

DERLEME REVIEW

Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Maküla Ödeminde Tarama, Takip ve Tedavi Algoritması

Screening, Follow-up and Treatment Algorithm in Diabetic Retinopathy and Maculopathy

Özgür ARTUNAY *, Beril TULÜ **, Alper SENGÜL ***, İrfan PERENTE ****

* Profesör Doktor, SBÜ Prof Dr. N. Reşat Belger Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

** Araştırma Görevlisi Doktor, SBÜ Prof Dr. N. Reşat Belger Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

*** Doktor Öğretim Görevlisi, İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

**** Doçent Doktor, SBÜ Prof Dr. N. Reşat Belger Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 08.11.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 05.02.2018

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Özgür ARTUNAY / SBÜ Prof. Dr. N. Reşat Belger Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bereketzade Mahallesi Bereketzade Camii Sokak NO: 2 Beyoğlu / İstanbul Tel./Phone: +90 212 251 5900 E-posta/E-mail: artunayozgur@yahoo.com

ORCID No: 0000-0003-2002-7393

ÖZ

Diyabetik retinopati, diyabetin insidansının bütün dünyada hızlı artışıyla önümüzdeki yılların en önemli halk sağlığı sorunlarından biri olacaktır. Tanı ve tedavideki gelişmelerle, bu zor durumla hem klinik hem sosyoekonomik anlamda başa çıkılması için çalışılmaktadır. Son zamanlardaki yoğun klinik araştırmalar sonucunda, diyabetik maküler ödem (DMÖ) tedavisinde lazer fotokoagülasyon tedavisi artık birincil tedavi olarak önerilmezken, anti-VEGF tedavi ilk seçenek olarak yerini almıştır. Steroidler, kronik persistan DMÖ tedavisindeki yerini korumaya devam etmektedir. Tedavi yöntemlerindeki paradigma değişikliği yanında tanı yöntemlerinde de büyük ilerleme kaydedildi. Bu makale ile DMÖ ve diyabetik retinopatideki tanı takip ve tedavi algoritması güncel literatür ışığında hazırlanmıştır..

Anahtar Kelimeler: Diyabetik retinopati, diyabetik makulopati, tedavi, takip.

ABSTRACT

Diabetic retinopathy will be one of the most important public health problems of the coming years with the rapid increase in the incidence of diabetes worldwide. Diagnosis and progress in treatment are being studied to address both the clinical and socioeconomic implications of this difficult situation. As a result of recent intensive clinical investigations, anti-VEGF treatment has taken its place as the first option while laser photocoagulation therapy is no longer recommended as primary treatment in the treatment of diabetic macular edema (DME). Steroids continue to maintain their place in the treatment of chronic persistent DME. In addition to the paradigm shift in treatment methods, there has also been great progress in diagnostic methods. In this article, the diagnostic and follow-up algorithm in DME and diabetic retinopathy was prepared in the light of current literature.

Keywords: Diabetic retinopathy, diabetic maculopathy, follow up, treatment

GİRİŞ

Diabetes Mellitus, gelişmiş ülkelerde en sık görülen endokrin hastalıktır. Tüm Dünya popülasyonundaki prevalansı %2-5 arasında değişmektedir. Diabetes mellitus, dünya genelinde en az 171 milyon kişiyi etkilemektedir ve bu sayının 2030 yılına kadar 366 milyona yükselmesi beklenmektedir. Diyabetik retinopati (DR), diyabetin yaygın bir komplikasyonudur ve dünya çapında 93 milyondan fazla insanı etkilemektedir. Kent nüfusunda DR prevalansı % 18 gibi yüksek bir oranda bildirilmiştir. [1-5] Tip I diabetes mellitus'lu hastalarda, diyabet süresi 5 yıldan az olanlarda nadiren diyabetik retinopatiye ait bulgular saptanır. 5 - 10 yıl arasında % 27, 15 yıldan fazla diyabetiklerde % 71- 90 oranında diyabetik retinopati görülür. 20-30 yıl arasında insidans % 95' e çıkar ve bunların % 30- 50' si proliferatif diyabetik retinopatidir. Diyabetik maküler (DMÖ) ödeminin dünya çapında prevalansı sürekli artış halindedir ve çalışan yaş

grubunda görme kaybının en sık nedenlerinden biri olmuştur. DR ve DMÖ için tarama, erken tanı ve zamanında müdahale gereklidir. Yeni tanı ve tedavi yöntemlerinin tariflendiği birçok çalışma ile paradigmlar her geçen gün değişmekte yeni algoritmalar oluşmaktadır.

DİYABETİK RETİNOPATİ TANI VE TARAMADA KLİNİK ÖZELLİKLER

Diyabetik retinopati insidansı yaşla birlikte artmaktadır. Bunun en önemli nedeni diyabetin süresinin artmasıdır. Retinopati puberteden önce görülmez. Diyabet tanısı konulduktan sonra Tip I olgularda 5-6 yıldan önce retinopati gelişmemektedir. Ancak puberteden önceki süre bir risk faktörü olarak eklenmektedir. Görmeyi tehdit eden retinopati Tip I olgularda diyabetin başlamasından sonraki ilk 5 yıl sonra ilk göz muayenesi önerilirken Tip II olgularda ise diyabet tanısı konulduğun-

Tablo 1. Diabetik Retinopati Takip Tedavi Algoritması

HASTALIĞIN CİDDİYETİ	MAKULA ÖDEMİ VARLIĞI	TAKİP ARALIĞI (AY)	PANRETİNAL LASER	FOKAL LASER	ANTI VEGF TEDAVİ
MİNİMAL NDPR	YOK	12	-	-	-
HAFİF NPDR	YOK KLİNİK ÖNEMİ OLMAYAN MAKULA ÖDEMİ (ME) KLİNİK ÖNEMİ OLAN MAKULA ÖDEMİ (CSME)	12 4-6 1	- - -	- - +/-	- - +
ORTA NPDR	YOK ME CSME	12 3-6 1	- - -	- +/- +/-	- - +
CİDDİ NPDR	YOK ME CSME	4 2-4 1	BAZEN BAZEN BAZEN	- +/- +/-	- - +
YÜKSEK RİSKLİ OLMAYAN PDR	YOK ME CSME	4 2-4 1	BAZEN BAZEN +	- +/- ÇOĞUNLUKLA	- - +
YÜKSEK RİSKLİ PDR	YOK ME CSME	4 2-4 1	UYGULANIR UYGULANIR UYGULANIR	- BAZEN BAZEN	ALTERNATİF GENELDE GENELDE
GESTASYONEL DİABET	Daha önce diabeti olmayan gebelikte çıkan diabette gebelikte kontrole ihtiyaç yoktur. Daha önce Tip 1 veya 2 DRP si olan hastalar ise 3 ayda bir takip edilmelidir. Tedavi ihtiyacı durumunda laser veya steroid kullanılır.				

da retinopati oluşmuş olabilir. Bu nedenle Tip II Diabet tanısı alır almaz göz muayesi yapılmalıdır. Tip II hastalardaki ilk göz kontrolünde retinopatisi bulunanların oranı %3 olarak bildirilmiştir.^[1,3-6] Diabetiklerde fundusta diabeti ait bulgu yok ise yıllık kontroller yeterlidir. Non-proliferatif diabetik retinopati (NDR) olgular 3-6 ay, PDR'li olgular 2-4 ay aralar ile, klinik anlamlı makula ödemi varsa aylık kontrol edilmelidirler. Hamileliğin diabetik bir kadının gözlerine olan etkisi büyük ölçüde hamileliğin başlangıcındaki retinopatinin durumu ile ilgilidir. Bu nedenle diabetik kadınların olabildiğince erken yaşta çocuk sahibi olmaları önerilmektedir. NDR olguların %50'sinde retinopatilerinin hamilelik sırasında ağırlaştığı ancak %5'inde proliferatif döneme geçtiği gösterilmiştir. Doğum sonrasında olguların çoğunda retina patolojileri gerilemektedir. Hamileliğin başlangıcında proliferatif diabetik retinopati (PDR) olan hastaların ise %46'sında retina patolojileri şiddetlenmektedir. Ancak hamilelikten önce yeterince laser tedavisi uygulanmış hastaların yalnızca %26'sında yeni damarlar ilerler. Önceki hamilelikler diabetik retinopati riskini artırmamakta ve laser tedavisine cevabı değiştirmemektedir. Hamilelik sırasında diabet gelişen (gestasyonel diabet) kadınlar retinopati için bir risk grubu teşkil etmezler. Hamile kadınlar hamileliklerinin başında kontrol edilmeli, eğer NDR'leri varsa üç ay ara ile PDR mevcut ise ayda bir göz kontrolünden geçmelidirler. Elli yaşın altındaki kadınlarda retinopati erkeklere göre iki yıl kadar daha erken gelişmektedir. 50 yaşın üzerinde aralarında bu farklılık kalkmaktadır. Yüksek miyopinin PDR (proliferatif diabetik retinopati) gelişmesine karşı koruyucu bir etkisi vardır. Ancak bu olumlu etki (NDR) ye karşı çok belirgin değildir.^[5-12] Diabetin regülasyonu retinopatinin ortaya çıkışını geciktirmektedir. Yoğun insülin tedavisi görenlerde retinal kapiller kayıp ve sızıntı düzeyi düzensiz insülin tedavisi görenlere nazaran daha az olmaktadır. Ancak yoğun tedavi görenlerde başlangıçta makula ödeminin ağırlaştığı da akılda tutulmalıdır. Bu ödem daha

sonra gerilemektedir.^[8-14] Tablo 1 de diabetik retinopati tarama takip algoritması verilmiştir.

