

Diyabetik Retinopatinin Tanı ve Tedavisi

Diagnosis and Treatment of Diabetic Retinopathy

Sezen AKKAYA¹, Banu AÇIKALIN², Eda ASILYAZICI¹, Ayşe YILMAZ³, Murat YAMIÇ³, Yıldırım KOCAPINAR³

ÖZ

Diyabetik Retinopati(DR), gelişmiş ülkelerde genç yetişkinler ve çalışma çağındaki nüfusta edinsel körlüğün önde gelen nedenlerinden biridir. DR; diyabetin en yaygın mikrovasküler komplikasyonudur, prevalansı diyabet süresi ile birlikte artar ve genel olarak diyabetlilerin % 30'unda görülür. Diyabetik hastalarda proliferatif DR(PDR) nedeniyle şiddetli görme kaybı meydana gelebilir de, bu hastalarda görme kaybının en yaygın nedeni diyabetik makula ödemi(DMÖ)'dir.

Fundus Floresein Anjiyografi(FFA); invaziv, masraflı ve zaman alan bir tekniktir, ancak yerleşmiş bir DR'de vasküler değişiklikleri saptamak için hassas bir yöntemdir. Optik kohorens tomografi(OKT); DMÖ de tanı, tedavi yaklaşımı, prognoz ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi için altın standart haline gelmiştir. OKT anjiyografi(OKTA), yüksek çözünürlüklü volumetrik kan akımı hareket kontrast görüntüsünü kullanan, birkaç saniye içinde anjiyografik görüntülere benzeyen görüntüler üreten yeni noninvaziv bir görüntüleme tekniğidir.

Anti-VEGF'lerin(vasküler endotelial büyüme faktörü) yaygın kullanılmaya başlanması ile DMÖ tedavisinde laser fotokoagülasyonun rolü azalmakla birlikte son zamanlarda laser tedavisindeki ilerlemeler de dikkat çekicidir. Sonuçta anti-VEGF tedavi maküler laser tedavisinin yerini almıştır ve artık DMÖ için ilk basamak tedavidir. İntraoküler steroidler psödo-fakik, anti-VEGF ajanlara yanıt alınmadığı veya anti-VEGF kullanımını kısıtlayan sistemik vasküler komorbiditelerin bulunduğu belli hasta gruplarında düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik retinopati, diyabetik makula ödemi, laser tedavisi, intravitreal anti-VEGF tedavi, intravitreal steroidler.

ABSTRACT

DR is a leading cause of acquired blindness among young adults and the working-age population in developed countries. DR is the most frequent microvascular complication of diabetes, the prevalence of which increases with the duration of diabetes, with an overall rate of up to 30%. Although severe vision loss may occur due to proliferative DR at diabetic patients, the most common cause of visual loss in these patients is diabetic macular edema(DME).

FFA is an invasive, costly, and time-consuming technique but is a sensitive method to detect vascular changes in the course of an established DR. In contrast to retinography or fluorescein angiograms, OCT has become the gold standard for the diagnosis, treatment approach, prognosis, assessment of treatment response of patients with DME. OCT angiography(OCTA) is a new noninvasive imaging technique that employs motion contrast imaging to high-resolution volumetric blood flow information generating images similar to angiographic images in a matter of seconds .

With the widespread use of anti-VEGF, the role of laser photocoagulation in the treatment of DME has decreased, but recent progresses in laser therapy are noteworthy. As a result, anti-VEGF therapy has replaced macular laser therapy and is now the first-line treatment for DME. Intraocular steroids should be considered in pseudophakic, certain groups of patients with systemic vascular comorbidities that are unable to use anti-VEGF or unrespond to anti-VEGF agents.

Key Words: Diabetic retinopathy, diabetic macular edema, laser treatment, intravitreal anti-VEGF treatment, intravitreal steroids.

1- Uz. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hast. İstanbul, Türkiye

2- Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hast. İstanbul, Türkiye

3- Asist. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hast. İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi - Received: 30.10.2017

Kabul Tarihi - Accepted: 08.01.2018

Ret-Vit 2018; 27: 390-401

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Sezen AKKAYA

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hast. İstanbul, Türkiye

Tel: +90 216 578 3000

E-mail: drsezenakkaya@gmail.com

GİRİŞ

Diyabetik Retinopati (DR), gelişmiş ülkelerde genç yetişkinler ve çalışma çağındaki nüfusta edinsel körlüğün önde gelen nedenlerinden biridir.^{1,2} Dünya genelinde tüm yaş grupları için diyabet prevalansı 2000 yılında %2.8 iken 2030 yılında %4.4 olarak tahmin edilmektedir.³ Uluslararası Diyabet Federasyonu'na (IFD) göre, 2040 yılında dünyada 642 milyon diyabetli insan olacak ve genç insanları etkileyecektir.⁴ Diyabetin kronik komplikasyonları: 1) mikroanjyopatik veya diyabete spesifik (retinopati, nefropati ve nöropati) 2) makroanjyopatik (ateromatosis) olmak üzere kabul edilmektedir. Diyabetin üç mikrovasküler komplikasyonu karmaşık bir ilişki göstermektedir.⁵ Ayrıca, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar sıklıkla bir arada bulunabilmektedir.⁶

