

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİABETİK MAKULA ÖDEMİ TEDAVİSİNDE İNTRAVİTREAL
RANİBİZUMAB, BEVACİZUMAB VEYA TRİAMSİNOLON
TEDAVİLERİ UYGULANAN HASTALARIN GÖRSEL VE
ANATOMİK SONUÇLARININ RETROSPEKTİF
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İrem KOÇ

**ANKARA
2015**

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİABETİK MAKULA ÖDEMİ TEDAVİSİNDE İNTRAVİTREAL
RANİBİZUMAB, BEVACİZUMAB VEYA TRIAMSİNOLON
TEDAVİLERİ UYGULANAN HASTALARIN GÖRSEL VE
ANATOMİK SONUÇLARININ RETROSPEKTİF
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İrem KOÇ

TEZ DANIŞMANLARI

Prof. Dr. Sibel KADAYIFÇILAR

Prof. Dr. Bora ELDEM

ANKARA

2015

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın hazırlanmasında ve tasarlanmasında yardımcı olan Prof. Dr. Sibel Kadayıfçılar'a, Prof. Dr. Bora Eldem'e ve çalışmanın istatistiksel analizinde emeği geçen Naime Meriç Konar'a teşekkür ederim.

Dr. İrem Koç

ÖZET

Koç İ. Diabetik Makula Ödemi Tedavisinde İntravitreal Ranibizumab, Bevacizumab veya Triamsinolon Tedavileri Uygulanan Hastaların Görsel ve Anatomik Sonuçlarının Retrospektif Karşılaştırılması, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 2015. Diabetik retinopati, çalışan yaş grubunda görme azlığının en sık sebebinin oluşturmaktadır. Diabetik makula ödemi, diabetik retinopatideki santral görme azalmasının en sık sebebidir. Çalışmamızda diabetik makula ödemi nedeniyle intravitreal ranibizumab (1. grup), bevacizumab (2. grup) veya triamsinolon (3.grup) monoterapisi uygulanan hastaların görsel ve anatomik sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya 208 hastanın 275 gözü dahil edilmiştir. Veriler retrospektif olarak elde edilmiştir. Sonuç ölçütleri görme keskinliği (GK) ve santral makula kalınlığındaki (SMK) değişim olarak kabul edilmiştir.

Başlangıçtan itibaren 6 ay sonra değerlendirildiğinde 3 grup arasında ortalama GK değişimi için fark saptanmamıştır (sırasıyla: +4,9, +4,3, +4,6 harf, $p=0,911$). Bu bulgu 2. yılda da korunmuştur ($p=0,306$). SMK'daki düzelme ise 6. ay değerlendirmesinde İVTA grubunda anlamlı olarak daha fazladır (sırasıyla: -77,9, -74,7, -125,0 μm , $p=0,012$). Bu anlamlı fark 2. yıl sonunda da devam etmektedir ($p=0,001$). 2. yıl sonunda GK değişimini anlamlı olarak etkileyen faktör başlangıç GK olarak bulunmuştur ve ters ortantılıdır ($p=0,020$). Katarakt gelişimi 1. grupta %7,5, 2. grupta %15,3, 3. grupta %37,3 olup İVTA grubunda anlamlı olarak yüksektir. ($p=0,000$). Aynı sıra ile glokom prevalansı %5,0, %8,9 ve %22,6 olarak ölçülmüştür ve İVTA grubunda sıklığı anlamlı olarak yüksektir ($p=0,001$).

Sonuç olarak, karşılaştırılan 3 tedavi yönteminin fonksiyonel etkileri benzer olmakla birlikte, İVTA ile anlamlı olarak daha etkili anatomik düzelme sağlanmıştır; ancak yüksek oküler yan etki oranını tedavi tercihinde göz önünde bulundurmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Diabetik makula ödemi, ranibizumab, bevacizumab, intravitreal triamsinolon

ABSTRACT

Koç İ. Comparison of Visual and Anatomical Results of Intravitreal Ranibizumab, Bevacizumab or Triamcinolone in Diabetic Macular Edema. Hacettepe University School of Medicine, Department of Ophthalmology, Thesis in Ophthalmology, Ankara, 2015. Diabetic retinopathy is the most common reason for visual loss in the working age group and diabetic macular edema is most common associated complication of it leading to visual loss. Here we aimed to compare visual and anatomic outcomes of following intravitreal treatments: intravitreal ranibizumab (group 1), bevacizumab (group 2) and triamcinolone (group 3).

275 eyes of 208 patients were enrolled in this retrospective study and main outcome measures were determined as the change in visual acuity (VA) and central macular thickness (CMT).

Evaluation of the data at 6 months of treatment compared to initial measurements revealed no significant difference of change in VA in 3 different treatment groups. Mean changes in VA in group 1, group 2 and group 3 were +4,9, +4,3, +4,6 letters, respectively ($p=0,911$). Similar findings applied to the 24-month results ($p=0,306$). Improvement of CMT at 6 months was significantly better in group 3, compared to group 1 and 2 and the mean values were -77,9, -74,7, -125,0 μm , in ascending group order ($p=0,012$). Findings were similar for 24-month outcomes ($p=0,001$). At the end of 24 months, the only independent variable effecting the change in VA was found to be initial VA, which effected the change inversely ($p=0,020$). Cataract prevalances in group 1, 2 and 3 were %7,5, %15,3 and %37,3 respectively and it was significantly higher in group 3 ($p=0,000$). Similarly, glaucoma prevalances were %5,0, %8,9 and %22,6 respectively and was significantly higher in group 3 ($p=0,001$).

As a result, these treatment methods have similar effects with regard to improvement in VA, however, intravitreal triamcinolone provides additional anatomic improvement. One must also consider ocular side effects before opting for a treatment modality.

Keywords: Diabetic macular edema, ranibizumab, bevacizumab, intravitreal triamcinolone

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. DİYABETİK RETİNOPATİ	2
2.1.1. Epidemiyoloji	2
2.1.2. Histopatolojik Lezyonlar	3
2.1.2.1. Perisit kaybı	3
2.1.2.2. Kapiller Bazal Membran Kalınlaşması	3
2.1.2.3. Mikroanevrizma	4
2.1.2.4. Aselüler Kapiller	4
2.1.2.5. Kan-Retina Bariyerinin Bozulması	4
2.1.2.6. Mikroglial Aktivasyon.....	4
2.1.2.7. Retinal Nörodejenerasyon	5
2.1.3. Patogenezdeki Biyokimyasal Mekanizmalar	5
2.2. Proliferatif Olmayan Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Makula Ödemi.....	5
2.2.1. Proliferatif Olmayan Diyabetik Retinopatinin Klinik Bulguları	5
2.2.1.1. Mikroanevrizma	5

2.2.1.2. İntraretinal Hemoraji.....	6
2.2.1.3. Sert Eksuda	6
2.2.1.4. Atılmış Pamuk Lekesi	7
2.2.1.5. İntraretinal Mikrovasküler Anormallikler (İRMA)	7
2.2.1.6. Diğer Damar Değişiklikleri.....	7
2.2.1.7. Retinal İskemi	7
2.2.2. Diyabetik Retinopatinin Sınıflandırılması	8
2.2.3. Diyabetik Makula Ödeminin Patogenezi	9
2.2.3.1. Kan-Retina Bariyeri	9
2.2.3.2. Vazoaktif Faktörler	10
2.2.3.3. Vitreoretinal Arayüz.....	11
2.2.4. Diyabetik Makula Ödeminin Klinik Bulguları	12
2.2.5. Diyabetik Makula Ödemi İçin Risk Faktörleri	14
2.2.6. Diyabetik Makula Ödeminin Tedavisi	14
2.2.6.1. Fokal/Grid Laser Fotokoagülasyon.....	14
2.2.6.2. İntravitreal Kortikosteroid	15
2.2.6.3. İntravitreal Anti-VEGF Ajanlar	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	23
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇLAR.....	48
7. KAYNAKLAR	49

KISALTMALAR

AGE	: İleri Glikozilasyon Son Ürünleri
DM	: Diabetes Mellitus
DMÖ	: Diabetik Makula Ödemi
DRCR.net	: Diabetic Retinopathy Clinical Research Network
DRP	: Diabetik Retinopati
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
HÜTF	: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
ICAM-1	: Hücreler Arası Adezyon Molekülü-1
IL-6	: İnterlökin 6
İRMA	: İntraretinal Mikrovasküler Anormallikler
İVTA	: İntravitreal Triamsinolon Asetonid
KAMÖ	: Klinik Olarak Anlamlı Makula Ödemi
NPDR	: Proliferatif Olmayan Diabetik Retinopati
NVD	: Optik Disk Üzerinde Yeni Damarlanma
NVE	: NVD Dışında Retinanın Diğer Bölgelerinde Yeni Damarlanma
OKT	: Optik Koherens Tomografi
PDGF-β	: Platelet Kökenli Büyüme Faktörü Beta
PDR	: Proliferatif Diabetik Retinopati
PGF	: Plazental Büyüme Faktörü
PKC	: Protein Kinaz C

RAGE	: İleri Glikozilasyon Son Ürünü Reseptörü
RNA	: Ribonükleik Asit
RPE	: Retina Pigment Epiteli
SMK	: Santral Makula Kalınlığı
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VEGFR	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptörü
ZO-1	: Zonula Okludens 1 Proteini

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 4.1. Gruplarda seröz makula dekolmanı görülme sıklığı	32
Şekil 4.2. Grupların ortalama görme keskinliklerinin (harf) zamanla değişimi.....	33
Şekil 4.3. Grupların ortalama santral makula kalınlıklarının (μm) zamanla değişimi	34

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1.	Diabetik retinopatinin sınıflandırılması	8
Tablo 4.1.	Grupların yaş ortalamaları	25
Tablo 4.2.	Grupların cinsiyet dağılımları	25
Tablo 4.3.	Gruplarda ortalama DM süreleri ve tip 1 DM sıklığı	26
Tablo 4.4.	Grupların izlem süreleri.....	26
Tablo 4.5.	Grupların sistemik hastalık dağılımları	27
Tablo 4.6.	Grupların ortalama ziyaret sayıları	27
Tablo 4.7.	Grupların ortalama enjeksiyon sayıları.....	28
Tablo 4.8.	Gruplarda DRP'nin şiddetine göre dağılımı.....	29
Tablo 4.9.	DRP şiddetine göre tedavi şeklinin dağılımı.....	29
Tablo 4.10.	DRP şiddetine göre başlangıç GK ve başlangıç SMK değerleri.....	30
Tablo 4.11.	Gruplarda maküler laser fotokoagülasyon uygulanma oranları.....	31
Tablo 4.12.	Grupların ödem tipi dağılımları.....	31
Tablo 4.13.	Gruplarda iskemi görülme oranları.....	33
Tablo 4.14.	Grupların ortalama görme keskinlikleri (harf)	33
Tablo 4.15.	Grupların ortalama santral makula kalınlıkları (μm)	34
Tablo 4.16.	Grupların ortalama görme keskinliği değişimi (harf).....	35
Tablo 4.17.	Grupların ortalama santral makula kalınlığı değişimi (μm)	36
Tablo 4.18.	İlk GK en az 50 harf olanlarda grupların ortalama görme keskinliği değişimi (harf).....	37
Tablo 4.19.	İlk GK 50 harfin altında olanlarda grupların ortalama görme keskinliği değişimi (harf)	37
Tablo 4.20.	Grupların en az 10 harf kazanç izlenme dağılımları.....	38
Tablo 4.21.	Grupların en az 10 harf kayıp izlenme dağılımları	39
Tablo 4.22.	Grupların katarakt görülme dağılımları.....	41
Tablo 4.23.	Grupların göz içi basıncında artış görülme dağılımları.....	42

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM), uç organ hasarı ile sonuçlanabilen kronik multisistemik metabolik bir hastalıktır. Uzun dönem mikrovasküler komplikasyonları arasında diabetik retinopati (DRP) yer alır ve diabetik popülasyonun yaklaşık %35'ini etkiler (1). Görme azlığına en sık sebep olan komplikasyonu diabetik makula ödemi (DMÖ) olmakla birlikte; proliferatif diabetik retinopati (PDRP), retinal arter veya ven tıkanıklıkları, retina dekolmanı gibi görmeyi tehdit eden diğer göz tutulumları klinikte görülebilir (2). Geniş bir prevalans çalışması olan Wisconsin Diabetik Retinopati Epidemiyolojik Çalışması'nda, tip 1 DM olgularının 25 yılda %29'unda DMÖ geliştiği; aynı grubun başka bir çalışmasında insülin kullanan tip 2 DM olgularında %25,4, kullanmayanlarda %13,9 oranında DMÖ geliştiği bildirilmiştir (3).