Diabetik retinopati terimi klinik muayene ya da renkli fundus fotoğrafında diabetik hastaların fundusunda bulunan mikrovasküler anormallikleri tariflemek için kullanılır. İlk ve en hafif bulgusu, kapiller duvarında lokalize kese şeklinde çıkıntılar olan ve keskin kenarlara sahip küçük kırmızı noktalar olarak görülen noktasal mikroanevrizmalardır (MA). Mikroanevrizmalar kapiller nonperfüzyon alanlarında sık görülürler ancak bu bir anjiyografik tanıdır. Retinal hemoraji de diabetik retinopatinin önemli bir bulgusudur ve fundusun her yerinde görülebilirler. Sinir lifi tabakasında olursa mum alevi şeklinde ya da retinanın orta katlarında olursa dot blot (nokta-leke) şeklinde olabilirler. İntraretinal mikrovasküler anormallikler (veya IRMA'lar) şant damarlardır ve diabetik retinopatide perfüzyon olmayan bölgelere perfüzyon sağlamak üzere retina içinde mevcut kapillerin anormal dallanması veya genişlemesi olarak görülürler. Proliferatif hastalıkta neovaskülarizasyon (NV) ile karşılaştırıldığında, IRMA'lar daha biraz daha büyük kalibrededirler ve her zaman intraretinal tabakalara katılırlar. Aksine, NV, daha ince kalibrede ve hassas olma eğilimi gösterir. Flöresein Anjiyografi (FA), NV genellikle geç sızıntı gösterirken, IRMA'lar geleneksel olarak sızdırmaz. Venöz dilatasyon ve boncuklanma tipik DR ilişkili değişikliklerdir ve özellikle boncuklanma, ip halinde dizilmiş boncuklar gibi görünür ve venin çapında fokal genişlemeyi gösterir. Sert eksudalar diabetik retinopatinin bir diğer bulgusudur ve retinal damarlardan kronik lokalize sızıntılar nedeniyle oluşur. Sert eksudalar esas olarak lipidden oluşur, genellikle keskin kenarlı sarımsı beyaz lezyonlardır ve mikroanevrizma kümelerinin yanında bulunur. Yumuşak eksudalar, diğer bir deyişle atılmış pamuk lekeleri, fokal iskemiyeye bağlı retinal sinir lifi tabakasında aksonoplazmik akışda bir engel olduğunda oluşur. Enfarkte iç retina tabakalarını gösterirler Wisconsin Epidemiyolojik Diabetik Retinopati

çalışmasında, 10 yıllık takip sonucu tip 1 diyabetli hastaların %20'sinde ve tip 2 diyabetli hastaların %25'inde DMÖ gelişmiştir.^[1] Proliferatif DR (PDR) terimin DMÖ tedavisinde yer alma nedeni hem tanı hem tedavi modalitelerini inceleyen çalışmalarda DMÖ ve DR yollarının birbiriyle sıkı ilişki içinde olduklarını ve farmakolojik tedavinin ikisini de karşılıklı olarak etkilediğini göstermesidir. PDR retinal kan damarlarından vasküler ve fibröz yumakların gelişmesi veya retina içinde ya da retina ve vitreus arasındaki arayüzeyde yayılan bir ağ şeklinde dallanması anlamına gelmektedir. Neovaskülarizasyonun esas nedeni retinal hipoksidir ve bu damarlar az sayıda perisit taşıdığı veya hiç taşımadığı için hassaslardır ve kolay kanarlar. Optik diskten uzakta neovaskülarizasyon görülürse buna new vessels elsewhere (NVE) denir, optik disk veya optik disk sınırından 1 disk çapı uzaklıktaysa new vessels on disc (NVD) denir. Fundus neovaskülarizasyonlarının; %15'i NVD, %40'ı NVE ve %45'i ise her ikisinin birlikte bulunması şeklindedir. Neovaskülarizasyonlar; araba tekerine benzer şekilde ağ yapması, fibröz komponentinin de bulunması, daha yüzeyel yerleşmesi ve FA de sızdırmaları ile IRMA'dan ayrılırlar. Bu damarlardan retina içine, vitoretinal arayüzeye veya ileri vakalarda vitre içine kanama oluşabilir. Preretinal olduğunda hemoraji hilal şeklinde, oval ya da lineer olabilir. Kanın özellikle makuler retinada ve vitreus içinde olması görmeyi ileri derecede bozar. Organize hemorajilerden gelişen fibröz bandlar zaman içinde retinanın traksiyonuna neden olabilir.

DIYABETİK RETİNOPATİ TARAMA, TAKİP VE TEDAVİDE FA VE OKT (OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ) ÖZELLİKLERİ

FA, DR tanısı için yıllardır kullanılan değerli bir yöntemdir ve patolojinin ciddiyetini ve doğru lazer tedavisi için lezyonun sınırlarının belirlemesi açısından herkes tarafından kabul görmüştür.^[2] Ancak, günümüzde bazı klinisyenlerin tedavi kararlarını OKT üzerinden vermeye başlaması ile FA'nın DMÖ'de kullanımı azalmaya başlamıştır. Her şeye rağmen, sızdıran ve sızdırmayan MA'nın ayrı tanımlanmasında, IRMA'ların sınırlarının kesin olarak belirlenmesinde, kapiller nonperfüzyon alanlarının sınırlarının çizilmesinde ve makulada fovea avasküler zon'un (FAZ) genişlemesini saptamada çoğu hekim tarafından kullanılan tek yöntem FA'dır.^[3] Lazer ihtiyacının anti-VEGF tedavisi ile azalması ve yüksek çözünürlüklü OKT ve yeni bir yöntem olan OKT-anjiyografinin (OKT-A) kullanılması ile beraber konvansiyonel FA'ya ihtiyaç azalmaktadır. Ancak, standart spektral-domain OKT (SD-OKT), foveal iske mi ve FAZ'ın genişlemesi gibi önemli prognostik faktörleri ortaya koyamaz.^[4-17] OKT-A'nın, FA'ya göre en büyük avantajı farklı retina katmanlarına odaklanabilmesidir. Ancak, akım bazlı OKT-A'da mikronaverizmalar genellikle sessiz olarak gözlenir. Bununla beraber DR' de oluşan mikroanevrizmalar FA'da yüzeyel pleksusda olanlar tespit edilirken OKT-A 'da derin kapiller pleksus da gözlenir ki burası DMÖ da oluşan ilk değişiklikleri içeren yapıdır. OKT-A 'da Fovea avasküler bölge genişliği, akım miktarı ve akım yoğunluğu tespit edilir. Bu parametreler DR nin ve DMÖ nün prognozu açısından çok önemli bilgiler verir. DMÖ da avasküler alan ve genişler akım yoğunluğu azalır. En son çıkan SS-OKT teknolojisi ile üçüncü jenerasyon swept source

(SS) ışık kaynağı kullanarak çok hızlı ve ortam opasitelerinden etkilenmeyen görüntüleme yapabilmekte, daha geniş ve derin alanlar taranabilmektedir.^[18-20] FA'nın diğer bir önemli katkısı ise geniş açılı görüntüleme ile retina periferini detaylı irdeleyebilmesidir. Anti-VEGF tedavisi sırasında, periferik iske mi alanlarını belirlenmesi ve takibi ileride terapötik etki için bir biomarker olarak kullanılabilir. DR ve diğer retinal vasküler hastalıkları olan hastalar üzerinde geniş açılı FA (UWFA ultra wide field) yapan çalışmalar, periferik retinada geniş bir nonperfüzyon alanı göstermiştir. DMÖ varlığı ile periferik retinal iske mi arasında anlamlı korelasyonlar bildirmiştir.^[15-18] DR'li hastalarda geniş açılı FA (UWFA) 'yı değerlendiren bir çalışmada Wessel ve ark., UWFA'da ETDRS 7 standart saha fotoğraflamaya kıyasla 3.9 kat daha fazla nonperfüzyon, 1.9 kat daha fazla NVE alanı ve % 10 daha fazla retina patolojisi (MA,IRMA,Kanama) görmüştür.^[18] Ayrıca Wessel ve ark. periferik retina iskemisi olan hastaların retinal iske mi olmayanlara kıyasla DMÖ riski 3.75 kat arttığını bildirmişlerdir (P <0.02). Bununla birlikte, yazarlar, iske mi ve maküla kalınlığı arasında herhangi bir ilişki bulamamıştır.^[19] DMÖ tedavisi öncesi FA çekimi önemlidir. ETDRS sızdıran mikronevrizmaların fokal tedavisinde, diffüz sızıntı ve kapiller nonperfüzyon alanların tedavisinde, makuler grid lazer kullanımında FA'yı rehber olarak belirtmiştir.^[11] Simultane FA ve SD-OKT, DMÖ özelliklerinin belirlenmesinde daha iyi sonuç vermekle beraber perfüze ve nonperfüze MA'ları birbirinden ayırma ve lokalize sızınların hangi retina katmanında olduğunu belirleme imkanı da vermiştir.^[15] Yeni bir çalışmada koroidal perfüzyon bozuklukları indosianin yeşil anjiyografi de saptanmış ve bu görüntülemenin enhanced-depth Imaging (EDI) OKT ve FA ile kombine edilmesinin diyabetik gözlerde oküler perfüzyonun daha iyi belirteçleri olduğu belirtilmiştir.^[16] Birçok çalışmada, dirençli DMÖ'lü gözlerin % 80'inde, tedavi edilmemiş retinal nonperfüzyon bulgusu gösterilmiştir.^[16-20] Tekrarlayıcı vitreus kanamalarında periferik iske mi bulunma olasılığı %81.8 bulunmuştur.^[19] Santral retina kalınlığını (SRK), hastalık aktivitesini, progresyonunu ve tedavi cevabını belirlemede OKT teknolojisi ortaya çıktığından beri kantitatif bir özellik olarak kullanılmaktadır. Anti-VEGF tedavisi altında, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ile SRK arasında bir ilişki olsa da tedavinin ilk yılında bu ilişki zayıf bulunmuştur (r=0.34-0.41) ve uzun dönemde kaybolmaktadır.^[21-29] SD ve SS-OKT, time domain (TD)-OKT'ye göre subretinal sıvı, intraretinal kistoid sıvı, retina iç katmanlarının disorganize olması ve kalınlığının değişmesi (Disorganization of the retinal inner layers (DRIL)) ile iç ve dış fotoreseptör tabakalarının durumunu, eksternal limitan membranın (ELM) bütünlüğünün bozulduğunu, MA, sert eksüdalar/hiperreflektif odakları,^[30-35] epiretinal membranlar veya koroidal kalınlık değişikliği ve vitreomakuler arayüzeyin durumu gibi kalitatif özellikleri daha iyi göstermektedir. Ancak, TD-OKT anti-VEGF tedavinin etkinliğinin araştırıldığı çoğu faz 3 klinik çalışmada kullanılan modalitedir (RIDE/RISE ;^[23] RESTORE ,^[24-26] DRCR.net Protokol I,^[27] oysaki SD-OKT'nin kullanıldığı çok az büyük çalışma var (VIVID DMÖVISTA DMÖ,^[28] DRCR.net protokol T,^[29] RETAIN.^[30] OKT, DMÖ'de tarama, sınıflandırma, takip etme ve tedavi değerlendirmede kullanılır. Ödemin morfolojik özellikleri ve SRK hakkında ek bilgi sağlar. OKT'de: **Diffüz Retinal Kalınlaşma (%88):** Retinada, kistik boşluklar olmadan sünger gibi kalınlaşma vardır; bu durum dış tabakalarda daha