DR en yaygın mikrovasküler komplikasyondur ve prevalansı diyabet süresi ile birlikte artmakta ve genel olarak diyabetlilerin % 30'unda görülmektedir. Ciddi görme kaybı diyabetlilerin % 10'unda görülmektedir.⁷ Diyabetik hastalarda proliferatif DR (PDR) nedeniyle şiddetli görme kaybı meydana gelse de, bu hastalarda görme kaybının en yaygın nedeni diyabetik makula ödemi (DMÖ) 'dir.^{8,9}

Komplikasyonların gelişiminde hipergliseminin rolü iyi bilinmektedir. Çalışmalarda, tip 1 ve tip 2 diyabette erken sıkı glisemik kontrolün mikrovasküler komplikasyonların başlangıcını geciktirdiği ve ilerlemesini önlediği gösterilmiştir. Bununla birlikte hipertansiyon (HT), dislipidemi, hematolojik değişiklikler ve özellikle genetik yükün hiperglisemiyeye ek olarak, diyabetik retinopatinin şiddeti ve klinik seyri üzerinde belirgin etkisi olduğu bilinmektedir.¹⁰

DR ve DMÖ'nün Patofizyolojisi

Diyabetik makula ödemi (DMÖ), tip 2 diyabette daha sıktır, diyabetik hastaların yaklaşık %7,5'inde görülmektedir ve endüstrileşmiş ülkelerde çalışma yaşındaki erişkinlerde körlüğe neden olan başlıca nedendir.¹¹ Wisconsin epidemiyolojik çalışmasının sonuçları, 10 yıllık dönemde DMÖ sıklığını genç başlangıçlı diyabet grubunda %20.1, insülin kullanan yaşlı grupta %25.4 ve insülin kullanmayan yaşlı grupta %13.9 olduğunu ortaya koymuştur.¹²

DMÖ patofizyolojisi üzerine yapılan çalışmalar, hastalık gelişiminde vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve inflamatuvar sitokinlerin çok önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir.¹³⁻¹⁵ Yükselmiş kan şekeri seviyeleri ile poliol ve hekzosamin yolağları aktive olmakta, diaçilgliserol-protein kinaz C yolağının aktivasyonu ve ileri glikasyon son ürünlerinin birikimi DR'nin patofizyolojisinde rol almaktadır.¹⁶ Ayrıca inflamasyon, retinal kan akışındaki otoregülasyon değişiklikleri ve hemoreolojik faktörler DR patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır.¹⁶

DR'nin erken safhalarında; bazal membranın kalınlaşma-

sı, perisit kaybı ve inter endotelial bağların bozulması karakteristik patofizyolojik mekanizmalardır. Mikroanevrizma oluşumu ve intravasküler dokulardan interstisyel bölgeye sıvı ekstrasvasyonu retinal kalınlaşma ve sert eksüdalara neden olmaktadır.¹⁶

Kapiller endotelinin kaybı, tromboz oluşumu, retinal lökostat ve kapiller lümenin tam tıkanması hastalığın sonraki evrelerinde görülmektedir. İnfarktüs bölgelerini ve intraretinal mikrosirkülasyon değişikliklerini yansıtan pamuk yünü lekeleri veya yumuşak eksudalar preproliferatif DR'nin belirgin özellikleridir.¹⁷

Proteolitik enzimlerle bazal membranın yıkımı, anjiyogenez için gereklidir (neovaskülarizasyon). Parçalanma ürünleri ve hipoksi, anjiogenezin güçlü aktive edicileridir. Hipoksi, VEGF'i artırarak patolojik anjiogenezisi teşvik eder.¹⁸ Proliferatif retinopati (PDR) olarak bilinen bu aşama, neovaskülarizasyonla karakterizedir. Posterior hiyaloid bağli yeni damarlar fibrotik hale gelir ve traksiyonel retina dekolmanına neden olabilir. Vitreus kanaması görülebilir.¹⁷

Diyabetik makula ödeminin (DMÖ) patogenezinde iç veya dış retinal kan bariyerinin bozulması ile intravasküler içeriğin ekstrasvasyonu erken olaylardır. Proinflamatuvar sitokinler ve VEGF'ler, kan-retinal bariyerin bozulmasına katkı sağlamaktadır.¹⁹

DR'nin patogenezinde retinal nörodejenerasyonun da erken bir olay olduğunu düşündüren artan kanıtlar vardır.²⁰ Bu ilerleyici dejeneratif süreç, nöronal apoptoz ve reaktif gliozis ile karakterizedir. Retinal nörodejenerasyon, renk ayırımı kaybı ve kontrast duyarlılığının azalması gibi işlevsel değişikliklere neden olmaktadır. Elektrofizyolojik değerlendirme nörodejenerasyonu saptamada en hassas yöntemdir. Elektrofizyolojik anormalliklerin, fundoskopik muayenede herhangi bir bozulma tespit edilmeden önce bile ortaya çıkabileceğini belirtmek gerekir. Ayrıca, nöroproteksiyona dayalı tedavi DR gelişimini önleme veya durdurma için yeni bir yaklaşım olmuştur.²¹

DR Sınıflandırma;

Diabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışması (ETDRS)'nin^{22,23} kullandığı tanımlamalar, Amerikan Oftalmoloji Akademisi tarafından 2016'da yeniden düzenlenmiştir.²⁴

DR iki temel aşamaya ayrılmıştır: NPDR ve PDR. NPDR hastalık şiddeti seviyesine göre hafif, orta ve şiddetli olarak ayrılmaktadır. DMÖ muayenede yok veya mevcut olarak tanımlanmaktadır. Görme keskinliğinin DMÖ tanımına dahil olmadığını unutmamak önemlidir.

