract).....	iii
Kısaltmalar.....	vii
1. Giriş ve amaç	1
2. Genel Bilgiler	3
2.1. Diyabetik Retinopati ve Epidemiyoloji	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Histopalojik Lezyonlar	4
2.1.2.1. Perisit.....	Kaybı 4
2.1.2.2. Kapiller bazal membran kalınlaşması ve Mikroanevrizmalar	4
2.1.2.3. ASELÜLER kapillerler ve Kan-retina bariyerinin bozulması.....	5
2.1.2.4. Makroglyal aktivasyon ve Retinal nörodejenerasyon	5
2.1.3. Patogenezdeki Biyokimyasal Mekanizmalar	5
2.2. Proliferatif Olmayan Diyabetik Retinopatide Klinik Bulgular	6
2.2.1. Mikroanevrizma ve İntraretinal Hemoraji	6
2.2.2. Sert Eksuda ve Atılmış Pamuk Lekesi	7
2.2.3. İntraretinal Mikrovasküler Anormallikler (İRMA)	7
2.2.4. Diğer Damar Değişiklikleri ve Retinal İskemi	7
2.3. Diyabetik Retinopatinin Sınıflandırılması	8
2.3.1. Diyabetik Makula Ödeminin Patogenezi	8
2.3.1.1. Kan-Retina Bariyeri.....	9
2.3.1.2. Vazoaktif Faktörler	10
2.3.1.3. Vitreoretinal Arayüz	11
2.4. Diyabetik Makula Ödeminin Klinik Bulguları	11
2.4.1. Diyabetik Makula Ödemi İçin Risk Faktörleri	13
2.4.2. Diyabetik Makula Ödeminin Tedavisi	13
2.4.2.1. Fokal/Grid Laser Fotokoagülasyon	13
2.4.2.2. İntravitreal Kortikosteroid	14
2.4.2.3. İntravitreal Anti-VEGF Ajanlar.....	17
2.5. Oküler Kan Akımı.....	19
2.5.1. Vasküler anatomi.....	19
2.5.2. Ultrason Fiziği.....	21
2.5.3. Doppler Ultrason Fiziği.....	22
2.5.4. Renkli Doppler Ultrasonografi	24
2.5.5. Oküler Kan Akımının Ölçülmesi.....	24
2.5.5.1. Oftalmik arter	26
2.5.5.2. Santral retinal arter ve ven	27
2.5.5.3. Arka siliyer arterler.....	27
2.6. Koroid	28
2.6.1. Koroid Görüntüleme Yöntemleri ve OKT	29

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ.....	42
7. KAYNAKLAR	43



KISALTMALAR



AGE	: İleri Glikozilasyon Son Ürünleri
AXL	: Aksiyel uzunluk
dB	: desibel
DM	: Diabetes Mellitus
DMÖ	: Diabetik Makula Ödemi
DRCR.net	: Diabetic Retinopathy Clinical Research Network
DRP	: Diabetik Retinopati
EDH	: End Diastolik Hız
ET-1	: Endotelin-1
ETDRS	: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FFA	: Fundus Floresein Anjiyografi
GDNF	: Glial Hücre Kökenli Nörotrofik Faktör
GFAP	: Glial Fibriler Asidik Protein
GK	: Görme Keskinliği
ICAM-1	: Hücreler Arası Adezyon Molekülü-1
IL-6	: İnterlökin 6
İRMA	: İntaretinal Mikrovasküler Anormallikler
İVTA	: İntravitreale Triamsinolon Asetonid
KAMÖ	: Klinik Olarak Anlamlı Makula Ödemi
KK	: Kornea Kalınlığı
KASA	: Kısa arka siliyer arter
NPDR	: Proliferatif Olmayan Diabetik Retinopati
NVD	: Optik Disk Üzerinde Yeni Damarlanma
NVE	: NVD Dışında Retinanın Diğer Bölgelerinde Yeni Damarlanma
OA	: Oftalmik Arter
OKT	: Optik Koherens Tomografi
PDGF	: Platelet Kökenli Büyüme Faktörü
PDR	: Proliferatif Diabetik Retinopati
PGF	: Plazental Büyüme Faktörü
PKC	: Protein Kinaz
CRAGE	: İleri Glikozilasyon Son Ürünü Reseptörü
PSH	: Pik Sistolik Hız
RI	: Rezistif İndeksi
RNA	: Ribonükleik Asit

RPE : Retina Pigment Epiteli
SKK : Santral Kornea Kalınlığı
SMK : Santral Makula Kalınlığı
SRA : Santral Retinal Arter
VEGF : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VEGFR : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptörü
USG : Ultrasonografi
ZO-1 : Zonula Okludens 1 Proteini



GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus, kendine özgü klinik bulgular ve patogenez ile karakterize kronik hiperglisemi tablosuyla seyreden bir metabolizma hastalığıdır. Bu durumun temelinde multifaktöryel etkenler bulunmaktadır. Pankreas hücrelerinden salınan insülin yokluğuna veya insüline zıt etki gösteren faktörlerin fazla olmasına bağlı hiperglisemi gelişebilir (1). Diyabete bağlı komplikasyonların gelişiminde en önemli risk faktörü diyabetin süresidir. İnsüline bağımlı olmayan diyabetli hastalarda DR insidansı 11-12 yılda % 23, 16 ve üstü yılda % 60, ve 16 ve üzeri yılda proliferatif diabetik retinopati (PDR) insidansı % 3 bulunmuştur (2). Diabetes mellitusun en önemli komplikasyonlarından biri olan diabetik retinopati tüm dünyada 20-65 arası yaş grubunda görülen önlenebilir ve / veya tedavi edilebilir en önemli körlük nedenlerinden birisidir. Genel popülasyona göre körlük riski 25 kat daha fazladır. Dünya nüfusunun resmi olarak % 1,5-2'sinde diyabet vardır. Türkiye' de tahmini rakam 2 milyon kişidir. Bu nüfusun % 25'inde herhangi bir seviyede DR mevcuttur (3). Körlük nedeni genelde, çözilemeyen vitre içi kanaması, traksiyonel retina dekolmanı veya diabetik makula ödemi (4). VEGF'nin retina perisit ve endotel hücrelerinde spesifik bağlanma reseptörleri bulunur. Bu reseptörlerin inhibisyonu neovaskülarizasyonu baskılar. Deneysel olarak VEGF'nin vitreus içine verilmesi retinada iskemi ve mikroanjyopati oluşturmaktadır. Erken diabetik retinopati evresinde VEGF sentezi artmakta, fotokoagülasyon sonrası bazal düzeye geri dönmektedir (5). VEGF'den başka PDR patogenezinde rol oynayan platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), RPE hücre ve glial hücre göçü ve proliferasyonunu uyarak mikrovasküler yapıda anjiogenezis yapar. PDR'li hastalardan alınan vitreus örneklerinde VEGF düzeyi kadar PDGF düzeyi de yükselmiş olarak bulunmaktadır (6). Diyabete bağlı görme kaybı nedenlerinin başında diabetik makula ödemi (DMÖ) gelmektedir. Diabetik makula ödeminin temeli, kan-retina bariyerinin bozulması ve damar geçirgenliğinin artması sonucunda makülada ekstrasellüler alanda sıvı birikimidir. Makula ödeminin nedeni olan sızıntı mikroanevrizmalardan ya da dilate kapillerlerden olur. Bu duruma çok sayıda vazoaktif ajan aracılık eder. Bunlardan en iyi bilineni VEGF'dir (7). Patogenezde başrol oynadığı düşünülen bu mediatörün etkilerini inhibe eden (anti-VEGF) ajanlar, DMÖ tedavisinde son dönemde önemli bir yer kazanmıştır (8). Bu inhibitörlerden biri olan ranibizumab, monoklonal bir antikor fragmanıdır. Ranibizumab VEGF-A'nın biyolojik olarak aktif tüm izoformlarına bağlanarak anjiogenez ve damar geçirgenliğini azaltır. İlacın DMÖ'deki etkinliğinin değerlendirildiği pek çok çalışmada yüz güldürücü sonuçlar elde edilmiştir. İntravitreal anti-VEGF enjeksiyonu, DMÖ'de standart tedavi olarak kabul edilen lazer fotokoagülasyona güçlü bir alternatif olma yolundadır (9). Diyabette görülen dolaşım bozuklukları retina damarlarında kan

akımına karşı direnç artışı ile ortaya çıkmaktadır. Diyabetik mikroanjiopatinin gelişiminde retina kan damarlarındaki akım hızlarının değişiminin olduğu kanıtlanmıştır. Kapiller ve arteriolar düzeyindeki bu değişikliklerin, retinada anatomik değişiklikler meydana gelmeden önce renkli doppler ultrasonografi ile saptanabildiği bildirilmiştir (10). Renkli doppler tekniğinin invaziv olmaması, kolay uygulanabilmesi, hastaya zarar vermemesi gibi avantajları nedeniyle diyabetik retinopati olgularındaki vasküler patolojilerin fonksiyonel düzeylerinin takibinde kullanılabilir.

Çalışmamızda, diyabetik retinopati tanılı hastalarda görmeyi arttıran ve birçok merkez tarafından uygulanan intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrasındaki oküler kan akımındaki değişikliklerin değerlendirilmesini amaçladık.

1. GENEL BİLGİLER

1.1. DİYABETİK RETİNOPATİ

Diabetes Mellitus (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 (11). Diyabetin en sık körlüğe yol açan oftalmik komplikasyonu ise diyabetik retinopatidir (DRP) (12). Amerika Birleşik Devletleri'nde 20-64 yaş arası yeni tanı almış körlük olgularının en sık sebebi diyabetik retinopatidir. Her yıl yeni körlük olgularının %10'undan, 45 yaşın üzerinde ise %20'sinden sorumludur (13). Tanı anında diyabetik hastaların yaklaşık %25'inde diyabetik retinopatinin herhangi bir formu mevcuttur. İnsidansı ve şiddeti zamanla artar. Sonuç olarak tüm diyabetiklerin %90'ından fazlasında hayatlarının herhangi bir döneminde diyabetik retinopati gelişir (14).

1.1.1. Epidemiyoloji Diyabetik retinopati (DRP), diabetes mellitusun (DM) kronik komplikasyonları arasında yer alan , tip 1 veya tip 2 DM'ye sekonder olarak gelişebilen, görme azlığının en önemli sebebi olan retinal değişiklikleri ve mikrovasküler komplikasyonları içermektedir (15). Dünyada diabetli birey sayısı 2013 yılında 382 milyon iken bu sayının 2035 yılında 592 milyona çıkacağı düşünülmektedir. (16). Amerika Birleşik Devletleri'nde DM prevalansı 26 milyon iken, 2050 yılında DRP prevalansının üç katına çıkarak 16 milyona ulaşması beklenmektedir (17). Ülkemizde yapılan prevalans çalışmalarında ise tip 2 DM prevalansı %13,7 olarak bulunmuştur. (18). DRP, başlangıçta çoğunlukla hasta tarafından fark edilebilir değişikliklere sebep olmazken; DRP gelişme riski, hastalığın süresi ile artmakla birlikte, tip 1 DM olan bireylerin %50'sinde, tip 2 DM olan bireylerin ise %30'unda hastalık seyri süresince görme keskinliği üzerinde potansiyel tehdit oluşturan komplikasyonlar gelişeceği tahmin edilmektedir (19). Diyabetik makula ödemi (DMÖ), diyabetik makülopatinin bir bileşeni olup, DM olan

bireylerde görme azlığının en sık sebebini oluşturmaktadır. DRP'nin her aşamasında gelişebilir ve 2012 yılında dünyada DM olgularının %7'sini etkilediği tahmin edilmiştir (20). DMÖ prevalansında, önceki çalışmalarda, hastalık süresi ve şiddetinin etkili olduğu gösterilmiştir. Erken başlangıçlı ya da insülin bağımlı olmayan veya insülin bağımlı olan geç başlangıçlı DM hastalarında, en az 20 yıldır hastalığı olan bireylerde DMÖ prevalansı sırasıyla %32, %18 ve %38 olarak bulunurken; hastalık süresi 5 yıl veya daha az olan bireylerde bu oranlar %0, %3 ve %5-%8 olarak bulunmuştur. Geç başlangıçlı DM olgularında hafif şiddetli NPDR alt grubunda DMÖ prevalansı %6.3, orta veya şiddetli NPDR alt grubunda %63.2, PDR alt grubunda ise %74.5 olarak hesaplanmıştır (21).

1.1.2. Histopatolojik Lezyonlar

Diabetik retinopatide izlenen başlıca mikroskopik değişiklikler:

- Perisit kaybı
- Kapiller bazal membran kalınlaşması
- Mikroanevrizmalar
- Aselüler kapillerler
- Kan-retina bariyerinin bozulması
- Makroglial aktivasyon
- Retinal nörodejenerasyon olarak sayılabilir

2.1.2.1. Perisit Kaybı

Cogan ve arkadaşları tarafından, tripsine maruz bırakılmış insan retinasında tanımlanmış olan bu bulgu, DRP'nin en erken bulgularından birisidir (22). Mikroskopide retina kapillerlerinin duvarında nükleus içermeyen perisit hayaletleri, anevrizmal boşluklar olarak izlenir. Perisit kaybı ile, hücreler arası bağlantılar ve iç kan-retina bariyeri işlevi de hasar görür. Bu etkiler klinik olarak venöz dilatasyon ve venöz boncuklanma ile sonuçlanır. DRP'deki perisit kaybının kesin mekanizması bilinmemekle birlikte; suçlanan başlıca iki yolak, aldoz redüktaz yolağı ve PDGF-B ile PDGF-B reseptörünün ilişkisidir (23).

2.1.2.2. Kapiller bazal membran kalınlaşması ve

Mikroanevrizmalar

DRP'de kapiller bazal membranlardaki kalınlaşma, normalde homojen izlenen

bazal membran kollajen diziliminin vakuollü görünüm alması şeklinde elektron mikroskopide izlenebilir. Bu bulgunun gelişmesinde aldoz redüktaz yolağının, ya da bazal membranın bileşenlerinin enzimatik ve enzimatik olmayan glikasyonunun sorumlu olduğu önerilmektedir (24).DRP'nin ilk izlenen klinik bulgusu retinal kapillerlerin mikroanevrizmalarıdır ve fundoskopide küçük, kırmızı intraretinal noktalar olarak görülmektedirler (25). Perisit kaybı ile kapiller duvarındaki zayıflamış alanlar, dilatasyona yatkın mekanik olarak zayıf noktalar oluşturmaktadır. Mikroanevrizmalar histolojik olarak perisit ölümü ve bunu takip eden endotel çoğalması ile ilişkilendirilmişlerdir (26).

2.1.2.3. Aselüler kapillerler ve Kan-retina bariyerinin bozulması

DRP'ye bağlı retinal kapiller tıkanıklıklarının aydınlatılmasında insan retinasında yapılan in-situ çalışmalarda, mikrovasküler yapılarda artmış perisit ve endotel hücre ölümüne bağlı aselüler kapillerlerin olduğu gösterilmiştir (27). DRP'nin bir parçası olarak diabete bağlı makula ödeminin gelişmesinde, başta zonula okludens -1 (ZO-1) ve okludin olmak üzere sıkı bağlantı proteinlerinin fonksiyonunu kaybetmesi büyük önem taşımaktadır (23).

2.1.2.4. Makroglial aktivasyon ve Retinal nörodejenerasyon

Diyabetik hastaların elektoretinogramlarındaki b dalgasındaki anormalliklerin, DRP'nin izole bir mikroanjyopatiden çok global bir retina dejenerasyonunu düşündürmesi üzerine insan retinasında yapılan imünohistokimyasal çalışmalarda Müller hücre gliozisi saptanmıştır (28). DRP'nin kronik nörovasküler bir dejenerasyon olduğunun göstergesi olarak DRP'nin rat modellerinde ve insan retinasında; glutamat eksitotoksitesisi, trofik destek ve sinyal yollarının bozulması, oksidatif stres, nöral enflamasyon gibi mekanizmalarla nöral hücre apoptozunun artmış olduğu kronik nörodejenerasyonun izlendiği belirtilmiştir (29).

1.1.3. Patogenezdeki Biyokimyasal Mekanizmalar

Diyabette görülen kronik hipergliseminin yol açtığı mikrovasküler değişikliklerin, hücresele seviyede başlıca sayılan biyokimyasal yollar üzerinden geliştiği düşünülmektedir:

- Aldoza redüktaz yolu
- İleri glikozilasyon son ürünlerinin (AGE) oluşması
- Reaktif oksijen türlerinin oluşması
- Protein kinaz C (PKC) yolu
- Hücresele glukoz transportunun bozulması (23).