belirgindir. Dış pleksiform ve dış nükleer tabakalar sıvı birikimine çok eğilimlidir. **Kistik Maküla Ödemi (İKS) (%47):** Çoğunlukla iç nükleer ve dış pleksiform tabakalarda yerleşim gösterir. Tek veya çok sayıda olabilirler. Kistlerin yırtılması ile maküler skizis oluşabilir ve prognozu kötüdür. **Subfoveal Sıvı/Seröz Retina Dekolmanı (SRS) (%15-30):** IL-6 düzeyi ile ilişkili bulunmuştur. Retinopatinin ciddiyeti ile ilişkilidir. Ani ve abondan sitokin ve/veya VEGF salınımına karşı retinada oluşan ödemin drene edilememesi sonucu oluşur. **Sert Eksudalar:** Hiperreflektif retina içi birikimler olarak görülür ve alt retinal tabakalarda gölgelenme yapar. Dış pleksiform tabakada daha çok birikir; subfoveal yerleşimde, foveal atrofi yapması nedeniyle prognozu kötüdür. **Foveal Kontur:** OKT'deki foveal çukurluğun şekli, santral maküla ödeminin şiddetini gösterir. Yassılaştırmış kontur, foveal ödemin en erken bulgusudur. İske-mik makulopati FFA yada OKT-A ile tespit edilirken OKT de iç katlarda bozulmalara yol açar ancak dış katlarda düzensizlik yapmaz. Dış katlarda ELM ve elipsoid tabakaların bozulması görsel prognozu kötü etkiler. Ayrıca vitreoretinal arayüzeydeki patolojiler OKT ile ayrıtılı bir şekilde görülebilir. OKT de topografik olarak santral 1000 mikronluk alan çok önemlidir. Bu alandaki ödem görme kaybı ile direkt ilişkilidir. RESTORE çalışmasında, hastalar 3 yükleme dozundan sonra OKT temelli yapılan PRN (pro re nata: gerektiğinde injeksiyon) yöntemine göre tedavi edilmiştir. Burada, başta SRS'si olan hastaların bir yıllık tedavi sonunda başta SRS'si olmayan hastalara göre daha fazla harf kazancı olduğu gösterilmiştir.^[21] SRS'nin bu koruyucu rolü RIDE/RISE çalışmalarında da gösterilmiştir.^[35] İKS'ye bakıldığında daha az İKS'si olan hastaların başta daha iyi EİDGK harf skorları varken tedavi süresince de hep daha yüksek skorları olmuştur.^[21] OKT'de santral bölgede fazla DRIL olması kötü prognoz belirticidir ve tedavinin ilk dört ayında ortaya çıkarsa tedavinin ilk yılının sonunda EİDGK'de daha kötü olacağına işaret eder.^[30-35] Anti-VEGF tedavisinin cevaplarını takip ederken, ganglion hücre kalınlığı (GCL), retina sinir lifi tabakası (RNFL) ve koroidal tabaka baştan kalın iken tedavi ile azalır; ancak görme kaybıyla korelasyon sadece GCL'de gösterilmiştir.^[32-35] OKT'de hiperreflektif noktaların görülmesi fundus biomikroskopisinde sert eksudaların görülebileceğini ve/veya inflamatuvar aktivitenin yüksek olduğunu göstermektedir. Anti-VEGF tedavisi sırasında, sert eksudaların sayısı ve boyutu artabilir.^[33-35]

PRN rejimi ile enjeksiyon sayıları azaltılarak iyi sonuçlar elde edilebilir. PRN rejiminin uygulandığı RESTORE uzatma çalışmasında, 2. Yılda 3,9 enjeksiyon ile 3. Yılda 2,9 enjeksiyonla görsel stabilizasyon sağlanabilmekte iken ilk yılda SRK'yı tek tanı kriteri olarak kullanmasına rağmen ortalama 7-8 enjeksiyona ihtiyaç vardır. İlk yılda yapılan sık enjeksiyon ile sürekli enjeksiyon tedavisine ihtiyaç duyan yaşa bağlı makula dejenerasyonunun aksine DMÖ'de hastalık aktivitesi 2.yıldan sonra plato çizmektedir. Bu da VEGF inhibisyonunun hastalık seviyesini modifiye edici, düzeltici etkisine bağlıdır. İkinci yılda sadece laser yapılan gruba enjeksiyona izin verilmiş, bu kol bile baştan anti VEGF verilen kolu yakalamıştır. OCT de sıvıya "sıfır tolerans" düşüncesiyle tedavi edilen yaşa bağlı makula dejenerasyonundaki çalışmalarla (CATT, HARBOR) kıyaslandığında DMÖ'de, EİDGK ve OKT kullanılarak daha esnek bir tedavi yöntemi seçilebilir.

DMÖ'nün tanı ve takibinin optimal yapılabilmesi için baş-

langıç FA'nın, OKT ile beraber çekilmesi gerekmektedir. İyi bir tedavi yanıtını öngören başlangıç kriterleri: SRS varlığı ve/veya az İKS ve/veya vitreomaküler adezyon varlığıdır.^[21, 27-35] DRIL^[31], iç ve dış retina katmanlarının ve/veya ELM'nin^[32] bozulması ve başta ince bir subfoveal koroid,^[34-35] geniş periferik ve makular iskemi tedavi sonrası kötü görsel sonuç olabileceğini göstermektedir.^[30-35]

TEDAVİ

Lazer Tedavisi:

DMÖ tedavisinde Fokal lazer tedavisinin etkinliği sızdıran damarların, özellikle MA'ların, oklüzyonu ile ilişkilidir. Difüz DMÖ tedavisindeki lazerin etki mekanizması esas olarak iskemik retinanın destrüksiyonudur. Bu da komşu retina alanlarının oksijenasyonunun artmasına, proanjiogenetik faktörlerinin üretiminin azalmasına ve retina pigment epiteli ve Müller hücrelerinden sitokinlerin salgısına neden olmaktadır. Farklı lazer tipleri kullanılabilir: Argon yeşili (514 nm), sarı boya (577 nm), Kripton kırmızısı (647 nm) ve diod (810 nm) lazer. ETD-RS, DMÖ'de lazer tedavisinde makula merkezinin 500 mikron dışından 2 optik disk çapı etrafındaki tüm lezyonlara lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulanabileceğini göstermiştir. Ayrıca 3 yıllık sonuçlar gösterdi ki klinik anlamlı maküler ödem için tedavi edilen hastaların belirgin görsel kayıp (EİDGK'da 15 harften fazla kayıp) riskinde, kontrol grubuna göre %50 azalma oldu. Fokal lazer enerji uygulaması, sızdıran MA'lara, diffüz maküler sızıntı ve kalınlaşmış retinada nonperfüze alanlara yönelik uygulanmalıdır. Konvansiyonel lazerlerin komplikasyonları ise renk görme, gece görme ve kontrast sensitivitesi bozuklarının yanı sıra lazer skarlarının genişlemesi, sekonder koroidal neovaskülarizasyon, subretinal fibrozis ve görme alanı bozulmasıdır.^[32-35] Güncel tedavi de kullanılan eşik altı grid lazer uygulamasının esas dayanağı lazere maruziyet süresini azaltarak daha az nörosensöryel retina hasarını oluşturmaktır. Birkaç randomize klinik çalışma, DMÖ gerilemesinde daha yavaş olmasına rağmen eşik altı grid lazerin aynı fonksiyonel ve anatomik etkiler oluşturarak konvansiyonel fokal/grid lazer kadar etkili olduğu gösterilmiştir.^[26-28,35]

Anti-VEGF tedavi çağında, DRCR.net Protokol I çalışması ranibizumab tedavisine ek olarak erken ya da geç lazer tedavisinin 5 yıllık tedavi sonucunda EİDGK'ya katkısını incelemiştir. Sonuçlara göre, 12 ay sonunda rabinizumab ile tedavi edilen gözlerde lazer tedavisinin ilk enjeksiyonla ya da 24 hafta ertelenmesi ile arasında bir fark görülmemiştir.^[27] Ancak lazeri ertelemek, özellikle başlangıç görme keskinliği 69 harfin altında olan hastalarda EİDGK grafiğinde eğri altında kalan alanın genişlemesine yol açmıştır ve 15 harften fazla EİDGK kazanan hastaların sayısı gecikmiş lazer tedavisi uygulanan grupta daha fazladır.^[24,35] Bu yüzden günümüzde makula lazeri tedavide ilk seçenek olmaktan uzaklaşmıştır. DMÖ ve yüksek riskli non-PDR veya PDR varlığında ise, DRCR.net protokol S'ye göre,^[19,35] anti-VEGF (ranibizumab) tedavisi tek başına EİDGK'nın artışında ve PDR'nin gerilemesinde daha etkilidir. DR'de lazer tedavisinin planlanmasında altın standart ETD-RS'tir.^[35] Proliferatif DR de panretinal fotokoagülasyon önerilirken, non-proliferatif diabetik retinopatinin ciddiliğinin belirlenmesi için, ETD-RS çalışmasında tarif edilen ve erken lazer tedavisinin başlanması için gerekli olan eşik tanımlayan 4:2:1 kuralı vardır. Şiddetli

nonproliferatif DRP (NPDR) için: **4 Kadrand:** Mikroanevrizmalar, difüz dot/blot kanamalar, **2 Kadrand:** Venöz tesbihlenme, **1 Kadrand:** İRMA tespit edilmesi gerekir. ETDRS verileri benzer bir klinik seyri olduğunu ve tedaviye benzer yanıt verdiğini gösterdiğinden şiddetli NPDR ve yüksek riskli olmayan PDR birlikte değerlendirilir. Ağır NPDR'li gözlerde proliferatif hastalığa progresyon riski yüksektir. Ağır NPDR hastalarının yarısı 1 yıl içinde PDR geliştirecek ve % 15'inde yüksek riskli PDR olacaktır. Çok şiddetli NPDR (3 bulgunun hepsinin birden olması) hastalarında 1 yıl içinde PDR gelişme riski % 75'dir. Dahası, aynı zaman aralığında % 45'lik bir yüksek riskli PDR haline gelecektir. Bu nedenle, bu hastalar 2-4 ay içinde tekrar muayene edilmelidir. ETDRS, erken panretinal fotokoagülasyon ile fotokoagülasyonun ertelenmesini (4 aylık aralıklarla dikkatlice takip ederek) yüksek riskli PDR'ye ilerleme oluşması halinde panretinal fotokoagülasyon ile karşılaştırmıştır. ETDRS, panretinal fotokoagülasyonun, hafif veya orta derecede NPDR'li gözler için önerilmemesi gerektiğini gösterdi. Retinopati ciddi yada çok ciddi NPDR olduğunda ise panretinal fotokoagülasyon göz önünde bulundurulmalı ve göz yüksek riskli proliferatif evreye ulaşmadan yapılmalıdır. Özellikle zayıf hasta uyumu ve bozuk metabolik durumu olan olgular, gebelik planlayan hastalar, katarakt cerrahisi planlanan olgular, diğer gözün durumu kötü olan olgular ile tip 1 diabetli olgular ciddi ve çok ciddi NPDR bulguları taşıyorlarsa erken panretinal lazer fotokoagülasyon önerilir. Fokal lazer uygulamasının devam ettiği rölatif endikasyonlar: santral 1000 mikronu tutmayan, fokal gruplaşmış MA'ların ve sızdıran kapillerlerin olduğu vazojenik DMÖ tedavisidir. Başka bir endikasyon ise, SRK 300 mikron ve altında olan DMÖ'lü gözlerde persistan VMA varlığıdır, çünkü bu hastalarda lazer fotokoagülasyon ve anti-VEGF tedavisi sonuçları yakın bulunmuştur.^[24] Anti-VEGF moleküllerin getirdiği ekonomik yük veya girişim sayısının ve vizitlerin lazer fotokoagülasyonla azalması, DMÖ tedavisinde lazerin getirdiği dezavantajlardan daha fazla gözükmektedir.