Klinik açıdan anlamlı DMÖ, aşağıdaki üç kriter varlığında mevcuttur:

1) makula merkezinin altında veya 500µm içerisinde retina kalınlaşması;

2) bitişik retinanın kalınlaşması ile bağlantılıysa, makülanın merkezinden 500µm içinde sert eksüdalar;

3) ve/veya en azından bir kısmı merkezin bir disk çapı içerisinde kalan bir disk alanı retinal kalınlaşmanın bir bölgesi (veya bölgeleri).²⁴

OKT üzerinde makula morfolojisine göre DMÖ; 1) spongi-form (süngerimsi), 2) kistoid ve 3) nöroepitelyal retina dekolmanı olmak üzere üç gruba ayrılmıştır.¹⁰

Fundus floresan anjiyografi fokal (veya multifokal), diffüz, iskemik ve karışık DMÖ'yu tanımlamaktadır.¹⁰

DR Gelişimini Önleme;

1) Risk faktörleri

Diyabetin süresi, kötü kan glukozu kontrolü ve HT, DR'nin hızla ilerlemesi için majör risk faktörleridir.¹⁶ Kan glikoz düzeylerinin hızlı bir şekilde düşürülmesi^{25,26} ve hipoglisemi²⁷ preproliferatif hastalarda ilerlemeyi hızlandırabilir, PDR'de vitre içi hemoraji nedeni olabilir. İnsülin bağımlı tip 1 diyabet hastaları, tip 2 diyabet hastalarına kıyasla, DR ve şiddetli formların yüksek riskiyle karşı karşıyadır. DR'nin yüzdeleri tanıdan 15 yıl sonra, insüline bağımlı hastalarda %85 iken, insüline bağımlı olmayan hastalarda %58'dir.²⁸ Dislipidemi²⁹, puberte³⁰, gebelik³¹, diyabetik nefropati^{32,33} ve obezite³⁴ de DR için risk faktörleri olarak bildirilmiştir. Sıkı metabolik kontrol, risk faktörlerinin kontrolü ve önceden var olan DR progresyonunun yakından takibi vizyon kaybını önlemek için vazgeçilmez önlemlerdir.

2) DR için tarama

DR'nin erken teşhisi, görme kaybını önlemek veya geciktirmek için en iyi stratejidir. Retina lezyonlarının erken tedavisi için tarama protokollerinde düzenli fundus muayenesi yaygın olarak önerilmesine rağmen farklı çalışmalar günlük uygulamada diyabetik hastaların sadece küçük bir yüzdesinin önerilen periyod ile fundus muayenesi yaptırdığını göstermiştir.³⁵

Direkt oftalmoskopi, pupil dilatasyonu ve beceri gerektir-

mektedir. Bununla birlikte, pratisyen hekimler, dilatasyon olmadan retinografi kullanarak DR için yüksek düzeyde doğruluk gösterebilirler. Bu düşük maliyetli tanı aracı, bilgisayarda depolanabilen ve aile hekimi tarafından değerlendirilmek üzere göz doktoruna gönderilebilen retina dijital fotoğraflarını (retinografiler) elde etmek için kullanılır. Farklı çalışmalar, iki yılda bir tarama stratejisinin, DR geliştirmemiş kişiler için güvenli ve uygun maliyetli olduğunu göstermiştir.^{36,37}

DR taramasının periyodik dağılımı Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tip 1 diyabet hastalarında tanıdan 5 yıl sonra ve 15 yaşından büyük kişilerde taramanın başlaması önerilmektedir. Tip 2 diyabetli olan kişiler, tanıdan hemen sonra ve diyabetli gebelerde ilk trimesterin bitiminden önce taramaya başlanmalıdır. Taramanın periyodu, yeterli metabolik kontrol, kısa süreli hastalık, DR belirtisi olmayan tip 2 diyabet hariç her yıl önerilmektedir.³⁸

DR olan hastalarda oftalmolojik muayene önerileri, DR komplikasyonlarına ve evrelerine göre Tablo 2'de gösterilmektedir.