DMÖ'nün güncel oküler tedavisi: laser fotokoagülasyon, intravitreal anti-VEGF tedavisi, intravitreal steroid tedavisi, intravitreal steroid tedavisi ve vitrektomiden oluşmaktadır (4). Tercih edilecek intravitreal tedavi yöntemine veya yöntemlerin anatomik ve görsel sonuçlarının birbirine üstünlüğüne yönelik kesin bir algoritma olmamakla birlikte, pratikte hasta temelli tedavi protokolleri uygulanmaktadır. Günümüzde önemli bir hastalık yükü oluşturan diabetes mellitusta DMÖ gelişmesine sebep olduğu düşünülen mekanizmalara aşağıda değinilmiştir. Kronolojik olarak makuler laser fotokoagülasyondan, intravitreal steroid enjeksiyonuna ve daha sonra anti-VEGF ajanlara doğru evrilen DMÖ tedavi yöntemleri arasında, hastalığı hasta temelli değerlendirebilmek ve tedavi yöntemini kişiselleştirebilmek için bu yöntemlerin birbirlerine göre anatomik ve fonksiyonel düzelmede avantaj ve dezavantajlarına hakim olmak önem taşır. Çalışmamızda kliniğimizde uygulanmış intravitreal anti-VEGF (bevacizumab, ranibizumab) tedavileri ile intravitreal triamsinolon tedavisinden birisi uygulanmış hastaların görsel ve anatomik sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETİK RETİNOPATİ

2.1.1. Epidemiyoloji

Diabetik retinopati (DRP), diabetes mellitusun (DM) kronik komplikasyonları arasında yer alıp, tip 1 veya tip 2 DM'ye ikincil olarak gelişebilen, çalışan yaş grubunda görme azlığının en önemli sebebi olan retinal değişiklikleri ve mikrovasküler komplikasyonları içermektedir (5). Dünyada diabetli birey sayısı 2013 yılında 382 milyon iken bu sayının 2035 yılında 592 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (6). Amerika Birleşik Devletleri'nde DM prevalansı 26 milyon olup, 2050 yılında DRP prevalansının üç katına çıkarak 16 milyona ulaşması beklenmektedir (7). Ülkemizde yapılan prevalans çalışmalarında ise tip 2 DM prevalansı %13,7 olarak bulunmuştur (8). DRP, başlangıcında çoğunlukla hasta tarafından fark edilir 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 (9). Diabetik makula ödemi (DMÖ), diabetik makülopatinin bir bileşeni olup, DM olan bireylerde görme azlığının en sık sebebinin oluşturur. DRP'nin her aşamasında gelişebilir ve 2012 yılında dünyada DM olgularının %7'sini etkilediği tahmin edilmiştir (1,10). 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 (11).

2.1.2. 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

İlk olarak Cogan ve arkadaşları tarafından, tripsine maruz bırakılmış insan retinasında tanımlanmış olan bu bulgu, DRP'nin en erken ve özgül bulgularından birisidir (12). 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- β ile PDGF- β reseptörünün ilişkisidir (13).

2.1.2.2. Kapiller Bazal Membran Kalınlaşması

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 (13,14).

2.1.2.3. Mikroanevrizma

DRP'nin klinik olarak izlenen ilk bulgusu retinal kapillerlerin mikroanevrizmalarıdır ve fundoskopide küçük, kırmızı intraretinal noktalar olarak görülürler (15). Perisit kaybı ile kapiller duvarındaki zayıflama, dilatasyona yatkın mekanik olarak zayıf noktalar oluşturmaktadır. Mikroanevrizmalar histolojik olarak perisit ölümü ve takip eden endotel çoğalması ile ilişkilendirilmiştir (16).

2.1.2.4. ASELÜLER KAPİLLER

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 (17).

2.1.2.5. Kan-Retina Bariyerinin Bozulması

DRP'nin bir parçası olarak diabete bağlı makula ödeminin gelişmesinde, başta ZO-1 ve okludin olmak üzere sıkı bağlantı proteinlerinin fonksiyonunu kaybetmesi önem taşımaktadır (13,14).

2.1.2.6. Mikroglial Aktivasyon

Diabetik hastaların elektroretinogramlarındaki b dalgasının anormalliklerinin, DRP'nin izole bir mikroanjyopatiden çok global bir retina dejenerasyonunu düşündürmesi üzerine insan retinasında yapılan immunohistokimyasal çalışmalarda Müller hücre gliozisi saptanmıştır (18).

2.1.2.7. Retinal Nörodejenerasyon

DRP'nin kronik nörovasküler bir dejenerasyon olduğunun göstergesi olarak DRP'nin rat modellerinde ve insan retinasında; glutamat eksitotoksitesi, trofik destek ve sinyal yollarının bozulması, oksidatif stres, nöral enflamasyon gibi muhtemel mekanizmalarla nöral hücre apoptozunun artmış olduğu kronik nörodejenerasyonun izlendiği belirtilmiştir (19).

2.1.3. Patogenezdeki Biyokimyasal Mekanizmalar

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

- Aldoz redüktaz yolu
- İleri glikozilasyon son ürünlerinin (AGE) oluşması
- Reaktif oksijen türlerinin oluşması
- Protein kinaz C (PKC) yolu
- Hücresel glukoz transportunun bozulması (13,14).

2.2. PROLİFERATİF OLMAYAN DİYABETİK RETİNOPATİ VE DİYABETİK MAKULA ÖDEMİ

2.2.1. Proliferatif Olmayan Diyabetik Retinopatinin Klinik Bulguları

2.2.1.1. Mikroanevrizma

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 floresein anjiyografi (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 (20). Mikroanevrizma sayısının artması diabetik retinopati progresyonu ile ilişkilendirilmiştir (21).

2.2.1.2. İntraretinal Hemoraji

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 siliik sınırlıdır. FFA'da koroid floresansının engellenmesi nedeniyle hipofloresan görünümleri, mikroanevrizmalardan ayırım sağlar. Optik disk üzerinde hemoraji olası bir NVD'yi veya eşlik eden bir disk patolojisini düşündürmelidir (20).

2.2.1.3. Sert Eksuda

Fundoskopide, arka kutupta yerleşmeye eğilimli, keskin sınırlı sarı-beyaz 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 (20).

2.2.1.4. Atılmış Pamuk Lekesi

Atılmış pamuk lekesi, düzensiz sınırlı, iç retinada yer alan, retina sinir tabakasının yama şekilli göreceli iskemik sahadır. FFA'da koroid floresansını engeller ve hipofloresan görünüm alır (20).

2.2.1.5. 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 (20). 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 (22)

2.2.1.6. Diğer Damar Değişiklikleri

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 (20).

2.2.1.7. Retinal İskemi

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 (23). 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 (24,25,26). Klinik olarak, iskemik retinaya; venöz boncuklanma, İRMA, derin retinal hemorajiler eşlik edebilir (20).

2.2.2. Diabetik Retinopatinin Sınıflandırılması

DRP, başlıca proliferatif olmayan diabetik retinopati (NPDR) ve proliferatif diabetik retinopati (PDR) aşamaları olmak üzere, klinik bulgulara göre 'Early Treatment Diabetic Retinopathy' Çalışması'nda (ETDRS) aşağıdaki tabloda gösterildiği gibi sınıflandırılmıştır (27):

Tablo 2.1. Diabetik 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 (31)
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 ¼ disk alanı büyüklükte NVD dışında kalan yeni retinal damarlanmaya (NVE) eşlik eden vitreus ve/veya preretinal hemoraji varlığı

2.2.3. Diabetik 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 albümin gibi plazma proteinlerinin nöral interstisyuma geçişi mümkün hale gelir ve interstisyal ödem de eşlik eder (4). Vazojenik makular ödemin fokal veya yaygın olması ile klinikte fokal ya da diffüz makula ödemi görülür (28,29). DMÖ'de retinal kalınlığının artmasında sorumlu yapılar: iç ve dış kan-retina bariyerleri, vazoaaktif faktörler ve vitreoretinal arayüz olarak başlıca 3 grupta toplanabilir.

2.2.3.1. 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 (30). Sistemik dolaşım ve göz, kan-aköz bariyeri ve kan-retina bariyeri seviyelerinde sınırlandırılmıştır (32). 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 (33). Her ikisinin de DMÖ'de hasar gördüğünü öneren sonuçlar mevcuttur (34). 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 (35). 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 (36). Kan-retina bariyerinden suyun geçişi; pasif olarak iki yönlü veya RPE pompası aracılığı ile koryokapillarisle doğru aktif olarak tek yönlü gerçekleşmektedir. Bariyerin

bozulması ile bu denge de bozulur ve intraretinal sıvı birikimi gerçekleşir (37). İşlevsel bir iç kan-retina bariyerindeki zonula okludensteki başlıca yapısal proteinler: ZO-1, ZO-2 ve ZO-3'ten oluşan zonula okludens proteinleri; kladin ve okludinden oluşmaktadır (38). 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 (37,39,40). Bariyerin bütünlüğünü etkileyebilecek bir başka faktör ise, artan VEGF miktarı ile okludin ve ZO-1 fosforilasyonun görülmesidir (41). 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 (42,43). 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 (44). Glial aktivasyonun diabetik hastalarda başka bir göstergesi, Müller hücrelerinde glial fibriler asidik proteinin (GFAP) artmış ekspresyonudur (45).

2.2.3.2. Vazoaktif Faktörler

Endotel bütünlüğünün bozulması ile retina dolaşımı tehlikeye girer ve iskemik retinadan salgılanan VEGF aracılığı ile yeni damarlanma başlar (46). 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 (47,48). 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 (49,50). VEGF, kemotaktik bir ajan olmakla birlikte endotele lökosit adezyonunu arttıran, enflamasyonla ilişkilendirilmiş bir proteindir ve hücresele seviyede pek çok yolağın ortak

noktasını oluşturur; bu nedenle DMÖ tedavisinde önemli bir hedefi teşkil eder (51). Diabete bağlı vasküler geçirgenliğin artmasında en önemli kaynak Müller hücreleridir (52). 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 arttırması sayılabilir (51,53). 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 (54,55). 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 (37,56,57,58,59,60).

2.2.3.3. 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 (37). Diabetik 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 (61,62).

2.2.4. 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 (63). 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 (20).

DMÖ, diabetik popülasyonda, arka kutupta oluşan retina kalınlaşmasını ifade eder. Retina damarlarının yetersiz olduğu veya sızıntı bulunmadığı halde retina iskemisinin görüldüğü sahalarda da izlenebilir (20).

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 µm uzaklıkta retina kalınlaşması olması; (b) makulanın merkezinde veya makula merkezine 500 µm 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 (64).

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 (28,29). 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 (65).

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 duysal retinanın RPE'den ayrılması veya enflamatuar belirteçlerin artması gibi değişiklikler suçlanmıştır (66,67). Klinikte seröz makula dekolmanının başlıca görülme sebebi DMÖ'dür (68). *Yaya ve ark.*'nin 143 göz ile yaptıkları çalışmada, DMÖ'de seröz makula dekolmanı prevalansı %52,4 olarak saptanmıştır ve bu bulgunun varlığı sistemik hipertansiyonla anlamlı olarak ilişkilendirilmiştir (69). 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 (70). *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 (71). Başka bir çalışmada ise uygulanan tek doz intravitreal bevacizumab etkinliğinin,

kistoid makula ödemi ve diffüz makula ödemi olan gruplarda seroz 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 (72).

2.2.5. Diyabetik Makula Ödemi İçin Risk Faktörleri

DMÖ gelişimi için başlıca sistemik risk faktörleri aşağıda sıralanmıştır (73):

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

2.2.6. Diyabetik Makula Ödeminin Tedavisi

2.2.6.1. 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 (4). 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 (74). 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 görülen fokal veya diffüz DMÖ için sırasıyla fokal veya grid fotokoagülasyon, şiddetli NPDR ve PDR olan DMÖ olguları için fokal laser ve dağınık çevresel fotokoagülasyonun kombinasyonudur (64). Laser tedavisinin RPE atrofisi, subretinal fibrozis, görme alanı değişiklikleri gibi potansiyel sonuçları, yeni tedavi arayışlarına neden olmuştur (37). Makuler ödemin devam etmesi halinde çevresel retinanın iskemisi hedeflendirilmiş laser tedavisi açısından değerlendirilmelidir (76).

2.2.6.2. İntravitreal Kortikosteroid

Kortikosteroidlerin antiinflamatuvar ve antianjiyojenik özelliklerinden oküler hastalıkların tedavisinde 1950'lerden beri yararlanılmaktadır (75). DMÖ tedavisinde yetersiz intraoküler geçiş nedeniyle topikal steroid tedavisi uygun değildir; ancak intravitreal enjeksiyonlar ve uzun salınımlı implantlar bu amaç için uygulanabilecek yöntemlerdir (20). 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 (77,78). Bu mekanizmalara ek olarak, steroidlerin VEGF üretimini baskıladıkları gösterilmiştir (79). Steroidlerin DMÖ tedavisinde perioküler uygulamanın yeri sınırlıdır. Laser fotokoagülasyona ek olarak hafif DMÖ'de peribulbar steroid uygulanması halinde makuler kalınlığın azalmasında ek fayda sağlanmadığı, bir faz II çalışmasında belirtilmiştir (80). 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 tekrarlamış 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 incelmeye, İVTA gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla: 139 µm, 86 µm ve 77 µm). 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 (81,82).

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 psödotak 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 incelmış retinada laser tedavisinin fonksiyonel düzelmeye etkisinin daha yüksek olmasıdır (4). 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 (83,84,85). İVTA'nın makuler 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 (86).

Intravitreal steroidlerin intraoküler uygulanmasında uzun salımlı flusinolon asetonid ve deksametazon implantlar geliştirilmiştir. Klinikte ilk uygulanan implant flusinolon 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 (20). DMÖ tedavisine yönelik olarak kullanılan, yaklaşık bir yıl etkili başka bir fluosinolon asetonid implantı (Illuvien, Alimera Sciences, Alpharetta, GA) 0,2 µg/gün ve 0,5 µg/gün salınımlı 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 µg/gün dozunda tedavi ile görme keskinliğinde artışın *sham* (sahte) enjeksiyon grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır (87).