1.2. PROLİFERATİF OLMAYAN DİYABETİK RETİNOPATİ VE DİYABETİK MAKULA ÖDEMİ

1.2.1. Proliferatif Olmayan Diyabetik Retinopatinin Klinik Bulguları

1.2.1.1. Mikroanevrizma ve İntraretinal Hemoraji

Mikroanevrizmalar, genellikle DRP'nin en erken fundoskopik bulgusu olup, yaklaşık 25-100 µm çapında tek başına veya küme halinde koyu kırmızı noktalar olarak izlenirler. Lümenleri eritrosit veya trombüs ile tıkanabilir. Bu lezyonlar, hücreden zengin veya muhtemel perisit ve endotel apoptozuna bağlı olarak hücreden fakir olarak görülebilir. Mikroanevrizmaların oluşmasında; retinal mikroçevredeki değişiklikler, endotel hücre hasarı, endotel hücreleri üzerindeki proliferatif ve anti-proliferatif faktörlerin dengesinin bozulması, kapiller lümeni içinde basıncın artması ve kapiller duvarlarında mekanik zayıflık suçlanmaktadır. Tipik olarak arka kutupta izlenmekle beraber retinanın her alanında görülebilirler. Fundus floresaninjyografi (FFA), mikroanevrizmaların görüntülenmesinde oftalmoskopiden daha hassas bir yöntem olup, arteriyovenöz geçiş fazından itibaren, sızıntının geç dönemde eşlik ettiği veya etmediği hiperfloresan noktalar olarak lezyonların görüntülenmesini sağlar. DRP'de retinal hemoraji; nokta, leke, alev gibi çeşitli şekil, yerleşim ve büyüklükte izlenebilir. Küçük çaplı nokta hemorajiler, oftalmoskopide mikroanevrizmalara benzer görünümde olabilir. Alev şekilli hemorajiler genellikle daha büyük ve retina sinir tabakasında yerleşimleri nedeniyle silik sınırlıdır. FFA'da koroid floresansının engellenmesi nedeniyle hipofloresan görünümüleri, mikroanevrizmalardan ayırım sağlar. Optik disk üzerinde hemoraji olası bir NVD'yi veya eşlik eden bir disk patolojisini düşündürmelidir (30). Mikroanevrizma sayısının artması diyabetik retinopati progresyonu ile ilişkilendirilmiştir (31).

1.2.1.2. Sert Eksuda ve Atılmış Pamuk Lekesi

Fundoskopide, arka kutupta yerleşmeye eğilimli, keskin sınırlı sarıbeyaz retinal birikintiler olarak, çoğunlukla ödemli ve sağlıklı retinanın sınırında ve dış pleksiform tabakada sert eksudalar görülebilir. Vasküler geçirgenliğin arttığı sahalarda sert eksuda halkası oluşabilir. Sert eksuda varlığı FFA'da koroid floresansının engellenmesi ile hipofloresan görünüme sebep olur.

Atılmış pamuk manzarası düzensiz sınırlı, iç retinada yer alan, retina sinir tabakasının yama şekilli göreceli iskemik sahadır. FFA'da koroid floresansını engeller ve hipofloresan görünüm alır (30).

1.2.1.3. İntraretinal Mikrovasküler Anormallikler (İRMA)

İRMA, genellikle kapiller perfüzyonun yetersiz olduğu sahaların komşuluğunda, en küçük çaptaki retinal damarlar arasında izlenen genişlemiş ve kıvrımlanma gösteren değişikliklerdir. FFA'nın arteriyovenöz fazında hiperfloresan izlenirler (30). Venöz ilmikler ise, retinadaki hipoperfüzyona cevap olarak gelişen retinal venöz değişikliklerden olup, lokal ven oklüzyonuna yan dolaşım yolu sağlarlar ve İRMA ile birlikte, PDR için öncül lezyonlar teşkil ettikleri düşünülmektedir (32).

1.2.1.4. Diğer Damar Değişiklikleri ve Retinal İskemi

Yukarıda sayılanlar dışında, DRP'nin ileri safhalarında, küçük damar yatağı dışında arterioller ve venüllerin etkilendiği de görülebilir. Arteriol çapı daralmış,

venül çapı ve kıvrımlanması artmış olarak izlenebilir. Venöz boncuklanma; damar çapının göreceli olarak arttığı ve azaldığı alanların bir arada bulunması ile oluşan görünümü tarif eder (30). Kapiller yatağın daha önce bahsedildiği gibi perisit ve endotel hücrelerini kaybetmesi retina dolaşımını tehlikeye sokmaktadır. Bu hücreden fakir kapillerlerin sayıca artması, bu kapillerleri besleyen arteriollerin tıkanmasına neden olur. Retinal kapiller dolaşımın bozulması FFA ile görüntülenebilir (33). Kapiller dolaşımın geniş çapta bozulması halinde, bahsedilen diğer değişikliklerin izlenmediği, seçilebilen damarlanmanın azaldığı bir retina görülebilir. İskemik makülopati, DRP'de görme azlığının sebeplerinden biri olup; retinal iskeminin başlıca VEGF-A üretiminin artması ile ekstraretinal yeni damarlanmaya, dolayısıyla PDR'ye yol açabileceği gösterilmiştir (34). Klinik olarak, iskemik retina; venöz boncuklanma, İRMA, derin retinal hemorajiler eşlik edebilir (30).

1.3. Diyabetik Retinopatinin Sınıflandırılması

DRP, başlıca proliferatif olmayan diyabetik retinopati (NPDR) ve proliferatif diyabetik retinopati (PDR) aşamaları olmak üzere, klinik bulgulara göre 'Early Treatment Diabetic Retinopathy' Çalışması'nda (ETDRS) aşağıdaki tabloda gösterildiği gibi sınıflandırılmıştır (35).

Tablo 1. Diyabetik retinopatinin sınıflandırılması

NPDR	Hafif	Tek başına retinal mikroanevrizma varlığı
	Orta	Standart fotoğraf 2A'da gösterilen kadar ya da daha fazla hemoraji veya mikroanevrizma; ve/veya atılmış pamuk lekesi, venöz boncuklanma veya intraretinal mikrovasküler anormallik (İRMA) varlığı
	Şiddetli	4 kadranda standart fotoğraf 2A'da gösterilen kadar ya da daha fazla hemoraji veya mikroanevrizma, 2 veya daha fazla kadranda venöz boncuklanma, en az 1 kadranda standart fotoğraf 8A'da gösterilen kadar ya da daha fazla orta dereceli İRMA kriterlerinden en az birinin varlığı (Murphy RP. Management of diabetic retinopathy. Am Fam Physician 1995;51:785-96.)
PDR	Erken	Yüksek riskli PDR sınıfına girmeyen yeni retinal damarlanma olması
	Yüksek riskli	Optik disk üzerinde veya diske en fazla bir disk alanı çap uzaklığında, vitreus kanaması veya preretinal kanama ile beraber ya da tek başına en az standart fotoğraf 10A'da gösterilen büyüklükte yeni damarlanma (NVD) olması; veya standart fotoğraf 10A'da gösterilenden küçük ya da en az H disk alanı büyüklükte NVD dışında kalan yeni retinal damarlanmaya (NVE) eşlik eden vitreus ve/veya preretinal hemoraji varlığı

1.3.1. Diyabetik Makula Ödeminin Patogenezi

DMÖ'de biriken sıvının kaynağı sitotoksik ve vazojenik ödem mekanizmaları ile açıklanmıştır ve oluşma mekanizmasına göre sırasıyla hücre içi ve hücre dışı sıvı birikimi görülebilir. Kan-retina bariyerinin bozulması ile albumin gibi plazma

proteinlerinin nöral interstisyuma geçişi mümkün hale gelir ve interstisyal ödem de eşlik eder (36). Vazojenik makular ödemin fokal veya yaygın olması ile klinikte fokal ya da diffüz makula ödemi görülür (37). DMÖ'de retinal kalınlığın artmasında sorumlu yapılar: iç ve dış kan-retina bariyerleri, vazoaktif faktörler ve vitreoretinal arayüz olarak başlıca 3 grupta toplanabilir.

1.3.1.1. Kan-Retina Bariyeri

Sistemik dolaşım ile retina arasında, kan-beyin bariyerine benzer kısıtlayıcı bir bariyer mevcut olduğu ilk kez 1913 yılında Schnaudigel tarafından tavşan retinasında tripan mavisi kullanılarak gösterilmiştir (38). Sistemik dolaşım ve göz, kan-aköz bariyeri ve kan-retina bariyeri seviyelerinde sınırlandırılmıştır (39). Kan- retina bariyeri ise; retinal kapillerler arasındaki, lipid ve proteinlerin sızmasını engelleyen seçici geçirgen sıkı bağlantılar (zonula okludens) ile bunları çevreleyen astrosit ve Müller hücresi ağından oluşan iç kan-retina bariyeri ve retina pigment epiteli (RPE) hücreleri arasındaki sıkı bağlantılardan meydana gelen dış kan-retina bariyeri olarak ikiye ayrılabilir (40). Her ikisinin de DMÖ'de hasar gördüğünü öneren sonuçlar mevcuttur (41). Buna ek olarak iç kan-retina bariyerindeki endotel hücrelerinde diğer dokulardakine kıyasla daha az veziküler taşıma görüldüğü bildirilmiştir. Bu da retinanın kuru kalmasını etkileyen başka bir faktördür (42). Deneysel DRP modellerinde, endotelde hem veziküler taşınmayı içeren transselüler yolak ile hem de sıkı bağlantıların işlevini yitirmesi ile paraselüler yolak ile madde geçişinin arttığı gösterilmiştir (43). Kan-retina bariyerinden suyun geçişi; pasif olarak iki yönlü veya RPE pompası aracılığı ile koryokapillarise doğru aktif olarak tek yönlü gerçekleşmektedir. Bariyerin bozulması ile bu denge de bozulur ve intraretinal sıvı birikimi gerçekleşir (44). İşlevsel bir iç kan-retina bariyerindeki zonula okludensteki başlıca yapısal proteinler: ZO-1, ZO-2 ve ZO-3'ten oluşan zonula okludens proteinleri; klaudin ve okludinden oluşmaktadır (45). Glial hücreler (Müller hücreleri ve astrositler) sıkı bağlantı proteinlerini sentezlerler. DRP'de görülen retinal nörodejenerasyon ile bu proteinlerin sentezinin etkilenmesinin de DMÖ gelişiminde rol oynadığı düşünülebilir (46). Bariyerin bütünlüğünü etkileyebilecek bir başka faktör ise, artan VEGF miktarı ile okludin ve ZO-1 fosforilasyonun görülmesidir (47). Ayrıca, kan-retina bariyerinin geçirgenliğini düzenleyen bir başka faktör olan glial hücre kökenli nörotrofik faktör (GDNF) sentezi, ileri glikozilasyon son ürünlerinin (AGE) artması ile azalmakta; VEGF sentezi ise artmaktadır (48). Bu hücrelere ek olarak endotel hücrelerinde de AGE reseptörü bulunmaktadır. AGE endotelde ICAM-1 aktivasyonuna sebep olur ve ICAM-1'in artmış lökosit adezyonu ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Lökostaz, endotel hücre ölümü için risk oluşturur (49). Glial aktivasyonun diabetik hastalarda başka bir göstergesi, Müller hücrelerinde glial fibriler asidik proteinin (GFAP) artmış ekspresyonudur (50).

1.3.1.2. Vazoaktif Faktörler

Endotel bütünlüğünün bozulması ile retina dolaşımı tehlikeye girer ve iskemik retinadan salgılanan VEGF aracılığı ile yeni damarlanma başlar (51). VEGF ailesi; VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ve plazental büyüme faktöründen oluşan (PGF), yeni damarlanmanın bilinen en potent uyarıcılarını içermektedir. DMÖ patofizyolojisinde VEGF-A'nın VEGF-165 izoformu sorumlu tutulmaktadır ve VEGF-A, tirozin kinaz biçimindeki VEGFR-1 ve VEGFR-2 reseptörlerine bağlanarak sinyal kaskadlarını tetikler (52). VEGF vasküler geçirgenliğin artmasında histaminden 50000 kat potent bir sinyal proteindir ve kan-retina bariyerinin yıkılmasının DRP'de VEGF'ye bağlı geliştiğini gösteren sonuçlar mevcuttur (53). VEGF, kemotaktik bir ajan olmakla birlikte endotele lökosit adezyonunu arttıran, enflamasyonla ilişkilendirilmiş bir proteindir ve hücresel seviyede pek çok yolağın ortak noktasını oluşturur;

bu nedenle DMÖ tedavisinde önemli bir hedefi teşkil eder (54). Diabete bağlı vasküler geçirgenliğin artmasında en önemli kaynak Müller hücreleridir (55). VEGF'nin ödeme yol açtığı biyokimyasal mekanizmalar arasında: hücreler arası sıkı bağlantı proteinleri olan okludin ve ZO-1'in fosforilasyonu ve miktarının azalması, nitrik oksit aracılığı ile damar geçirgenliğinde artış ve VEGF ile aktive olan hücre içi PKC yolunun okludin fosforilasyonunu artırması sayılabilir (56). PKC yolu, endotelin 1 (ET-1) başta olmak üzere endotelinlerin ekspresyonunu arttırarak vazokonstriksiyona yol açar. Buna ek olarak, diabete bağlı oluşan glikozilasyon son ürünleri de doğrudan ET-1 ve VEGF ekspresyonunu arttıran başka bir faktördür (57). DMÖ patogenezinde rol oynadığı düşünülen diğer proteinler arasında:

- Karbonik anhidraz enzimi,
- Anjiyotensin II,
- Hepatosit büyüme faktörü,
- IL-6,
- Bazik fibroblast büyüme faktörü,
- Matriks metalloproteinaz 2 ve 9 enzimleri sayılabilir

1.3.1.3. Vitreoretinal Arayüz

Vitreus jeli esas olarak PDR'de görülen fibrovasküler proliferasyon için önemli bir yer oluşturmakla beraber; daha erken safhalarda veya DMÖ gelişiminde de çeşitli mekanizmalarla etkili olduğu bilinmektedir. Bunlardan birisi; özellikle arka vitreus korteksinde ve iç limitan membranda AGE birikmesidir (44). Diyabetik hastalarda; vitreus jelinde kollajen çapraz bağlarının arttığı, biriken AGE'nin vitreoretinal adezyonu ve glial hücre aktivitesini arttırdığı ve çeşitli proteinlerin intravitreal yoğunluğunun değiştiği gösterilmiştir. Bu bulgular DMÖ'de vitreoretinal arayüzün etkisinin sadece mekanik değil, mikroçevrenin ayarlanması ile biyokimyasal olabileceğini de düşündürmektedir (58).

1.4. Diyabetik Makula Ödeminin Klinik Bulguları

DRP'de retinal vasküler geçirgenlikte artış, DRP bulguları görülmeden başlamış olabileceği gibi, klinik olarak değerlendirilebilen bir geçirgenlik artışı mikroanevrizmaların görülmesini takip eder. Değişik boyut ve miktarda FFA ile görüntülenen sızıntının kaynağı mikroanevrizmalar, İRMA veya retinal kapillerler olabilir. Vasküler yetersizlikte, etkili çalışan bir RPE pompası olduğu sürece retinal kalınlaşma görülmeyebilir (59). Damar geçirgenliğinin artması ile plazma lipoproteinlerinin emilimi de aksayacağından, damar dışında lipidden zengin birikintiler oluşur ve sert eksuda olarak tariflenirler. Uzun süreli DMÖ'de tabloya RPE değişiklikleri veya RPE atrofisi eşlik edebilir. DMÖ, diyabetik popülasyonda, arka kutupta oluşan retina kalınlaşmasını ifade eder. Retina damarlarının yetersiz olduğu veya sızıntı bulunmadığı halde retina iskemisinin görüldüğü sahalarda da izlenebilir (30).

DMÖ tedavisinde laser fotokoagülasyonun sonuçlarının bildirildiği ETDRS'te 'Klinik Olarak Anlamlı Makula Ödemi (KAMÖ)' tanımlanmıştır. Bu biyomikroskopik tanım: (a) makulanın merkezinde veya makula merkezine 500 p,m uzaklıkta retina kalınlaşması olması; (b) makulanın merkezinde veya makula merkezine 500 p,m uzaklıkta, komşu bir retina kalınlaşması alanı ile ilişkili sert eksuda görülmesi; (c) makula merkezine bir disk çapı uzaklıktaki alana tamamı veya bir kısmı dahil olan en az bir disk alanı büyüklükte retina kalınlaşması sahası maddelerinden birinin varlığını içermektedir. Bu tanım, DMÖ'nün veya sert eksudaların fovea ve makula ile ilişkisinin görme keskinliği üzerindeki kritik etkisi nedeniyle gerekli görülmüştür. ETDRS'te, tedavi edilmediği takdirde, makula merkezine tehdit oluşturan

ödemi olan hastaların %32'sinde görme keskinliğinde 3 yıl içerisinde 3 sıra veya daha fazla azalma izlenmiştir (60). DMÖ tanısı için biyomikroskopik değerlendirme standart olmakla birlikte, retina kalınlaşmasının miktarını belirlemede hızlı, tekrarlanabilir ve invaziv olmayan bir görüntüleme yöntemi olarak optik koherens tomografi (OKT); damar yatağını değerlendirmek, fokal veya yaygın DMÖ ayırımını yapabilmek ve iskemi varlığını saptamak için FFA yardımcı görüntüleme teknikleridir. Fokal DMÖ; mikroanevrizmalardan sızıntı nedeniyle oluşan, fokal laser fotokoagülasyon tedavisine yanıt veren sınırlı ödemi içerirken, diffüz DMÖ posterior retinal kapiller yataktan ve/veya İRMA'dan kaynaklanan, iç kan-retina bariyerinin yaygın olarak bozulması nedeniyle oluşan makula ödemi kapsar (37). Dış kan-retina bariyerinin bozulması, ağırlıklı olarak subretinal sıvı birikimine neden olmakla birlikte; retina içinde kistoid boşluklar gelişmesinde ve iç retina tabakalarının diffüz olarak ödemlenmesinde etkilidir (61). Seröz makula dekolmanı, OKT ile tanınabilecek, çeşitli serilerde farklı sıklıklarda saptanmış olan, DMÖ'ye herhangi bir evrede eşlik edebilecek bir bulgudur. Bu bulgunun gelişmesinde; RPE pompasının göreceli olarak artmış fonksiyon bozukluğu, kalınlaşan retinada mekanik gerilmeye bağlı duyuşal retinanın RPE'den ayrılması veya enflamatuar belirteçlerin artması gibi değişiklikler suçlanmıştır (62). Klinikte seröz makula dekolmanının başlıca görülme sebebi DMÖ'dür (63). *Yaya ve ark.'nın* 143 göz ile yaptıkları çalışmada, DMÖ'de seröz makula dekolmanı prevalansı %52,4 olarak saptanmıştır ve bu bulgunun varlığı sistemik hipertansiyonla anlamlı olarak ilişkilendirilmiştir (64). Seröz makula dekolmanı görülmesinin tedavi etkinliği üzerindeki etkisini inceleyen çeşitli çalışmalar mevcuttur. *Shimura ve ark.* DMÖ'nün OKT ile tanımlanmış biçimleri arasında İVTA etkinliğini değerlendirdikleri çalışmada, kistoid makula ödemi olan olgularda seröz makula dekolmanı izlenenlere göre daha iyi yanıt alındığını göstermiştir (65). *Kim ve ark.* intravitreal bevacizumab tedavisi ile, OKT'ye göre diffüz diyabetik makula ödemi olan grupta, kistoid makula ödemi veya seröz makula dekolmanı olan gruplara göre görme keskinliği artışının ve santral makula kalınlığındaki azalmanın daha fazla olduğu sonucuna varmıştır (66) Başka bir çalışmada ise uygulanan tek doz intravitreal bevacizumab etkinliğinin, kistoid makula ödemi ve diffüz makula ödemi olan gruplarda seröz makula dekolmanı izlenenlere göre anlamlı olarak yüksek bulunması nedeniyle diffüz ve kistoid tip makula ödemi olan olgularda VEGF-A'nın patofizyolojide daha baskın bir rol oynayabileceği ihtimali üzerinde durulmuştur (67).