Santral tutulumlu DMÖ (SDMÖ) varlığı olan hastalarda veya 1 mm çaplı maküla merkez alana etki eden ödemde, intravitreal tedavi için her ay 4 ay boyunca takip edilmesi önerilmektedir. SDMÖ bulunmadığında, kontroller hafif NPDR'de her 6 ayda bir, orta ve ağır NPDR'de her 3-4 ayda bir planlanmalıdır. DMÖ yokluğunda hastalar, NPDR hafif olduğunda 6-12 ayda bir, orta ve şiddetli NPDR ise hastalar her 6 ayda bir muayene edilmelidir. PDR'li hastalar 3 aylık aralıklarla kontrol edilmelidir. Göz muayenelerinin yanı sıra, kan şekeri seviyeleri, kan basıncı ve serum lipidlerinin sıkı kontrolü önerilmektedir.³⁸

3) DR'nin Erken Teşhisi;

Fundus muayenesi tarama için standart prosedür olup, arka kutupta mikroanevrizmaların saptanması en erken klinik bulgudur.^{39,40} FFA, invaziv, masraflı ve zaman alan bir tekniktir, ancak yerleşmiş bir DR'de vasküler değişiklikleri saptamak için hassas bir yöntemdir.⁴¹ Retinografi veya FFA'nın

Tablo 1: DR taramasının periyodik dağılımı

Öneri	Diyabetin Tipi	Muayene
Taramaya Başlangıç	Tip 1	(i) Tanıdan 5 yıl sonra (ii) 15 yaş üstünde
	Tip 2	(i) Tanı anında
	Diyabetik gebe	(i) Gebeliğin ilk trimesterleri bitmeden
Tarama Periyodu	Tip 1	(i) Yıllık
	Tip 2 DR yok, metabolik kontrol iyi, kısa hastalık süresi	(i) 2 yılda bir
	Type 2 DR yok, metabolik kontrol kötü, 10 yılı aşan tanı süresi Tip 2 diyabet, hafif NPDR	(i) Her yıl (i) Her yıl

Tablo 2. DR komplikasyonlarına ve evrelerine göre oftalmolojik muayene önerileri

DR Evresi	Kontrol Sıklığı			
	Hafif NPDR	Orta NPDR	Ağır NPDR	PDR
DMÖ Var (i) Santral tutulum yok (ii) Santral tutulum var Yok	6 ayda bir 1-4 ayda bir** 12 ayda bir	3-4 ayda bir 1-4 ayda bir** 6-12 ayda bir	3-4 ayda bir 1-4 ayda bir** 6 ayda bir	3 ayda bir
** anti-VEGF tedavi ile				

aksine, OKT, retina tabakalarının, koroidin, vitreusun ve vitreoretinal ara yüzün yüksek çözünürlüklü görüntüsünü sağlar. OKT; DMÖ de tanı, tedavi yaklaşımı, prognoz, tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve kontrolü için altın standart haline gelmiştir. Diğer incelemelere kıyasla hızlı olması ve kolaylık avantajı nedeniyle çok sık kullanılmaktadır.

OKT anjiyografi (OKTA), yüksek çözünürlüklü volumetrik kan akımı hareket kontrast görüntüsü uygulayan, birkaç saniye içinde anjiyografik görüntülere benzeyen görüntüler üreten yeni bir noninvaziv görüntüleme tekniğidir.^{42,43} Foveal avasküler bölgenin (FAZ) genişlemesi, kılcal nonperfüzyon alanları ve intraretinal kistik alanlar da dahil olmak üzere, FAZ'ın doğru tanımlanmasına ve ince mikrovasküler anormalliklerin saptanmasına olanak tanıyan retinal damar ağının oldukça ayrıntılı bir görünümünü sağlar.⁴⁴ Görünür mikroanevrizmaların varlığından önce diyabetik gözlerde mikrovasküler değişikliklerin saptanmasında önemli etkiye sahip olabilir. OKTA hızlı ve noninvaziv olduğundan, DR'deki erken değişiklikleri saptamak için hassas bir yöntem olabilir ve DR hastalarında erken tanı ve tedavi kontrolü için çok umut verici bir tekniktir.⁴⁵⁻⁴⁷

4) DR tedavisi;

a) Farklı Evrelerdeki DR Risk Faktörlerinin Kontrolü

Birçok çalışma DR progresyonu durdurmada sıkı glisemik kontrol ve HbA1c düzeyinin düşürülmesinin etkinliğini doğrulamıştır. Tip 2 diyabetli hastalarda, diyabetik komplikasyon riski, metabolik kontrol derecesi ile kuvvetli bir şekilde ilişkilidir. HbA1c düzeyindeki her %1 azalma diyabete bağlı herhangi bir komplikasyon oranını % 21 azaltmaktadır.⁴⁸ Tip 1 diyabet hastalarında yoğun tedavi ile normal kan glukoz, ve HbA1c düzeyi (<% 6,5) ise retinopati gelişim riskini %76, DR progresyonunu %54 azaltmaktadır.⁴⁹ Tip 2 diyabetli hastalarda da çalışmaların sonuçları benzerdir.⁵⁰ Buna ek olarak kan basıncının sıkı kontrolü ETDRS'e göre görmenin 3 sıra azalmasını %47, retinopatinin kötüleşmesini %34 azaltmaktadır. Diyabetik hipertansif hastalarda, 10 mmHg sistolik kan basıncında azalma %35 DR ilerleme riskinin azalması, retina fotokoagülasyon ihtiyacının %35 azaltılması ve görme kaybı riskinin iki kat azalması ile

ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte, kan basıncının (sistolik kan basıncı <120 mmHg) çok sıkı kontrolü ek fayda sağlamamaktadır.⁵¹ Dislipideminin kontrolü ve bunun DR progresyonu üzerine etkisi hakkındaki kanıt daha azdır.^{52,53} Bununla birlikte, fenilofibratın dislipidemi için spesifik bir tedavi olarak kullanılması, klinik çalışmalarda DR ilerleme riskinin azaltılması ile ilişkilendirilmiştir.^{54,55} Bu nedenle fenofibrat, hiperglisemi ve hipertansiyon gibi geleneksel risk faktörlerinin tedavisi yanında DR'nin önlenmesinde role sahip olabilir.^{56,57}

DMÖ olan hastalarda, DR için belirlenen risk faktörlerinin yanı sıra, böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi gerekmektedir. Çünkü subklinik diyabetik nefropati (mikroalbuminüri/albuminüri) ve DMÖ arasında köklü bir ilişki bulunmuştur.⁵⁸

Risk faktörlerinin, özellikle de metabolik kontrol ve kan basıncının azaltılması gibi multidisipliner bir yaklaşım ile yeterli bir tarama programının uygulanması, görmeyi düşürmeden erken safhada DR'yi yakalamak ve durdurmakta en etkili yaklaşımdır.

b) Laser Fotokoagülasyonun Güncel Endikasyonları:

DMÖ İçin Laser Tedavisinin Önemli Noktaları

DMÖ'de görme kaybını önlemeye yönelik laser tedavisinin rolünü değerlendirmek için, otuz yıl önce geniş, çok merkezli, randomize klinik çalışma (RKÇ), ETDRS tarafından başlatılmıştır (n=3928). Bu çalışma, retina kalınlaşması olmayıp ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK) $\geq 20 / 40$ olan hastalardan, retinal kalınlaşması olan (klinik olarak anlamlı maküla ödemi) ve EDGK $\leq 20 / 200$ olan hastalara kadar geniş bir yelpazede katılımla gerçekleştirilmiştir.⁵⁹ Bu çalışmanın sonuçlarına göre fokal/grid laser tedavisi, 3 yıllık takipte SDMÖ'lü hastalarda orta derecede görme kaybı riskini %50 oranında azaltmaktadır.⁵⁹

ETDRS fokal/grid laser uygulamasını DMÖ'nün standart tedavisi olarak tanımlamıştır.⁵⁹⁻⁶¹ Bununla birlikte, laser ile tedavi edilen çok sayıda hasta, görme kaybetmeye devam ederek optimal olmayan tedavi sonuçlarına yol açmaya devam etmiştir.^{61,62} Ayrıca, retina fonksiyonunu değerlendir-

mek için mikroperimetri kullanılan son çalışmaların sonuçları, laser tedavisinin makula fonksiyonlarında rutin EDGK testiyle saptanamayan kötüleşmeye neden olduğunu düşündürmektedir.⁶³ Bu sonuçlar, DMÖ patogenezindeki artan bilgilerimize dayanan yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine yol açmıştır.

Laser fotokoagülasyon (LFK) diyabette iki ana komplikasyonu tedavi etmek üzere kullanılır: 1) özellikle retina neovaskülarizasyonu 2) ciddi veya klinik olarak anlamlı makula ödemi.^{38,64}

Panretinal laser fotokoagülasyon tek veya birkaç seans halinde (laser cihazı, retinopatinin şiddeti, hastanın genel durumu, tedavi için seyahat mesafesi vs.) yapılabilir. Neovaskülarizasyonun gerilemesi ilk 3 ay içinde gerçekleşir ve görsel prognoz genellikle iyidir. Panretinal fotokoagülasyon ile tedavi hafif ve orta şiddette NPDR'de endike değildir, çünkü proliferatif evrelere ilerleme riski çok düşüktür.²⁴

Son zamanlarda laser tedavisindeki ilerlemeler de dikkat çekicidir. Bunlar; pattern tarayıcı laser, az ve kısa atımlı (mikropulse) laser ve proliferatif DRP ve makula ödeminde kullanılan tarayıcı laser (NAVILAS) sistemleridir.

DIYABETİK RETİNOPATİNİN LASER TEDAVİSİNDEKİ SON GELİŞMELER

Pattern tarayıcı laser (modal tarama laser) :

Yarı otomatik pattern tarayıcı laser 2006 yılında Blumenkranz tarafından tanımlanmıştır.⁶⁵ Pattern tarayıcı laser (PASCAL) 10-30 ms gibi daha kısa süreli bir dizi çoklu laser spotunu hızlı bir şekilde uygulamaya olanak tanır. Diğer konvansiyonel argon laser tedavilerine göre PASCAL'ın birçok avantajı kaydedilmiştir. Bunlar; kısa tedavi süresi, güvenilir olması, spotların düzenli ve aynı boyutta olması, doğru paterni uygulaması, görme alanı defektini ve ağrıyı azaltmasıdır.⁶⁵ Ek olarak kısa atım süresi, dış retina katmanı ve retina pigment epitelinde (RPE) retinal yanığın derinliğini ve genişliğini azaltmaktadır.⁶⁶ Kollateral hasarına bağlı ağrıdan kaçınılmış olmaktadır. PASCAL ile tedavi edilen hastalarda ağrı cevabı ile ilgili birkaç çalışma yapılmıştır. Nagpol ve ark., PASCAL ile solid-state green laseri karşılaştırmış ve pattern tarayıcı laser ile tedavi edilenlerde ağrı ve tedavi zamanının azaldığını bulmuşlardır.⁶⁷ Aynı sayıda laser spotu gönderildiğinde PASCAL laserin etkinliği konvansiyonel argon lasere göre düşük bulunmuştur.⁶⁸ Palanker ve arkadaşları standart argon laserle yapılan 1000 yanığın etkisini elde etmek için PASCAL laserle 1932 atış yapılması gerektiğini öne sürmüşlerdir.⁶⁹