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 (88). 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 (89).

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 (20).

2.2.6.3. 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 antikordlardır. Son zamanlarda klinik kullanıma giren aflibersept rekombinan bir proteindir ve tüm VEGF formalarını ve parçalarını bağlar. DMÖ'den sorumlu olduğu düşünülen VEGF-165 izoformuna spesifik olan pegaptanib sodyum ise bir RNA aptameridir (4). Bu ajanın DMÖ'de kullanımına yönelik yapılan 172 ve 360 gözünü içeren iki çalışmanın verilerinin incelendiği bir meta-analizde, görme keskinliğinde 15 harf ve daha fazla artış için intravitreal pegaptanib sodyum *sham* enjeksiyona göre etkili bulunmuştur (90).

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 bevacizumabın işlevsel faydasının daha yüksek olduğunu düşündürmektedir (91).

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 düzelmeye 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 (92).

Intravitreal 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 (93). 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 bevacizumabın tek başına veya fokal/grid laser ile birlikte uygulandığı tedavi gruplarında, tek başına lasere göre görme keskinliğindeki düzelme anlamlı olarak yüksektir (94). 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 (95).

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 (96). 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 (97).

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 (98).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda DMÖ tedavisi için intravitreal ranibizumab, bevacizumab veya triamsinolon tedavilerinden biri uygulanmış 208 hastanın 275 gözü retrospektif olarak incelenmiştir. Mart 2006 – Nisan 2015 tarihleri arasında, HÜTF Göz Hastalıkları Kliniği'nde DMÖ tanısı ile en az 1 defa intravitreal ranibizumab (0,5 mg), bevacizumab (1,25 mg) veya triamsinolon asetonid (4 mg) tedavilerinden birisi uygulanmış; en az 6 ay süreyle takip edilmiş hastalar çalışmaya alınmıştır. Makula ödeme sebep olabilecek patolojiler olan senil makula dejenerasyonu ve ven tıkanıklığı izlenen hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Çalışmaya katılan tüm bireylerin demografik verileri dahilinde; yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, sistemik hastalık öyküsü, diğer göz hastalıkları ve göz cerrahileri, laser fotokoagülasyon öyküsü, diyabetin tipi ve süresi sorgulanmıştır. İncelenen vizitlere ait ETDRS eşeli ile görme keskinliği, Stratus OKT (Carl Zeiss Meditec, ABD, yazılım: V6.0, Carl Zeiss Meditec, ABD) ile belirlenmiş SMK, DMÖ lateralitesi, enjeksiyon yapılan gözün lateralitesi, başlangıçtaki ve varsa izlem süresince elde edilmiş stereoskopik fundus fotoğrafı ve FFA bulguları, laser fotokoagülasyon tedavi bilgileri kaydedilmiştir. Tedavi başlangıcındaki DRP şiddeti Tablo 2.1'de belirtilen ETDRS kriterlerine göre; hafif NPDR, orta şiddetli NPDR, şiddetli NPDR ve PDR olarak sınıflandırılmıştır. Tedavi başlangıcındaki FFA bulgularının sınıflandırılması ise arka kutupta iskemi sahası izlenip izlenmediğine göre yapılmıştır. Fokal/grid laser fotokoagülasyon tedavisi; her üç tedavi grubu için: laser uygulanmayanlar, enjeksiyon tedavisi başlamadan laser uygulanmış olanlar ve izlem süresinde laser uygulananlar olarak sınıflandırılmıştır. Enjeksiyon tedavisi başlangıcındaki ödem tipi OKT bulgularına göre: fokal, kistoid ve diffüz makula kalınlaşması gruplarına ayrılmıştır. Tedavi başlangıcında ve izlem boyunca seröz makula

dekolmanının DMÖ'ye eşlik edip etmediği, izlem süresince uygulanan enjeksiyon ve ziyaret sayıları değerlendirilmiştir. Görme keskinliği ve SMK ölçümleri; başlangıç, enjeksiyondan sonra 1. ay, 2. ay, 3. ay, 6. ay, 1. yıl ve 2. yıl için ayrı ayrı kaydedilmiştir. Oküler yan etkileri değerlendirmek amacıyla, izlem süresince katarakt gelişen bireyler, katarakt ekstraksiyonu uygulananlar ve başlangıçta psödo-fak olanlar ile; glokom gelişimi izlenen ve izlenmeyenlerin oranları tedavi grupları içerisinde değerlendirilmiştir. Glokom gelişimi; hastanın topikal antiglokomatöz tedavi veya glokom cerrahisi gereksinimine göre tanımlanmıştır.

Çalışma; Aralık 2014 – Nisan 2015 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu'ndan 10.06.2015 tarihli Klinik Olmayan Araştırmalar GO 15/362-12 karar numaralı etik kurul izni alındıktan sonra HÜTF Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizde SPSS 21.0 (IBM SPSS Statistics V21.0) programı kullanılmıştır. Niteliksel değişkenlerin gruplar arasında dağılımlarının farklı olup olmadığının incelenmesi için ki-kare analizi kullanılmıştır. Bu değişkenlerin gruplar arasındaki dağılımı için satır veya sütun yüzdeleri belirlenerek tablo oluşturulmuştur. Değişkenlerin normal dağılımı Shapiro Wilk normallik testi ile test edilmiştir. Normallik varsayımının sağlanması halinde tedavi gruplarının ortalamaları arası fark tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile %95 güven düzeyinde test edilmiştir. Gerekli varsayımların sağlanmadığı durumda tedavi gruplarının ortalamaları arasındaki fark ANOVA'nın parametrik olmayan karşılığı Kruskal Wallis varyans analizi ile, gruplar arası fark bulunduğu farklılığın hangi gruplar arasında olduğu Post-Hoc ikili karşılaştırma testleri ile %95 güven düzeyinde test edilmiştir. 6. aydaki görme keskinliği ve SMK ile başlangıçtaki ölçümlerin arasındaki farkı etkileyen faktörleri incelemek için fark değerleri bağımlı değişken, bu

farkı etkilediği düşünölen faktörler bağımsız değişken olacak biçimde çok değişkenli doğrusal regresyon modeli kurulmuştur. Model, 1. yıl ve 2. yıl sonuçları için tekrarlanmıştır. Elde edilen sonuçlara uygun tablo düzenlenmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı değerler p değerinin 0.05'in altında olduğu durumları kapsamaktadır.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 275 gözden, 1.yıl takibine devam edilen göz sayısı 184 (%66,9), 2. yıl takibine devam edilen göz sayısı 92 (%33,5), 3. yıl takibine devam edilen göz sayısı ise 31(%11,2)'dir. Yeterli örneklem genişliği sağlanamadığı için 3. yıla ait sonuçlara yer verilmemiştir. Bilateral hastalık; 77 hastada mevcuttur. Toplam 40 hastada (%19,2) sigara içiciliği veya öyküsü mevcuttur. Hastaların cinsiyet dağılımları, yaşları, ortalama diabet süreleri, diabet tipi ve izlem süreleri ve ek hastalıklarına ilişkin tablolar aşağıda yer almaktadır. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı veya yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0,789$, $p=0,267$).

Tablo 4.1. Grupların yaş ortalamaları

	Ranibizumab	Bevacizumab	İVTA	Toplam
Yaş (yıl)	61,05±9,09	60,30±9,74	62,56±9,01	61,27±9,30

Tablo 4.2. Grupların cinsiyet dağılımları

	KADIN	ERKEK	TOPLAM
Ranibizumab	45 (%44,6)	56 (%55,4)	101 (%100,0)
Bevacizumab	44 (%48,9)	46 (%51,1)	90 (%100,0)
İVTA	41 (%48,8)	43 (%51,2)	84 (%100,0)
TOPLAM	145 (%52,7)	130 (%47,3)	275 (%100,0)

Gruplar arasındaki diabetes mellitus süreleri kıyaslandığında, toplamda ortalama hastalık süresi 14,65±5,49 yıl, ranibizumab grubunda 15,54±6,06 yıl, bevacizumab grubunda 13,36±4,78 yıl ve İVTA grubunda 14,95±5,30 yıldır. Hastalık süresinin ortalamaları gruplar arasında farklılık göstermektedir ve farkı bevacizumab grubu yaratmaktadır ($p=0,019$). Tip 1 DM frekansı gruplar arasında incelendiğinde toplamda %6,5 (n=18), diğer gruplarda aynı sıra ile %7,9 (n=8), %5,5 (n=5) ve %6,0 (n=5) olup; gruplar

arasında tip 1 DM dağılımı açısından anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0,777$).

Tablo 4.3. Gruplarda ortalama DM süreleri ve tip 1 DM sıklığı

	Ranibizumab	Bevacizumab	İVTA	Toplam
DM süresi (yıl)	15,54±6,06 (4 - 26)	13,36±4,78 (5 - 27)	14,95±5,30 (3 - 28)	14,65±5,49 (3 - 28)
Tip 1 DM oranı	%7,9	%5,5	%6,0	%6,5

En az 6 ay süre ile takibi olan göz sayısı 275'tir. Bunlardan 101 göze (%37) ranibizumab, 90 göze (%33) bevacizumab, 84 göze (%30) İVTA uygulanmıştır. Toplam 275 gözün %66,9'unun (n=187) 1. yıl sonuna kadar takibi devam etmiştir. Bunlardan 70 göze (%38) ranibizumab, 55 göze (%30) bevacizumab, 59 göze (%32) İVTA uygulanmıştır. Toplam 275 gözün %33,5'inin (n=92) 2. yıl sonuna kadar takibi devam etmiştir. Bunlar arasından 23 göze (%25) ranibizumab, 35 göze (%38) bevacizumab, 34 göze (%37) İVTA uygulanmıştır.

Tablo 4.4. Grupların izlem süreleri

	6. ay	1. yıl	2. yıl	3. yıl
Ranibizumab	101 (%37)	70 (%38)	23 (%25)	2 (%6)
Bevacizumab	90 (%33)	55 (%30)	35 (%38)	16 (%52)
İVTA	84 (%30)	59 (%32)	34 (%37)	13 (%42)
Toplam	275 (%100)	184 (%100)	92 (%100)	31 (%100)

Sistemik hastalıkların dağılımı incelendiğinde, çalışmaya dahil edilen 208 hastanın 77'sinde (%37,0) hipertansiyon, 8'inde (%3,8) koroner arter hastalığı, 39'unda hipertansiyonla birlikte koroner arter hastalığı, 9'unda (%4,3) hipertansiyon, koroner arter ve kronik böbrek hastalığı birlikte bulunmaktadır. Geri kalan 75 hastanın (%36,1) ek hastalığı bulunmamaktadır ya da belirtilenler dışında bir hastalığı mevcuttur. Sorgulanan hastalıkların dağılımları tedavi grupları arasında anlamlı farklılık göstermemektedir ($p=0,870$).

Tablo 4.5. Grupların sistemik hastalık dağılımları

	Ranibizumab	Bevacizumab	İVTA	Toplam
Hipertansiyon	24 (%32,9)	31 (%41,9)	22 (%36,1)	77 (%37,0)
Koroner arter hastalığı	3 (%4,1)	2 (%2,7)	3 (%4,9)	8 (%3,8)
Hipertansiyon ve koroner arter hastalığı	15 (%20,5)	12 (%16,2)	12 (%19,7)	39 (%18,8)
Hipertansiyon, koroner arter ve kronik böbrek hastalığı	5 (%6,8)	3 (%4,1)	1 (%4,6)	9 (%4,3)
Yok / diğer	26 (%35,6)	26 (%35,1)	23 (%37,7)	75 (%36,1)

Tedavi gruplarına göre ziyaret sayısı incelendiğinde elde edilen ortalamalar, en düşük ve en yüksek değerler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. Ziyaret sayılarının analizinde, ilk 6 ay ziyaret sayılarının ortalamaları değerlendirildiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ile karşılaşılmıştır ($p=0,000$). İkili karşılaştırma modelinde; ranibizumab grubunun ortalaması ($3,59\pm 1,22$) ve bevacizumab grubunun ortalaması ($2,97\pm 0,92$) arasında ilk 6 ay için anlamlı fark bulunmazken ($p=0,599$), İVTA grubu her ikisinden anlamlı olarak düşük bir ortalamaya ($2,80\pm 1,13$) sahiptir ($p=0,024$). İkinci 6 aylık değerlendirme süresince ziyaret sayısı ortalamaları bu gruplar için sırasıyla; $3,27\pm 1,16$, $2,71\pm 0,86$, $2,83\pm 0,99$ 'dur ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,034$). Bu fark, istatistiksel olarak ranibizumab grubundaki daha yüksek ortalamaya bağlıdır ($p=0,012$). 2. yıldaki ortalama ziyaret sayıları açısından ise 3 grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla: $4,55\pm 1,57$, $4,57\pm 1,82$, $4,43\pm 1,61$; $p=0,933$).