Anti-VEGF Ajanlar

Bevacizumab (Avastin) parçalanmış, humanize bir monoklonal antikordur ve tüm VEGF izoformlarına bağlanır ve onları inhibe eder. Bu molekül, metastatik kolon kanserinde patolojik tümör damar oluşumunu inhibe ederek tümörün büyümesini azaltmak için geliştirilmiştir.^[30,35] Yan etkileri arasında tromboembolik hadiseleri attırma, hipertansiyon, hemorajiler ve gastrointestinal perforasyon vardır. Bevacizumab, serumun içinde uzun süre kalması için tasarlanmıştır. Bevacizumab antikorunun Fc kısmı, vasküler endotel hücrelerinde büyük miktarda bulunan FcRn (neonatal Fc reseptörü, maternal damarlarda antikorların fetusa geçmesinde temel rol oynar) reseptörlerine bağlanır. Bu sayede molekül proteolitik katabolizmadan korunur ve sistemde kalır.^[31,35] Gözde ise bu sayede Fc varlığı nedeniyle sistemik dolaşıma geçer ve vitreusda uzun süre kalır. İntraoküler kullanım off-label olup standart bevacizumab dozu 0.05 ml içinde 1.25 mg'dır. Bevacizumabın tek doz enjeksiyonundan sonra insan vitreus örneklerinde yarılanma ömrü 3 ile 6,7 gün arasında değişmektedir.^[22,35] DMÖ'lü hastalarda intravitreal bevacizumab enjeksiyonundan sonra sistemik miktarı ölçülmüş ve tek doz enjeksiyon sonrası 4 haftaya kadar çok az miktarda plazma seviyesi saptanmıştır.^[20] İntraoküler bevacizumab neovasküler yaşa bağlı makula dejenasyonu ve DMÖ tedavisinde yaygın olarak off-label kullanılmaktadır. Bevacizu-

mab oküler hastalık tedavisinde onaylanmadığı için etkinliği ve güvenliği hakkında daha sağlam bilgiye ve çalışmaya ihtiyaç vardır. Mart 2015'te, DRCR.net protokol T çalışması 1. yıl sonuçlarını yayınladı. Protokol T, randomize bir klinik çalışmadır ve Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) tarafından desteklenmiştir.^[29] Amacı intravitreal aflibercept, bevacizumab ve ranibizumabın görme kaybına sebep olan santral retinayı tutan DMÖ tedavisindeki etkinliğini ve güvenliğini araştırmaktır. Birinci yılsonunda, aflibercept ile tedavi edilen hastaların ortalama EIDGK harf skoru 13,3 harf, bevacizumab ile tedavi edilen hastaların 9,7 harf ve ranibizumab ile tedavi edilen hastaların 11,2 harf daha iyiydi. Genel popülasyonda aflibercept ile daha iyi sonuç alınması başlangıç EIDGK harf skoru ve tedavi sonuçları arasındaki ilişki nedeniyle anlamlı bulunmadı. İlk EIDGK skoru 69 harf ve üzerinde olduğunda (Snellen eşdeğeri, 20/40 ve daha iyi), ortama EIDGK harf skoru aflibercept için 8.0±7.6, bevacizumab için 7.5±7.4 ve ranibizumab için 8.3±6.8 artış olarak belirlendi ve gruplar arası istatistiksel anlamdan anlamlı bir fark saptanmadı. İlk EIDGK skoru 69 harf altında (Snellen eşdeğeri 20/50 ve altı) olan gözlerde, aflibercept için 18.9±11.5, bevacizumab için 11.2±12.0, ranibizumab için 14.2±10.6 harf artışı olarak gösterildi. Daha düşük başlangıç EIDGK olan grup için aflibercept tedavisi alanlarda, ranibizumab ve bevacizumab tedavisine göre belirgin istatistiksel anlamlı fark saptandı. EIDGK'da artış görülmesi için gerekli median intravitreal enjeksiyon sayısı aflibercept için 9 (8-12), bevacizumab için 10 (8-12) ve ranibizumab için 10 (8-11) olarak saptandı. SRK'da en fazla ortalama azalma 169± 139 mikrometre ile aflibercept ile tedavi edilen gözlerde saptanırken bu sayı bevacizumab ile tedavi edilen gözlerde 101±121 mikrometre ve ranibizumab ile tedavi edilen gözlerde 147±134 mikrometreydi ve bu bulgu da afliberceptin üstünlüğünü destekler niteliktedir. Protokol T'nin 2. yıl sonuçları biraz farklılık gösterdi. 2 yıl sonunda EIDGK kazancı afliberceptte 12.8 harf, bevacizumabda 10.0 harf ve ranibizumabda 12.3 harf oldu (aflibercept vs bevacizumab için p=0.02, aflibercept vs ranibizumab için p= 0.47, ranibizumab vs bevacizumab için p=0.11); bu da gösteriyor ki tedavi sonunda toplam EIDGK kazancı açısından ranibizumab aflibercepte yetişebilmekte ancak bevacizumab bunu yapamamaktadır. EIDGK kazancını sağlamak için gereken medyan enjeksiyon sayısı ikinci yıl için aflibercept grubunda 5 (2-7), bevacizumab grubunda 6 (2-9) ve ranibizumab grubunda 6 (2-9) olarak bulunmuştur. SRK'da en fazla azalma gösteren grup aflibercept ile tedavi edilen gözlerdedir ve ortalama 171 ±141 mikrometredir; bu miktar bevacizumab tedavisi alanlarda 126±143 mikrometre iken ranibizumab tedavisi alanlarda 149±141 mikrometredir ve bevacizumab ve diğer iki ilaç arasında istatistiksel anlamda anlamlı fark saptanmıştır. İki yıl boyunca en azından bir kez lazer fotokoagülasyon tedavisi gören gözlerin yüzdesi aflibercept, bevacizumab ve ranibizumab için sırasıyla 41, 64 ve 52'dir. Başlangıç görme keskinliğine göre hastalar alt gruplara ayrıldığında, daha iyi EIDGK skoru (>69 harf) olan alt grupta ilaçlar arası birinci yılda olduğu gibi istatistiksel fark saptanmıştır. 69 harften daha az EIDGK'ya sahip olan alt grupta iki yıl sonunda ortalama EIDGK harf kazanımları aflibercept için 18.1±13.8 harf, bevacizumab için 13.3±13.4 harf ve ranibizumab için 16.1±12.1 harf olarak (aflibercept vs bevacizumab için p=0.02, aflibercept vs ranibizumab için p=0.18, ranibizumab vs bevacizumab için p=0.18) belirlenmiştir ki bu da yine görme

keskinliği düşük olan hastalarda aflibercept ve ranibizumabın daha iyi seçim olduklarını göstermektedir. İntravitreal bevacizumabın güvenliliği, son yıllarda sorun oluşturmıştır. Aflibercept ve ranibizumaba göre bevacizumabın sisteme geçişinin daha fazla olduğu bilinmektedir, ama bunun klinik anlamı bilinmemektedir. DMÖ tedavisinde aflibercept, bevacizumab ve ranibizumabı karşılaştıran çalışmada aflibercept ve bevacizumab gruplarına göre ranibizumab kullanılan grupta daha fazla kardiyovasküler istenmeyen etkiler görülmüştür. Bu sonuç, daha önce DMÖ tedavisinde ranibizumab için yapılan çalışmalarla uyumlu değildir.^[26,28,35] Ayrıca protocol T de kullanılan ranibizumab dozu 0,3 mgr olup suan aktif kullanılan 0,5 mgr nin altındadır. DRCR.net bize aflibercept, bevacizumab ve ranibizumabın etkinliği ve güvenliliği hakkında bilgi vermektedir. Bu sonuçlara göre, DMÖ'de tedavi seçimi başlangıç EİDGK seviyesine göre olmalıdır. EİDGK skoru 69 harf altında olan hastalar için aflibercept ve ranibizumab seçilmelidir fakat üç ilaç da 69 harf veya üstündeki EİDGK değerleri olan hastalarda eşdeğerdir. Bu çalışma hakkında belirtilmesi gereken önemli bir nokta ise 3 ilaç için de 2 yıl içinde yapılan enjeksiyon sayısının eşit olmasıdır (aflibercept 15^[11-17], bevacizumab 16^[12-20], ranibizumab 15^[11-19]). Ciddi yan etkilerin görülme sıklığı az görünse de bu çalışmalarda takipler kısa süreli yapılmıştır. Bevacizumabın düşük maliyeti su götürmez bir gerçek olsa da üç ilaç da DMÖ'sü olan hastaları tedavide kullanım dahilinde olmalıdır.

Ranibizumab (Lucentis) bir rekombinant, humanize, bir antiklonoal anitkorun Fab fragmanıdır. İntraoküler kullanımı için üretilmiştir ve VEGF-A'nın her izoformuna bağlanır ve onları inhibe eder. Fc fragmanı içermez. vitreus yarılanma ömrü kısa, sistemik yarılanma saatler içindedir. DMÖ'lü gözlerde anti-VEGF tedavisinin kullanılmasının temeli, DR'li gözlerin retina ve vitresinde VEGF salınımı olmasıdır.^[24,35] VEGF'in in vivo olarak sıkı bağlantı proteinlerinin fosforilasyonunu artırarak damar permeabilitesinde artışa neden olduğu ve böylece kan-retina bariyerinin (KRB) yıkılmasında etkili olduğu gösterilmiştir.^[13,35] Bu sebeple, VEGF inhibisyonuna neden olan bir tedavi, DMÖ'nün oluşumunda altta yatan mekanizmayı hedefler. DMÖ tedavisinde, intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun yararlı ve nispeten güvenli olduğu birçok randomize klinik çalışma ile gösterilmiş ve DMÖ tedavisinde standart tedavi haline gelmiştir. Birçok çalışma DMÖ tedavisinde ranibizumabın lazer fotokoagülasyona olan üstünlüğünü göstermiştir ve tedavi hakkında uzun süreli bilgiler yeni sunulmuş ve değerlendirilmiştir. RESTORE, ranibizumab monoterapisinin DMÖ'e bağlı görme kaybı olan hastalarda lazer tedavisinden üstün olduğunu gösteren ilk çalışmadır.^[24] RESTORE sadece ranibizumab tedavisini lazerle kombine tedavi ve sadece lazer tedavisi ile karşılaştıran 12 aylık, randomize, çift kör bir faz 3 çalışmasıdır. İlk üç ay aylık ranibizumab tedavisi verilmiş sonra önceden belirlenen protokole göre PRN tedavisine geçilmiştir; ihtiyaç halinde lazer başlangıçta verilmiştir. Protokole göre son 2 ardışık vizitte EİDGK korunmamışsa aylık enjeksiyona devam edilmiştir. 12. ayda, sadece ranibizumab veya lazerle kombine ranibizumab tedavisi, sadece lazer tedavisine ciddi anlamda üstün gelmiştir RESTORE çalışmasının sonuçları gösteriyor ki DMÖ'ye bağlı görme kaybı olan hastaların tedavisinde EİDGK arttırılmasında ranibizumab, sadece lazer tedavisine üstündür ve lazerin ek bir yararı yoktur. RESTORE uzatma çalışması, RESTORE çalışmasının hastalarını 3 yıla kadar takip etti. Daha