1.4.1. Diyabetik Makula Ödemi İçin Risk Faktörleri

DMÖ gelişimi için başlıca sistemik risk faktörleri (68) ;

- Hiperglisemi ve Dislipidemi
- Hipertansiyon ve Uyku apnesi
- Nefropati ve Anemi
- Gebelik

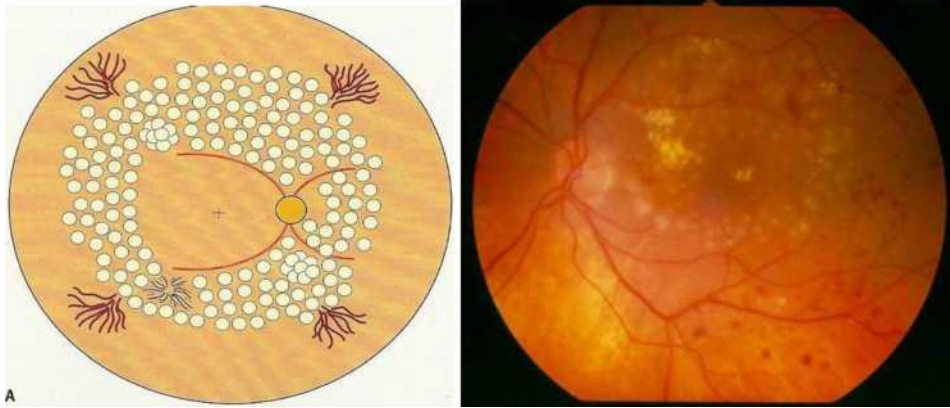
1.4.2. Diyabetik Makula Ödeminin Tedavisi

DMÖ başlıca tedavi yöntemleri aşağıda sıralanmıştır.

- Fokal/Grid Laser Fotokoagülasyon
- İntavitreal Kortikosteroid
- İntavitreal Anti-VEGF Ajanlar

2.4.2.I. Fokal/Grid Laser Fotokoagülasyon Fokal ve/veya grid makuler

laser fotokoagülasyon, DMÖ için uzun süre standart tedavi yöntemi olarak kabul edilmiştir. Grid laser retina fotoreseptörlerini tahrip ederek dokunun oksijen ihtiyacını azaltır, fokal laser ile ise sızıntı görülen mikroanevrizmaların kapatılması hedeflenir (69). Laser fotokoagülasyon ile sağlanan hücre ölümü ve gliosis ile RPE hiperplazisini içeren skar dokusu, önceden koryokapillaristen difüzyon yolu ile dış retina tabakalarına ulaşan oksijenin iç retina tabakalarına difüzyonunu kolaylaştırır (70). Prospektif, randomize, çok merkezli bir çalışma olan ETDRS'te DMÖ üzerinde argon laser tedavisinin sonuçları bildirilmiştir. Hafif veya orta şiddetli NPDR olan DMÖ olgularının 2 yıl izleminde; tedavi grubunda %16 gözde görme keskinliğinde artış, %77 gözde görme keskinliğinde sabit kalma ve %7 gözde görme keskinliğinde azalma görülürken, tedavi edilmeyen grupta bu yüzdeler sırasıyla %11, %73 ve %16 olarak bildirilmiştir. Üçüncü yılda görme keskinliğinde azalma olan göz oranı tedavi grubunda %12, kontrol grubunda %24'e ulaşmıştır. Klinik olarak anlamlı makula ödemi tarifine uyan 350 gözde, 1. yıl sonunda, hemen fotokoagülasyon uygulanan grubun %35'inde makula merkezinde ödem mevcutken, ertelenmiş olarak fotokoagülasyon uygulanan alt grupta bu oran %65'tir. Bu bulgularla laser fotokoagülasyon tedavisinin makula merkezini içine alan DMÖ olgularında istatistiksel olarak anlamlı etkisi gösterilmiştir. Laser uygulanması için ETDRS ile önerilen tedavi şeması; hafif ve orta şiddetli NPDR'de görülenfokal veya diffüz DMÖ için sırasıyla fokal veya grid fotokoagülasyon, şiddetli NPDR ve PDR olan DMÖ olguları için fokal laser ve dağınık çevresel fotokoagülasyonun kombinasyonudur (60). Laser tedavisinin RPE atrofisi, subretinal fibrozis, görme alanı değişiklikleri gibi potansiyel sonuçları, yeni tedavi arayışlarına neden olmuştur (44). Makuler ödemin devam etmesi halinde çevresel retinanın iskemisi hedeflendirilmiş laser tedavisi açısından değerlendirilmelidir (71)



Şekil 1. DRP'de Fokal/Grid Laser Fotokoagülasyon

2.4.2.2. İntravitreal Kortikosteroid

Kortikosteroidlerin antiinflamatuvar ve antianjiyojenik özelliklerinden oküler hastalıkların tedavisinde 1950'lerden beri yararlanılmaktadır (72). DMÖ tedavisinde yetersiz intraoküler geçiş nedeniyle topikal steroid tedavisi uygun değildir; ancak intravitreal enjeksiyonlar ve uzun salımlı implantlar bu amaç için uygulanabilecek yöntemlerdir (30). DMÖ tedavisinde steroidin yeri anti- VEGF ajanlara kıyasla eskiye dayanmaktadır. Steroidlerin başlıca biyokimyasal etki mekanizması, membran lipidlerinden araşidonik asit salınmasını sağlayan fosfolipaz A2 enzimini inhibisyonu ile başlar. Böylelikle araşidonik asitten kemotaktik ve vasküler geçirgenliği arttıran prostoglandinler ve lökotrienlerin üretilmesi engellenmiş olur. Kortikosteroidlerin lökosit birikmesini engellediği de bilinmektedir (73). Bu

mekanizmalara ek olarak, steroidlerin VEGF üretimini baskıladıkları gösterilmiştir (74). Steroidlerin DMÖ tedavisinde perioküler uygulamanın yeri sınırlıdır. Laser fotokoagülasyona ek olarak hafif DMÖ'de peribulbar steroid uygulanması halinde maküler kalınlığın azalmasında ek fayda sağlanmadığı, bir faz II çalışmasında belirtilmiştir (75). İntravitreal triamsinolon (İVTA) tedavisinin DMÖ'de etkinliği hakkında bilgi sağlayan başlıca çalışmalar Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net) grubuna aittir. İlk randomize, kontrollü çalışmada, makula merkezini içeren DMÖ bulunan 693 hastanın 840 gözü; fokal veya grid laser fotokoagülasyon, 1 mg İVTA ya da 4 mg İVTA tedavi gruplarına ayrılmıştır. 2. Yıl sonunda, laser fotokoagülasyon uygulanan grupta görme keskinliğindeki artış, diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Laser tedavisi uygulanan grupta görme keskinliğindeki İVTA gruplarına kıyasla görülen olumlu değişimin, kortikosteroidlere bağlı katarakt gelişimi ile açıklanabileceği düşünülüp, analiz başlangıçta psödo fak olan 145 göz için tekrarlanmış ise de, 2. yıl sonunda görme keskinliğindeki ortalama değişim; laser grubunda +2 harf, 1 mg İVTA grubunda +1 harf, 4 mg İVTA grubunda ise -1 harf olarak bulunduğu için, laserin görme keskinliği üzerindeki üstünlüğünün sadece katarakt progresyonu ile açıklanamayacağı kanaatine varılmıştır. Santral makula kalınlığı (SMK) değişimi incelendiğinde, olumlu görme keskinliği sonuçlarını açıklayan olası bir sebep olarak; laser grubunda SMK için ortalama inceltme, İVTA gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla: 139 p,m, 86 p,m ve 77 ^m). Kortikosteroidlerin yan etkilerinin takibi açısından, takip süresince katarakt cerrahisi uygulanma oranları üç grupta sırasıyla; %13, %23, %51 olup; göz içi basıncı başlangıçtan itibaren 10 mmHg veya daha fazla artış gösteren hasta oranı ise %4, %16 ve %33'tür (76). DRCR.net tarafından yürütülen diğer çalışmada fovea merkezinde DMÖ olan 691 hastanın toplam 854 gözü ile 4 tedavi grubu oluşturulmuştur. Bunlar: tek başına fokal/grid laser fotokoagülasyon, 0,5 mg intravitreal ranibizumab tedavisi ve ertelenmiş (en az 24 hafta) laser tedavisi kombinasyonu, 0,5 mg intravitreal ranibizumab tedavisi ve hemen (enjeksiyonu takiben 3-10 gün içerisinde) laser tedavisi kombinasyonu ve 4 mg İVTA (enjeksiyonu takiben 3-10 gün içerisinde) tedavisi ve hemen laser tedavisi kombinasyonudur. 1. yıl sonunda görme keskinliğindeki değişim; her iki intravitreal ranibizumab tedavisi uygulanan grupta (+9 harf), tek başına laser grubuna göre (+3 harf) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur; ancak tek başına laser tedavisi ve İVTA tedavisi grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilememiştir. Başlangıçta psödo fak olan hastaların alt grubu analiz edildiğinde ise İVTA grubunda görme keskinliğindeki artış, ranibizumab gruplarına benzer olarak, tek başına laser grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Çalışmanın 2. yıl sonuçları benzerdir. İlk yılda enjeksiyon sayısı medianları; ranibizumab ve hemen laser uygulanmış grupta 8, ranibizumab ve ertelenmiş laser uygulanmış grupta 9, İVTA uygulanmış grupta ise 3'tür. İkinci yılda bu sayılar sırasıyla 2,3 ve 1'e gerilemiştir. Beş yıl takip sonrasında, görme keskinliğinde başlangıca göre 15 harf veya daha fazla artış olan hasta oranının; ranibizumab ile laser tedavisinin kombine uygulandığı iki gruptan, ertelenmiş laser uygulananlarda, hemen laser uygulananlara göre anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu bulgunun muhtemel bir sebebi, anti-VEGF ajanların etkisi ile incelenmiş retinada laser tedavisinin fonksiyonel düzelmeye etkisinin daha yüksek olmasıdır (36). Sonuçta; bu iki çalışmanın bulguları ile görme keskinliği üzerinde, İVTA monoterapisinin tek başına laser tedavisinden üstün olmadığı; ancak İVTA tedavisi laser ile kombine edildiğinde tek başına lasere göre daha iyi sonuçlar elde edilebileceği sonucuna varılmıştır (77). İVTA'nın maküler laser fotokoagülasyona rağmen devam eden DMÖ'de etkinliğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu klinik durumda uygulanan İVTA tedavisinden 6 ay sonra makula kalınlığında ortalama %38 azalma bildirilmiştir; ancak göz içi basıncında yükselme tedaviyi sınırlandırmaktadır (78). İntravitreal steroidlerin intraoküler uygulanmasında uzun salımlı fluosinolon asetonid ve deksametazon implantlar geliştirilmiştir. Klinikte ilk uygulanan implant fluosinolon asetonidin 0,59 fmg dozda intravitreal implantı (Retisert, Bausch & Lomb, Rochester, NY) olmuştur. İmplantasyonu

sklerotomi ve göz duvarına sütürasyon gerektirmektedir ve etki süresi yaklaşık 30 aydır (30). DMÖ tedavisine yönelik olarak kullanılan, yaklaşık bir yıl etkili başka bir fluosinolon asetonid implantı (Illuvien, Alimera Sciences, Alpharetta, GA) 0,2 [^]g/gün ve 0,5 [^]g/gün salımlı dozlarda, randomize, kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Klinik kullanımını katarakt ve glokom gelişiminin sınırlandırdığı fluosinolon asetonid ile bu çalışma ile 36. hafta sonunda, DMÖ'nün kronik DMÖ alt grubunda, 0,2 [^]g/gün dozunda tedavi ile görme keskinliğinde artışın *sham* (sahte) enjeksiyon grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır (79). Deksametazon implantın DMÖ tedavisindeki etkinliğini araştıran çalışmalar mevcuttur. Bunlardan; randomize, kontrollü, 1048 gözü içeren bir seride *Boyer ve ark.* 0,7 mg ve 0,35 mg dozlardaki implant ile *sham* enjeksiyon grubunu görme keskinliğindeki artışa göre kıyasladığında; 3. Yıl sonunda görme keskinliğinde 15 harf ve üzerinde kazanç izlenen hasta oranının ve santral makula kalınlığındaki azalmanın tedavi gruplarında anlamlı olarak yüksek olduğunu tespit etmiştir. Katarakt cerrahisi uygulanan hasta oranı %59,2'dir (80). İntravitreal bevacizumab ile intravitreal deksametazonun DMÖ'de etkinliğinin kıyaslandığı BEVORDEX çalışmasının 12 ayda benzer görme keskinliği değişikliği sağladığı sonucuna varılmıştır; ancak deksametazon grubunda santral makula kalınlığının bevacizumab grubuna göre daha çok azaldığı ve bir yılda ortalama daha az sayıda enjeksiyon gerektiği (bevacizumab grubunda: 8,6, deksametazon grubunda: 2,7) görülmüştür (81). DMÖ tedavisinde kullanılan bir yöntem olmakla birlikte intravitreal steroid uygulamasının monoterapi olarak uygulandığında, fokal/grid laser fotokoagülasyona veya anti-VEGF ajanlara üstünlüğü gösterilememiştir; ancak tedaviye dirençli DMÖ'de ve psödo fakide başta olmak üzere çeşitli durumlarda kombinasyon tedavisine dahil edilebilir. Aylık ranibizumab veya bevacizumab enjeksiyonlarından daha az sıklıkla tedavi gereksinimi oluşsa bile katarakt ve glokom gelişimi gibi oküler yan etkileri nedeniyle sıkı takip gerekliliği devam etmektedir (30).