Tablo 4.6. Grupların ortalama ziyaret sayıları

	Ranibizumab	Bevacizumab	İVTA
İlk 6 ay ziyaret sayısı	$3,59\pm 1,22$ (1 - 6)	$2,97\pm 0,92$ (1 - 6)	$2,80\pm 1,13$ (1 - 6)
İkinci 6 ay ziyaret sayısı	$3,27\pm 1,16$ (1 - 6)	$2,71\pm 0,86$ (1 - 4)	$2,83\pm 0,99$ (1 - 4)
2. yıl ziyaret sayısı	$4,55\pm 1,57$ (1 - 7)	$4,57\pm 1,82$ (2 - 11)	$4,43\pm 1,61$ (1 - 8)

Tedavi gruplarında uygulanan ortalama enjeksiyon sayıları en düşük ve en yüksek değerleri ile beraber aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. Yukarıdaki tabloda özetlenen ortalama enjeksiyon sayılarının istatistiksel analizinde; ikinci 6 aylık izlemde uygulanan ortalama enjeksiyon sayısı açısından tedavi grupları arasında anlamlı fark bulunmazken ($p=0,054$); ilk 6 ayda, 2. yılda ve izlem süresince uygulanan toplam enjeksiyon sayısının ortalamaları gruplar arasında anlamlı fark göstermektedir ($p=0,000$, $p=0,033$, $p=0,000$). İkili karşılaştırma testlerinde ilk 6 aylık enjeksiyon sayısı ve toplam enjeksiyon sayısı için ranibizumab grubunun ortalamaları ($2,36\pm1,17$, $3,41\pm2,33$), bevacizumab grubunun ortalamaları ($1,91\pm0,94$, $2,56\pm1,82$) ve İVTA grubunun ortalamalarının ($1,25\pm0,48$, $1,87\pm1,28$) her üçü birbirinden anlamlı olarak farklı iken, 2. yılda fark ranibizumab grubundaki yükseklikten kaynaklanmaktadır ($p=0,032$). İkinci 6 aydaki ve 2. yıldaki enjeksiyon sayılarının ortalamaları sırasıyla: $1,06\pm1,18$ ve $1,32\pm1,57$, $0,69\pm1,02$ ve $0,67\pm1,12$, $0,59\pm0,67$ ve $1,87\pm1,28$ 'dir.

Tablo 4.7. Grupların ortalama enjeksiyon sayıları

	Ranibizumab	Bevacizumab	İVTA	Toplam
İlk 6 ay enjeksiyon sayısı	$2,36\pm1,17$ (1 - 5)	$1,91\pm0,94$ (1 - 4)	$1,25\pm0,48$ (1 - 3)	$1,87\pm1,03$ (1 - 5)
İkinci 6 ay enjeksiyon sayısı	$1,06\pm1,18$ (0 - 4)	$0,69\pm1,02$ (0 - 3)	$0,59\pm0,67$ (0 - 3)	$0,80\pm1,01$ (0 - 4)
2. yıl enjeksiyon sayısı	$1,32\pm1,57$ (0 - 6)	$0,67\pm1,12$ (0 - 4)	$0,50\pm0,96$ (0 - 4)	$0,78\pm1,23$ (0 - 6)
Toplam enjeksiyon sayısı	$3,41\pm2,33$ (1 - 13)	$2,56\pm1,82$ (1 - 9)	$1,87\pm1,28$ (1 - 10)	$2,65\pm1,98$ (1 - 13)

Tedavi başlangıcındaki DRP bulguları 205 gözde değerlendirilebilmiştir ve şiddetine göre tedavi gruplarındaki dağılım aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. DRP evreleri yöntemde belirtildiği gibi 4 grupta incelenmiştir. Tedavi gruplarına göre DRP şiddetinin dağılımında; ranibizumab grubunda başlangıçta 30 gözde (%32,3) hafif NPDR, 26 gözde (%28,0) orta şiddetli NPDR, 30 gözde (%32,3) şiddetli NPDR, 7 gözde (%7,5) PDR; bevacizumab grubunda başlangıçta 23 gözde (%34,3) hafif NPDR, 18 gözde (%26,9) orta

şiddetli NPDR, 9 gözde (%13,4) şiddetli NPDR, 17 gözde (%25,4) PDR; İVTA grubunda ise başlangıçta 15 gözde (%33,3) hafif NPDR, 16 gözde (%35,6) orta şiddetli NPDR, 8 gözde (%17,8) şiddetli NPDR, 6 gözde ise (%13,3) PDR izlenmiştir. Tarif edilen yüzde dağılımları ki-kare testi ile değerlendirildiğinde; ranibizumab grubunda şiddetli NPDR oranının, bevacizumab grubunda PDR oranının, İVTA grubunda ise orta şiddetli NPDR oranının göreceli yüksekliği ile açıklanan istatistiksel fark tespit edilmiştir ($p=0,013$).

Tablo 4.8. Gruplarda DRP'nin şiddetine göre dağılımı

	Ranibizumab	Bevacizumab	İVTA
Hafif NPDR	30 (%32,3)	23 (%34,3)	15 (%33,3)
Orta NPDR	26 (%28,0)	18 (%26,9)	16 (%35,6)
Şiddetli NPDR	30 (%32,3)	9 (%13,4)	8 (%17,8)
PDR	7 (%7,5)	17 (%25,4)	6 (%13,3)
Toplam	93 (%100,0)	67 (%100,0)	45 (%100,0)

DRP şiddeti ile uygulanan tedavinin ilişkisine bakıldığında hafif NPDR olgularının 30'una (%44,1) ranibizumab, 23'üne (%33,8) bevacizumab, 15'ine (%22,1) İVTA; orta şiddetli NPDR olgularının 26'sına (%43,3) ranibizumab, 18'ine (%30,0) bevacizumab, 16'sına (%26,7) İVTA; şiddetli NPDR olgularının 30'una (%63,8) ranibizumab, 9'una (%19,1) bevacizumab, 8'ine (%17,0) İVTA; PDR olgularının 7'sine (%23,3) ranibizumab, 17'sine (%56,7) bevacizumab, 6'sına (%20,0) İVTA uygulandığı görülmüştür. Enjeksiyon tipinin sıklık dağılımı gruplar içerisinde farklılık göstermiştir; yapılan ileri analizde farka sebep olan enjeksiyon grubunun bevacizumab olduğu görülmüştür ($p=0,013$). Bu değişkenler için satır yüzdeleri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir.

Tablo 4.9. DRP şiddetine göre tedavi şeklinin dağılımı

	Hafif NPDR	Orta NPDR	Şiddetli NPDR	PDR
Ranibizumab	30 (%44,1)	26 (%43,3)	30 (%63,8)	7(%23,3)
Bevacizumab	23 (%33,8)	18 (%30,0)	9 (%19,1)	17 (%56,7)
İVTA	15 (%22,1)	16 (%26,7)	8 (%17,0)	6 (%20,0)
Toplam	68 (%100,0)	60 (%100,0)	47 (%100,0)	30 (%100)

Başlangıçtaki GK ve SMK ile ilgili ortalama değerlerde; başlangıç GK için hafif NPDR grubunda $49,7\pm 14,6$ harf, orta NPDR grubunda $44,7\pm 14,0$ harf, şiddetli NPDR grubunda $48,3\pm 15,7$ harf, PDR grubunda $44,5\pm 17,8$; başlangıç SMK için hafif NPDR grubunda $457,2\pm 103,4$ μm , orta NPDR grubunda $481,58\pm 121,3$ μm , şiddetli NPDR grubunda $500,0\pm 98,4$ μm , PDR grubunda ise $486,8\pm 150,7$ μm düzeyindedir. Başlangıçtaki GK ve SMK değerlerinin DRP şiddetine göre değerlendirilmesinde, başlangıç GK ve SMK için DRP şiddetine göre hastalar gruplandırıldığında anlamlı fark görülmemiştir ($p=0,191$, $p=0,264$).

Tablo 4.10. DRP şiddetine göre başlangıç GK ve başlangıç SMK değerleri

	Hafif NPDR	Orta NPDR	Şiddetli NPDR	PDR
İlk GK (harf)	$49,7\pm 14,6$	$44,7\pm 14,0$	$48,3\pm 15,7$	$44,5\pm 17,8$
İlk SMK (μm)	$457,2\pm 103,4$	$481,58\pm 121,3$	$500,0\pm 98,4$	$486,8\pm 150,7$

Enjeksiyon tedavisine ek olarak veya öncesinde makuler laser fotokoagülasyon uygulanma durumu 205 gözde değerlendirilebilmiştir. Hiç laser fotokoagülasyon yapılmayanlar, enjeksiyon tedavisinden önce yapılmış olanlar ve enjeksiyon tedavisi süresi içinde yapılmış olanların oranları tedavi grupları arasında karşılaştırılmıştır. Makuler laser fotokoagülasyon uygulanma oranları, gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olan farklı dağılım şekli izlenmiştir. İkili karşılaştırmalar ile, farkı bevacizumab grubunda laser tedavisinin önceden uygulanmış olma oranının yarattığı görülmüştür ($p=0,013$). Toplamda 97 hastaya (%47,3) tedavi başlangıcından önce veya sonra makuler laser uygulanmamış, 100 hastaya (%48,8) tedavi öncesinde uygulanmış, 8 hastaya ise (%3,9) enjeksiyon tedavisi süresince uygulanmıştır. Ranibizumab ve İVTA grupları için bu oranlar aşağıdaki tabloda görülmektedir.

Tablo 4.11. Gruplarda makuler laser fotokoagülasyon uygulanma oranları

	Ranibizumab	Bevacizumab	İVTA
Uygulanmamış	51 (%54,3)	22 (%32,4)	24 (%55,8)
Tedavi öncesinde uygulanmış	38 (%40,4)	45 (%66,2)	17 (%39,5)
Tedavi süresince uygulanmış	5 (%5,3)	1 (%1,5)	2 (%4,7)
Toplam	81 (%100,0)	57 (%100,0)	43 (%100,0)

Tedavi grupları arasında epiretinal membran prevalansı kıyaslanmıştır. Toplamda 28 hastada (%10,2); ranibizumab grubunda 8 hastada (%7,9), bevacizumab grubunda 10 hastada (%11,1) ve İVTA grubunda 10 hastada (%11,9) epiretinal membran OKT ile görüntülemeye izlenmiştir. Epiretinal membranın sıklık dağılımı açısından tedavi grupları arasında anlamlı fark yoktur ($p=0,631$).

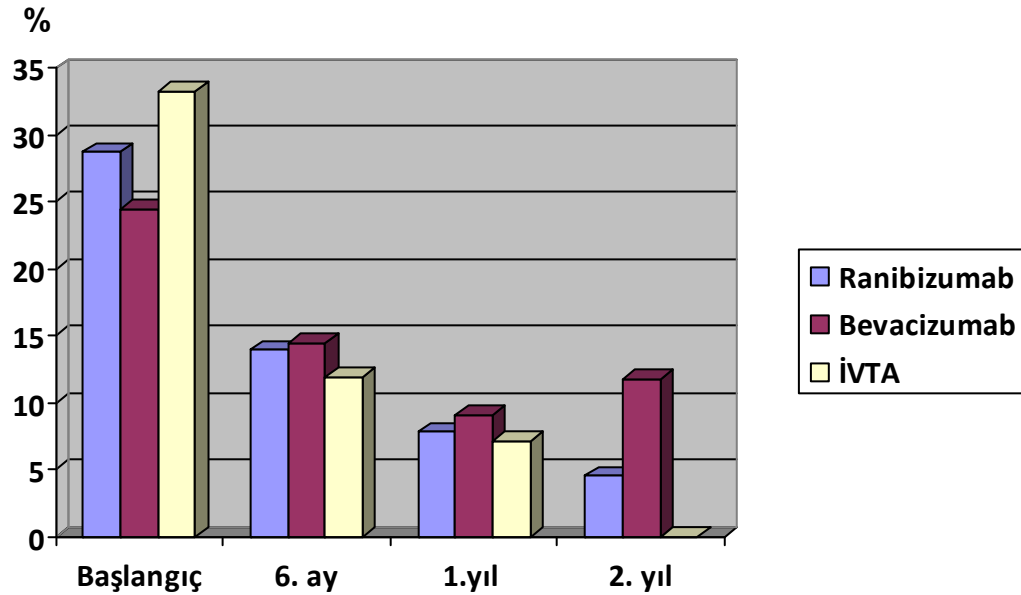
Tedavi başlangıcında izlenen makula ödemi; OKT bulgularına göre fokal, kistoid veya diffüz makula ödemi olarak 275 gözde 3 gruba ayrılmıştır. Ödem tipinin gruplar arasındaki dağılımında anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0,548$). Buna ilişkin sıklık dağılımını gösteren tabloya aşağıda yer verilmiştir.

Tablo 4.12. Grupların ödem tipi dağılımları

	Ranibizumab	Bevacizumab	İVTA	Toplam
Fokal	22 (%21,8)	22 (%24,4)	12 (%14,3)	56 (%20,4)
Kistoid	28 (%27,7)	24 (%26,7)	27 (%32,1)	79 (%28,7)
Diffüz	51 (%50,5)	44 (%48,9)	45 (%53,6)	140 (%50,9)
Toplam	101 (%100,0)	90 (%100,0)	84 (%100,0)	275 (%100,0)

Seröz makula dekolmanı görülme oranları; tedavi başlangıcında 275 gözde, 6. ayda 275 gözde, 1.yılda 177 gözde, 2.yılda 91 gözde değerlendirilebilmiştir. Seröz makula dekolmanı görülme sıklığı; tedavi başlangıcında, 6.ayda, 1.yılda ve 2. yılda değerlendirildiğinde, tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla: $p=0,432$, $p=0,877$, $p=0,659$, $p=0,098$). Başlangıçta, toplamda hastaların %28,7'sinde ($n=79$) seröz makula dekolmanı izlenirken, bu oranın 6 ayda %13,5'e ($n=37$),

1 yılda %7,9'a (n=14), 2 yılda %5,5'e (n=5) gerilediği izlenmiştir. Bahsedilen oranlar aşağıdaki grafikte gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Gruplarda seröz makula dekolmanı görülme sıklığı

Başlangıçta seröz dekolmanı varlığına göre yapılan ortalama enjeksiyon sayısı değerlendirildiğinde; başlangıçta bu bulgu izlenen grupta ortalama $3,06 \pm 2,18$ enjeksiyon, izlenmeyen grupta ise $2,48 \pm 1,87$ enjeksiyon uygulandığı görülmüştür. Başlangıçta seröz makula dekolmanı görülen grupta uygulanmış ortalama enjeksiyon sayısı anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0,011$).