önceden sadece ranibizumab ya da kombine tedavi almış olan hastalar, daha önceki SRK düşüşlerini ve EİDGK kazançlarını sadece yılda 3.9/2.9 ek tedavi ile korumayı başardılar. Bu bulgular, erken ranibizumab tedavisinin başlanmasının ciddi EİDGK kaybı riskinin azaltılmasında ne kadar değerli olduğunu gösteriyor. Yine de, uzun süreli hastalıkta herhangi bir nedenle geç başlanan ranibizumab tedavisinin (laser tedavi alan gruba 12. Ay sonunda 0,5 mgr ranibizumaba geçilmiştir) de görsel kazanç için iyi bir avantaj olduğunu görüyoruz. Bu sonuçlar DRCR.net Protokol I çalışması ile uyumlu bulunmuştur. Bu çalışmada, 2. yıl ve 3. yıl arasında EİDGK korunması için gerekli enjeksiyon sayısı ortalama sadece 1-2 olarak sunulmuştur; bu da 3. Yılında takip muayenelerinin ortalama 7-8 olmasını sağlamıştır. Çalışmanın 4. Ve 5. yılında, EİDGK kazanımlarını sağlamak için gerekli enjeksiyon sayısı 0-1 enjeksiyona kadar düşürülebilmıştır. Ayrıca DRCR.net Protokol I da tekrarlanan ranibizumab enjeksiyonların PRP gereksinimi veya vitreus kanaması gelişmesi riskini ciddi oranda azalttığını gösterilmiştir. Çoklu enjeksiyonlarla DR'nin kötüleşmesi riski daha düşüktür ve DR iyileştirme şansı daha yüksektir. Ayrıca, PRP alan gözlerde maküler ödemin kötüleşmesi riski nedeniyle tedaviden önce, ranibizumab enjeksiyonun faydaları gösterilmiştir. RISE ve RIDE çalışmaları, Birleşik Devletler'de ranibizumabın aylık sabit tekrarlarıyla monoterapi olarak farklı dozlarını (0.3 vs. 0.5 mg) lazer monoterapisini karşılaştıran birbirlerine paralel, metodolojik olarak aynı, 2 yıllık, faz 3, multimerkezli, çift kör randomize çalışmalarıdır.^[23] RISE ve RIDE çalışmalarının sonuçları sayesinde 2012 yılında DMÖ tedavisinde ranibizumab ABD'de FDA tarafından onaylandı. Onaylanan doz 0.3 mg oldu. Ancak 0,3 dozu aylık dozlar halinde onaylandı, PRN dozlamada 0,3/0,5 değerlendirilmemiştir. RISE ve RIDE çalışmalarının 3 yıllık sonuçları, 2 yıl sonunda elde edilen EİDGK kazançlarının ve retinal anatomideki düzelmenin iki doz rejimi arasında belirgin bir fark olamadan 3. yılda da sürdüğünü ortaya koymaktadır. Çalışmanın tasarımı lazer grubunda olan hastaların 2.yıl sonunda enjeksiyon grubuna geçip aylık 0.5 mg ranibizumab tedavisi almasına olanak sağlamaktadır. Bu gecikmiş tedavisi, ilk başta ranibizumab tedavisi alan hastalarda olduğu kadar iyi sonuç vermemiştir. DMÖ tedavisinde anti-VEGF uygulaması geciktirilirse EİDGK'de kalıcı kayıp meydana gelir anlamına gelmektedir.^[9-35] Ayrıca RISE ve RIDE alt analizinde DMÖ için ranibizumab kullanan hastaların retinopati progresyonunda önemli bir azalma olduğunu göstermiştir. Bu çalışmaların hiçbirinde ranibizumab monoterapisi ile kombine tedavisi arasında anlamlı fark saptanmadı. Kombine tedavinin, monoterapiye bir üstünlüğü yoktur ve bu nedenle önerilmemektedir.^[27,35] Multimerkezli, faz 3b olan RETAIN çalışmasında, 2 yıllık tedavi süresi boyunca 0.5 mg ranibizumab dozunun "treat and extent (tedavi et ve uzat)" ve PRN rejimleri kıyaslandı. "Treat and extent (tedavi et ve uzat)" grubunda aylık enjeksiyonlarla EİDGK stabilizasyonu sağlandıktan sonra enjeksiyon aralıkları gittikçe açıldı. RETAIN çalışması, 2 yıl sonunda bu tedavi rejiminin PRN rejiminden daha kötü olmadığını gösterirken ortalama ortalama enjeksiyon sayısı bir miktar fazla olsa da; visit sayısında büyük azalma olduğunu da tespit etmiştir (9.0/8.9 vs 16.6). Bütün çalışmalarda ve hatta 1500 hastalık meta-analizinde,^[28,35] ranibizumabın güvenilirlik profili, sham enjeksiyonlara göre kardiyovasküler olaylarda artış saptanmamasıyla mükemmeldi. RISE ve RIDE uzatma çalışmasında 3 yıl sonunda,

aylık 0.3/0.5 mg dozlarında enjeksiyonla sistemik güvenilirlik problemi yaşanmadı.^[69] Protokol I'da ise sistemik olaylar sham grubunda ranibizumab grubundaki hastalardan daha çok görülmüştür.^[27]

Ranibizumab enjeksiyonu için var olan farklı tedavi rejimlerine bakıldığında, çalışmalar sabit aylık enjeksiyonlar, PRN rejimi ya da treat and extend rejimi için mevcuttur. Tedavinin başlangıcında aylık enjeksiyonlar daha makul gelse de birçok çalışmada gösterildiği üzere 6 aydan sonra enjeksiyon ihtiyacının azalması ile 3-6 aydan daha uzun bir süre aylık uygulamaya gerek yoktur. "treat and extent" rejimi ile ilgili en büyük eleştiri, uzun dönemde görme keskinliği ve hastalık gidişatında stabilite sağlanmasına rağmen tedaviye devam edilmesidir. 2 yıldan sonra tedaviye devam etmek, etkinlik ve güvenilirlik açısından sorun olmasa bile DMÖ'nün ilk tedavi döneminden sonra plato çizmesi ile ve az ya da hatta hiç enjeksiyona ihtiyaç duyulmaz, çünkü tedavinin hastalık modifiye edici, düzeltici etkisi vardır.^[18,35] İki ayda bir takip ve "treat and extent" rejimleri esnek ve geniş aralıklı bir ranibizumab tedavi yaklaşımı akla yakın ve çoğu DMÖ hastası için geçerli bir strateji olabilir.

Başlangıç EİDGK düzeyi 69 harf ve daha fazla olan hastalarda, ranibizumab tedavisi diğer anti-VEGF ajanlarına eşdeğer olarak kullanılabilir. Daha düşük EİDGK değerlerine sahip hastalarda ranibizumab tedavisinin uygulanması muhtemelen 2 yıl sonunda aflibercept ile aynı sonuca ulaştıracaktır, ama etkinlik biraz daha yavaş ortaya çıkmaktadır. Bu yavaş etkiye Protokol T çalışmasında kullanılan düşük doz (0.3 mg) ranibizumabun ne kadar etken olduğu belli değildir. Avrupa'da onaylanan 0.5 mg dozunda ranibizumab kullanılsaydı aflibercepte göre sonuç nasıl olurdu bilinmezliğini korumaktadır. Ranibizumab tedavisi, ilk olarak aylık başlanmalıdır. Eğer görme keskinliği artar ve/veya SRK azalışa veya hastalığın gerilediğine dair başka morfolojik değişiklikler saptanırsa, görme keskinliği ve/veya OKT'de stabilite sağlanana kadar aylık enjeksiyonlara devam edilebilir. Sonrasında, hastalar ilk yıl içinde görme keskinliği ve OKT ile aylık takip edilmeli. Bu noktadan sonra, enjeksiyon aralıkları ve takip muayeneleri görme keskinliği ve/veya anatomik stabiliteye göre genişletilebilir. (ETDRS a göre tedaviye yanıtızsızlık ilk 6 ay ve en az 4 enjeksiyon sonrası 5 harften daha az kazanç ve SRK da %10 daha az düşüş.) Eğer daha fazla fonksiyonel ya da anatomik yarar görülmezse, tedavi durdurulmalı ve her hasta için özel muayene aralıkları belirlenip aralar açılmalıdır.

Aflibercept (Eylea), DMÖ'deki etkinliği ve güvenilirliği klinik çalışmalarda gösterilmiş olan rekombinant decoy reseptör VEGF ve plasental büyüme faktörü inhibitörüdür.^[28,29] Afliberceptin intravitreal enjeksiyonlarının DMÖ tedavisindeki değerini gösteren kanıtlar, 872 hastadan oluşan aflibercepti lazer tedavisi ile karşılaştıran bir ikiz çalışma olan VIVID DMÖ (Avrupa) ve VISTA DMÖ (ABD) ve 660 hastadan oluşan intravitreal aflibercepti ranibizumab ve bevacizumab tedavileri ile karşılaştıran DRCR.net Protokol T tarafından sağlanmıştır.^[28,29,35] VIVID-VISTA DMÖ çalışmaları esas olarak 1 yılda sonuçlandı ve hastaları 3 yıla kadar takip etme amacı güdüyordu. Foveal merkezi içeren DMÖ'sü olan hastalara lazer ya da aflibercept tedavisi uygulandı; kurtarma tedavisine ise 24 haftadan sonra izin verildi. İlk beş ay aylık yükleme dozundan sonra 4 ya da 8 haftada bir 2 mg aflibercept uygulandı. Çalışmaya EİDGK harf skorları 24-73 ETDRS harfleri olan ve OKT'de SRK 300