2.4.2.3. İntravitreal Anti-VEGF Ajanlar

DMÖ patogenezinin tüm aşamaları kesin olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte yukarıda bahsi geçen mekanizmalar nedeniyle anti-VEGF ajanlar DMÖ tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır. Anti-VEGF ajanlardan ranibizumab ve bevacizumab, bütün VEGF-A izoformlarını bağlayan antikorlardır. Son zamanlarda klinik kullanıma giren aflibersept rekombinan bir proteindir ve tüm VEGF formlarını ve parçalarını bağlar. DMÖ'den sorumlu olduğu düşünülen VEGF-165 izoformuna

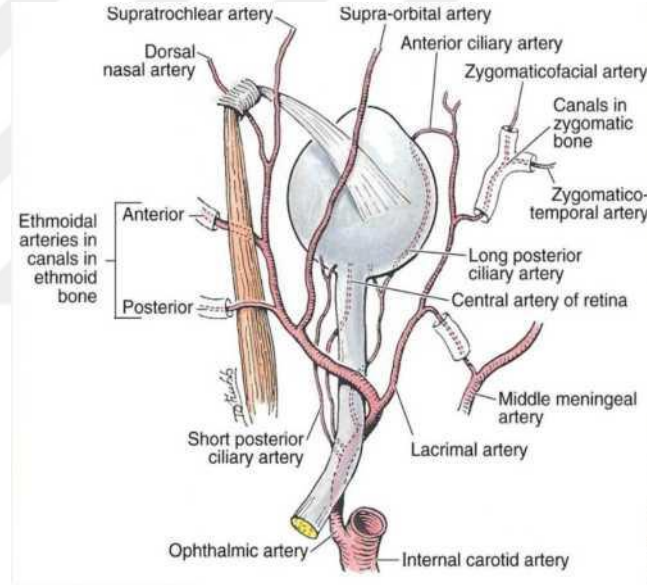
spesifik olan pegaptanib sodyum ise bir RNA aptameridir (36). Bu ajanın DMÖ’de kullanımına yönelik yapılan 172 ve 360 gözü içeren iki çalışmanın verilerinin incelendiği bir metaanalizde, görme keskinliğinde 15 harf ve daha fazla artış için intravitreal pegaptanib sodyum *sham* enjeksiyona göre etkili bulunmuştur (82). İntravitreal bevacuzimab ile laser fotokoagülasyonun görme keskinliği ve SMK üzerindeki etkilerini kıyaslayan BOLT çalışmasının 2. Yıl sonuçlarında, tek başına laser tedavisi uygulanan grupta görme keskinliğinde azalma izlenmiştir. Bu durum, laser tedavisinin anatomik düzelmeye yardımcı olduğu halde intravitreal bevacuzimabın işlevsel faydasının daha yüksek olduğunu düşündürmektedir (83). İntravitreal ranibizumab tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği, randomize, kontrollü çalışma READ-2’de tedavi şeması üç gruba ayrılmıştır. Bu gruplar: tek başına ranibizumab, tek başına laser fotokoagülasyon ve laser ile ranibizumab tedavisinin kombinasyonu gruplarıdır. Tedavi başlangıcından itibaren 6. ayda; tek başına ranibizumab uygulanan grupta görme keskinliğindeki düzelme ve fovea kalınlığındaki azalma, diğer iki gruba göre daha fazladır. Bu çalışmanın sonucuna göre görme keskinliği değişimine laser fotokoagülasyon ek bir düzelme sağlamamıştır; ancak enjeksiyon sıklığını azaltmaya yardımcı olabileceği görülmüştür (84). İntravitreal ranibizumabın DMÖ tedavisindeki etkinliğini destekleyen bir başka randomize, kontrollü olarak tasarlanmış çalışma; 151 DMÖ olgusunun 0,3 mg ranibizumab, 0,5 mg ranibizumab veya *sham* enjeksiyon gruplarına ayrıldığı faz II RESOLVE çalışmasıdır. Birinci yıl sonuçlarında, başlangıca göre ortalama görme keskinliğindeki değişim: 0,3 mg ranibizumab grubunda +11,8 harf, 0,5 mg grubunda +8,8 harf, *sham* enjeksiyon grubunda ise -1,4 harftir (85). Benzer şekilde tasarlanmış RESTORE çalışmasında ise DMÖ tanısı olan, görme keskinliği 20/32 ve 20/160 arasında değişen 345 katılımcı: 0,5 mg intravitreal ranibizumab, 0,5 mg intravitreal ranibizumab ve fokal/grid laser fotokoagülasyon veya tek başına fokal/grid laser fotokoagülasyon tedavi gruplarına ayrılmıştır. Katılan bireylere ilk 3 ay ayda 1 intravitreal ranibizumab veya *sham* enjeksiyon uygulanmış, daha sonra gerekli görüldüğü takdirde tedavi tekrarlanmıştır. Sonuçta 12. ayda ve 24. ayda, intravitreal bevacuzimabın tek başına veya fokal/grid laser ile birlikte uygulandığı tedavi gruplarında, tek başına lasere göre görme keskinliğindeki düzelme anlamlı olarak yüksektir (86). Faz III randomize klinik

çalışma olarak; RISE (n=377) ve RIDE (n=388), 0,5 mg ve 0,3 mg olmak üzere iki farklı dozda intravitreal ranibizumab etkinliğinin sham enjeksiyonlarla kıyaslanmasına olanak sağlamıştır. İkinci yılın sonunda görme keskinliğinde 15 harf veya daha fazla artış görülmesi RISE grubunda 0,3 mg ranibizumab uygulananlarda en yüksek orana sahipken, RIDE grubunda bu durum 0,5 mg ranibizumab uygulananlar için geçerlidir (87). Aflibercept etkinliğinin araştırıldığı VIVID-DMÖ VISTA-DMÖ çalışmaları faz III klinik çalışmalar olup; aylık 2 mg veya 2 ayda 2 mg intravitreal aflibercept ile *sham* enjeksiyon grubuna göre tedavi sonuçlarını kıyaslamaktadır. İkinci yıl sonunda görme keskinliğinde başlangıçtaki ile ortalama fark sırasıyla: +12,5, +11,2 ve 0,2 harftir (88). DRCR.net grubunun son zamanlarda yapılan, üç grup anti-VEGF ajanın (ranibizumab, bevacizumab ve aflibercept) DMÖ'de intravitreal etkinliklerinin kıyaslandığı T Protokolü'nde; başlangıçta 20/40 veya daha iyi görme keskinliğine sahip hastalarda bu üç tedavi şekli için görme keskinliği değişiminde bir fark olmadığını; ancak başlangıç görme keskinliği 20/50 veya daha kötü görme keskinliğine sahip grupta, aflibercept tedavisi alan grubun görme keskinliğindeki ortalama artışın daha yüksek olduğunu belirtilmektedir (89). Anti-VEGF tedavinin dezavantajları arasında; daha yüksek olasılıkla daha kısa yarı ömründen ötürü bevacizumab ile görülebilecek olan, tekrarlayan anti-VEGF enjeksiyonları ile makula ödeminde artış görülmesi yer alır. Bunun önüne geçilmesinde, bevacizumab tedavisini takiben iskemik sahalara veya sızıntı görülen mikroanevrizmalara laser tedavisi uygulanması yardımcı olabilir (90).

1.5. Oküler Kan Akımı

1.5.1. Vasküler anatomi

Şekil 2. Oküler kan akımı (91)



Arterleri

Gözün arterleri internal karotid arterin bir dalı olan oftalmik arterden kaynaklanır. Göz retinal ve koroidal olmak üzere ikili beslenme sistemine sahiptir.

Oftalmik Arter(OA): İnternal karotid arterin ilk dalı olup optik sinirin alt ve dış komşuluğundan orbitaya girer. Orbital boşlukta bir süre optik sinirin lateralinde seyredip sonra mediale yönelerek optik siniri çaprazlar. Orbitanın medialinden öne doğru seyrederek uç dallarına ayrılır. Orbitadaki bu seyri ve dallanmaları değişkenlik gösterebilir(92,93,94,95,96).

Oftalmik arterin başlıca dalları şunlardır:

Santral Retinal Arter(SRA): Oftalmik arterin ilk dalı olup globun 10-15 mm gerisinden durayı geçerek optik sinire girer. Santral retinal ven ile birlikte optik sinirin içinde seyreder ve optik diskte her biri retinanın bir kadranını besleyen dört ana dala ayrılır. Önce superior ve inferior dallara, sonra da her biri temporal ve nazal dallara ayrılır. Bu dallar retinanın 2/3 iç kısmını besler(92,96). Retinanın dış kısmını besleyen koryokapillaris, siliyer arterlerin dalları olan koroidal arterlerin oluşturduğu bir kapiller sistemdir(92,94,96,97). Oftalmik arterin başlıca dalları:

Uzun Arka Siliyer Arterler: Genellikle iki adet olup oftalmik arterin optik siniri çaprazladığı yerde ayrılır. Optik sinirin iki yanından sklerayı geçer, sklera ile koroid arasında seyrederek koroidin nazal ve temporal periferini besler. Ayrıca siliyer cisme ilerler, üst ve alt dallara ayrılıp ön siliyer arterlerle anastomoz yaparak irisin major arteriyel halkasını oluştururlar(94).

Kısa Arka Siliyer Arterler(KASA): Genellikle 6-8 adet olup oftalmik arterin optik siniri çaprazladığı yerden ayrılır. Küçük dallara ayrıldıktan sonra optik sinirin skleraya giriş yerinin hemen yanlarında sklerayı delerek koroidin ekvatora kadar olan kısmını besler. Burada uzun posterior siliyer arterlerin rekürren dalları ile, irisin major arteriyel halkasının dalları ile ve ön siliyer arterler ile anastomozlar yaparlar(94,95).

Lakrimal arter: Lakrimal bezi, göz kapakları, göz küresi ve kasları besleyen dallara ayrılır(93,94,96). Rekürren meningeal arterle anastomoz yapar(98).

Supraorbital Arter: Öne doğru ilerler, supraorbital çentikten orbitayı terk eder. Üst göz kapağı, alın, kafa derisini besler(93,94,96).

Supratroklear arter: Üst oblik kasın trokleasının üzerinden geçer, orbital septumu delerek orbitayı terk eder, alın bölgesinde yukarı doğru seyreder(93,94,96).

Venleri

Orbitanın venleri birbirleriyle anastomoz yapar, valv içermezler. Superior ve inferior oftalmik venler tarafından kavernoöz sinüse drene olur.

Superior Oftalmik Ven: Supraorbital venin bir dalı ve fasial venin bir dalının birleşmesi ile oluşur, orbita içinde ilerlerken santral retinal ven, inferior oftalmik ven, vortikoz venlerle birleşir ve kavernoöz sinüse açılır(94).

Inferior Oftalmik Ven: Orbitanın iç ve alt kısmını drene eder, orbitada arkaya doğru ilerler, infraorbital veni ve derin fasial veni toplar, pleksus pterigoideus ve sinüs kavernosusa açılan iki dala ayrılır(94,98).

Santral Retinal Ven: Göz küresinin 10 mm gerisinde optik sinirden ayrılır, direkt olarak veya superior oftalmik ven ile birleşerek kavernoöz sinüse dökülür. Superior oftalmik ven ile daima ilişki halindedir(94).

1.5.2. Ultrason Fiziği

Kulağımız 15 Hz-20.000 Hz aralığındaki sesleri duyabilir. Bu değerlerin altı infrasonik, üstü ultrasonik ses olarak tanımlanır. Tanı amacıyla kullanılan ultrasonun frekansı genel olarak

2-15 MHz arasındadır(99). Ultrason incelemelerinde kullanılan ses piezoelektrik olayı ile üretilir. Ultrason cihazlarında kullanılan transduserler(çeviriciler) piezoelektrik özellikli seramik elemanlardır. Piezoelektrik olayı, quartz gibi bazı kristallerin, elektrik enerjisi uygulandığında mekanik titreşimle ses üretmesi, basınç uygulandığında da olayın tersine dönerek elektrik üretmesidir. Transduserler ultrason dalgalarının hem vericisi, hem de alıcısı olarak görev yaparlar. Kristalin kalınlığı ile ürettiği sesin frekansı arasında ters orantı vardır(99-101) . Sesin frekansı arttıkça elde edilen görüntünün çözünürlüğü artar, ancak ses dalgasının nüfus ettiği doku derinliği azalır(102).

Sesin dokudaki hızını dokunun elastiklik derecesi ve dansitesi belirler. Yumuşak dokuda sesin hızı ortalama olarak 1540 m/sn kabul edilir. Farklı iki dokunun sınırında ses hızının değişmesi ultrasonik görüntü kontrastının ana nedenidir. Ses demeti doku içerisinde ilerlerken sese davranışı farklı olan dokuların yüzeyinden yansır, kırılır ve saçılır. Ses ile doku arasındaki etkileşimi belirleyen faktör dokunun akustik direncidir(Z). Farklı dokuların yüzeylerinden yansıyan sesin miktarı iki doku arasındaki akustik direncin farkına bağlıdır. Akustik direnç, dokunun dansitesi ve sesin dokudaki hızı tarafından belirlenir(99-101).

$$Z=p.c$$

Z: akustik direnç, p: dansite, c:hız(1540 m/sn)

Ultrasonda saptanan ekoların amplitüd farklılıkları ve geldikleri yer A-mode, B-mode ve M-mode olarak isimlendirilen üç farklı şekilde gösterilir. “A” amplitüd, “B” brightness, “M” motion sözcüklerinin baş harfleridir.

A-mode: Bu yöntemde farklı doku yüzeylerinden gelen yankı bir grafik şeklinde kaydedilir. Yankıların amplitüdüleri yankının şiddetini, yankılar arasındaki mesafe de dokuların vücut içerisindeki derinliklerini gösterir. Kullanım alanı çok azalmış olan bu yöntemin en iyi örneği gözde hassas mesafe ölçümleridir. Günümüzdeki modern aygıtlarda bulunmaz(99).

B-mode: Bu yöntemde yankılar şiddetleri ile orantılı parlak noktalar şeklinde kaydedilir. A-taramadaki amplitüdün, şiddeti ile orantılı parlak noktalara çevrilmesi ile elde edilir. Bu yöntem radyolojide kullanılan ultrasonografinin temelini oluşturur ve günümüzdeki adı iki boyutlu görüntüleme(99,102).

M-mode: Bu yöntemde hareketli yapılardan yansıyan ekolar zaman/pozisyon grafiği şeklinde kaydedilir. Bir ses çizgisi üzerindeki B-tarama verilerinin zamana karşı yazdırılmasıdır. Kalbin inceleme yöntemidir(99).

1.5.3. Doppler Ultrason Fiziği

Doppler etkisi ilk kez Avusturyalı bir fizikçi olan Johan Christian Doppler tarafından 1842 yılında tanımlanmıştır(104). Doppler etkisinde ses kaynağı sesin gidiş yönüne doğru hareket ettikçe ses dalgaları komprese olur ve dalga boyu kısalır, tersi yönde hareket ettikçe ses dalgası genişler ve dalga boyu uzar. Yani sabit frekanslı bir ses kaynağı dinleyiciye yaklaştıkça daha tiz, uzaklaştıkça daha pes işitilir. Aynı olay ses kaynağı sabit, ses alıcısı hareketli iken de söz konusudur. Harekete bağlı olarak sesin frekansındaki bu değişime Doppler şifti (kayması) denir(99,102,104). Doppler ultrasonografi ile kan akımı değerlendirilirken temel prensip, damara belirli bir açıyla gönderilen ses dalgasının frekansının akımın yönüne ve hızına göre değişim miktarını tespit etmektir. Bu değişime Doppler eşitliği veya Doppler frekans şifti denir.

$$f_d = 2f_0 \cdot v \cdot \cos \theta / c$$

f_d : Doppler kayması f_0 : Ses demetinin frekansı v : Akım hızı

θ : Ses demetinin açısı (Cos 0°=1, Cos 30°=0.87 , Cos 60°=0.5 , Cos90°=0) c : Ses

demetinin dokudaki hızı (1540 m/sn)

Doppler eşitliğine göre Doppler kayması transduserin frekansı, kan akımının hızı ve ses demetinin damar duvarı ile yaptığı açının kosinüsü ile doğru orantılıdır. Doppler eşitliğinde bilemediğimiz tek değişken kan akım hızı(v) olup, diğer faktörler önceden bellidir. Kan damarı ile ses demeti arasındaki açı ne kadar dar olursa Doppler kayması da o kadar yüksek olur. 90 derecelik açının kosinüsü sıfır olduğundan ses demeti akım yönüne dik olursa Doppler kayması sıfır olur, yani saptanamaz. Açının çok dar olması da sorundur. Damar duvarına 30 dereceden dar bir açıyla gelen sesin büyük bir bölümü yansır. Bu nedenle akım hızı ölçülürken Doppler açısı 30-60 derece arasında olmalıdır(99,105).

Doppler inceleme yöntemleri

Doppler ultrason klinikte devamlı dalga Doppler, spektral Doppler ve renkli Doppler olmak üzere başlıca üç şekilde uygulanır. İncelenen damarın da birlikte görüntülediği spektral Dopplere dupleks Doppler, renkli Doppler ile birlikte yapılan şekline ise tripleks Doppler denir(99).

Devamlı Dalga (Continouns Wave-CW) Doppler

Doppler verilerini değerlendirilmenin en basit yöntemi olup, aygıtın probunda biri sürekli ses dalgası üreten, diğeri dönen ekoları saptayan iki transduser vardır. Akıma bağlı olarak saptanan frekans değişikliği ses olarak verilir. Ses spektrumunun analizi kalitatif olup tümüyle subjektiftir(95,101-103).

Spektral(Pulsed Wave-PW) Doppler

Bu yöntemde Doppler bilgileri puls şeklinde gönderilen ses demetiyle elde edilir. Pratikte B-mode görüntüleme kombine edilerek kullanılır. İncelenecek damarın B-mode görüntüsü üzerinde önce bir örnekleme alanı işaretlenir. Bu alanın boyutu ve gönderilen ses demetinin açısı ayarlanıp inceleme yapılır. Hareketin yönü faz değişikliği ile, hareketin hızı frekans değişikliği ile hesaplanır. Monitörde B- mode görüntünün yanında frekans/zaman (kHz/sn) veya hız/zaman (cm/sn) grafiği şeklinde eş zamanlı olarak izlenebilir(99,102).

1.5.4. Renkli Doppler Ultrasonografi

Renkli Doppler Ultrasonografi(USG) görüntüsü B-mode görüntü ile kan akımının oluşturduğu puls wave doppler görüntüsünün üst üste çakıştırılmasıdır. Akıma ait doppler bilgisi, dokuya gönderilen bir puls çizgisi boyunca birçok örnekleme alanı (multigate) alınarak elde edilir. Bu şekilde birçok örnekleme ile elde edilen akım bilgisi, transduser yönü ve hızına göre renklendirilip B-mode'daki damar görüntüsünün içine yerleştirilerek renkli doppler görüntüleme elde edilir. Renkli görüntülemeye akımın yönü faz kaymasına göre belirlenen mavi ve kırmızı renklerde gösterilir. Akımın hızı ve şekli ile ilgili bilgiler ise renk tonlarıyla belirtilir. Hızlı akımlar parlak ve açık tonlarda gösterilir, yavaş akımlar ise koyu tonlarda gösterilir(99,102,107).