Kısa Etki Süreli ve Etkisi Azaltılmış Laser

Makula hastalıkları için diod laser (810nm) kullanılabilir. İlk olarak 1997 yılında Friberg ve Karatza tarafından tanımlanmıştır.⁷⁰ Modifiye grid fotokoagülasyon şeklinde kullanılan

diod laser konvansiyonel argon laser ile karşılaştırıldığında (514nm) diffüz DMÖ'de etkilerinin eşit olduğu görülmüştür.⁷¹ Bu tedavi kollateral hasarına bağlı oluşan görme alanı kaybını azaltmaktadır.

Eşikaltı mikropulse laser fotokoagülasyon (SDM), mikropulse tekniği ile diod laseri birleştirir ve düşük etki ile RPE'deki laser yanıklarını sınırlandırmak için eşik altı yanık oluşturmaktadır.⁷⁰ Konvansiyonel argon laser tedavisi sürekli enerji dalgası kullanmasına rağmen mikropulse mod ise laser ışının tüm zamanını (100-300ms) time-on ve time-off sikluslarına bölmektedir. Histopatolojik çalışmalarda mikropulse diod laserin, dış retina katmanlarında hasar oluşturmaksızın sadece RPE hücrelerini etkilediği gösterilmiştir.⁷² Sonradan birkaç çalışma yayımlanmış ve diyabetik makula ödeminde SDM, konvansiyonel argon ve eşik altı diod laserle aynı etkinlikte olduğu bulunmuştur.^{73,74}

Tarayıcı Laser

Tarayıcı laser (NAVILAS) ; Neubauer tarafından geliştirilen laser tedavisi ve arka kutup görüntüleme cihazıdır.^{75,76} Bu cihaz 60-110 mikrometre altında çok hassas, çözünürlüğü yüksek ve tekrarlanabilir tarama ve görüntü yakalama özelliğine sahip bilgisayar destekli retina tarama sistemidir.⁷⁵ FFA ile eşzamanlı kullanılabilir. Konvansiyonel patern laser ile karşılaştırıldığında NAVILAS ile tedavi edilen DMÖ'nin tekrarlama olasılığı daha az bulunmuştur.⁷⁶ Konvansiyonel fokal laserde mikroanevrizmayı tam isabetleme oranı %72 iken NAVILAS destekli laserde %92'ye kadar çıkmaktadır.⁷⁷ Yukarıda anlatılan teknik avantajlar göz önüne alındığında, NAVILAS kullanılarak yapılan fokal laser tedavisiyle hastalara yapılan anti-VEGF enjeksiyon sayısının azaldığı ve görme keskinliğinin korunduğu gösterilmiştir.^{78,79}

Diyabetik hastalarda panretinal fotokoagülasyon tedavi endikasyonu için şiddetli NPDR hastalarının, dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir. Venöz boncuklanma, intraretinal mikrovasküler anomaliler (IRMA) ve artan sayıda mikroanevrizmalar ve kanamalar gibi PDR gelişimini ima eden intraretinal bulguların varlığında panretinal fotokoagülasyon endike olabilir.

Öte yandan, uzun süredir devam eden diyabet ve metabolik kontrol yetersizliği olan hastalar, hipertansiyon varlığı veya ilerlemiş böbrek hastalığı varlığı, vizitlere uyulmaması, diğer gözde PDR'si gibi progresyon riski yüksek olan hastalarda erken dönemde panretinal fotokoagülasyon (PRP) düşünülmelidir. Gebe kalma veya gebe kalma niyeti öncesi, ileride laser fotokoagülasyonu sınırlayan önemli görme bozukluğu yapan katarakt varlığı ve anjiyogramda yaygın iskemik alanların saptanması yine PRP endikasyonudur.

Hastaya şu noktaları açıklamak önemlidir: (a) Panretinal fotokoagülasyon PDR'nin ilerlemesini durdurabilir, ancak her hastada değil; (b) Neovaskülarizasyonun gerilemesi yavaş olduğu için kanama riski tedaviden sonra da devam eder; (c)

PRP, görme de azalma, görme alanında daralma ve karanlık adaptasyonunda azalma yapabilir, ancak yarar zarardan çok daha ağır basar.

DMÖ de ise, anti-VEGF tedaviye rağmen devam eden persistan SDMÖ'lü gözlerde yardımcı bir tedavi olarak fokal laser düşünülmelidir.⁶³

c) Güncel DMÖ Tedavisi:

Anti-Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü Ajanları (anti-VEGF)

Ranibizumab:

Ranibizumab (Lucentis®, Genentech Inc, San Francisco, CA, USA) (RBZ) 48kDa ağırlığında VEGF'nin tüm izoformlarına bağlanan rekombinant insan monoklonal antikör fragmanıdır.^{80,81} Fc bölgesinden yoksun olma, RBZ molekülüne sistemik dolaşımında daha kısa kalma ve daha hızlı temizlenme olanağı sağlar.⁸⁰ Bir dizi randomize klinik çalışma (RKÇ), intravitreal RBZ'nin DMÖ'yü azalttığını ve görmeyi sürdürülebilir bir şekilde arttırdığını göstermiştir. RBZ böylece DMÖ için standart tedavide laser tedavisinin yerini almıştır.