mikron ve üzeri olan hastalar dahil edildi. Ortalama EİDGK kazancı 1 yıl sonunda 4 haftalık enjeksiyonlarda 11.6 harfti ve 100 hafta sonrasında 10.7 harfte stabil kaldı. 8 haftalık enjeksiyonlarda, EİDGK'da 52. haftada 10,7 harfle benzer bir artış vardı ve o da 100 hafta sonrasında 10,3 harfle sabit kaldı. Bu klinik ve istatistiksel anlamsız farklar eğer sabit bir rejim seçilecekse 8 haftalık aralıkların seçilmesi gerektiğini gösteriyor. VIVID-VISTA DMÖ çalışmasının sonuçları sayesinde aflibercept 2014 yılında EMA tarafından Avrupa'da ve 2015 yılında ABD'de FDA tarafından onaylandı. Onaylanan doz enjeksiyon başına 2 mg'dır. ABD'de 5 aylık yükleme dozu sonrasında iki ayda bir enjeksiyon rejimi ile onaylanırken Avrupa'da buna ek olarak bir yıllık tedavi sonrasında tedavi aralığı uzatma imkânı vermekte.^[25] Protokol T'de bütün anti-VEGF'ler için ikinci yılda, ilk yıla göre enjeksiyon sayısı yarıya inmiştir. Protokol T'ye göre başlangıç EİDGK harf skoru 69 harfin altında olan hastalar için aflibercept ilk seçilecek ilaç olabilir. Afliberceptin yükleme dozu sonrası sabit iki aylık enjeksiyonlarla devam edilmeli mi yoksa sadece aylık takiplerle PRN rejimi mi uygulanmalı sorusuna açık bir yanıt yoktur. Protokol T çalışmasında PRN rejimiyle 2.0 mg afliberceptin 1 yıl uygulanması sonucu elde edilen 13.3 harf ve VIVID-VISTA DMÖ çalışmasında 5 aylık yükleme dozu sonrası iki ayda bir sabit 2 mg aflibercept enjeksiyonlarıyla elde edilen 10.7 harf kazancı birbirleriyle kıyaslanamaz, çünkü ikisi de farklı çalışmalara ait sonuçlardır. Post-hoc analizde görme kazanımı ve SRK daki azalma ilk ayda en belirgin olduğu ve 6 ay boyunca devam ettiği gözlenmiştir. Ayrıca 3 yıllık PRN, VISTA uzatma çalışması ENDURANCE'da kazanım devam etmiş, lazerin ilave etkisi görülmemiş ve %30 vakada hiç enjeksiyon gereksinimi olmamıştır.

Steroidler DMÖ gelişiminde inflamasyonun önemi son zamanlarda ön plana çıkmaktadır. Patolojik olarak retinal kapillerlerin yüzeyinde lökositlerin birikimi anlamına gelen lökostatı içermekte ve KRB'nin disfonksiyonunda erken ve etkin bir rol oynadığı düşünülmektedir.^[21,35] Lökostaz, vasküler endotele monosit ve nötrofil göçünü sağlayan intraselüler adezyon molekülü (ICAM)-1'in upregülasyonuna neden olmaktadır. ICAM-1'in ayrıca retinal lökostat, vasküler permeabilite artışı ve diyabette KRB bozulmasına yol açtığı gösterilmiştir.^[35] Kortikosteroidler, inflamatuvar medyatörlerin yanında VEGF sentezini de azaltma gibi birçok mekanizma üzerinden anti-inflamatuvar etkisini gösterir. Bu yüzden, DMÖ tedavisinde kullanımları, inflamasyon kaskadının sadece bir kısmını hedefleyen anti-VEGF tedaviden daha kapsamlı olabilir.^[35]

Triamsinolon Asetonid

Triamsinolonun DMÖ tedavisindeki yerini en iyi belirten çalışma DRCR.net Protokol B oldu. Bu çalışma, fovea tutulumlu DMÖ'sü olup EİDGK'sı 20/40 ile 20/320 arasında olan 693 hastanın 840 gözünü içeren multimerkezlili, randomize bir klinik çalışmaydı. Hastalar randomize şekilde fokal/grid lazer tedavisi, 1 mg intravitreal triamsinolon veya 4 mg intravitreal triamsinolon tedavisi aldılar. 1. yılın sonunda gruplar arasında anlamlı bir fark kalmamıştır. 16. Ay muayenesinde 2 yıla uzatıldığında, ortalama EİDGK düzeyi lazer grubunda diğer iki triamsinolon grubuna göre daha iyi bulunmuştur. Triamsinolon grubundaki hastaların çoğu o zamana geldiğinde çoktan katarakt geliştirmiştir. 4 mg grubunda (%40), 1mg (%20) ve lazer (%10) grubunda oküler hipertansiyona bağlı yan etkiler görülmüştür.. Triamsinolon asetonid için diğer bir önemli ça-

ışma, DRCR.net Protokol I çalışmasıdır. Triamsinolon ve lazer ile tedavi edilen psödo-fakik hastalardaki EİDGK kazancı ranibizumab ile tedavi edilen psödo-fakik gözlerdeki ile benzerlik göstermekteyken sadece lazerle tedavi edilen psödo-fakik gözlerdeki kazançtan üstündür. 2 yıllık takip süresince, GİB artışı triamsinolon grubunda (%50), ranibizumab (%9) ve lazer (%11) olmuştur.

Deksametazon

DMÖ tedavisinde deksametazonu değerlendiren ilk çalışma PLACID çalışmasıdır. DMÖ hastalarında 10 harf kazanan hastaların yüzdesi Ozurdex ilave lazer grubunda (%31.7), 1. ayda (%11, $p<0.0001$) ve 9. ayda (%17.3, $p=0.007$) lazer monoterapisi alan grubuna göre çok daha yüksek saptandı. Anti-glokomatöz ilaçlar, Ozurdex ilave lazer grubundaki hastaların %15.9'una başlanırken lazer monoterapi grubundaki hastaların %1.6'sında başlandı. Ancak, hiçbir göze glokom cerrahisi gerekmedi. Ozurdex ilave lazer grubunda (%22.2), lazer monoterapi grubuna (%9.5) göre daha fazla fakik hastada katarakta bağlı yan etkiler görüldü. Ozurdex ilave lazer grubunda dört hastaya katarakt cerrahisi uygulanırken lazer monoterapisi alan grupta beş hastaya uygulandı.^[20-21]

Ozurdex'in DMÖ tedavisindeki yerini değerlendirmedeki en önemli çalışma, MEAD çalışmalarıdır. 0.7 mg Ozurdex, 0.35 mg Ozurdex veya sham uygulaması ile randomize eşleştirilip 3 yıl takip edilmiştir. Tekrar tedavi önceden belirlenen protokole uygun olmakla beraber altı aydan önce uygulanmamıştır. 3 yılın sonunda, EİDGK kazancı 15 harf ve üzeri olan hastaların yüzdesi 0.7/0.35 mg Ozurdex grubunda % 22.2/18.4 iken sham grubunda %12 olarak bulunmuştur. 10 mmHg ve üzeri GİB artışı 0.7/0.35 mg Ozurdex grubunda %27.7/24.8 olarak saptanırken sham grubunda %13 olarak bulunmuştur. Ozurdex tedavisi alan gruptaki hastalardan sadece biri insizyonel glokom (1/1046) cerrahisi geçirmiştir. Katarakta bağlı yan etkilerin görülme oranı 0.7/0.35 mg Ozurdex grubunda %67.9/64.1 olarak bulunurken sham grupta %20.4 olarak bulunmuştur.^[22,35] CHAMPLAIN çalışması prospektif, multimerkezi, açık etiketli, 26 haftalık bir çalışmadır. Tedaviye dirençli ve geçirilmiş pars plana vitrektomi (PPV) öyküsü bulunan 55 DMÖ hastası tek doz 0.7 mg Ozurdex enjeksiyonu tedavisi aldı. Hastaların %30.4'ü 10 veya daha fazla harf kazandı. Hastaların %16'sında artmış GİB saptandı, ancak hiçbir hastaya glokom regülasyonu için cerrahi gerekmedi. Fakik gözlerin %17'sinde katarakt progresyonu gözlemlenirken 1 hasta katarakt cerrahisi geçirdi.^[13,35] Eylül 2014'te 0.7 mg Ozurdex, erişkin DMÖ hastalarında FDA tarafından onaylandı. Temmuz 2014'te DMÖ'ye bağlı görme kaybı yaşayan psödo-fakik veya nonkortikosteroid tedaviye yetersiz yanıt veren ya da uygun olmayan erişkin hastalarda EMA tarafından Avrupa'da onaylandı. İmplant, vitreusa 6 ay veya daha az bir süre boyunca kortikosteroid salınımına devam etmektedir.^[14,35] Bu yüzden, Avrupa'daki resmi ürün etiketinde 6 aydan önce tekrar tedavi ve aynı anda iki göze uygulanması önerilmemektedir. Buna rağmen gerçek yaşam verileri gösteriyor ki 6 aydan daha önce tekrar deksametazon enjeksiyonu yapılmalıdır. Retrospektif bir gerçek hayat çalışması olan CHROME çalışmasına DMÖ, retinal ven oklüzyonu ve üveit tanılı hastalar dahil edilmişti. Bu çalışmada tekrar enjeksiyon aralığı 2.3-4.9 aydı.^[25]

Fluosinolon Asetonid

FAME çalışmaları^[17,35] sonucunda Iluvien Eylül 2014'te, daha önce kortikosteroid ile tedavi edilmiş ve GİB yüksekliği

saptanmamış DMÖ hastalarında FDA tarafından onaylandı. Nisan 2014'te diğer tedavilere yanıtız görme kaybına neden olan kronik DMÖ'de kullanılmak üzere Avrupa'da EMA tarafından onaylandı. Fluosinolon asetonid için onaylanan doz 0.19 mg'dır. Farmakokinetik çalışmalar gözde en az bir yıl etkisini gösterdiğini kanıtlamıştır.^[98]

Elde edilen bilgilere göre, kortikosteroidler DMÖ hastalarının tedavisinde yer almaktadır. Adjuvan ya da yanıtız hastalarda kullanılmaları uygun gözükmektedir. Anti-VEGF tedavisine yanıt alınamamış (her hastanın spesifik yanıtına göre değişmek üzere 3-6 enjeksiyon sonrası) hastalarda, steroid tedavisine geçilebilir. Birinci seçenek tedavi olarak steroidler, anti-VEGF çalışmaları dışında bırakılan durumlardaki gibi kardiyovasküler hastalık öyküsü olan hastalarda, gebelerde, vitrektomize hastalarda, kullanılabilirler. Anti-VEGF tedavisi alan DMÖ hastalarında yapılan bir meta-analizde iki yıl boyunca aylık anti-VEGF tedavisi alan hastalarda ölüm ve serebrovasküler olay insidansı artmaktadır.^[35] Yazarlar, kümülatif anti-VEGF maruziyetinin bağımsız bir risk faktörü olabileceğini düşünmüştür. Kortikosteroidlerin tedavide ilk seçenek olabileceği başka bir hasta grubu ise tedavinin ilk 6 ayında aylık enjeksiyon tedavisi ya da takip muayenesine gelmek istemeyen hastalardır. Bunun yanında mikroanevrizma veya iskemi neovaskularizasyon ağırlıklı olmadan gelişen DMÖ'de ve kronik eksuda plaklarının tedavisinde ilk tedavi ya da kombine tedavide kullanılabilir. Diğer tedavilere yanıt vermeyen ödemde, deksametazon ilk olarak uygulanmalı ve ancak ona yanıt alınmazsa fluosinolon tedavisine geçilmelidir. Triamsinolon onaylanmadığı ve GİB artışı ve katarakt oluşumu gibi komplikasyonlara daha çok neden olduğu için sadece diğer onaylanan ilaçların kullanılmadığı hastalarda uygulanmalıdır. Steroid kullanımı psödo-fakik hastalarda tercih edilmelidir, aksi bir durumda hastaya katarakt gelişme riskinin yüksek olduğu önceden söylenmelidir. Her vakada GİB artışı yakından takip edilmelidir. Eğer residual ödem ve bozulmuş görme devam ediyorsa tekrar tedavi kararında deksametazon için en fazla 6 ay, fluosinolon için 1 yıl beklenmelidir.