1.5.5. Oküler Kan Akımının Ölçülmesi

Oküler kan akımını ölçmek için birçok yöntem kullanılmıştır. Bunlardan bazıları lazer doppler flowmetri, tarayıcı lazer flowmetri, mavi alan entoptik testi, dinamik kontör tonometri, pulsatil oküler kan akımı, dijital tarayıcı lazer oftalmoskop anjiyografi, lazer spot flowgrafi ve renkli doppler USG'dir. Teknik zorluklar sebebiyle uygulayıcının tecrübesi, hastanın kooperasyonu ve hasta pozisyonu gibi nedenlerden dolayı bireyler arası ölçüm farklılıkları oluşabilir. Bu nedenle ölçümlerin tekrarlanabilirliği önemlidir. Kullanılan yöntemlerin çokluğu, damarların çapları, damarlardaki bireysel varyasyonlar, ölçüm yöntemlerinin zorlukları gibi

sorunlar oküler kan akımının ölçümündeki güçlüklerdir. Diğer tekniklerle karşılaştırıldığında renkli doppler USG'nin birkaç anlamlı üstünlüğü mevcuttur. Renkli doppler USG noninvazivdir, pupil çapı ne olursa olsun ve optik ortam nasıl olursa olsun uygulanabilen ve tekrarlanabilen bir incelemedir(108).



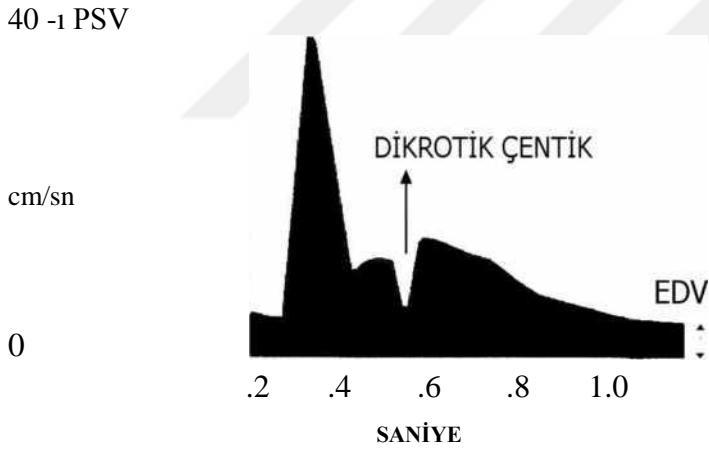
Günümüzde oküler kan akımını değerlendirmek için kullanılan en güvenli yöntem renkli doppler USG'dir(109,110). Son yıllarda giderek artan çözünürlük ile oftalmolojide yaygın bir kullanım alanı bulmuştur. Ancak renkli doppler USG'nin de bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Uygulayıcının tecrübeli olması gerekir. Uygulama sırasında USG probu globa fazla bastırılırsa göz içi basıncı artar ve retrobulber hemodinamde değişikliklere neden olur. Bu nedenle uygulayıcı hafif bir basınç uygulayarak ölçümleri yapmalıdır(111).

Renkli doppler USG ile ölçülen kan akım hacmi değil, kan akım hızıdır. İstenen damar olduğundan emin olunduktan sonra akımın yönüne göre açı ayarlaması yapılır ve istenilen genişlikteki alandan elde edilen akımın spektral analizi yapılır. Renkli doppler USG ile spektral analiz yapılırsa kan akımının kantitatif değerleri elde edilir. Spektral analizde hızın zamana göre değişimi (cm/sn), grafik olarak ve sayısal olarak incelenir. Arteriyel yapıların incelenmesi amacıyla en sık kullanılan spektral doppler parametreleri pik sistolik hız(PSH), diastol sonu hızı(EDH)(112,113). PSH ile EDH arasında bulunan dikrotik çentik aortik kapağın kapanmasına denk gelir (Şekil 5). PSH ve EDH ölçümleri ses demetinin açısına bağımlı olduğu için açıdan bağımsız olarak arteriyel akımları inceleyen parametreler de geliştirilmiştir. Bunlar arasında en sık kullanılan parametre rezistif indeksidir(RI) (113,114). RI (Pourcelot oranı) akıma karşı olan periferik direnci belirtir ve aşağıdaki RI= formüle göre hesaplanır:

PSH-EDH

PSH

Bu indeksin açısal düzenlemeye veya damar kalibresinin ölçümüne ihtiyaç

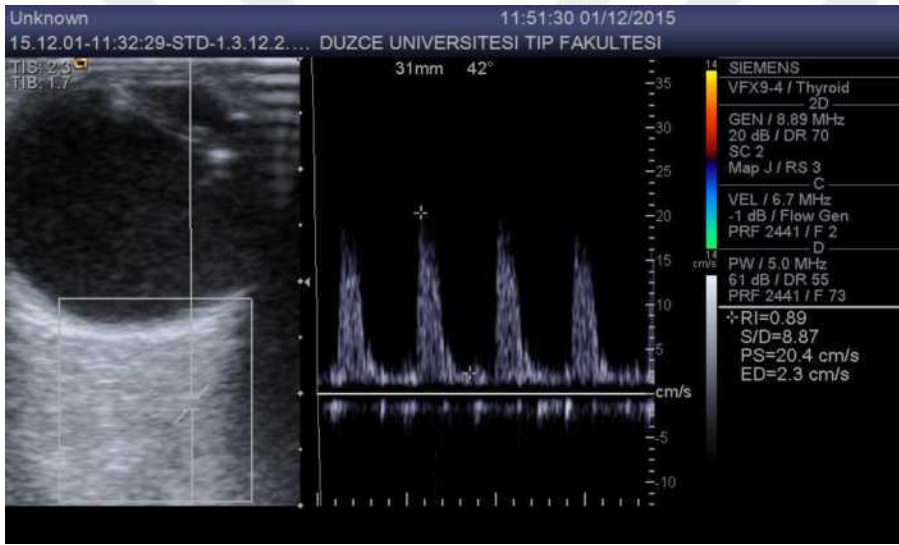


göstermeden hesaplanabilmesi büyük kolaylıktır. RI değerleri 0 ile 1 arasında değişir. RI değeri sıfıra yaklaştıkça direncin azaldığı, 1'e yaklaştıkça direncin arttığı anlamına gelir(112,113).

Şekil 3. Oftalmik arterin doppler frekans kaymasının spektral analizi (113).

2.5.5.1 Oftalmik arter

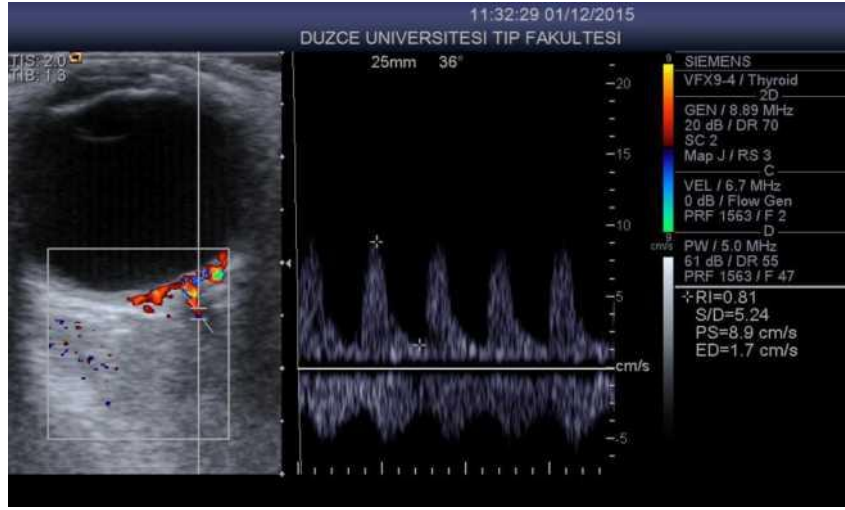
Orbita damarlarının lokalize edilmesinde optik sinir belirleyici olarak kullanılır. Oftalmik arter optik sinirin orbitaya girdiği yerin lateralinde görüntülenmekle birlikte üst veya altında da olabilir. Nazalden ilerledikçe optik sinirin hafif üzerinde seyreder. Orbitadaki en hızlı kan akımı oftalmik arterde izlenir. Yüksek PSH'yi hızlı bir düşüşle düşük EDH takip eder ve dikrotik çentik genellikle bulunur. Oftalmik arterdeki akım hızları sistemik kan basıncı, yaş, sigara kullanımı, kişinin postürüne göre değişiklikler gösterir. Orbitada çok fazla kıvrımlanma gösterdiği için en güvenilir ölçüm değerleri damarın en düz olduğu segmentinden alınır(112-114). Yaş ilerledikçe PSH/EDH oranı artar. Ayrıca sistolik/diastolik kan basıncı oranının artışı da oftalmik arterde PSH/EDH oranının artmasına sebep olur. Böylece arterdeki elastisite ve genişlemenin azalması ve sonuçta vasküler direncin artmasına yol açar(115).



Şekil 3. Oftalmik arter akımı

2.5.5.2 Santral retinal arter ve ven

Optik sinir başında elde edilen transvers kesitte santral retinal arter nazalde, ven temporalde olmak üzere birbirine bitişik konumda izlenirler. Optik sinir içinde mavi-kırmızı renk pikselleri şeklinde görülürler. Santral retinal arterdeki hız profili oftalmik artere göre daha düzdür. Santral retinal arter ve ven optik sinir içinde düz olarak seyrettikleri için kolayca izlenebilir, ancak küçük çaplı ve düşük akım hızlarına sahip oldukları için yanlışlıkla akım yokluğu şeklinde yorumlanabilir. Santral retinal arterde sistolik hızda yavaş yükselme izlenirken dikrotik çentik saptanmaz. Retinal dolaşım otonöregülasyon kapasitesinden dolayı sistemik kan basıncı ve pozisyonel değişikliklerden az etkilenir, ancak göz içi basıncındaki artışlardan daha fazla etkilenir. Bundan dolayı ultrason probu göze uygulanırken globalde fazla baskı yapmamaya dikkat edilmelidir(113).

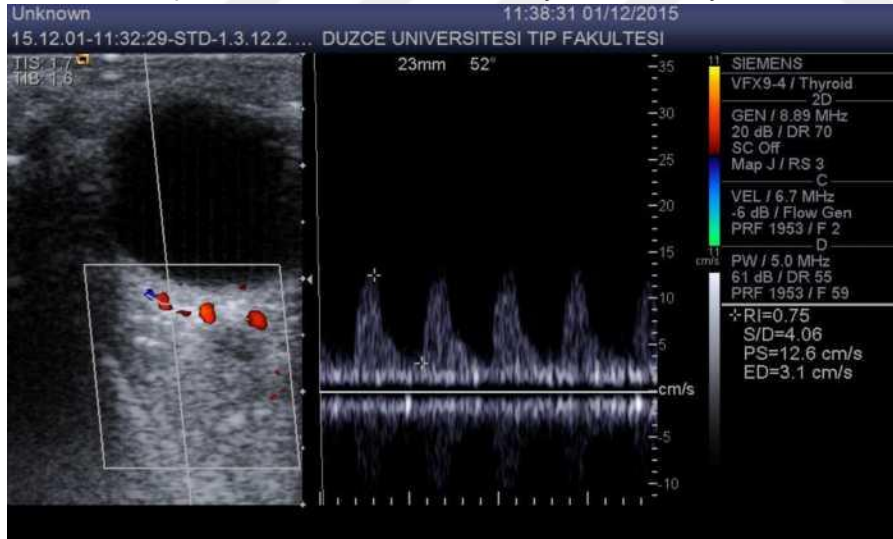


Şekil 4. Santral retinal arter akımı

2.5.5.3 Arka siliyer arterler

Kısa arka siliyer arterler globun yaklaşık 10-20 mm arkasından başlayıp optik sinirin retrobulber parçasına birçok dal verirler. Bu arterler globa çok yakın incelenirse yanlışlıkla koroidal akım ölçülebilir. Arka siliyer arterlerin dalga formu hız değerleri santral retinal arterdeki gibidir, ancak daha az pulsatilite gösterir, genellikle PSH daha sivridir. Bu arterler optik sinirin nazal veya temporalinde incelenebilir. Uzun arka siliyer arterler optik sinirden daha uzakta gösterilebilirler.

Sadece hız ölçümü ile kısa ve uzun arka siliyer arterleri ayırt etmek mümkün olmamaktadır(13).



Şekil 5. Kısa arka siliyer arter akımı

2.6 Koroid

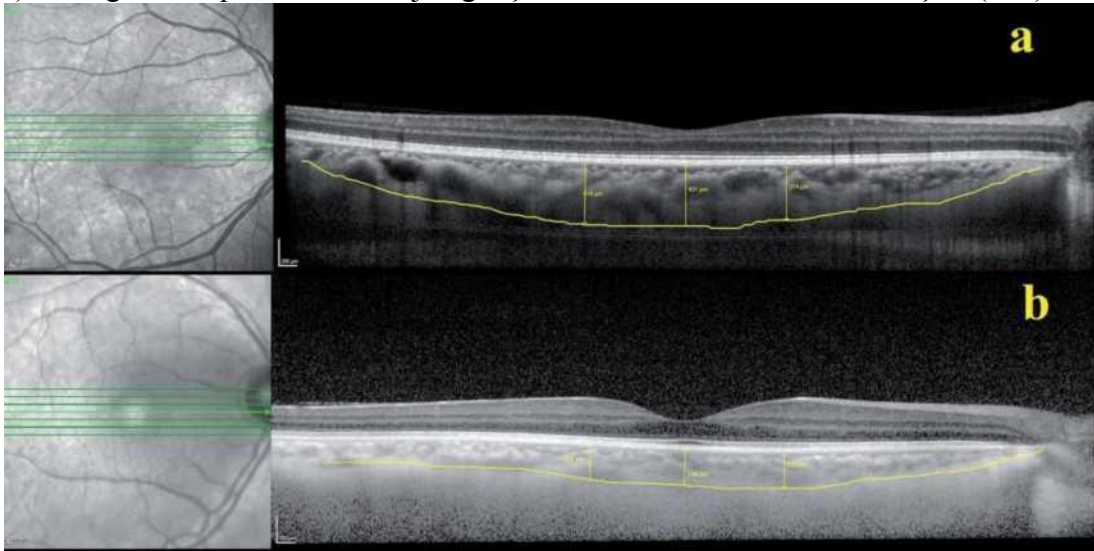
Koroid ilk olarak 17. yüzyılda histolojik olarak incelenen, daha sonra günümüze kadar çeşitli yöntemlerle görüntülenmeye çalışılan, vaskularize ve pigmente bir dokudur. Ön tarafta ora serratadan, arka tarafta optik sinir başına kadar uzanır. Histopatolojik incelemelere göre ön

tarafıta ortalama 0,15 mm, arka tarafıta ise ortalama 0,22 mm kalınlığa sahip olan koroid dokusu, anatomik olarak önde iris ve ortada siliyer cisim ile devamlılık gösteren uveal traktusun arka kısmını oluşturur. Koroid retinadan skleraya doğru sırası ile Bruch membranı, koryokapillaris, orta büyüklükte koroid damarları ve büyük koroid damarlarından oluşmaktadır.(116). Yapısal ve fonksiyonel olarak sağlam bir koroid dokusunun retina fonksiyonları için hayati bir önemi vardır. Retinanın 2/3 iç kısmının beslenmesinden santral retinal arter sorumlu iken, dış 1/3 kısmının beslenmesinden koroid damar yapısı sorumludur. Anormal koroid kan akımı, retinada fotoreseptör fonksiyon bozukluğuna ve ölümine neden olmaktadır. (117). Nitekim bu öneminden dolayı santral seröz retinopati (SSR), yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD), patolojik miyopi, Vogt- Koyanagi- Harada (VKH) gibi birçok hastalığın patofizyolojisinde hayati roller üstlendiği gösterilmiştir.(118). Dolayısı ile koroidteki değişikliklerin net ve doğru bir şekilde tanımlanması birçok arka segment hastalığının doğru değerlendirilmesini sağlayacaktır. Fakat koroid dokusundaki yapılar retinada olduğu gibi belirli bir düzende katmanlar halinde dizilmediği ve retinadaki gibi farklı yansıma özelliklerine sahip olmadığı için uzun bir süre retina gibi detaylı değerlendirilmesi mümkün olamamıştır.