Tedavi başlangıcında FFA bulgularına erişilebilen hastalarda makulada iskemi bulunup bulunmadığı değerlendirilmiştir. FFA ile makuler iskemi ranibizumab grubunda 10 (%12,3), bevacizumab grubunda 9 (%15,8), İVTA grubunda ise 7 gözde (%17,1) saptanmıştır. Gruplar arasında makuler iskemi görülme sıklığı açısından anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0,742$). İskemi varlığına göre dağılım aşağıdaki tabloda gösterildiği gibidir.

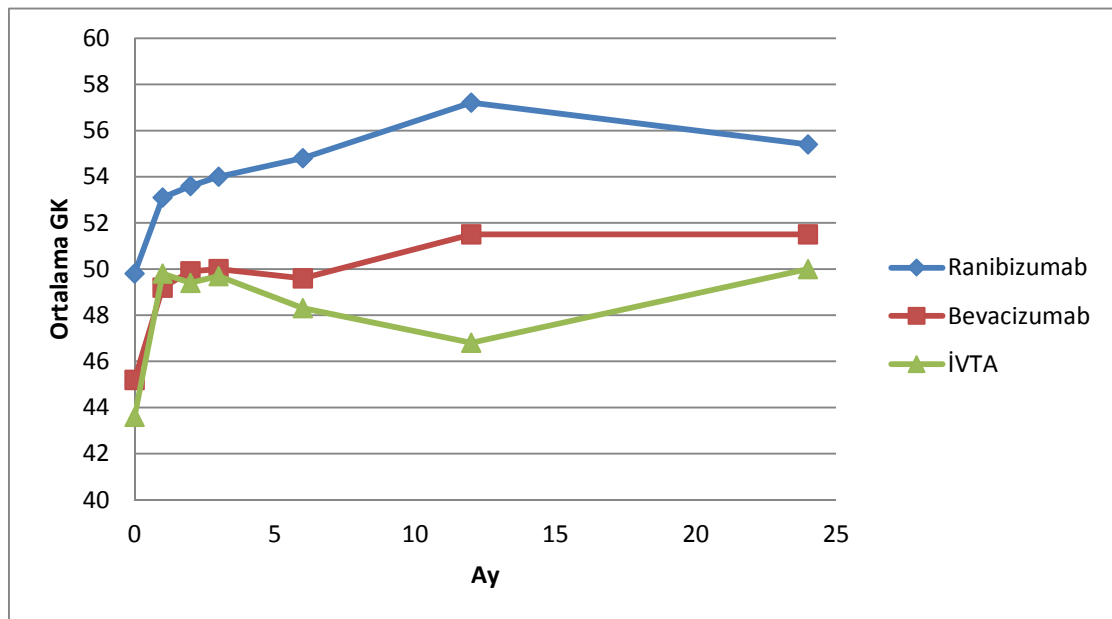
Tablo 4.13. Gruplarda iskemi görülme oranları

	Ranibizumab	Bevacizumab	İVTA
İskemi var	10 (%12,3)	9 (%15,8)	7 (%17,1)
İskemi yok	71 (%87,7)	48 (%84,2)	34 (%82,9)
Toplam	81 (%100,0)	57 (%100,0)	41 (%100,0)

Görme keskinliği (harf) ve SMK (μm) değerleri her 3 tedavi grubu için; başlangıçta, tedaviden sonra 1. ay, 2. ay, 3. ay, 6. ay, 1. yıl ve 2. yılda kaydedilmiştir. Bu verilerin ortalamaları ve en düşük ile en yüksek değerleri aşağıdaki tablolarda özetlenmiştir.

Tablo 4.14. Grupların ortalama görme keskinlikleri (harf)

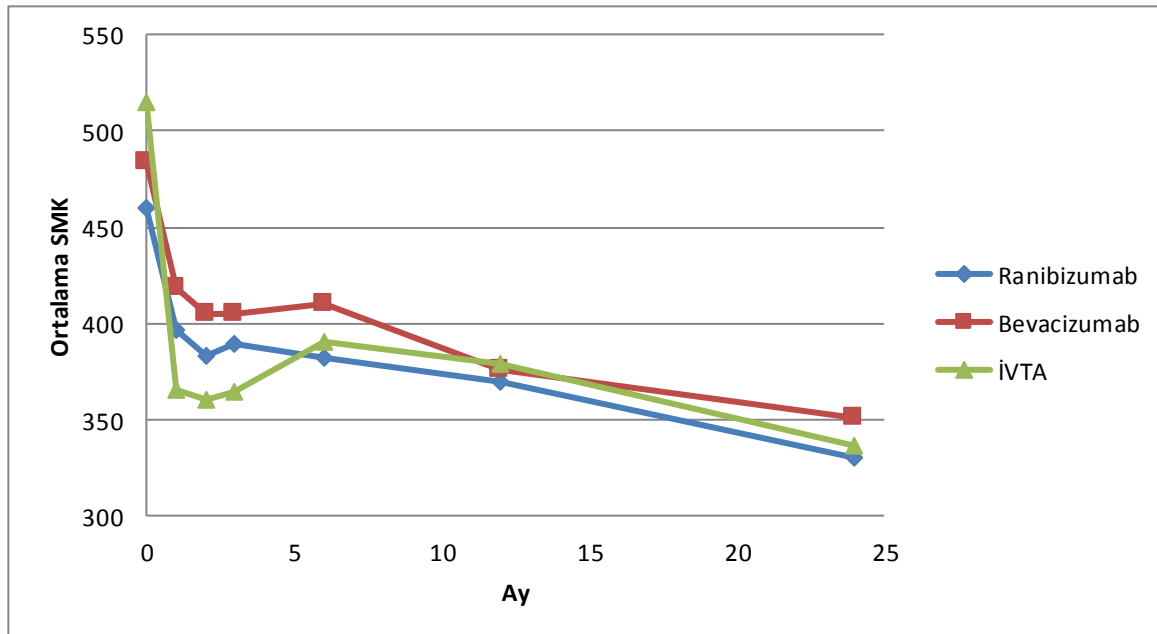
	Başlangıç	1. ay	2. ay	3. ay	6. ay	1. yıl	2. yıl
Ranibizumab	49,8 \pm 14,3 (15 - 80)	53,1 \pm 14,7 (11 - 81)	53,6 \pm 14,9 (20 - 83)	54,0 \pm 15,8 (20 - 85)	54,8 \pm 15,6 (20 - 88)	57,2 \pm 16,2 (30 - 93)	55,4 \pm 15,6 (35 - 83)
Bevacizumab	45,2 \pm 15,7 (5 - 77)	49,2 \pm 15,7 (9 - 81)	49,9 \pm 16,1 (8 - 85)	50,0 \pm 16,1 (5 - 85)	49,6 \pm 16,1 (5 - 85)	51,5 \pm 15,2 (5 - 83)	51,5 \pm 14,8 (23 - 80)
İVTA	43,6 \pm 14,5 (5 - 80)	49,8 \pm 14,5 (5 - 80)	49,4 \pm 14,9 (5 - 80)	49,7 \pm 15,0 (5 - 80)	48,3 \pm 15,4 (10 - 80)	46,8 \pm 16,1 (5 - 75)	50,0 \pm 15,7 (10 - 75)
Toplam	46,4 \pm 15,0 (5 - 80)	50,8 \pm 15,0 (5 - 81)	51,1 \pm 15,3 (5 - 85)	51,4 \pm 15,7 (5 - 85)	51,1 \pm 15,9 (5 - 88)	52,2 \pm 16,4 (5 - 93)	51,5 \pm 15,4 (10 - 83)

**Şekil 4.2.** Grupların ortalama görme keskinliklerinin (harf) zamanla değişimi

Ortalama başlangıç GK; ranibizumab grubu için $49,8\pm 14,3$ harf, bevacizumab grubu için $45,2\pm 15,7$ harf, İVTA grubu için $43,6\pm 14,5$ harftir. Tabloda belirtilen ortalama görme keskinlikleri karşılaştırıldığında, başlangıç görme keskinlikleri açısından, ranibizumab grubunda başlangıç GK'de anlamlı yükseklik saptanmıştır ($p=0,012$). Benzer fark 6. ay ve 1. yıl ölçümlerinde de mevcuttur ($p=0,012$, $p=0,001$). Geri kalan takip zamanlarında (1. ay, 2. ay, 3. ay ve 2. yıl) grupların ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,158$, $p=0,118$, $p=0,099$, $p=0,605$).

Tablo 4.15. Grupların ortalama santral makula kalınlıkları (μm)

	Başlangıç	1. ay	2. ay	3. ay	6. ay	1. yıl	2. yıl
Ranibizumab	460,0 \pm 106,3 (270 - 950)	396,5 \pm 96,5 (195 - 660)	383,1 \pm 109,0 (207 - 948)	389,5 \pm 114,2 (200 - 782)	382,0 \pm 112,5 (193 - 770)	369,4 \pm 113,8 (214 - 870)	329,7 \pm 96,9 (202 - 580)
Bevacizumab	484,3 \pm 131,8 (260 - 1060)	418,8 \pm 121,3 (170 - 980)	405,3 \pm 119,2 (188 - 990)	404,9 \pm 133,0 (166 - 1100)	409,6 \pm 150,6 (162 - 990)	375,8 \pm 160,3 (177 - 1100)	350,6 \pm 125,7 (185 - 820)
İVTA	515,0 \pm 119,4 (295 - 1053)	365,0 \pm 103,7 (199 - 737)	360,0 \pm 104,6 (191 - 752)	364,0 \pm 116,7 (170 - 751)	389,9 \pm 127,1 (181 - 818)	378,8 \pm 121,5 (180 - 669)	335,8 \pm 122,0 (280 - 833)
Toplam	484,7 \pm 120,8 (260 - 1060)	394,2 \pm 109,0 (170 - 980)	383,3 \pm 112,2 (188 - 990)	386,8 \pm 122,1 (166 - 1100)	393,5 \pm 130,4 (162 - 990)	374,3 \pm 131,0 (177 - 1100)	339,9 \pm 116,8 (180 - 833)



Şekil 4.3. Grupların ortalama santral makula kalınlıklarının (μm) zamanla değişimi

Grupların belli zaman aralıkları ile ölçülen SMK değerlerinde; 3. ayda, 6. ayda, 1. yılda ve 2. yılda alınan ortalama SMK değerleri için tedavi grupları arasında anlamlı fark görülmemiştir ($p=0,323$, $p=0,330$, $p=0,935$, $p=0,779$). Ortalama başlangıç SMK; ranibizumab grubu için $460,0\pm 106,3$ μm , bevacizumab grubu için $484,3\pm 131,8$ μm , İVTA grubu için $515,0\pm 119,4$ μm 'dir ve İVTA grubunda anlamlı olarak yüksektir ($p=0,008$). Tedavi başlangıcından itibaren 1. ay ve 2. aydaki ölçümlerde ise ortalama SMK, İVTA grubunda ($365,0\pm 103,7$, $360,0\pm 104,6$), ranibizumab ($396,5\pm 96,5$, $383,1\pm 109,0$) ve bevacizumab ($418,8\pm 121,3$, $405,3\pm 119,2$) gruplarına göre anlamlı olarak düşüktür ($p=0,005$, $p=0,028$).

Yukarıda belirtilen görme keskinliği ile SMK değerlerinin belirli zamanlardaki değerlerin (6. ayda, 1. yılda ve 2. yılda) başlangıç değerleri ile ortalama farkı gruplar arasında değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler ortalamaları ve en yüksek ile en düşük değerleri ile birlikte aşağıdaki tablolarda özetlenmiştir.

Tablo 4.16. Grupların ortalama görme keskinliği değişimi (harf)

	6. ay	1. yıl	2. yıl
Ranibizumab	4,9±8,9 (-29 - +33)	5,4±10,2 (-17 - +40)	5,0±11,2 (-13 - +39)
Bevacizumab	4,3±10,0 (-22 - +44)	4,1±9,7 (-16 - +42)	3,5±11,8 (-28 - +40)
İVTA	4,6±8,8 (-18 - +31)	4,1±10,1 (-30 - +24)	7,6±10,1 (-27 - +26)
Toplam	4,7±9,2 (-29 - +44)	4,7±10,0 (-30 - +42)	5,4±11,1 (-28 - +40)

Enjeksiyon tedavisinin başlangıcından itibaren 6. ayda; ranibizumab grubunda görme keskinliğinde ortalama değişim $+4,9\pm 8,9$ harf, bevacizumab grubunda $+4,3\pm 10,0$ harf ve İVTA grubunda $+4,6\pm 8,8$ harf olup gruplar arasında anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0,911$). Tedavi başlangıcından itibaren 1. yılda görme keskinliğinde ortalama değişim; ranibizumab grubunda $+5,4\pm 10,2$ harf, bevacizumab grubunda $+4,1\pm 9,7$ harf ve İVTA grubunda $+4,1\pm 10,1$ harf olup gruplar arasında anlamlı fark bulunmamaktadır

($p=0,731$). İkinci yılda ise başlangıca göre ortalama değişim aynı grup sırası ile $+5,0\pm 11,2$ harf, $+3,5\pm 11,8$ harf ve $7,6\pm 10,1$ harf olup; gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,306$).