Cerrahi Tedavi

Diyabetik hastalarda vitrenin kendisine özgü özellikleri, maküler ödemin gelişimi ve devamı ile ilişkileri olabilir; bu yüzden, DMÖ tedavisinde PPV bir seçenek olarak yer almaktadır. Belirgin vitreoretinal traksiyonu olan DMÖ hastalarında PPV'nin avantajı açık olsa da traksiyonel olmayan hastalarda PPV yapılması bir tartışma konusudur.^[10-12,35] Bununla uyumlu olarak spontan vitreomaküler ayrışma olan hastalarda, DMÖ daha hızlı resorbe olurken ve EİDGK'daki düzelmeleri de daha iyidir. Nontraksiyonel DMÖ hastalarında PPV'nin etkisi bilinmemektedir, fakat birçok teori ortaya konmuştur: makuladaki subklinik traksiyonu ve patolojik vitreusu ortadan kaldırma, damar permeabilitesini arttıran inflamatuvar moleküllerin uzaklaştırılması,^[34,35] vitre boşluğundaki oksijen konsantrasyonunun artırılması ve maküler kan akımının normalleşmesi ve sızıntısının azalması ile beraber retinal damarlarda değişiklikler.^[25,35] Internal limitan membran (ILM), Müller hücreleri ile yakın ilişki içindedir ve ILM soyulmasının DMÖ'de bütün traksiyonları, vitre kalıntıları ve inflamatuvar faktörleri azalttığı öne sürülmektedir.^[35] Protokol D çalışmasında,^[35] OKT'da gösterilen vitreomaküler traksiyonu olan DMÖ hastalarında PPV'nin görsel ve anatomik sonuçlarını inceledi. Hastaların %38'inde

2 veya daha fazla ETDRS satır artışı gözlenirken %26'sında 2 veya daha fazla ETDRS satır kaybı gözlemlendi. Ameliyat sırasında ILM soyulması retinal inceltme ile ERM soyulması ise EİDGK kazancı ile ilişkili bulundu. Ancak, sadece psödotakik grup ele alındığında bile cerrahi müdahale ile EİDGK kazancı arasında bir korelasyon bulunamadı. Her şeye rağmen, OKT'deki ortalama subfoveal kalınlık 491 mikrondan 256'ya düştü.^[16-17,35] ILM soyulmasının etkili olmadığını gösteren çalışmalarda mevcuttur. Vitreoretinal maküler traksiyon varlığı tek başına maküler ödeme sebep olabilir ve eski anatomiye geri dönebilmek için bu anterior-posterior vektör gücünün ortadan kaldırılması gerekmektedir. Ancak tanjansiyel traksiyon söz konusu olduğunda ameliyat tartışmalıdır. Unutulmamalıdır ki membran soyulması ile beraber vitrenin temizlenmesi tek başına retinanın oksijenizasyonunu arttırmaya yeterlidir. Nontraksiyonel DMÖ tedavisinde ILM soyulan veya soyulmayan PPV'nin yaklaşık %50 hastada (%20-90), uzun dönemde korunabilen 2 veya daha fazla ETDRS satır kazancı sağladığı gösterildi.^[35] En uzun takip süresine ait çalışma Kumagai ve ark.^[34,35] tarafından yürütüldü. Bu yazarlar bir gözünden ILM soyulması yapılmadan PPV, diğer gözünden ILM soyulması yapılarak PPV geçirmiş 58 hastanın 116 gözünü inceledi. Her iki grupta, 5 yıllık takip sonunda hastaların %75'inde EİDGK kazancı gösterildi, ancak gruplar arası anlamlı fark bulunamadı.

DMÖ tedavisinde Bütün bu tedavi çalışmalarının gösterdiği tek şey cerrahi ve lazerin anti-VEGF tedavisi ile kıyaslandığında yetersiz kaldığıdır. Dirençli olgularda traksiyon varlığı bir cerrahi endikasyondur ve traksiyon olmayan DMÖ hastalarına göre sonuçlarının daha iyi olduğu düşünülür. Başarılı Cerrahi Tedaviyi Öngören Faktörler: Preoperatif düşük EİDGK daha yüksek EİDGK kazancı ile ilişkilendirilmiştir: Yüksek retinal kalınlık, kötü glisemik kontrol, SRS varlığı, ELM bütünlüğünün ve elipsoid zonun bozulması daha düşük son EİDGK değerleriyle ilişkilidir. DRCR.net Protocol N çalışmasında ise vitreus hemorajisi temizliğini hızlandırıp PRP'nin yapılmasını kolaylaştırılması için intravitreal ranibizumab kullanılmış ve salin ile karşılaştırılmıştır. Ranibizumab yapılan hastalarda re-hemoraji oranı anlamlı düşük bulunmuştur.^[34,35]

Son on yılda DMÖ tedavisi, cerrahiye ikinci sıraya atan intravitreal anti-VEGF enjeksiyonları ve deksametazon implantı sayesinde çok gelişti. DMÖ cerrahi kararı, vitreus ve retina durumuna göre alınmalıdır. Anterior-posterior traksiyon olması, DMÖ tedavisinde PPV yapılma endikasyonu olabilir. Epiretinal ya da hyaloid membranlara bağlı tanjansiyel traksiyon varlığında, sadece anti-VEGF ve deksametazon tedavisine yanıt yetersizse değerlendirilmelidir. Traksiyon olmadığı zaman yapılan PPV'nin avantajlarıyla ilgili konsensus yoktur. Ancak, PPV'nin EİDGK üzerine olumlu etkisi olduğu bilinmekte ve intravitreal tedavilere yanıtsız kalan ve arka vitre dekolmanı olmayan hastalarda anatomik sonuçların fonksiyonel sonuçlardan daha iyi olacağı göz önünde bulundurularak PPV düşünülebilir.

SİSTEMİK DİYABET HASTALIĞI VE YÖNETİMİ

Metabolik kontrol söz konusu olduğunda ilk yapılması gerekenler, DR'nin gelişimini veya ilerlemesini engelleyecek hedef glukoz ve sistemik tansiyon değerlerini belirlemek ve bu amaca yönelik doğru hipoglisemik, anti-hipertansif ve lipid düşürücü

ilaçları belirlemektir. Çalışmalar göstermiştir ki iyi bir glisemik kontrol (HbA1c'nin %7 veya daha az olması) hem tip 1 hem tip 2 DM'de DR gelişme ve ilerleme riskini azalmaktadır. Yoğun glisemik kontrol herhangi bir retinopati riskini %27 azaltmaktadır. Yoğun tedavi diyabette erken başladığında en çok etkilidir. HbA1c'deki her bir yüzde azalma (örn %9'dan %8'e) retinopati riskini %30-40 azaltır ve etkisi uzun sürelidir (metabolik hafıza). Yoğun tedavinin kazandırdığı faydaların yok olmaması için HbA1c hedef değerinde mümkün olduğunca uzun süre tutulmalıdır. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) çalışması, her ne kadar beklenmeyen ölümün sebebi belirsiz olsa da agresif glisemik kontrolün mortaliteyi arttırabileceğini göstermiştir. Veterans Affairs Diabetes Çalışmasında ise, 5 yıllık takipte HbA1c'yi %6.9 altına düşüren yoğun glisemik kontrolün DR üzerinde belirgin bir yararı olmadığı gösterilmiştir.^[13,35] Bu nedenle HbA1c aniden düşürülmemelidir, kademeli düşüş sağlanmalı ve kan şekeri 160-180 arası hedeflenmelidir. Yüksek serum lipid seviyelerini ve hipertansiyonu düşürmenin DR'li hastalarda sert eksuda oluşma ve ona bağlı görme azalması riskini azaltabileceği gösterilmiştir. FIELD çalışmasında, lipid modifiye bir ilaç olan fenofibratın, tip 2 diyabetli hastalarda görmeyi tehdit eden DR'de lazer tedavi ihtiyacını %31 azaltmıştır.^[17,35] İlginçtir ki HbA1c düzeyleri hastalığın ciddiyeti hakkında önemli bilgiler verirken anti-VEGF tedavisi ile sıkı bir uyum içinde değildir ve HbA1c ile takibin prognoz tayininde katkısı olduğu olarak gösterilememiştir.