2.4.1 Koroid Görüntüleme Yöntemleri ve OKT

Son zamanlara kadar koroidin değerlendirilmesinde in-vitro şartlarda histolojik çalışmalar; in-vivo şartlarda ise indosiyanın yeşili anjiyografisi (İSYA), lazer Doppler flowmetre ve ultrasonografi kullanılmıştır.(119). Histolojik çalışmalar damarsal yapıların tonusunun korunmadığı şartlarda yapıldığı için, yapılan incelemeler hastalıkların patofizyolojisini anlamada çok sınırlı kalmıştır. Cansız bir gözde koroid sönmekte ve gerçek kalınlığının çok daha altında ölçülmektedir. Yine damar tonusuna etki edecek bir çok faktörün histolojik kesitlerde etkisinin olmayacağı düşünöldüğünde in-vitro şartlardaki değerlendirmenin yetersiz kalacağı anlaşılacaktır. İSYA, retina pigment epitelinin (RPE) altındaki koroid damarlarını ve koroid kan akımının görüntülenebilmesini sağlamaktadır. İSYA'nın, koroid neovaskularizasyonlarının (KNV) detaylarını göstermede ve koroidal poliplerinin teşhisinde fundus florescein anjiyografiye (FFA) göre daha üstün olduğu gösterilmiştir. Ayrıca İSYA'da daha uzun dalga boyu ile çalışıldığı için kan, eksuda ve pigment epitel dekolmanı (PED) gibi durumlarda, bu yöntem alttaki lezyonların daha iyi görüntülenmesine de imkan vermektedir.(120). Lazer Doppler flowmetre ise; optik sinir başındaki, iristeki ve subfoveal koroid dokusundaki kan akımına ait hemodinamik parametreleri değerlendirmemizi sağlayan invaziv olmayan bir tanı yöntemidir. Bunu; belirli bir volümde hareket eden eritrositlerin ortalama hızını ve sayısını tespit ederek yapmaktadır. Nitekim bu teknik sayesinde diyabetik retinopati, YBMD ve retinitis pigmentosa gibi hastalıklarda koroid sirkülasyonunun azaldığı gösterilmiştir. (121). Ultrasonografi gözün ön tarafındaki opasiteler nedeniyle arka kutbun değerlendirilemediği durumlarda önemli bir tanı aracı olarak kullanılmıştır. Özellikle koroid ve retinadaki kalınlaşmaları ve tümörleri tespit etmeye olanak sağlamıştır. Fakat görüntü çözünürlüğünün düşük olması, koroidteki küçük değişiklikleri tespit etmeyi oldukça zorlaştırmıştır. Yine çözünürlüğünün düşük olması nedeniyle koroid gibi nispeten ince bir dokunun da ölçümlerinde ideal bir yöntem değildir.(122). Uzun yıllardır kullanılan bu üç teknik de koroidal damar anormalliklerini ve kan akımındaki değişiklikleri tespit etmemizi sağlamasına rağmen, hiçbirisi retina pigment epitelinin ve koroid tabakalarının anatomisi hakkında in-vivo kesitsel görüntüler elde etmemizi sağlayamamış, gerçek koroid kalınlığı ve morfolojisi hakkında yeterli bilgiler verememiştir. Nispeten yeni bir yöntem olan optik koherens tomografi (OKT) ise ultrasona benzer şekilde ancak ondan çok daha yüksek çözünürlüklü olarak, retinada enine kesitsel görüntüler elde etmemize olanak sağlamıştır. OKT teknolojik olarak bir parsiyel koherens interferometredir. Koherent ışık terimi, lazer ışığı gibi tek dalga boyundaki ışığı tanımlamaktadır. Parsiyel koherent ışık ise kısa bir aralıkta farklı dalga boyundaki ışın demetini içermektedir. OKT'de kullanılan parsiyel koherent ışık, lazer

kaynağından sağlanan belli bir dalga boyundaki ışıktır. OKT'nin temel prensibi B-tarayıcı ultrasona benzer, ancak burada kullanılan aracı ses değil ışıktır. (123). İlk OKT teknolojisi olan time domain (TD) OKT'de ışık kaynağından gönderilen ışık, ışın ayırıcı (beamsplitter) olarak adlandırılan yarısaydam bir aynadan geçmektedir. Bu aynada ışın demeti ikiye ayrılarak yarısı dedektöre olan mesafesi bilinen ve bu mesafe değiştirilebilen bir referans aynasına, diğer yarısı ise göze gönderilmektedir. Referans aynasından ve farklı yansıma özelliğine sahip oküler yapılardan yansıyan ışınlar arasındaki zamansal farka göre dokunun tomografik kesiti oluşur. Referans aynanın uzaklığı değiştirilerek dokudan yansıyan ışığın yapısı değerlendirilir. En gelişmiş ve son üretilen TD-OKT cihazı olan Stratus OKT ile saniyede ortalama 400 A-tarama yapılarak, 10 p,m çözünürlükte görüntülerin elde edilmesi başarılmıştır. (124). Günümüzde rutin pratikte kullanılan OKT teknolojisi olan spektral domain (SD) OKT'de ise TD'den farklı olarak referans aynası kullanılmamakta, dokunun farklı katmanlarından yansıyan ışın demeti yüksek hızlı bir spektrometre tarafından tek seferde algılanmakta ve bir Fourier dönüştürücüsüne aktarılmaktadır. Bu yüzden SD- OKT'lere Fourier-domain OKT de denilmektedir. SD-OKT'lerde dokudan yansıyan ışını algılamada spektrometre kullanıldığı için saniyede 20.000-52.000 A-tarama yapılabilmiş ve 5 p,m çözünürlükte görüntülerin elde edilmesi başarılmıştır.(125). OKT'de görüntü kalitesini ifade etmede sinyal/gürültü (signal to noise) oranı kullanılmaktadır. Koroid, düşük sinyal/ gürültü oranı olan TD-OKT ile görüntülenememektedir. RPE tabakası ışığa karşı hiper-reflektiftir ve ışığın koroide ulaşmasını engellemektedir. Buna bağlı olarak koroidin derin tabakalarından geri sinyal alınmamaktadır. TD-OKT'lerin görüntü çözünürlüğünün azlığı da koroidin detaylı görüntülenmesine imkan vermemektedir. SD-OKT ise koroid görüntülenmesinde TD-OKT'ye göre daha avantajlı olmasına rağmen koroidoskleral bileşkeye kadar görüntü alınmamaktadır. Çünkü koroidin posterior yerleşimi ve OKT'de kullanılan ışığın dalga boyunun koroidi penetre edecek düzeyde uzun olmaması ve yine aynı şekilde RPE'nin yüksek yansıtıcılık özelliği bu teknikte de koroidin tamamının görüntülenmesine engel olmuştur. Koroidi görüntülemek için gereken ışığın dalga boyu 1060 nm olması gerekirken, OKT cihazlarında kullanılan ışığın dalga boyu 800 nm'dir. Işığın dalga boyu arttırıldığında ise görüntünün çözünürlüğü düşmekte ve kalite azalmaktadır. Bu gibi kısıtlamalardan dolayı gelişmiş SD-OKT cihazları ile dahi koroidin tamamını yüksek çözünürlüklü bir şekilde görüntülemek arttırılmış derinlik görüntüleme (ADG) özelliğine sahip OKT teknolojisi geliştirilene kadar mümkün olmamıştır. (126).



Şekil 6a,6b: Koroid tabakasının artırılmış derinlik görüntüleme modunda alınan optik koherens tomografi görüntüsü. Sağlıklı kontrol grubundaki olguya ait görüntü (a), yeni tanılı DM'li

olguya ait görüntü (b).

Diyabetik gözlerde yapılan bazı histopatolojik çalışmalarda koroid anomalileri, koriokapillaris tıkanıklıkları, KNV, koroid anevrizması gibi çeşitli koroid patolojileri gösterilmiştir.(127). Özellikle tip 2 diyabette retinopati evresinden bağımsız olarak tüm gözlerde koroid kalınlığında incelleme tespit edilmiştir (128). Bu da daha önceden lazer Doppler flowmetri ve İSYA ile gösterilen koroidal kan akım hızındaki azalmayı desteklemektedir (129). Koroid kalınlığının azalması retina dokularındaki hipoksi nedeniyle olabilir; çünkü koroid retinanın dış tabakalarını ve RPE'yi besleyen en önemli damarsal yapıdır .

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Polikliniğinde retrospektif olarak yapıldı. DMÖ tedavisi için intravitreal ranibizumab tedavisi uygulanan toplam 20 hasta çalışmaya dahil edildi. Makula ödeme sebepleri olabilecek patolojiler olan senil makula dejenerasyonu , ven tıkanıklığı için izlenen hastalar, hipertansiyonu olan hastalar, panretinal fotokoagülasyon yapılan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Çalışmada uluslararası etik kurallara uyulmuş ve Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan (20.02.2017 tarih ve 2017/17 sayı ile) onay alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm olgulara çalışma hakkında bilgi verildi ve bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Hastaların tedavi başlanan gözü 0 (enjeksiyon öncesi). ay, 1(birinci enjeksiyon sonrası). ay , ve 3 (üç enjeksiyon tedavisi tamamlandıktan sonra). aylarda oftalmolojik muayene ile düzeltilmiş en iyi görme keskinliği ve biyomikroskopik muayeneleri yapıldı. Santral kornea kalınlıkları ve aksiyel uzunlukları ultrasonik pakimetri ile (ECHOSCAN US-500, NIDEK, Japan) ölçüldü. Koroid incelemesi OKT ile (Spectralis OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) yapıldı. Renkli Doppler USG Acuson Antares cihazı ile (Siemens Medical Solutions ABD, Inc.) 512 MHz lineer prob kullanılarak yapıldı. Renkli Doppler USG ile oftalmik arter (OA), santral retinal arter (SRA), ve posterior silier arter (PSA) incelenerek pik sistolik hız (PSH), end diastolik hız (EDH), resistivite indeks (RI) değerlerine bakıldı.. Bu ölçümler aynı radyoloji uzmanı tarafından, hastalar sırtüstü yatar pozisyonda, gözleri kapalı iken göz kapakları üzerine oftalmik metilsellüloz jel sürülerek değerlendirildi. Ölçüm sırasında prob ile göz üzerine baskı yapılmamasına dikkat edildi.

İstatistiksel değerlendirme için her olgunun tek gözü dahil edildi. Eğer iki gözden yalnızca biri çalışma kriterlerini karşılıyorsa o göz dahil edildi. Eğer her iki göz de kriterlere uygun ise DMÖ daha ileri olan göz tercih edildi.

Çalışma dışı tutulma kriterleri:

- Hipertansiyon hastası olmak
- Glukom hastası olmak
- Non proliferatif diyabetik retinopati tanılı hastalar
- Panretinal fotokoagülasyon tedavisi yapılan hastalar
- Göz içi cerrahi öyküsünün varlığı
- Oküler yüzey hastalığı varlığı

- Sistemik steroid kullanım öyküsü
- Optik diskte herediter veya edinsel patolojilerin varlığı
- Makula ödemeine sebep olabilecek patolojiler olan senil makula dejenerasyonu ve ven tıkanıklığı için izlenen hastalar

İstatistiksel Analiz

Periyodik ölçümlerin karşılaştırılmasında basit tekrarlı ölçümlerde varyans analizi kullanıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma şeklinde verilmiştir.

3. BULGULAR

Çalışmaya katılan 20 hastanın yaş ortalaması 59 ± 5.3 (52-72) tür, olguların 11'i kadın, 9'u erkek idi. Yapılan ölçümler bakımından enjeksiyon öncesi, birinci enjeksiyon sonrası ve 3. aydaki ölçümler karşılaştırılmış ve Tablo 2' de verilen sonuçlara ulaşılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen gözlerin ortalama santral kornea kalınlıkları enjeksiyon öncesi ortalama değeri 548,0 , birinci enjeksiyon sonrası ortalama değeri 555.16, 3. ay ortalama değeri 557.37 idi. Aksiyel uznlukları ortalama değeri değeri 21,96 , birinci enjeksiyon sonrası ortalama değeri 22,35 , 3. ay ortalama değeri 22,47 idi.

Çalışmaya dahil edilen gözlerin ortalama santral makula kalınlıkları ortalama değeri 316,37 , birinci enjeksiyon sonrası ortalama değeri 331,79, 3. ay ortalama değeri 311,63 idi.

Çalışmaya dahil edilen gözlerin ortalama santral koroid kalınlıkları ortalama değeri 223,68 , birinci enjeksiyon sonrası ortalama değeri 266,84, 3. ay ortalama değeri 252,53 idi

Çalışmaya dahil edilen gözlerin oftalmik kan akımındaki değişiklikleri; oftalmik arterin(OA) pik sistolik hızı (PSH) enjeksiyon öncesi ortalama değeri 46,34 , birinci enjeksiyon sonrası ortalama değeri 47,04, 3.ay ortalama değeri 48,43 idi . end diastolik hızı (EDH) enjeksiyon öncesi ortalama değeri 10,19 , birinci enjeksiyon sonrası ortalama değeri 10,33, 3. ay ortalama değeri 12,72 idi, resitivite indeksi (RI) enjeksiyon öncesi ortalama değeri 0,78, birinci enjeksiyon sonrası ortalama değeri 0,78 , 3. ay ortalama değeri 0,73 idi.

Santral retinal arterin (SRA) pik sistolik hızı (PSH) enjeksiyon öncesi ortalama değeri 15,53 , birinci enjeksiyon sonrası ortalama değeri 15,09, 3. ay ortalama değeri 16,18 idi , end diastolik hızı (EDH) enjeksiyon öncesi ortalama değeri 4,12 , birinci enjeksiyon sonrası ortalama değeri 4,43 , 3. ay ortalama değeri 5,28 idi, resitivite indeksi (RI) enjeksiyon öncesi ortalama değeri 0,73 , birinci enjeksiyon sonrası ortalama değeri 0,71 , 3. ay ortalama değeri 0,65 idi.

Kısa arka siliyer arterin (KASA) pik sistolik hızı (PSH) enjeksiyon öncesi ortalama değeri 17,21 , birinci enjeksiyon sonrası ortalama değeri 17,15, 3. ay ortalama değeri 23,10 idi, end diastolik hızı (EDH) enjeksiyon öncesi ortalama değeri 4,66 , birinci enjeksiyon sonrası ortalama değeri 5,37, 3. ay ortalama değeri 7,32 idi, resitivite indeksi (RI) enjeksiyon öncesi ortalama değeri 0,73 , birinci enjeksiyon sonrası ortalama değeri 0,72 , 3. ay ortalama değeri 0,69 idi.

- Kornea kalınlığı (KK) bakımından enjeksiyon öncesi ve birinci enjeksiyon sonrası ($p=0.020$) ve enjeksiyon öncesi ve 3. aydaki ölçümler ($p=0.005$) arasındaki farklar anlamlı çıkmıştır. Birinci enjeksiyon sonrası ve 3. aydaki ölçümler arasında anlamlı fark yoktur.
- Aksiyel (AXL) uzunluk bakımından enjeksiyon öncesi ve birinci enjeksiyon sonrası ($p=0.0001$) ve enjeksiyon öncesi ve 3. aydaki ölçümler ($p=0.0001$) arasındaki farklar anlamlı çıkmıştır. Birinci enjeksiyon sonrası ve 3. aydaki ölçümler arasında anlamlı fark yoktur.
- SRAPSH bakımından periyotlar arasında anlamlı bir değişim gözlenmemiştir.
- OAPSH bakımından periyotlar arasında anlamlı bir değişim gözlenmemiştir.
- KASAPSH bakımından enjeksiyon öncesi ve 3. aydaki ölçümler ($p=0.010$) ve birinci enjeksiyon sonrası ve 3. aydaki ölçümler ($p=0.049$) arasındaki farklar anlamlı çıkmıştır. Enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası ölçümler arasında anlamlı fark yoktur.
- SRAEDH bakımından enjeksiyon öncesi ve 3. aydaki ölçümler ($p=0.048$) arasındaki fark anlamlı çıkmıştır. Enjeksiyon öncesi ve birinci enjeksiyon sonrası ile ve birinci enjeksiyon sonrası ve 3. aydaki ölçümler arasında anlamlı fark yoktur.
- OAEDH bakımından periyotlar arasında anlamlı bir değişim gözlenmemiştir
- KASAEDH bakımından enjeksiyon öncesi ve 3. aydaki ölçümler ($p=0.008$) arasındaki fark anlamlı bulunmuştur. Birinci enjeksiyon sonrası ve 3. aydaki ölçümler ile enjeksiyon öncesi ve birinci enjeksiyon sonrası ölçümler arasında anlamlı fark yoktur.
- SRARI bakımından enjeksiyon öncesi ve 3. aydaki ölçümler ($p=0.044$) arasındaki fark anlamlı bulunmuştur. Birinci enjeksiyon sonrası ve 3. aydaki ölçümler ile enjeksiyon öncesi ve birinci enjeksiyon sonrası ölçümler arasında anlamlı fark yoktur.
- OARI bakımından enjeksiyon öncesi ve 3. aydaki ölçümler ($p=0.011$) arasındaki fark anlamlı bulunmuştur. Birinci enjeksiyon sonrası ve 3. aydaki ölçümler ile enjeksiyon öncesi ve birinci enjeksiyon sonrası ölçümler arasında anlamlı fark yoktur.
- KASARI bakımından enjeksiyon öncesi ve 3. aydaki ölçümler ($p=0.036$)

arasındaki fark anlamlı bulunmuştur. Birinci enjeksiyon sonrası ve 3. aydaki ölçümler ile enjeksiyon öncesi ve birinci enjeksiyon sonrası ölçümler arasında anlamlı fark yoktur.

- E_OCT bakımından enjeksiyon öncesi ve birinci enjeksiyon sonrası (p=0.024) ölçümler arasındaki fark anlamlı çıkmıştır. Buna karşın enjeksiyon öncesi ve 3. aydaki ölçümler arasındaki fark ve birinci enjeksiyon sonrası ile 3. aydaki ölçümler arasındaki fark anlamlı bulunmadı.
- N1000_A bakımından enjeksiyon öncesi ve birinci enjeksiyon sonrası (p=0.021) ve enjeksiyon öncesi ve 3. aydaki ölçümler (p=0.031) arasındaki farklar anlamlı çıkmıştır. Birinci enjeksiyon sonrası ve 3. aydaki ölçümler arasında anlamlı fark yoktur.
- Diğer kadrantlardaki koroid ölçümlerinde periyotlar arasında anlamlı bir değişim gözlenmemiştir.