Tablo 4.17. Grupların ortalama santral makula kalınlığı değişimi (μm)

	6. ay	1. yıl	2. yıl
Ranibizumab	$-77,9\pm 118,3$ (-323 - +320)	$-89,4\pm 119,2$ (-371 - +450)	$-126,9\pm 97,0$ (-285 - +130)
Bevacizumab	$-74,7\pm 133,9$ (-392 - +380)	$-89,6\pm 118,7$ (-340 - +195)	$-83,4\pm 125,9$ (-402 - +262)
İVTA	$-125,0\pm 119,2$ (-453 - +254)	$-149,3\pm 146,7$ (-568 - +233)	$-193,5\pm 125,7$ (-457 - +124)
Toplam	$-91,2\pm 125,5$ (-453 - +380)	$-108,7\pm 130,8$ (-568 - +450)	$-135,0\pm 127,5$ (-457 - +262)

Enjeksiyon tedavisinin başlangıcından itibaren 6. ayda; ranibizumab grubunda SMK değişkeninde ortalama değişim $-77,9\pm 118,3$ μm , bevacizumab grubunda $-74,7\pm 133,9$ μm ve İVTA grubunda $-125,0\pm 119,2$ μm olup İVTA grubunda anlamlı olarak daha geniş bir farkı kapsamaktadır ($p=0,012$). Tedavi başlangıcından itibaren 1. yılda SMK için değişim sırasıyla; $-89,4\pm 119,2$ μm , bevacizumab grubunda $-89,6\pm 118,7$ μm ve İVTA grubunda $-149,3\pm 146,7$ μm olup 6. aya benzer şekilde İVTA grubunda daha büyük bir değişimi ifade etmektedir ($p=0,014$). İkinci yılda ise başlangıca göre ortalama değişim aynı grup sırası ile $-126,9\pm 97,0$ μm , $-83,4\pm 125,9$ μm ve $-193,5\pm 125,7$ μm olup; İVTA grubunda SMK azalması diğer gruplara göre anlamlı olarak fazla bulunmuştur ($p=0,001$).

Olası bir tavan etkisinin araştırılması için, tüm hastalar başlangıç görme keskinliğinin 50 harf ve üzerinde olmasına göre iki gruba ayrılıp, görme keskinliğindeki 6. ay, 1. yıl ve 2. yıl sonunda ortalama değişim, iki ayrı grup için tekrar hesaplanmıştır. Aşağıdaki tablolarda 2 ayrı grup için ortalama GK değişimi en düşük ve en yüksek değerleri ile birlikte verilmiştir.

Tablo 4.18. İlk GK en az 50 harf olanlarda grupların ortalama görme keskinliği değişimi (harf)

	6. ay	1. yıl	2. yıl
Ranibizumab	4,2±8,6 (-29 - +20)	5,4±9,8 (-17 - +25)	2,3±7,4 (-5 - +23)
Bevacizumab	2,7±8,9 (-22 - +30)	2,5±9,0 (-16 - +27)	1,8±11,5 (-28 - +22)
İVTA	3,1±8,3 (-18 - +21)	2,4±11,9 (-30 - +19)	4,6±14,6 (-27 - +19)
Toplam	3,5±8,6 (-29 - +30)	3,8±10,0 (-30 - +27)	2,6±11,2 (-28 - +23)

Başlangıçtaki görme keskinliği en az 50 harf olan alt grupta 6. ayda 130, 1. yılda 96, 2. yılda 40 göz bulunmaktadır. Bu alt grubun takibinde enjeksiyon tedavisinin başlangıcından itibaren 6. ayda; ranibizumab grubunda görme keskinliğinde ortalama değişim +4,2±8,6 harf, bevacizumab grubunda +2,7±8,9 harf ve İVTA grubunda +3,1±8,3 harf olup gruplar arasında anlamlı fark bulunmamaktadır (p=0,673). Tedavi başlangıcından itibaren 1. yılda görme keskinliğinde ortalama değişim; ranibizumab grubunda +5,4±9,8 harf, bevacizumab grubunda +2,5±9,0 harf ve İVTA grubunda +2,4±11,9 harf olup gruplar arasında anlamlı fark bulunmamaktadır (p=0,384). İkinci yılda ise başlangıca göre ortalama değişim aynı grup sırası ile +2,3±7,4 harf, +1,8±11,5 harf ve 4,6±14,6 harf olup; gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,817).

Tablo 4.19. İlk GK 50 harfin altında olanlarda grupların ortalama görme keskinliği değişimi (harf)

	6. ay	1. yıl	2. yıl
Ranibizumab	4,9±8,9 (-29 - +33)	5,4±10,2 (-17 - +40)	5,0±11,2 (-13 - +39)
Bevacizumab	4,3±10,0 (-22 - +44)	4,1±9,7 (-16 - +42)	3,5±11,8 (-28 - +40)
İVTA	4,6±8,8 (-18 - +31)	4,1±10,1 (-30 - +24)	7,6±10,1 (-27 - +26)
Toplam	4,7±9,2 (-29 - +44)	4,7±10,0 (-30 - +42)	5,4±11,1 (-28 - +40)

Başlangıçtaki görme keskinliği 50 harften düşük olan alt grupta 6. ayda 145, 1. yılda 88, 2. yılda 52 göz bulunmaktadır. Bu alt grubun takibinde enjeksiyon tedavisinin başlangıcından itibaren 6. ayda; ranibizumab grubunda görme keskinliğinde ortalama değişim $+4,9\pm 8,9$ harf, bevacizumab grubunda $+4,3\pm 10,0$ harf ve İVTA grubunda $+4,6\pm 8,8$ harf olup gruplar arasında anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0,998$). Tedavi başlangıcından itibaren 1. yılda görme keskinliğinde ortalama değişim; ranibizumab grubunda $5,4\pm 10,2$ harf, bevacizumab grubunda $+4,1\pm 9,7$ harf ve İVTA grubunda $+4,1\pm 10,1$ harf olup gruplar arasında anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0,967$). İkinci yılda ise başlangıca göre ortalama değişim aynı grup sırası ile $+5,0\pm 11,2$ harf, $+7,6\pm 10,1$ harf ve $5,4\pm 11,1$ harf olup; gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,641$).

Her 3 tedavi grubunda, 6. ay, 1.yıl ve 2. yıl zaman noktalarında, başlangıca göre en az 10 harf kazanç ve en az 10 harf kayıp izlenen gözlerin oranları için dağılım tabloları aşağıda yer almaktadır.

Tablo 4.20. Grupların en az 10 harf kazanç izlenme dağılımları

	6. ay	1. yıl	2. yıl
Ranibizumab	25 (%24,8)	25 (%35,7)	3 (%21,7)
Bevacizumab	25 (%27,8)	14 (%25,5)	8 (%22,9)
İVTA	24 (%28,6)	17 (%28,8)	16 (%47,1)

Tedavi başlangıcından itibaren 6. ayda görme keskinliğinde en az 10 harf artış izlenen gözlerin tedavi gruplarında oranı; ranibizumab grubunda %24,8 (n=25), bevacizumab grubunda %27,8 (n=25), İVTA grubunda %28,6 olup, bu dağılım açısından tedavi seçenekleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,920$). İzlemde 1. yıl sonunda ranibizumab grubunun %35,7'sinde (n=25), bevacizumab grubunun %25,5'inde (n=14), İVTA grubunun ise %28,8'inde (n=17) en az 10 harf kazanç izlenmiştir. Gruplar arasındaki dağılımda anlamlı fark yoktur ($p=0,668$). İzlemde 2. yıl sonunda ranibizumab tedavisi uygulanan gözlerin %21,7'sinde (n=3), bevacizumab tedavisi uygulanan gözlerin %22,9'unda (n=8), İVTA tedavisi uygulanan gözlerin %47,1'inde (n=16) en az 10 harf kazanç izlenmiştir. İkinci yıl

sonunda da gruplar arasındaki sıklık dağılımında anlamlı fark yoktur ($p=0,162$).

Tablo 4.21. Grupların en az 10 harf kayıp izlenme dağılımları

	6. ay	1. yıl	2. yıl
Ranibizumab	5 (%5,0)	3 (%4,3)	1 (%4,3)
Bevacizumab	5 (%5,6)	2 (%3,6)	3 (%8,6)
İVTA	6 (%7,1)	4 (%6,8)	2 (%5,9)

Tedavi başlangıcından itibaren 6. ayda görme keskinliğinde en az 10 harf kayıp izlenen gözlerin tedavi gruplarında oranı; ranibizumab grubunda %5,0 ($n=5$), bevacizumab grubunda %5,6 ($n=5$), İVTA grubunda %7,1 olup, bu dağılım açısından tedavi seçenekleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,920$). İzlemde 1. yıl sonunda ranibizumab grubunun %4,3'ünde ($n=3$), bevacizumab grubunun %3,6'sında ($n=2$), İVTA grubunun ise %6,8'inde ($n=4$) en az 10 harf kayıp izlenmiştir. Gruplar arasındaki dağılımda anlamlı fark yoktur ($p=0,668$). İzlemde 2. yıl sonunda ranibizumab tedavisi uygulanan gözlerin %4,3'ünde ($n=1$), bevacizumab tedavisi uygulanan gözlerin %8,6'sında ($n=3$), İVTA tedavisi uygulanan gözlerin %5,9'unda ($n=2$) başlangıca göre en az 10 harf kazanç izlenmiştir. İkinci yıl sonunda da gruplar arasındaki sıklık dağılımında anlamlı fark yoktur ($p=0,162$).

Tedavi başlangıcından itibaren belirli zaman noktalarında (6. ay, 1. yıl ve 2. yıl), başlangıca göre görme keskinliğinde ve santral makula kalınlığında görülen değişimi etkileyebilecek faktörler için doğrusal regresyon modeli kurulmuştur. Etkisi analiz edilen faktörler: yaş, cinsiyet, DM süresi, başlangıçtaki GK, başlangıçtaki SMK, başlangıçtaki seröz makula dekolmanı durumu, ERM, FFA bulguları, maküler laser fotokoagülasyon, ödem tipi ve başlangıçtaki DRP şiddetidir.

Sayılan olası etkenlerden, 6. ay sonunda görme keskinliğinde ortalama artışa istatistiksel olarak anlamlı etki edenler; yaş ($p=0,015$), cinsiyet ($p=0,017$) ve başlangıçtaki görme keskinliğidir ($p=0,011$). Katsayılar tablosuna göre yapılan analizde, ilk görme keskinliğindeki 1 birimlik artış, 6.

aydaki görme keskinliği ile başlangıçtaki görme keskinliği farkı arasında -0,206 birim değişim; yaş değişkenindeki 1 birimlik artış, 6. aydaki görme keskinliği ile başlangıçtaki görme keskinliği farkı arasında -0,192 birim değişim yaratmaktadır. Bu farkta erkek bireylerin kadın bireylere göre yarattığı değişim 0,169 birimdir.

Aynı olası etkenlerden, 1. yıl sonunda görme keskinliğinde ortalama artışa istatistiksel olarak anlamlı etki edenler; yaş ($p=0,039$) ve başlangıçtaki görme keskinliğidir ($p=0,046$). Katsayılar tablosuna göre yapılan analizde, ilk görme keskinliğindeki 1 birimlik artış, 1. yıldaki görme keskinliği ile başlangıçtaki görme keskinliği farkı arasında -0,211 birim değişim; yaş değişkenindeki 1 birimlik artış, 6. aydaki görme keskinliği ile başlangıçtaki görme keskinliği farkı arasında -0,207 birim değişim yaratmaktadır. İzlemin 2. yılının sonunda ise analizi yapılanlardan sadece başlangıçtaki görme keskinliği değişkeninin, görme keskinliğine anlamlı olarak etki eden etken olduğu görülmüştür ($p=0,020$). İlk görme keskinliğindeki 1 birim artışın, fark değerinde ortalama -0,470 birim değişim yarattığı hesaplanmıştır.

Santral makula kalınlığındaki değişimi, 6. ay sonunda yalnız ilk makula kalınlığının anlamlı olarak etkilediği görülmüştür ($p=0,000$) ve bu etki 1. yıl sonunda ($p=0,000$) ve 2. yıl sonunda da devam etmiştir ($p=0,001$). Bu verilerin katsayı tabloları ile, izlemde 2. yılın sonunda; başlangıçtaki santral makula kalınlığı değişkenindeki 1 birim değişimin, ikinci yıl ile başlangıçtaki santral makula kalınlığı farkında ortalama -0.599 birim fark yarattığı hesaplanmıştır.

Tedavi gruplarında oküler yan etki gelişimi oranının hesaplanması amacıyla katarakt gelişimi ve göz içi basıncında artış varlığının dağılımları ölçülmüştür. Katarakt gelişimi açısından, tedavi başlangıcında psödo fak olan 48 göz ölçüm dışında bırakılarak, geri kalan 227 göz; katarakt izlenenler, katarakt izlenmeyenler veya izlem süresince katarakt ekstraksiyonu uygulananlar olarak 3 grupta incelenmiştir. Tedavi gruplarında katarakt veya

göz içi basıncında artış görülme sıklıklarının dağılımına aşağıdaki tablolarda yer verilmiştir.