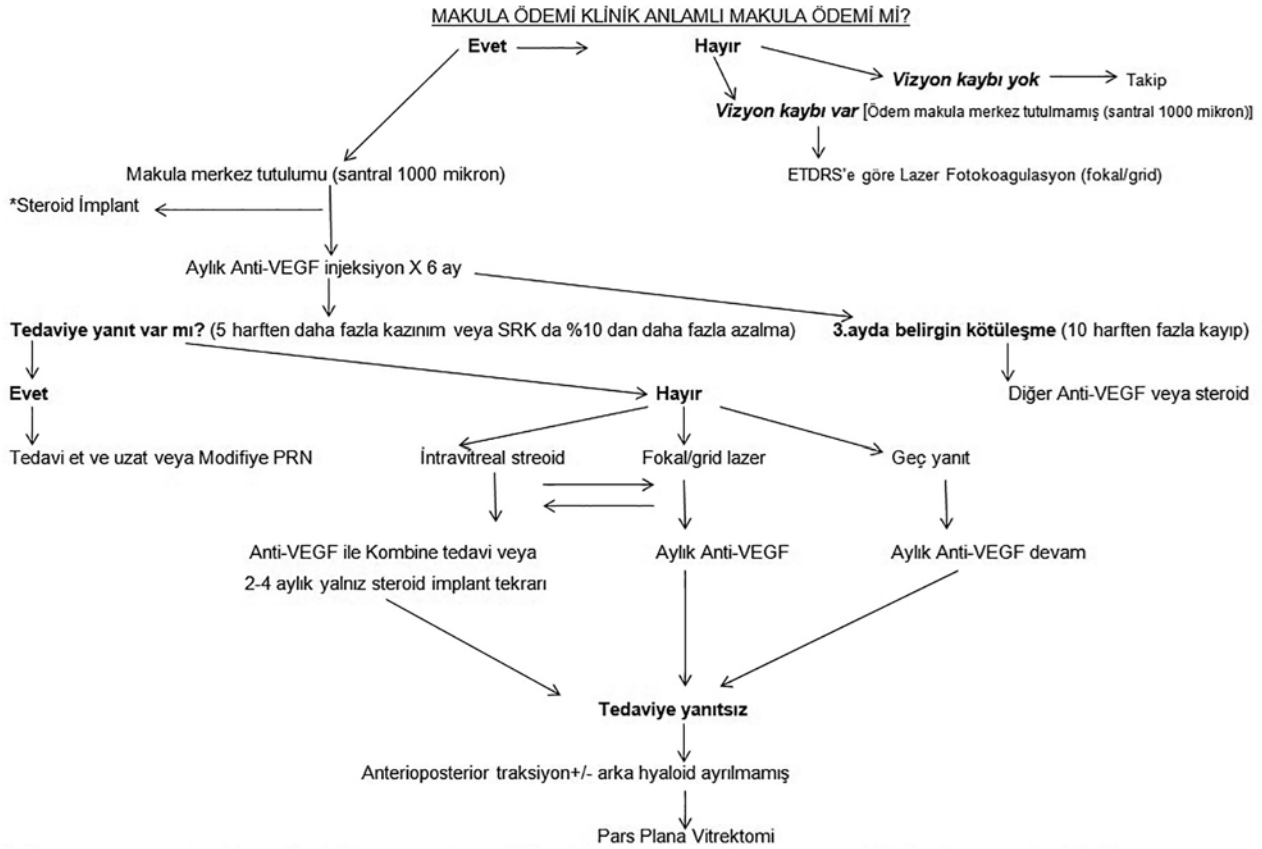
SONUÇ

Sonuç olarak diyabet ve diyabetik retinopatinin sistemik kontrolü öncelikli değerlendirilmelidir. Tercihen geniş aç FA, OKT ve/veya OKT-A tanı, takip ve tedavide yerini almıştır. DMÖ tedavisinde anti-VEGF'ler tedavide ilk seçenek olarak gözükmektedir. Anti-VEGF'lerin erken kullanımı ve ilk yıldaki ardışık ve yerterli kullanımı ile sonuç artmış EİDGK ve azalmış SRK ile uyumludur. Bu sayede ikinci ve sonraki yıllarda çok az enjeksiyon ile bu görmenin korunduğu ve bunun da anti-VEGF'lerin hastalığı düzeltici etkisi nedeniyle olduğu gösterilmiştir. Birçok çalışmada gösterildiği üzere 6 aydan sonra enjeksiyon ihtiyacının azalması ile 3-6 aydan daha uzun bir süre aylık uygulamaya gerek yoktur. İlk 3 anti-VEGF enjeksiyonuna yanıt uzun dönem yanıtı hakkında bilgiler verir ancak geç yanıt veren grupta mevcuttur. 6 aydan uzun süren persistant ödemlerde dahi tedavi ile erken yanıtı olgulardaki başarı yakanala-bilmiştir.

PRN rejiminin yerini giderek daha az visit sayısının fakat eşit veya daha fazla görme kazancının olduğu tedavi et ve uzat rejimi almaktadır. Ayrıca anti-VEGF'lerin PRP ile karşılaştırılabilir oranda PDR tedavisinde düzelleme sağladığı gösterilmiştir. Alternatif olarak santral tutmayan fokal ödemde laser yerini korumaktadır.

Bunun yanında anti-VEGF'lerin kardiovasküler ve serebral sistemik yan etkilerinin olabileceği durumlarda, gebelerde, kronik persistan ödemde, vitrektomize, psödotakik olgularda, katarakt planlanan hastalarda, mikroanevrizma, iskemi ve vasküler proliferasyon olmadan vasküler sızıntısının olduğu olgular ile sık kontrole gelemeyecek hastalarda steroid tedavisi ön plana çıkmaktadır. Anterior-posterior traksiyon varlığı ve tüm

Tablo 2 . Diabetik Makula Ödemi Tedavi Algoritması



*Eğer hasta gebe, son 3 ayda kardiovasküler veya serebrovasküler atak geçirmişse, vitrektomize ise, psödo-fakikse ilk tercih steroid olabilir.

tedavilere dirençli ödemli olgularda ise vitreoretinal cerrahi alternatif yöntem olarak gözükmektedir. (Tedavi algoritması Tablo 2 de özetlenmiştir)

KAYNAKLAR

- Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL: The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984; 91(12): 1464-1474.
- Kylstra JA, Brown JC, Jaffe GJ, Cox TA, Gallemore R, Greven CM, et al: The importance of fluorescein angiography in planning laser treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1999; 106(11): 2068-2073.
- Bresnick GH: Diabetic macular edema. A review. *Ophthalmology* 1986; 93(7): 989-997.
- Carpineto P, Mastropasqua R, Marchini G, Toto L, Di Nicola M, Di Antonio L: Reproducibility and repeatability of foveal avascular zone measurements in healthy subjects by optical coherence tomography angiography. *Br J Ophthalmol* 2016; 100(5): 671-676.
- Hwang TS, Jia Y, Gao SS, Bailey ST, Lauer AK, Flaxel CJ, et al: Optical coherence tomography angiography features of diabetic retinopathy. *Retina* 2015; 35(11): 2371-2376.
- Hwang TS, Gao SS, Liu L, Lauer AK, Bailey ST, Flaxel CJ, et al: Automated quantification of capillary nonperfusion using optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2016; 134(4): 367-373.
- Shahlaee A, Pefkianaki M, Hsu J, Ho AC: Measurement of foveal avascular zone dimensions and its reliability in healthy eyes using optical coherence tomography angiography. *Am J Ophthalmol* 2016; 161: 50-55.e51.
- Takase N, Nozaki M, Kato A, Ozeki H, Yoshida M, Ogura Y: Enlargement of foveal avascular zone in diabetic eyes evaluated by en face optical coherence tomography angiography. *Retina* 2015; 35(11): 2377-2383.
- Bradley PD, Sim DA, Keane PA, Cardoso J, Agrawal R, Tufail A, et al: The evaluation of diabetic macular ischemia using optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57(2): 626-631.
- Couturier A, Mane V, Bonnin S, Erginay A, Massin P, Gaudric A, et al: Capillary plexus anomalies in diabetic retinopathy on optical coherence tomography angiography. *Retina* 2015; 35(11): 2384-2391.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. *Ophthalmology* 1987; 94(7): 761-774.
- Chew EY, Murphy RP, Newsome DA, Fine SL: Parafoveal telangiectasis and diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1986; 104(1): 71-75.
- Bolz M, Lammer J, Deak G, Pollreisz A, Mitsch C, Scholda C, et al: SAVE: a grading protocol for clinically significant diabetic macular oedema based on optical coherence tomography and fluorescein angiography. *Br J Ophthalmol* 2014; 98(12): 1612-1617.
- Kozak I, El-Emam SY, Cheng L, Bartsch DU, Chhablani J, Freeman WR, et al: Fluorescein angiography versus optical coherence tomography-guided planning for macular laser photocoagulation in diabetic macular edema. *Retina* 2014; 34(8): 1600-1605.
- Wang H, Chhablani J, Freeman WR, Chan CK, Kozak I, Bartsch DU, et al: Characterization of diabetic microaneurysms by simultaneous fluorescein angiography and spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2012; 153(5): 861-867.
- Hua R, Liu L, Wang X, Chen L: Imaging evidence of diabetic choroidopathy in vivo: angiographic pathoanatomy and choroidal-enhanced depth imaging. *PLoS One* 2013; 8(12): e83494.
- Dmuchowska DA, Krasnicki P, Mariak Z: Can optical coherence tomography replace fluorescein angiography in detection of ischemic diabetic maculopathy? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014; 52(5): 731-738.
- 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(5): 555-560.

694–698.

19. Patel RD, Messner LV, Teitelbaum B, Michel KA, Hariprasad SM: Characterization of ischemic index using ultra-widefield fluorescein angiography in patients with focal and diffuse recalcitrant diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2013; 155(6): 1038–1044.

20. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R, et al: Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol* 2014; 98(9): 1144–1167.

21. Gerendas B, Simader C, Deak GG, Prager SG, Lammer J, Waldstein SM, et al: Morphological parameters relevant for visual and anatomic outcomes during anti-VEGF therapy of diabetic macular edema in the RESTORE trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55: 1791–1791.

22. Bolz M, Kriechbaum K, Simader C, Deak G, Lammer J, Treu C, S et al: In vivo retinal morphology after grid laser treatment in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010; 117(3): 538–544.

23. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al: Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012; 119(4): 789–801.

24. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al: The RESTORE Study: Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2011; 118(4): 615–625.

25. Lang GE, Berta A, Eldem BM, Simader C, Sharp D, Holz FG, et al: Two-year safety and efficacy of ranibizumab 0.5 mg in diabetic macular edema: interim analysis of the RESTORE extension study. *Ophthalmology* 2013; 120(10): 2004–2012.

26. Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, Schlingemann RO, Lanzetta P, Massin P, et al: Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology* 2014; 121(5): 1045–1053.

27. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, Edwards AR, et al: Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010; 117(6): 1064–1077.e1035.

28. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, et al: Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014; 121(11): 2247–2254.

29. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, et al: Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med* 2015; 372(13): 1193–1203.

30. Prunte C, Fajnkuchen F, Mahmood S, Ricci F, Hatz K, Studnicka J, et al: Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: the RETAIN study. *Br J Ophthalmol* 2016; 100(6): 787–795.

31. Sun JK, Lin MM, Lammer J, Prager S, Sarangi R, Silva PS et al: Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132(11): 1309–1316.

32. Shin HJ, Lee SH, Chung H, Kim HC: Association between photoreceptor integrity and visual outcome in diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012; 250(1): 61–70.

33. Bolz M, Schmidt-Erfurth U, Deak G, Mylonas G, Kriechbaum K, Scholda C: Optical coherence tomographic hyperreflective foci: a morphologic sign of lipid extravasation in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009; 116(5): 914–920.

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

35. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas BS, et al: Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017;237(4):185-222.



Prof. Dr. H. Özgür ARTUNAY

İstanbul Kabataş Erkek Lisesini bitirmiş, tıp eğitimini İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nden alıp 1996 yılında mezun olmuştur. Bunu takiben uzmanlık eğitimi derece ile girdiği Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz hastalıkları A.D.de tamamlamıştır. Bu tarihten sonra akademik çalışmalarını sırasıyla Kadir Has Üniversitesi, İstanbul Bilim Üniversitesinde devam edip 2011 yılında Doçent olmuştur. Daha sonra Bezmialem Tıp Fakültesinde ve Biruni Üniversitesinde bilimsel çalışmalarını sürdürmüştür. 2016 yılından itibaren Sağlık Bilimleri Üniversitesi Beyoğlu Göz Hastanesinde görev yapmaktadır. 2017 yılında Profesörlük Ünvanı almıştır. TOD vitreoretinal cerrahi ve retina aktif birim üyesidir. Euretina ve ASRS üyesidir. Herediter ve yaşa bağlı makula hastalıklarını tanı ve tedavisi, OCT ile anti-VEGF'ler konusunda sci kapsamında dergilerde birçok araştırma makalesi ve teşvik ödülleri vardır.