Tablo2 : Periyodik ölçümler arası farklılıklar

Ölçülen özellik	enjeksiyon öncesi		enjeksiyon sonrası		3. aydaki ölçümler		P
	Mean*	SD	Mean*	SD	Mean*	SD	
KK	548,0 ^a	31,182	555,16 ^b	29,134	557,37 ^b	29,746	0.0010
AXL	21,96	0,54	22,35	0,49	22,47	0,45	0.0001
SRAPSH	15,53	5,03	15,09	3,28	16,18	2,20	0.645
OAPSH	46,34	16,27	47,04	10,06	48,43	19,13	0,868
KASAPSH	17,21 ^a	4,25	17,15 ^a	6,50	23,10 ^b	8,87	0.013
SRAEDH	4,12 ^a	1,38	4,43 ^{ab}	1,38	5,28 ^b	1,24	0.049
OAEDH	10,19	5,00	10,33	3,93	12,72	6,77	0,269
KASAEDH	4,66 ^a	1,12	5,37 ^{ab}	2,13	7,32 ^b	3,22	0.008
SRARI	0,73 ^a	0,06	0,71 ^{ab}	0,06	0,65 ^b	0,15	0.044
OARI	0,78 ^a	0,05	0,78 ^{ab}	0,06	0,73 ^b	0,07	0.011
KASARI	0,73 ^a	0,046	0,72 ^{ab}	0,045	0,69 ^b	0,051	0.019
OCT M	316,37	111,27	331,79	105,06	311,63	69,24	0.565
OCT T500	359,79	127,69	364,11	120,66	371,32	87,91	0.792
T1000	377,42	121,34	370,05	122,34	387,26	70,83	0.722

T1500	374,26	110,10	372,84	113,64	392,47	64,94	0.698
N500	348,89	120,22	358,00	122,11	367,16	79,28	0.642
N1000	364,00	114,67	391,58	123,54	375,47	71,56	0.474
N1500	368,95	88,83	401,47	107,12	373,05	73,76	0.274
E OCT	223,68 ^a	71,61	266,84 ^b	78,88	252,53 ^{ab}	47,98	0.027
T500 A	211,00	80,90	247,53	70,91	219,26	52,36	0.184
T1000 A	205,53	74,54	239,68	62,83	241,21	65,34	0.103
T1500 A	218,95	69,89	238,37	62,64	242,68	63,89	0.273
N500 A	229,11	66,19	257,11	93,74	246,47	65,67	0.212
N1000 A	203,53 ^a	63,29	249,79 ^b	79,21	252,00 ^b	62,42	0.011
N1500 A	213,26	56,05	232,63	71,82	221,47	65,44	0.436

*: Aynı satırdaki ortalamaların yanında yer alan tamamen farklı harfler anlamlı farklılıkları göstermektedir.

4. TARTIŞMA

DMÖ'nün güncel tedavisinde intravitreal enjeksiyonlar önemli bir yer tutmaktadır. Hipoksi, hiperglisemi ve enflamasyonun rol aldığı, VEGF'nin bunların merkezinde yer aldığı hastalık patogenezinde anti-VEGF ajanlar ve kortikosteroidler farklı etki mekanizmaları ile fonksiyonel ve anatomik düzelme sağlamaktadır (130,

131) . Tedavinin düzenlenmesinde ise bu tedavi yöntemlerinin birbirlerine göre üstünlük teşkil ettiği durumları bilmek, etkili tedaviyi planlayabilmek ve hasta beklentisini buna uygun olarak şekillendirmede önem taşır. Bu bağlamda randomize, kontrollü çalışmalar yol gösterici veriler sunmaktadır.

Retrobulber kan akım hızları renkli Doppler USG ile ölçüldü ve bu sonuçlar sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Retrobulber kan akım hızlarının ölçülmesinde kantitatif olarak kullanılan teknikler arasında renkli Doppler USG noninvaziv, güvenilir, tekrarlanabilir ve kolay uygulanabilir olması nedeniyle ön plana çıkmaktadır (109,110) .

Çalışmamızda korneal kalınlık bakımından enjeksiyon öncesine göre birinci enjeksiyon sonrası ve 3. aydaki ölçümler arasındaki farklar anlamlı çıkmıştır. Birinci enjeksiyon sonrası ve 3. aydaki ölçümler arasında artış olsa da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

Çalışmamızda aksiyel uzunlukları bakımından enjeksiyon öncesine göre birinci enjeksiyon sonrası ve 3. aydaki ölçümler arasındaki artış istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Birinci enjeksiyon sonrası ve 3. aydaki ölçümler arasında artış olsa da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

Çalışmamızda OA „in kan akımı değerlerinde PSH ve EDH tüm ölçümlerde artış bulunsada istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. RI „da enjeksiyon öncesine göre 3. aydaki ölçümlerde azalma görülmüş ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Birinci enjeksiyon sonrasında ve 3. aydaki ölçümler ile enjeksiyon öncesi ve birinci enjeksiyon sonrası ölçümler arasında anlamlı fark yoktur.

Çalışmamızda SRA'nın kan akımı değerlerinde PSH „nin tüm ölçümlerinde minimal değişiklikler olduğu için istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. EDH'de enjeksiyon öncesinde ve 3. aydaki ölçümlerde artış görülmüş

ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Birinci enjeksiyon sonrası ve 3. aydaki ölçümler ile enjeksiyon öncesi ve birinci enjeksiyon sonrası ölçümler arasında anlamlı fark yoktur

RI 'da enjeksiyon öncesinde ve 3. aydaki ölçümlerde azalma görülmüş ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Birinci enjeksiyon sonrası ve 3. aydaki ölçümler ile enjeksiyon öncesi ve birinci enjeksiyon sonrası ölçümler arasında anlamlı fark yoktur.

Çalışmamızda KASA'nın kan akımı değerlerinde PSH 'de 3. aydaki ölçümlerde enjeksiyon öncesi ve birinci enjeksiyon sonrasına göre artış görülmüş ve farklar istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrasındaki ölçümlerde anlamlı fark yoktur. EDH'de enjeksiyon öncesinde ve 3. aydaki ölçümlerde artış görülmüş ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Birinci enjeksiyon sonrasındaki ölçümler ile enjeksiyon öncesi ve 3. aydaki ölçümler arasında anlamlı fark yoktur. RI 'enjeksiyon öncesinde ve 3. aydaki ölçümlerde azalma görülmüş ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Birinci enjeksiyon sonrasındaki ölçümler ile enjeksiyon öncesi ve 3. aydaki ölçümler arasında azalma görülmüş fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

S. mutlu ve arkadaşlarının yaptığı diyabetik retinopatide orbital kan akımı değişikliklerini renkli doppler USG ile değerlendirilmesini içeren çalışmada OA 'in PSH 'ı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş. Bizim çalışmamızda enjeksiyon öncesi, sonrası ve 3. aydaki kontrolünde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Buradan ranibizumab tedavisinin OA 'de PSH ve EDH üzerine etkisi olmadığı sadece RI 'de düşüşe sebep olduğu sonucu çıkmıştır (132).

Yine aynı çalışmada RI indeksi diyabetik retinopatisi olmayan grupta , retinopatisi olan gruba göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da OA, SRA ve KASA 'da 3. aydaki enjeksiyon sonrasında ölçülen RI'de istatistiksel olarak anlamlı düşük çıktı. Buradan diyabetik retinopatisi olanların ve tedavi edilen hastaların RI'sinde düşme olmaktadır (132).

Çalışmamızda santral koroid kalınlığı enjeksiyon öncesi ve birinci enjeksiyon sonrasındaki artış istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Buna karşın 3. aydaki ölçümlerde enjeksiyon öncesine göre artış, birinci enjeksiyona göre de azalma bulunmuş fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Koroid kalınlığındaki değişiklikler sadece N1000_A (nasal 1000 mikrondaki koroid kalınlığı) enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrası ve 3. Aydaki ölçümlerde artış bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Enjeksiyon sonrası ve 3. aydaki ölçümler arasında artış olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Diyabetik gözlerde yapılan bazı histopatolojik çalışmalarda koroid anomalileri, koriokapillaris tıkanıklıkları, KNV, koroid anevrizması gibi çeşitli koroid patolojileri gösterilmiştir.(127). Özellikle tip 2 diyabette retinopati

evresinden bağımsız olarak tüm gözlerde koroid kalınlığında incelme tespit edilmiştir (128). Bu da daha önceden lazer Doppler flowmetri ve İSYA ile gösterilen koroidal kan akım hızındaki azalmayı desteklemektedir (129). Koroid kalınlığının azalması retina dokularındaki hipoksi nedeniyle olabilir; çünkü koroid retinanın dış tabakalarını ve RPE'yi besleyen en önemli damarsal yapıdır . Bizim çalışmamızda koroid kalınlığında birinci enjeksiyon sonrasında artış bulunmuştur. Bu fark hasta sayımızın az (20) olmasından kaynaklı olduğunu daha büyük çaplı bir araştırma ile daha doğru bilgi elde edilebileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda santral makula kalınlığı enjeksiyon öncesi ve birinci enjeksiyon sonrasındaki artış olmuş olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildir. Buna karşın 3. aydaki ölçümlerde enjeksiyon öncesindeki değerlere düşsede bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

M.F.Alakuş ve arkadaşlarının yaptığı diabetik maküla ödeminin tedavisinde intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun görme keskinliğini arttırdığı ve fovea kalınlığını azalttığı görülmüştür (133).E.Esen ve arkadaşlarının DMÖ hastalarında ranibizumab tedavisinin etkinliği araştırmasında İntravitreal ranibizumab enjeksiyonu DMÖ'de görme keskinliğinde artış ve MMK'da azalma sağlayan etkin bir tedavi sonucuna varılmıştır (134). Ancak bizim çalışmamızda makula kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkmamıştır. Bunu hasta sayımızın az ve çalışmamıza ileri derecede DMÖ olan hastaların dahil edilmiş olmasının etkili olduğunu düşünüyoruz.

5. SONUÇ

Diabetes mellitusun en önemli komplikasyonlarından biri olan diyabetik retinopati tüm dünyada 20-65 arası yaş grubunda görülen önlenemez ve / veya tedavi edilebilir en önemli körlük nedenlerinden birisidir. Patogenezde başrol oynadığı düşünülen anti-VEGF ajanlar, DMÖ tedavisinde son dönemde önemli bir yer kazanmıştır (8). Bu inhibitörlerden biri olan ranibizumab, monoklonal bir antikör fragmanıdır. Ranibizumab VEGF-A'nın biyolojik olarak aktif tüm izoformlarına bağlanarak anjiyojenezi ve damar geçirgenliğini azaltır. İlacın DMÖ'deki etkinliğinin değerlendirildiği pek çok çalışmada yüz güldürücü sonuçlar elde edilmiştir. İntravitreal anti-VEGF enjeksiyonu, DMÖ'de standart tedavi olarak kabul edilen lazer fotokoagülasyona güçlü bir alternatif olma yolundadır (9).

Çalışmamızda OA ,SRA ve KASA tedaviye başlamadan önce ve 3. Ayın sonundaki ölçümlerde RI 'de azalma görülmüş ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. SRA ve KASA 'da tedaviye başlamadan önce ve 3. Ayın sonundaki ölçümlerde EDH 'de artış görülmüş ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. PSH 'de sadece KASA 'nın 3. Ayın sonundaki ölçümlerinde enjeksiyon önces birinci enjeksiyon sonrasına göre artış görülmüş ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Santral koroid kalınlığı enjeksiyon öncesine göre birinci enjeksiyon sonrasındaki artış istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır, ancak 3. Ayın sonundaki ölçümlerde bu artış istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır.

Diayabet hastalarında daha geniş ölçekli gruplar ile uzun süreli takipler yapılarak oluşturulacak çalışmalar oküler kan akımının etiopatogeneizde ve progresyonda etkisinin belirlenmesinde önemli olduğunu düşünmekteyiz.

6. KAYNAKLAR

- 1) Büyükdevrim S. İç Hastalıkları. Diabetes mellitus.linci Baskı, İstanbul: Bayda AŞ, 1992:190-1.
- 2) Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin epidemiologic study of iabetic retinopathy. XIV Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol 1994;112(9):1217-28.
- 3) Özçetin H. Pratik göz hastalıkları. 2nci Baskı, Bursa: F. Özsan Matbaacılık Ltd Şti, 2000:111-2.
- 4) Bresnick GH. Diabetic macular edema, a review. Ophthalmology 1986;93(7):989-97
- 5) Schmetterer L, Wolzt M. Ocular blood flow and associated functional deviations in diabetic retinopathy. Review. Diabetologia 1999;42(4):387-405.
- 6) Rafael S, Rosa B, Ana C, Cristina H, Rosa M S, Jordi M. Lack of relationship between increased IGF-1 and VEGF intravitreal concentrations in proliferative diabetic retinopathy. Diabetes 1999;48(suppl 1):A156-7.
- 7) Lang GE. Diabetic macular edema. Ophthalmologica 2012;227:21-9.
- 8) Kaynak S. Diyabetik maküler ödem ve kanıta dayalı tedavi seçenekleri. Ret- Vit 2012;20:157-75.
- 9) Fong AH, Lai TY. Long-term effectiveness of ranibizumab for age-related macular degeneration and diabetic macular edema. Clin Interv Aging 2013;8:467-83.
- 10)Mulhern M, Hulsmans F, Geussen HC. Resistivity indicis in CDI of ocular vessels. Ophtalmology 1996;103:1333-4.
- 11)Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL: Harrison's Principles of internal Medicine. 15th edition; pp:2109-2143.
- 12)Frank RN: Diabetic retinopathy. N Engl J Med. 2004;350:48-58.
- 13) Stitt AW: The role of advanced glycation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. Exp Mol Pathol. 2003;75:95-108.

- 14) American Diabetes Association: Economic costs of diabetes in the U.S. in 2007. *Diabetes Care*. 2008;31:596-615.
- 15) Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet*. 2010;376:124-36.
- 16) International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. 6. Baskı, 2013.
- 17) Saaddine JB, Honeycutt AA, Narayan KM, et al. Projection of diabetic retinopathy and other major eye diseases among people with diabetes mellitus: United States, 2005-2050. *Arch Ophthalmol*. 2008;126:1740-7.
- 18) Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincceg N, Karsidag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yilmaz T, Cakir B, Tuomilehto J; TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013;28:169-80.
- 19) Stefansson E, Bek T, Porta M, Larsen N, Kristinsson JK, Agardh E. Screening and prevention of diabetic blindness. *Acta Ophthalmol Scand*. 2000;78: 374-85.
- 20) Bresnik GH. Diabetic macular edema: a review. *Ophthalmology*. 1986;81:989-97.
- 21) Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 1984;91:1464-74.
- 22) Cogan DG, Toussaint D, Kuwabara T. Retinal vascular patterns. IV. Diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1961;66:366-78.
- 23) Zhang K, Ferreyera HA, Grob S, Bedell M, Zhang JJ. Diabetic retinopathy: genetics and etiologic mechanisms. In: Ryan SJ, ed. "Retina" 5. Baskı. Los Angeles, CA: Elsevier;2013:925-39.
- 24) Das A, Frank RN, Zhang NL, Samadani E. Increases in collagen type IV and laminin in galactose-induced retinal capillary basement membrane thickening-- prevention by an aldose reductase inhibitor. *Exp Eye Res*.

1990;50:269-80.

25) Friedenwald JS. Diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1950;33:1187-99.

26) Lindahl P, Johansson BR, Leveen P, Betsholtz C. Pericyte loss and microaneurysm formation in PDGF-B-deficient mice. *Science.* 1997;277:242-5.

27) Mizutani M, Kern TS, Lorenzi M. Accelerated death of retinal microvascular cells in human and experimental diabetic retinopathy. *J Clin Invest.* 1996;97:2883-90.

28) Mizutani M, Gerhardinger C, Lorenzi M. Müller cell changes in human diabetic retinopathy. *Diabetes.* 1998;47:445-9.

29) Barber AJ, Gardner TW, Abcouwer SF. The significance of vascular and neural apoptosis to the pathology of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:1156-63.

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

31) Klein R, Meuer SM, Moss SE, Klein BE. Retinal microaneurysm counts and 10-year progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 1995;113:1386- 91.

32) Bek T. Venous loops and reduplications in diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol Scand.* 1999;77:130-4.

33) Kohner EM, Henkind P. Correlation of fluorescein angiogram and retinal digest in diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1970;69:403- 14.

34) Aiello LP, Northrup JM, Keyt BA, Tagaki H, Iwamoto MA. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch Ophthalmol.* 1995;113:1538-44.

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

- 36) Mathew C, Yunirakasiwi A, Sanjay S. Updates in the management of diabetic macular edema. *J Diabetes Res.* 2015;2015:794036.
- 37) Cunha-Vaz J. Diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol.* 1998;8:127-30.
- 38) Schnaudigel O. Die vitalfarbung mit Trypanblau am Auge. *Graefes Arch Ophthalmol.* 193;86:93-7.
- 39) Cunha-Vaz JG, Skakib M, Ashton N. Studies on the permeability of the blood-retinal barrier. I. On the existence, development, and the site of a blood-retinal barrier. *Br J Ophthalmol.* 1966;50:441-53.
- 40) Anticiff RJ, Marshall J. The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy. *Semin Ophthalmol.* 1999;14:223-32.
- 41) Du cormo A, Ramos P, Reis A, Proença R, Junha-Vaz JG. Breakdown of the inner and outer blood retinal barrier in streptozotocin-induced diabetes. *Exp Eye Res.* 1998;67:569-75.
- 42) Sagaites MJ, Raviola G, Schaeffer S, Miller C. The structural basis of the inner blood-retina barrier in the eye of *Macaca mulatta*. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1987;28:2000-14.
- 43) Klaassen I, Hughes JM, Vogels IM, Schalkwijk CG, Van Noorden CJ, Schlingemann RO. Altered expression of genes related to blood-retina barrier disruption in streptozotocin-induced diabetes. *Exp Eye Res.* 2009;89:4-15.
- 44) Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin M. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol.* 2009;54:1-23.
- 45) Citi S, Cordenonsi M. Tight junction proteins. *Biochem Biophys Acta.* 1998;1448:1-11.
- 46) Gardner TW, Lieth E, Khin SA, Barber AJ, Bonsall DJ, Leshner T, Rice K, Brennan WA Jr. Astrocytes increase barrier properties and ZO-1 expression in retinal vascular endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vsi Sci.* 1997;38:2423-7.
- 47) Antonetti DA, Barber AJ, Hollinger LA, Wolpert EB, Gardner TW.

Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occludin and zonula occluden 1. A potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors. *J Biol Chem.* 1999;274:23463-7.

48) Nishikiori N, Osanai M, Chiba H, Kojima T, Mitamura Y, Ohguro H, Sawada N. Glial cell-derived cytokines attenuate the breakdown of vascular integrity in diabetic retinopathy. *Diabetes.* 2007;56:1333-40.

49) Jousseaume AM, Murata T, Tsujikawa A, Kirchhof B, Bursell SE, Adamis AP. Leukocyte-mediated endothelial cell injury and death in the diabetic retina. *Am J Pathol.* 2001;158:147-52.

50) Jousseaume AM, Wolfensberger TJ. Mechanisms of macular edema and therapeutic approaches. In: Ryan SJ, ed. "Retina" 5. Baskin. Los Angeles, CA: Elsevier;2013:590-604.

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

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

53) Amin RH, Frank RN, Kennedy A, Elliott D, Puklin JE, Abrams GW. Vascular endothelial growth factor is present in glial cells of the retina and optic nerve of human subjects with nonproliferative diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38:36-47.

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

55) Wang J, Xu X, Elliott MH, Zhu M, Le YZ. Müller cell-derived VEGF is essential for diabetes-induced retinal inflammation and vascular leakage. *Diabetes.* 2010;59:2297-305.

56) Antonetti DA, Barber AJ, Khin S, Lieth E, Tarbell JM, Gardner TW. Vascular permeability in experimental diabetes is associated with reduced endothelial occludin content: vascular endothelial growth factor decreases occludin in retinal endothelial cells. Penn State Retina Research Group. Diabetes. 1998;47:1953-9.

57) Lu M, Kuroki M, Amano S. Advanced glycation end products increase retinal vascular endothelial growth factor expression. J Clin Invest. 1998;101:1219-24.

58) Barile GR, Pachydaki SI, Tari SR, Lee SE, Donmoyer CM, Ma W, Rong LL, Buciarelli LG, Wendt T, Hörig H, Hudson BI, Qu W, Weinberg AD, Yan SF, Schmidt AM. The RAGE axis in early diabetic retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005;46:2916-24.

59) King SW, Park CY. The correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema. Am J Ophthalmic. 2004;137:313-22.

60) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Arch Ophthalmol 1985;103:1796-806.

61) Kim BY, Smith SD, Kaiser PK. Optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema. Am J Ophthalmol. 2006;142:405-12.

62) Sonoda S, Sakamoto T, Yamashita T, Shirasawa M, Otsuka H, Sonoda Y. Retinal morphologic changes and concentrations of cytokines in eyes with diabetic macular edema. Retina. 2014;34:741-8.

63) Özdemir H. Retinanın damarsal hastalıklarında seröz makula dekolmanı. Ret-Vit 2011;19:79-82.

64) Yaya O, Taş İ, Ayrancıoğlu BN, Önder F. Diabetik makuler ödemde seröz makula dekolmanı sıklığı. Turk J Ophthalmol. 2015;45:92-6.

65) Shimura M, Yasuda K, Nakazawa T, Hirano Y, Sakamoto T, Ogura Y, Shiono T. Visual outcome after intravitreal triamcinolone acetonide depends on optical coherence tomographic patterns in patients with diffuse diabetic

macular edema. *Retina*. 2011;31:748-54.

66) Kim M, Lee P, Kim Y, Yu SY, Kwak HW. Effect of intravitreal bevacizumab based on optical coherence tomography patterns of diabetic macular edema. *Ophthalmologica*. 2011;226:138-44.

67) Shimura M, Yasuda K, Yasuda M, Nakazawa T. Visual outcome after intravitreal bevacizumab depends on the optical coherence tomographic patterns of patients with diffuse diabetic macular edema. *Retina*. 2013;33:740-7.

68) Diep TM, Tsui I. Risk factors associated with diabetic macular edema. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;100:298-305.

69) Mathew C, Yunirakasiwi A, Sanjay S. Updates in the management of diabetic macular edema. *J Diabetes Res*. 2015;2015:794036.

70) Bresnick GH. A critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology*. 1983;90:1301-17.

71) Wessel MM, Nair N, Aaker GD, Ehrlich JR, D'Amico DJ, Kiss S. Peripheral retinal ischaemia, as evaluated by ultra-widefield fluorescein angiography, is associated with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2012;96:694-8.

72) Gordon DM, McLean J, Koteen H. Present status of corticotropin (ACTH), cortisone, and hydrocortisone in ophthalmology. *Br J Ophthalmol*. 1953;37:85-98.

73) Nehme A, Edelman J. Dexamethasone inhibits high glucose-, TNF α -, and IL-1 β -induced secretion of inflammatory and angiogenic mediators from retinal microvascular pericytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:2030-8.

74) Edelman JL, Lutz D, Castro MR. Corticosteroids inhibit VEGF-induced vascular leakage in a rabbit model of blood-retinal and blood-aqueous barrier breakdown. *Exp Eye Res*. 2005;80:249-58.

75) Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Hew E, Strauber S, Beck R, Aiello LP, Antoszyk A, Bressler N, Browning D, Danis R, Fan J,

Flaxel C, Friedman S, Glassman A, Kollman C, Lazarus H. Randomized trial of peribulbar triamcinolone acetonide with and without focal photocoagulation for mild diabetic macular edema: a pilot study. *Ophthalmology*. 2007;114:1190-6.

76) Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net), Beck RW, Edwards AR, Aiello LP, Bressler NM, Ferris F, Glassman AR, Hartnett E, Ip MS, Kim JE, Kollman C. Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2009;127:245-51.

77) Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, Browning D, Flaxel CJ, Glassman AR, Jampol LM, Stone TW; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Intravitreal Ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results. *Ophthalmology*. 2015;122:375-81.

78) Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, Rogers AH, Puliafito CA, Reichel E, Bauman C. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2002;109:920-7.

79) Cunha-Vaz J, Ashton P, Iezzi R, Campochiaro P, Dugel PU, Holz FG, Weber M, Danis RP, Kuppermann BD, Bailey C, Billman K, Kapik B, Kane F, Green K; FAME Study Group. Long-term benefit of sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts in patients with chronic diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121:1892-903.

80) Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, Li XY, Cui H, Hashad Y, Whitcup SM; Ozurdex MEAD Study Group. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121:1904-14.

81) Gillies MC, Lim LL, Campain A, Quin GJ, Salem W, Li J, Goodwin S, Aroney C, McAllister IL, Bell SF. A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema: the BEVORDEX study. *Ophthalmology*. 2014;121:2463-81.

82) Ford JA, Lois N, Royle P, Clar C, Shyangdan D, Waugh N. Current treatments in diabetic macular oedema: systematic review and metaanalysis. *BMJ Open*. 2013;3:1-59.

83) Michaelides M, Fraser-Bell S, Hamilton R, Kaines A, Egan C, Bunce C, Peto T, Hykin P. Macular perfusion determined by fundus fluorescein angiography at the 4-month time point in a prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (Bolt Study): report 1. *Retina* 2010;30:781-6.

84) Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, Channa R, Hatf E, Do DV, Boyer D, Heier JS, Abraham P, Thach AB, Lit ES, Foster BS, Kruger E, Dugel P, Chang T, Das A, Ciulla TA, Pollack JS, Lim JJ, Elliott D, Campochiaro PA; READ-2 Study Group. Two-year outcomes of the Ranibizumab for Edema of the macula in Diabetes (READ-2) Study. *Ophthalmology*. 2010;117:2146-51.

85) Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, Mitchell P, Sharp D, Wolf-Schnurrbusch UE, Gekkieva M, Weichselberger A, Wolf S. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 2010;33:2399-405.

86) Lang GE, Berta A, Eldem BM, Simader C, Sharp D, Holz FG, Sutter F, Gerstner O, Mitchell P; RESTORE Extension Study Group. Two-year safety and efficacy of ranibizumab 0.5 mg in diabetic macular edema: interim analysis of the RESTORE extension study. *Ophthalmology*. 2013;120:2004-12.

87) Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, Gibson A, Sy J, Rundle AC, Hopkins JJ, Rubio RG, Ehrlich JS; RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119:789-801.

88) Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, Midena E, Kaiser PK, Terasaki H, Marcus DM, Nguyen QD, Jaffe GJ, Slakter JS,

Simader C, Soo Y, Schmelter T, Yancopoulos GD, Stahl N, Vitti R, Berliner AJ, Zeitz O, Metzger C, Brown DM. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2014;121:2247-54.

89) Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, Arnold-Bush B, Baker CW, Bressler NM, Browning DJ, Elman MJ, Ferris FL, Friedman SM, Melia M, Pieramici DJ, Sun JK, Beck RW. Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial of Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *N Engl J Med*. 2015;372:1193-203.

90) Takamura Y, Tomomatsu T, Matsumura T, Arimura S, Gozawa M, Takihara Y, Inatani M. The effect of photocoagulation in ischemic areas to prevent recurrence of diabetic macular edema after intravitreal bevacizumab injection. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55:4741-6.

91) <https://quizlet.com/74057084/cns-blood-supply-flash-cards/>

92) Turaçlı ME, Bardak Y. Glokom ve renkli Doppler görüntüleme. *T. Klin. Oftalmoloji* 1995; 4(2):167-175.

93) Williamson TH, Baxter GM. Central retinal vein occlusion, an investigation by color doppler imaging. *Ophthalmology* 1994;101:1362-1372.

94) Snell RS, Lemp MA. *Clinical Anatomy of The Eye*: Boston. Blackwell Scientific Publications, 1989: 251-265.

95) Newell FW. *Ophthalmology (Principles and Concepts)*. St. Louis: C.W. Mosby Company, 1986: 3-65.

96) Erickson SJ, Hendrix LE, Massaro BM, Harris GJ, Lewandowski MF, Foley WD, Lawson TL. Color Doppler flow imaging of the normal and abnormal orbit. *Radiology* 1989; 173:511-516.

97) Guthoff RF, Berger RW, Winkler P, Helmke K, Chumbley LC. Doppler ultrasonography of the ophthalmic and central retinal vessels. *Arch Ophthalmol* 1991; 109:532-536.

98) Aydın P, Akova YA. *Temel Göz Hastalıkları*. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara 2011, ss. 907-908.

99) Tuncel E. *Klinik Radyoloji*. Bursa Nobel & Güneş Tıp

Kitabevi, Bursa

2008, ss.152-183.

100) Bushong SC. Radiologic Science for Technologist: Physics, Biology and Protection. Üçüncü baskı. 1984: S:586-588.

101) Pinkey. A Review of the concepts of Ultrasound Physics and Instrumentation. Sonicor, Inc. 1997: 20.

102) Oyar O, Gülsoy UK. Tıbbi Görüntüleme Fiziği 2003: 197-230

103) Mitchell DG. Color Doppler Bmaging Principles, Limitations, Artifacts. Radiology 1990: 177:1-10.

104) Merrit CRB. Bioeffects and Safety Of Ultrasound. Ultrasound Congress in Ephesus, Syllabus. 1997: 20-28 Oct.

105) Foley WD, Ericson SJ. Color Doppler flow imaging. AJR 1991; 156:313.

106) Nelson TR, Pretorius DH. The Doppler Signal: Where does it come from and what does it mean? AJR 1988: 151:439-447.

107) Taylor KJW, Holland S. Doppler US Part 1. Basic Principles, Instrumentation and Pitfalls. Radiology 1990: 174:297-307.

108) Lerner F, Costa V, Martinez A, Siesky B. Vascular Considerations in Glaucoma. 2012: 16-105.

109) Tranquart F, Berges O, Koskas P, Arsene S, Rossazza C, Pisella PJ, Pourcelot L. Color Doppler imaging of orbital vessels: personal experience and literature review. J Clin Ultrasound. 2003;31(5):258-73.

110) Stalmans I, Vandewalle E, Anderson DR, Costa VP, Frenkel RE, Garhofer G, et al. Use of colour Doppler imaging in ocular blood flow research. Acta Ophthalmol. 2011;89(8):609-30.

111) Harris A, Jonescu-Cuypers CP, Kagemann L, et al. Atlas of Ocular Blood Flow: Vascular Anatomy, Pathophysiology and Metabolizm. Philadelphia: Butterworth Heinemann 2003.

112) Puorcelot L. Applications cliniques de l'examen Doppler transcutane. In: Peronneau P ed. Velocimetrie Ultrasonore Doppler. INSERM,

Paris 1975;213-240.

113) Williamson TH, Harris A. Color Doppler Ultrasound Imaging of the Eye and Orbit. *Surv Ophthalmol* 1996; 40: 255-267.

114) Williamson TH, Baxter GM, Lowe GDO. The influence of age, systemic blood pressure, smoking and blood viscosity on orbital blood velocities. *Br J Ophthalmol* 1995; 79: 17-22.

115) Guthoff RF, Berger RW, Winkler P, Helmke K, Chumbley LC. Doppler ultrasonography of the ophthalmic and central retinal vessels. *Arch Ophthalmol* 1991; 109:532- 536.

116) Ryan SJ. *Retina*. 4th ed. Vol 1. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby; 2006.

117) Cao J, McLeod S, Merges CA, Luttly GA. Choriocapillaris degeneration and related pathologic changes in human diabetic eyes. *Arch Ophthalmol*. 1998;116:589-597.

118) Nishida Y, Fujiwara T, Imamura Y, Lima LH, Kurosaka D, Spaide RF. Choroidal thickness and visual acuity in highly myopic eyes. *Retina*. 2012;32:1229- 1236.

119) Brown JS, Flitcroft DI, Ying G, Francis EL, Schmid GF, Quinn GE, Stone RA. In vivo human choroidal thickness measurements: Evidence for diurnal fluctuations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:5-12.

120) Yannuzzi LA. Indocyanine green angiography: a perspective on use in the clinical setting. *Am J Ophthalmol*. 2011;151:745-751.

121) Falsini B, Anselmi GM, Marangoni D, D'Esposito F, Fadda A, Di Renzo A, Campos EC, Riva CE. Subfoveal choroidal blood flow and central retinal function in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:1064- 1069.

122) Malhotra A, Minja FJ, Crum A, Burrowes D. Ocular anatomy and crosssectional imaging of the eye. *Semin Ultrasound CT MR*. 2011;32:2-13.

123) Wong IY, Koizumi H, Lai WW. Enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2011;42 Suppl:S75-

84.

124) Sull AC, Vuong LN, Price LL, Srinivasan VJ, Gorczynska I, Fujimoto JG, Schuman JS, Duker JS. Comparison of spectral/Fourier domain optical coherence tomography instruments for assessment of normal macular thickness. *Retina*. 2010;30:235.

125) Adhi M, Duker JS. Optical coherence tomography-current and future applications. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013;24:213-221.

126) de Boer JF, Cense B, Park BH, Pierce MC, Tearney GJ, Bouma BE. Improved signal-to-noise ratio in spectral-domain compared with time-domain optical coherence tomography. *Opt Lett*. 2003;28:2067-2069.

127) Hidayat AA, Fine BS. Diabetic choroidopathy. Light and electron microscopic observations of seven cases. *Ophthalmology*. 1985;92:512-522.

128) 42 Unsal E, Eltutar K, Zirtiloğlu S, Dincer N, Ozdoğan Erkul S, Gungel H. Choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:637-642.

129) Schocket LS, Brucker AJ, Niknam RM, Grunwald JE, DuPont J, Brucker AJ. Foveolar choroidal hemodynamics in proliferative diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol*. 2004;25:89-94.

130) Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2008;115:1447-9.

131) Chan CC, Smith WM. Inflammatory response and mediators in retinal injury. In: Ryan SJ, ed. "Retina" 5. Baskı. Los Angeles, CA:Elsevier;2013:553-61.

132) Mutlu S, Fahri Halit Beşir FH, Büyükkaya R, Aydın Y, Kaya M, Ankaralı H. Diabetik Retinopatide Orbital Kan Akım Değişikliklerinin Renkli Doppler Ultrasonografi İle Değerlendirilmesi. *Eur J Health Sci* 2015;1(2):66-71.

133) Intravitreal Bevacizumab for Diabetic Macular Edema Mehmet

Fuat ALAKUŞ, Mehmet TAŞ, Veysi ÖNER, Yalçın İŞCAN, Fatih Mehmet TÜRKCÜ, Ali ŞİMŞEK, Murat Kaan ÜNLÜ, Ret-Vit 2012;20:35-40.

134) The Efficacy of Intravitreal Ranibizumab Treatment in Diffuse Diabetic Macular Edema *Ebru ESEN, Selçuk SIZMAZ, Göksu Hande ŞİMDİVAR, Elif ERDEMİ ,Kemal YAR, NihalDEMİRCAN* Ret-Vit 2014;22:279-282.