Aşağıdaki tabloda dağılımı gösterilen katarakt durumuna göre; bevacizumab grubunun %7,5'inde (n=6) katarakt izlenmiş, %6,3'ünde (n=5) katarakt ekstraksiyonu uygulanmış, %86,3'ünde (n=69) katarakt görülmemiş olup; bu oranlar bevacizumab grubunda aynı sırayla, %15,3 (n=11), %15,3 (n=11), %69,4 (n=50); İVTA grubunda ise, %37,3 (n=28), %22,7 (n=17), %40,0 (n=30)'dur. Sıklık dağılımlarının ikili gruplardaki karşılaştırılmasında İVTA grubunda katarakt izlenen grubun daha yüksek yüzde ile istatistiksel olarak anlamlı fark yarattığı görülmüştür (p=0,000).

Katarakt izlenen toplam 45 gözün %37,8'i (n=17) ranibizumab, %26,7'si bevacizumab, %35,6'sı (n=16) ise İVTA grubundadır. Takip edilen süre içerisinde katarakt ekstraksiyonu uygulanmış olan 33 gözün ise %42,4'ü (n=14) ranibizumab, %18,2'si (n=6) bevacizumab, %39,4'ü (n=13) İVTA grubundadır. Bu sıklıkların dağılımında tedavi grupları arasında anlamlı fark yoktur (p=0,255). Katarakt izlenen, katarakt ekstraksiyonu tedavi süresi içerisinde uygulanan veya katarakt izlenmeyen grupta yapılan ortalama enjeksiyon sayıları açısından anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla: 2,3±1,7; 2,8±2,5; 2,6±1,9; p=0,386).

Tablo 4.22. Grupların katarakt görülme dağılımları

	Ranibizumab	Bevacizumab	İVTA
Katarakt var	6 (%7,5)	11 (%15,3)	28 (%37,3)
Katarakt ekstraksiyonu uygulanmış	5 (%6,3)	11 (%15,3)	17 (%22,7)
Katarakt yok	69 (%86,3)	50 (%69,4)	30 (%40,0)

Bevacizumab ile tedavi grubunda olan 101 gözün 5'inde (%5,0), bevacizumab grubundaki 90 gözün 8'inde (%8,9) ve İVTA grubundaki 84 gözün 19'unda (%22,6) topikal antiglokomatöz damla veya cerrahi tedavi gereksinimi olan göz içi basıncı artışı mevcuttur. Bu dağılımda İVTA grubunda diğer iki gruba kıyasla yüksek olan glokom görülme oranı anlamlı bir fark yaratmaktadır (p=0,001).

Tablo 4.23. Grupların göz içi basıncında artış görülme dağılımları

	Ranibizumab	Bevacizumab	İVTA
Göz içi basıncında artış var	5 (%5,0)	8 (%8,9)	19 (%22,6)
Göz içi basıncında artış yok	96 (%95,0)	82 (%91,1)	65 (%77,4)

Göz içi basıncında artış izlenmeyen gözlerde ortalama enjeksiyon sayısı $2,68 \pm 2,0$ olup, izlenen grupta bu değer $2,41 \pm 2,0$ olarak hesaplanmıştır ve bu ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p=0,417$). Göz içi basıncında artış olan toplam 32 gözün %37,5'i ($n=12$) ranibizumab, %34,4'ü ($n=11$) bevacizumab, %28,1'i ($n=9$) İVTA ile tedavi grubundadır ve bu dağılım için anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p=0,949$).

5. 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 (81,99). 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.

Yukarıda sunulmuş olan bulgulardan demografik verilere bakıldığında, DRP şiddetine göre yapılan enjeksiyon tipi değerlendirildiğinde, PDR'de bevacizumab enjeksiyonunu tercih eğilimi ortaya çıkmıştır ($p=0,013$); ancak artan DRP şiddeti ile birlikte DMÖ şiddetini doğrudan ilişkilendiren bir veri bulunmadığı için bu bilginin klinik önemi tartışmalıdır.

Demografik veriler kıyaslandığında bevacizumab tedavisi uygulanan grupta, enjeksiyondan önce laser fotokoagülasyon uygulanmış olma oranı (%66,2), ranibizumab ve İVTA gruplarına göre anlamlı olarak yüksektir (sırasıyla: %40,4, %39,5, $p=0,013$). Önceki çalışmalarda laser fotokoagülasyona refrakter makula ödeminde İVTA tedavisinin etkili olduğu, refrakter DMÖ'de bevacizumab tedavisine anatomik ve fonksiyonel düzelme açısından üstün olmadığı belirtilmiştir (86,100). Çalışmamızda 6. ay, 1. yıl ve 2. yıldaki görme keskinliğindeki ve SMK'daki değişim için kurulan doğrusal regresyon analizinde de, tedavi grupları arasında laser fotokoagülasyon uygulanma durumu anlamlı olarak etki eden bir faktör olarak görülmemiştir ($p=0,536$, $p=0,934$, $p=0,734$).

Seröz makula dekolmanı bulgusunun çalışma grubumuzdaki toplam sıklığı %29,7'dir ve tedavi gruplarında benzer dağılım göstermektedir

($p=0,432$). Literatürde bu bulgunun sıklığı için farklı oranlar bildirilmiştir. *Yaya ve ark.* 143 gözde %52,4 sıklığında bildirilen seröz makula bulgusunu sistemik hipertansiyon varlığı ile ilişkilendirmiştir (69). Seröz makula dekolmanı, literatürde retinal ven dal tıkanıklığı ile birlikte DMÖ izlenen olgularda anatomik düzelme için negatif prognostik bir etken olarak bildirilmiştir; ancak çalışmamızdaki doğrusal regresyon modellerinde bu etki saptanmamıştır ($p=0,176$, $p=0,244$, $p=0,259$) (101). Benzer şekilde çalışmamızda, görme keskinliği değişimi üzerinde de, literatürde bu bulgu daha önce GK üzerinde negatif prognostik bir faktör olarak bildirildiği halde, anlamlı etkisi saptanmamıştır ($p=0,158$, $p=0,695$, $p=0,699$) (102). Çalışmamızdaki veriler ile, zaman içerisinde azalan seröz makula dekolmanı sıklığının anatomik düzelme ve SMK'da azalmaya eşlik ettiği söylenebilmektedir. Çalışmamızda seröz makula dekolmanı varlığı anlamlı olarak daha yüksek enjeksiyon sayısı ile ilişkilendirilmiştir ($3,06\pm 2,18$, $2,48\pm 1,87$ $p=0,011$).

Gruplar arasında ziyaret sayılarının ortalamaları incelendiğinde; 2. yıldaki ziyaret sayısı için anlamlı fark bulunmazken ($p=0,024$), ilk 6 ay İVTA grubunun ortalamasındaki ($2,80\pm 1,13$) anlamlı düşüklük ve ikinci 6 ay takipte bevacizumab grubu ortalamasındaki ($3,27\pm 1,16$) anlamlı yükseklik dikkat çekmektedir ($p=0,024$, $p=0,012$). Bu ziyaret sayıları, randomize, kontrollü çalışmalarda anti-VEGF tedavi için önerilen, ilk 6-12 ay ayda bir takip şemasının altında kalmaktadır; ancak İVTA grubu için DRRCR.net çalışmasında önerilen gerektiği halde 4 ayda bir enjeksiyon şemasına yakınlık göstermektedir (81). Takip sıklığının artması ile incelediğimiz popülasyonda enjeksiyon sıklığının da artması beklenebilir. Benzer olarak, ranibizumab tedavisinin DMÖ'deki etkinliğinin araştırıldığı faz II, randomize, kontrollü bir çalışma olan READ-2'de, ranibizumab ile tedavi edilen grup ilk 6 ay aylık, takibindeki 18 ay boyunca ise 2 ayda bir ziyaretlerle takip edilmiştir. Toplamda 24 ay sonunda refrakter makula ödeminin görülmesi ancak görme keskinliğinde sağlanan artışın kaybolmaması üzerine, 36. aya kadar uzatılan çalışmada 2 ayda bir takip ile tedavinin yetersiz kaldığı kanaatine varılmıştır (103).

Uygulanan ortalama enjeksiyon sayıları incelendiğinde; ranibizumab grubunda uygulanan toplam enjeksiyon sayısı ortalamasının $3,41 \pm 2,33$; bevacizumab grubunda $2,56 \pm 1,82$ ve İVTA grubunda $1,87 \pm 1,28$ olduğu ve gruplar arasında anlamlı fark gösterdiği görülmüştür ($p=0,000$). Ranibizumab etkinliğinin araştırıldığı READ-2 çalışmasında 18 ayda ranibizumab ile birlikte laser veya tek başına ranibizumab uygulanan gruplarda ortalama enjeksiyon sayısı 2,9 ve 5,3 olarak bildirilmiştir; ancak tedavinin sıklaştırılmasının gerekliliği vurgulanmıştır (92). RESTORE çekirdek çalışmasının sonucunda ise 12 ayda ortalama ranibizumab enjeksiyonu sayısı 7'dir (104). Bevacizumabın DMÖ'de etkinliği üzerine yapılan BOLT çalışmasının 12 aylık sonuçlarında enjeksiyon grubunda ortanca 9 olarak bildirilmiştir (105). Çalışmamızın verileri ile günlük pratikte takip sıklığının yetersizliği ile açıklanabileceği düşünülen yetersiz tedaviden söz edilebilir. Bir diğer sebebin ise kliniğimizde *pro re nata* olarak uygulanan tedavi rejiminin, ranibizumabın 2011 yılında FDA onayı alması ve daha sonra ülkemizde DMÖ endikasyonu ile kullanıma girmesi ile bireyselleştirilmiş tedaviye yönelmesi olarak açıklanabilir. DMÖ'de İVTA ve bevacizumab günümüzde *off-label* kullanımı olan ilaçlardır.

Çalışmamızda karşılaştırılan 3 tedavi metodunun görme keskinliği üzerinde 6. ay, 1. yıl ve 2. yılda oluşturduğu fayda metodlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir (sırasıyla: $p=0,911$, $p=0,731$, $p=0,306$). İlk görme keskinliğinin ranibizumab grubunda anlamlı olarak yüksek saptanması nedeniyle ($p=0,012$), olası bir tavan etkisinin araştırılması için ilk görme keskinliği 50 harf ve üzerinde olanlar ile 50 harfin altında olan gözler kendi aralarında kıyaslandığında yine 3 tedavi grubu arasında aynı zaman noktaları için fark saptanmamıştır ($p=0,673$, $p=0,384$, $p=0,817$; $p=0,998$, $p=0,967$, $p=0,641$) DMÖ'de ranibizumab, bevacizumab ve aflibercept tedavi etkinliklerinin incelendiği DRCR.net çalışması olan Protokol T'de çalışmamıza benzer olarak, GK 20/50 ve üzerinde ile GK 20/50'nin altında olan alt gruplarda, ranibizumab ve bevacizumab grupları arasında GK artışı için anlamlı fark saptanmamıştır (97).

Makula kalınlığındaki değişim başlangıca göre 6. ay, 1. yıl ve 2. yılda değerlendirildiğinde, her 3 zaman noktası için İVTA grubundaki SMK düzelmesi diğer iki tedavi modeline göre anlamlı olarak yüksektir ($p=0,012$, $p=0,014$, $p=0,001$). Başlangıçtaki SMK İVTA grubunda anlamlı olarak yüksek saptandığı halde ($p=0,008$), doğrusal regresyon modelinde başlangıç SMK ile 6. ay, 1. yıl ve 2. yılda SMK'da düzelme ters orantılı olarak görülmüştür ($p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,001$). Bunun sebebi İVTA grubunda görülen anlamlı miktardaki anatomik düzelmedir. Steroidlerin yukarıda bahsi geçen mekanizmalarla anti-VEGF ajanlardan daha kapsamlı, VEGF ile sınırlı olmayan bir enflamasyon baskılanmasını sağlaması bu bulgunun muhtemel bir açıklamasıdır. Bu bulguyu destekler nitelikte *Maturi ve ark.*'nin 30 hasta ile yaptığı randomize, kontrollü çalışmada bevacizumab ile birlikte deksametazon implant tedavisi ve tek başına bevacizumab tedavisi etkinliğinin DMÖ'de karşılaştırılmasında; 12. ayda, kombine tedavi uygulanan grupta görme keskinliğinde artış ve SMK'da düzelme ortalama olarak daha yüksek bulunmuştur (106). Benzer şekilde steroid etkinliğinin gösterildiği, DMÖ'de deksametazon implant ve bevacizumabın etkinliklerinin 61 hastada incelendiği çalışmada *Gillies ve ark.*, 12. ay sonunda tek başına deksametazon uygulanan grupta ($187 \mu\text{m}$) tek başına bevacizumab grubuna göre ($122 \mu\text{m}$) SMK'da ortalama düzelenin daha fazla olduğunu göstermiştir (89).

DMÖ nedeniyle anti-VEGF tedavi uygulanan, bu tedavi süresince göz içi basıncı değişimlerinin özelliklerini belirlemek amacıyla retrospektif olarak yapılan çalışmalarında, *Al-Abdullah ve ark.*, %5,8 oranında kalıcı göz içi basıncı yüksekliği saptamış olup, bu yükselmeyi uygulanan enjeksiyon sayısının artması ile ilişkilendirmiştir (107). Çalışmamızda göz içi basıncında artış görölme oranı oranı ranibizumab grubunda %5,0, bevacizumab grubunda %8,9 olarak saptanmıştır; ancak toplam hasta grubunda göz içi basıncında artış izlenen ve izlenmeyenler arasında ortalama enjeksiyon sayısı açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,417$).