RESTORE⁸² ve REVEAL⁸³ çalışmaları, RBZ'nin DMÖ de laser tedavisine üstünlüğünü göstermek amacıyla gerçekleştirilen faz 3 RKÇ'lerdir.

RESTORE çalışmasında (n=345) EDGK kazancı 12 ay sonunda RBZ monoterapi kolunda en yüksek bulunmuştur. (RBZ kolunda +6,1 harfe karşı, laser kolunda 0,8 harf; P<0,001).⁸² Benzer sonuçlara REVEAL çalışması (n=396) (12 ay sonunda RBZ monoterapi grubunda +5.9 harf, laser kolunda +1.4 harf; P<0.001) ile de ulaşılmıştır.⁸³

Bununla birlikte, laser ile RBZ'nin birleştirilmesi, her iki çalışmada da görsel sonuçlarda ek fayda sağlamamıştır.

Ayrıca DMÖ'de gerektiğinde RBZ enjeksiyonu rejimi (PRN) ile tedavi et ve uzat rejimini (T&E) karşılaştıran RETAIN çalışması yapılmış ve iki yıllık sonuçları yayınlanmıştır. Bu çalışmada bütün hastalar ilk üç aylık RBZ enjeksiyonu aldıktan gruplara ayrılmış ve gruplar karşılaştırılmıştır. T&E grubunda görme keskinliği stabil olan hastaların muayene aralıkları önce 2, sonra 3 ay olacak şekilde uzatılmıştır. Çalışmanın sonucunda DMÖ tedavisinde RBZ'nin T&E rejiminin, PRN rejimine alternatif uygun bir tedavi şekli olduğu belirtilmiştir. Bu rejim tedavi aralıklarını uzatarak kliniklerdeki hasta muayene sayısını, tedavi yükünü azaltmakta ve hasta uyumluluğunu arttırmaktadır sonucuna varılmıştır.⁸⁴

Aflibercept:

Aflibercept (AFL) (Eylea, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY, ABD), 115kDa ağırlığında bir rekombinant füzyon proteinidir.^{85,86}

DA VINCI çalışması (n=221), DMÖ için intravitreal AFL enjeksiyonlarını değerlendiren dönüm noktası bir çalışmadır.⁸⁷ Çalışmada, SDMÖ'lü gözlerde intravitreal AFL'nin fokal/grid laser tedavisine karşı dört farklı doz ve rejimi karşılaştırılmıştır. 12 aylık izlemde, EDGK'daki düzelme dört AFL tedavi kolunda 9.7 ile 13.1 harf arasında değişmekte olup; buna karşılık laser grubunda ise -1.3 harf değişiklik saptanmıştır (p<0.0001). DA VINCI çalışması, intravitreal AFL'nin laser ile karşılaştırıldığında EDGK ve merkezi alan kalınlığını iyileştirmede çok daha etkili olduğunu göstermiştir.⁸⁷

VIVID ve VISTA çalışmalarının 100 haftalık sonuçları, intravitreal AFL enjeksiyonlarının laser kontrol koluna kıyasla anatomik ve fonksiyonel fayda sağladığını göstermiştir. Ortalama EDGK kazancı, VIVID ve VISTA çalışmalarında AFL kolunda (her 4 haftada bir 2mg) sırasıyla +11.5 ve +11.4 harf olmuştur. Öte yandan, iki çalışmada da, EDGK iyileşmesi laser kolunda sadece +0.9 ve +0.7 harf olarak gözlemlenmiştir (P <0.0001).⁸⁸

Bevacizumab:

Bevacizumab (BCZ) (Avastin®, Genentech Inc., San Francisco, ABD), 149kDa'lık moleküler kütleyle sahip rekombinant bir hümanize monoklonal antikördür. VEGF'nin tüm izoformlarını etkili bir şekilde bağlayıp inhibe etmektedir.⁸⁹ BCZ, kolon kanseri⁹⁰ ve over kanseri⁹¹ gibi metastatik malignitelerin tedavisinde FDA tarafından onay almıştır.

Bevacizumab veya laser tedavisi çalışması (BOLT), SDMÖ'lü hastalarda BCZ'nin etkinliğini değerlendiren prospektif bir RKÇ'dir (n=80).⁹² Onikinci ayda BCZ kolundaki hastalarda laser koluna kıyasla EDGK düzeyinde belirgin bir şekilde daha fazla ETDRS harf kazanımı sağlanmıştır (+8 vs.-0.5 harf; P=0.0002). BCZ kolunda ≥10 harf elde edenlerin oranı %31.0 iken laser kolunda % 7.9 olarak bulunmuştur (p= 0.01). Santral maküla kalınlığındaki azalma BCZ kolunda -130 ± 122µm, laser kolunda ise -68 ± 171µm olarak bulunmuştur (p=0.06). Birinci yılda, BCZ kolunda hiçbir önemli sistemik yan etki verisi kaydedilmemiştir.⁹² İki yıllık çalışma sonuçları, BCZ kolundaki hastaların EDGK'daki kazancının, laser koluna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu ortaya koymuştur (+9'e karşılık +2.5 harf; p=0.005).