Çalışmanın sınırlılıkları arasında: retrospektif olması, tedavi şekilleri için tarafsız bir randomizasyon yapılamamış olması, düşük çözünürlüklü OKT görüntülerinin değerlendirilmiş olması, çalışma geniş bir zamanı kapsadığı için tedavi yaklaşımlarında ve tercih edilen ajanlarda zaman içinde değişiklik görülmesi, başlangıçta psödo fak olan alt grubun örneklem büyüklüğündeki yetersizlik nedeniyle psödo fak bireylerde tedavi için alt grup analizi yapılamamış olması sayılabilir.

6. SONUÇLAR

- DMÖ'de intravitreal tedavi yöntemleri ile görme kaybı engellenebilmektedir.
- Çalışmada incelenen başlıca 3 tedavi grubu arasında GK artışı 6. ay, 1. yıl ve 2. yıl için benzerdir ($p=0,911$, $p=0,731$, $p=0,306$).
- Çalışmada incelenen başlıca 3 tedavi grubu arasında SMK değişimi 6. ay, 1. yıl ve 2. yıl için en yüksek İVTA grubundadır ($p=0,012$, $p=0,014$, $p=0,001$).
- Katarakt ve göz içi basıncında artış izlenme oranları anlamlı olarak İVTA grubunda yüksektir ($p=0,000$, $p=0,001$).
- İzlemede ilk 6 ayda ve 2. yılda uygulanan enjeksiyon sayısı bevacizumab grubunda anlamlı olarak yüksektir ($p=0,000$, $p=0,032$).
- Seröz makula dekolmanı varlığında anlamlı olarak daha fazla sayıda enjeksiyon gerekmektedir ($p=0,011$); ancak bu bulgunun varlığı GK veya SMK değişiminde etkili değildir.

7. KAYNAKLAR

1. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, Chen SJ, Dekker JM, Fletcher A, Grauslund J, Haffner S, Hamman RF, Ikram MK, Kayama T, Klein BE, Klein R, Krishnaiah S, Mayurasakorn K, O'Hare JP, Orchard TJ, Porta M, Rema M, Roy MS, Sharma T, Shaw J, Taylor H, Tielsch JM, Varma R, Wang JJ, Wang N, West S, Xu L, Yasuda M, Zhang X, Mitchell P, Wong TY; Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) study group. Global prevalence and risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35:556-64.
2. Bali J, Bali RT. Pathological ocular angiogenesis in diabetes: a perspective of emerging paradigms and current evidence. *J Clin Ophthalmol Res*. 2013;1:1-10.
3. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology*. 1995;102:7-16.
4. Mathew C, Yunirakasiwi A, Sanjay S. Updates in the management of diabetic macular edema. *J Diabetes Res*. 2015;2015:794036.
5. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet*. 2010;376:124-36.
6. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. 6. Baskı, 2013.
7. 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.
8. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag 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.

9. Stefánsson E, Bek T, Porta M, Larsen N, Kristinsson JK, Agardh E. Screening and prevention of diabetic blindness. *Acta Ophthalmol Scand.* 2000;78: 374-85.
10. Bresnik GH. Diabetic macular edema: a review. *Ophthalmology.* 1986;81:989-97.
11. 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.
12. Cogan DG, Toussaint D, Kuwabara T. Retinal vascular patterns. IV. Diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 1961;66:366-78.
13. 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.
14. 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.
15. Friedenwald JS. Diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1950;33:1187-99.
16. Lindahl P, Johansson BR, Leveen P, Betsholtz C. Pericyte loss and microaneurysm formation in PDGF-B-deficient mice. *Science.* 1997;277:242-5.
17. 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.
18. Mizutani M, Gerhardinger C, Lorenzi M. Müller cell changes in human diabetic retinopathy. *Diabetes.* 1998;47:445-9.
19. 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.

20. Wiley HE, Ferris III FL. Nonproliferative diabetic retinopathy and diabetic macular edema. In: Ryan SJ, ed. "Retina" 5. Baski. Los Angeles, CA: Elsevier;2013:940-68.
21. Klein R, Meuer SM, Moss SE, Klein BE. Retinal microaneurysm counts and 10-year progression of diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol. 1995;113:1386-91.
22. Bek T. Venous loops and reduplications in diabetic retinopathy. Acta Ophthalmol Scand. 1999;77:130-4.
23. Kohner EM, Henkind P. Correlation of fluorescein angiogram and retinal digest in diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol. 1970;69:403-14.
24. 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.
25. Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, D'Amico DJ, Folkman J, Yeo TK, Yeo KT. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol. 1994;118:445-50.
26. Pe'er J, Shweiki D, Itin A, Hemo I, Gnessin H, Keshet E. Hypoxia-induced expression of vascular endothelial growth factor by retinal cells is a common factor in neovascularizing ocular diseases. Lab Invest. 1995;72:638-45.
27. 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.
28. Cunha-Vaz J. Diabetic macular edema. Eur J Ophthalmol. 1998;8:127-30.
29. Aroca PR, Salvat M, Fernández J, Méndez I. Risk factors for diffuse and focal macular edema. J Diabetes Complications. 2004;18:211-5.

30. Schnaudigel O. Die vitalfarbung mit Trypanblau am Auge. *Graefes Arch Ophthalmol.* 193;86:93-7.
31. Murphy RP. Management of diabetic retinopathy. *Am Fam Physician* 1995;51:785-96.
32. 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.
33. Anticiff RJ, Marshall J. The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy. *Semin Ophthalmol.* 1999;14:223-32.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin M. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol.* 2009;54:1-23.
38. Citi S, Cordenonsi M. Tight junction proteins. *Biochem Biophys Acta.* 1998;1448:1-11.
39. 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.
40. Tout S, Chan-Ling T, Hollander H, Stone J. The role of Muller cells in the formation of the blood-retinal barrier. *Neuroscience.* 1993;55:291-301.

41. 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.
42. 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.
43. Miyajima H, Osanai M, Chiba H, Nishikiori N, Kojima T, Ohtsuka K, Sawada N. Glyceraldehyde-derived advanced glycation end-products preferentially induce VEGF expression and reduce GDNF expression in human astrocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;330:361-6.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. Bazzoni G, Dejana E. Endothelial cell-to-cell junctions: molecular organization and role in vascular homeostasis. *Physiol Rev.* 2004;84:869-901.
49. Keck PJ, Hauser SD, Krivi G, Sanzo K, Warren T, Feder J, Connolly DT. Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF. *Science.* 1989;246:1309-12.

50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. Vlassara H. Recent progress in advanced glycation end products and diabetic complications. *Diabetes.* 1997;46:S19-25.
55. Lu M, Kuroki M, Amano S. Advanced glycation end products increase retinal vascular endothelial growth factor expression. *J Clin Invest.* 1998;101:1219-24.
56. Gao BB, Clermont A, Rook S, Fonda SJ, Srinivasan VJ, Wojtkowski M, Fujimoto JG, Avery RL, Arrigg PG, Bursell SE, Aiello LP, Feener EP. Extracellular carbonic anhydrase mediates hemorrhagic retinal and cerebral vascular permeability through prekallikrein activation. *Nat Med.* 2007;13:181-8.
57. Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, Nakanishi Y, Kitano S, Hori S. Angiotensin II and vascular endothelial growth factor in the vitreous fluid of patients with diabetic macular edema and other retinal disorders. *Am J Ophthalmol.* 2001;133:537-43.

58. Kocak N, Alacacioglu I, Kaynak S, Ozcan MA, Celik O, Yuksel F, Piskin O, Oner H, Saatci AO, Ergin M. Comparison of vitreous and plasma levels of vascular endothelial growth factor, interleukin-6 and hepatocyte growth factor in diabetic and non-diabetic retinal detachment cases. *Ann Ophthalmol*. 2010;42:10-4.
59. Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, Mimura T, Eguchi S, Hori S. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2003;110:1690-6.
60. Giebel SJ, Menicucci G, McGuire PG, Das A. Matrix metalloproteinases in early diabetic retinopathy and their role in alteration of the blood-retinal barrier. *Lab Invest*. 2005;85:597-607.
61. 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.
62. Kim T, Kim SJ, Kim K, Kang UB, Lee C, Park KS, Yu HG, Kim Y. Profiling of vitreous proteomes from proliferative diabetic retinopathy and nondiabetic patients. *Proteomics*. 2007;7:4203-15.
63. 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.
64. 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.
65. Kim BY, Smith SD, Kaiser PK. Optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2006;142:405-12.
66. 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.

67. Shereef H, Comyn O, Sivaprasad S, Hykin P, Cheung G, Narendran N, Yang YC. Differences in the topographic profiles of retinal thickening in eyes with and without serous macular detachment associated with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2014;98:182-7.
68. Özdemir H. Retinanın damarsal hastalıklarında seröz makula dekolmanı. *Ret-Vit* 2011;19:79-82.
69. Yaya O, Taş İ, Ayrancıoğlu BN, Önder F. Diabetik makuler ödemde seröz makula dekolmanı sıklığı. *Turk J Ophthalmol*. 2015;45:92-6.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. Diep TM, Tsui I. Risk factors associated with diabetic macular edema. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;100:298-305.
74. Bresnick GH. A critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology*. 1983;90:1301-17.
75. Gordon DM, McLean J, Koteen H. Present status of corticotropin (ACTH), cortisone, and hydrocortisone in ophthalmology. *Br J Ophthalmol*. 1953;37:85-98.
76. 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.

77. Hammerschmidt DE, White JG, Craddock PR, Jacob HS. Corticosteroids inhibit complement-induced granulocyte aggregation. A possible mechanism for their efficacy in shock states. *J Clin Invest.* 1979;63:798-803.
78. 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.
79. 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.
80. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Chew 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.
81. 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.
82. 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.
83. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, Edwards AR, Ferris FL 3rd, Friedman SM, Glassman AR, Miller KM, Scott IU, Stockdale CR, Sun JK. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2010;117:1064-1077.e35.

84. Elman MJ, Bressler NM, Qin H, Beck RW, Ferris FL 3rd, Friedman SM, Glassman AR, Scott IU, Stockdale CR, Sun JK; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118:609-14.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. Ford JA, Lois N, Royle P, Clar C, Shyangdan D, Waugh N. Current treatments in diabetic macular oedema: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2013;3:1-59.

91. 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.
92. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, Channa R, Hatef E, Do DV, Boyer D, Heier JS, Abraham P, Thach AB, Lit ES, Foster BS, Kruger E, Dugel P, Chang T, Das A, Ciulla TA, Pollack JS, Lim JI, Elliott D, Campochiaro PA; READ-2 Study Group. Two-year outcomes of the Ranibizumab for Edema of the mAcula in Diabetes (READ-2) Study. *Ophthalmology*. 2010;117:2146-51.
93. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, Mitchell P, Sharp D, Wolf-Schnurbusch 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.
94. 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.
95. 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.
96. 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.

97. 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.
98. 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.
99. Chan CC, Smith WM. Inflammatory response and mediators in retinal injury. In: Ryan SJ, ed. "Retina" 5. Baski. Los Angeles, CA: Elsevier;2013:553-61.
100. Shoeibi N, Ahmadi H, Entezari M, Yaseri M. Intravitreal Bevacizumab with or without Triamcinolone for Refractory Diabetic Macular Edema: Long-term Results of a Clinical Trial. *J Ophthalmic Vis Res.* 2013;8:99-106.
101. Ohahshi H, Oh H, Nishiwaki H, Nonaka A, Takagi H. Delayed absorption of macular edema accompanying serous retinal detachment after grid laser treatment in patients with branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 2004;111:2050-6.
102. Murakami T, Yoshimura N. Structural changes in individual retinal layers in diabetic macular edema. *J Diabetes Res.* 2013:920713.
103. Do DV, Nguyen QD, Khwaja AA, Channa R, Sepah YJ, Sophie R, Hafiz G, Campochiaro PA; READ-2 Study Group. Ranibizumab for edema of the macula in diabetes study: 3-year outcomes and the need for prolonged frequent treatment. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131:139-45.

104. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, Sutter F, Simader C, Burian G, Gerstner O, Weichselberger A; RESTORE study group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118:615-25.
105. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, Fraser-Bell S, Rajendram R, Quhill F, Boos CJ, Xing W, Egan C, Peto T, Bunce C, Leslie RD, Hykin PG. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology*. 2010;117:1078-1086.e2.
106. Maturi RK, Bleau L, Saunders J, Mubasher M, Stewart MW. A 12-MONTH, SINGLE-MASKED, RANDOMIZED CONTROLLED STUDY OF EYES WITH PERSISTENT DIABETIC MACULAR EDEMA AFTER MULTIPLE ANTI-VEGF INJECTIONS TO ASSESS THE EFFICACY OF THE DEXAMETHASONE-DELAYED DELIVERY SYSTEM AS AN ADJUNCT TO BEVACIZUMAB COMPARED WITH CONTINUED BEVACIZUMAB MONOTHERAPY. *Retina*. 2015;35:1604-14.
107. Al-Abdullah AA, Nowilaty SR, Asghar N, Al-Kharashi AS, Ghazi NG. Intraocular pressure trends after intravitreal injections of anti-vascular endothelial growth factor agents for diabetic macular edema. *Retina*. 2015;35:440-8.