DRCR.net Protocol T çalışması aflibercept, ranibizumab ve bevacizumab'ın DMÖ de etkinliğini karşılaştıran bir çalışmadır.⁹³

Üç anti-VEGF ilacın karşılaştırıldığı DRCR.net'in Protokol T çalışmasında, 89 kliniğe kayıtlı SDMÖ'sü olan 660 hasta dahil edilmiştir. Protokol kriterlerine göre hastalar, her 4 haftada bir 2mg AFL (n=224), 1.25mg BCZ (n=218) veya 0.3mg RBZ (n=218) (0,3mg ABD'de onaylanmış doz; 0,5mg Avrupa'da onaylanmış doz) almak üzere randomize edilmiştir. Onikinci ayda, her üç kolda da başlangıca göre

önemli bir iyileşme saptanmıştır. (AFL'de + 13.3, BCZ'de +9.7 ve RBZ kollarında +11.2 ortalama değişim) .⁹³

Protokol T çalışmasının 2 yıllık sonuçları bu senaryoyu biraz değiştirmiştir.⁹⁴ Bir yıl sonra AFL lehine kaydedilen daha zayıf bazal EDGK'lı gözler için harf kazanımı farkı, ikinci yılda azalmıştır. Başlangıç EDGK'si göz önüne alındığında, AFL'in BCZ ve RBZ'ye göre nispeten daha iyi performans gösterdiği saptanmıştır. Başlangıç EDGK düzeyi daha yüksek olduğunda (20/40-20/32), çalışma grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($P>0.50$). Bununla birlikte, başlangıç EDGK skoru <69 harf (yaklaşık $\leq 20 / 50$) olduğunda EDGK iyileştirme AFL ile yaklaşık 4 satır (18.9 harf), RBZ ile 3 satır (14.2 harf) ve BCZ ile 2.5 satır (11.8 harf) olarak bulunmuştur. (AFL-RBZ için $p=0.0003$ ve AFL-BCZ için $p=0.0001$). Santral retinal kalınlıkdaki azalma AFL ve RBZ ile BCZ'ye kıyasla daha fazla kaydedilmiştir. Buna ek olarak, AFL kolundaki hastaların daha küçük bir yüzdesi BCZ ve RBZ kolundaki hastalara kıyasla devam eden DMÖ için laser tedavisine ihtiyaç duymuştur.⁹³ İlk yıl en çok 13 olan enjeksiyon sayısı, AFL kolunda ortalama 9; BCZ ve RBZ kolları için ortalama 10 olarak bulunmuştur. İntravitreal BCZ, çoğu karşılaştırmada hem AFL hem de RBZ daha düşük etkili bulunmuştur. Ciddi yan etki oranları açısından çalışma kolları arasında benzer sonuçlara ulaşılmıştır.⁹⁴

Sonuçta intravitreal anti-VEGF tedavisi maküler fokal laser tedavisinin yerini almıştır ve artık merkezi içeren DMÖ için ilk basamak tedavidir.^{95,96}

PDR Tedavisinde İntravitreal Antiangiogenik Ajanlar

DRCR.net son zamanlarda PRP ve intravitreal ranibizumab'ı, yüksek riskli PDR hastalarında karşılaştırmak için tasarlanan Protokol S'in iki yıllık sonuçlarını yayınlamıştır. Protokol S çalışması başlangıçta 1-3 kez PRP tedavisi alan (203 göz) veya ranibizumab 0.5mg intravitreal enjeksiyon (191 göz) yapılan PDR hastalarını randomize etmiştir. Tedavi protokolünde OKT sonuçları ve klinik muayene bulguları tekrarlayan enjeksiyon kararını belirlemiştir. PDR'ye ilaveten SDMÖ olan gözler her iki grupta da ranibizumab almıştır. En önemli bulgu, görme sonuçlarının ve ameliyat oranlarının enjeksiyon grubunda daha düşük olmaması şeklinde bulunmuştur.⁹⁷

İkinci yılda ranibizumab grubunda görme keskinliği 2.8 harf artarken, PRP grubunda başlangıçtan 0.2 harf daha iyi olarak bulunmuş, tedavi grupları arasında ortalama 2.2 harf farkı tespit edilmiştir ($p<0.001$).⁹⁷

Yakın zamanda PDR için PRP'nin ve intravitreal ranibizumab'ın maliyetleri değerlendirilmiştir. PRP, PDR için primer tedavi olarak intravitreal ranibizumab ile karşılaştırıldığında, 2 yılda daha ucuz bulunmuş olup ancak her ikisinde kabul edilebilir maliyetler olduğu belirtilmiştir.⁹⁸ Genel olarak, bu sonuçlar, intravitreal anti-VEGF enjeksiyonlarını PDR için PRP'ye alternatif veya kombine bir tedavi olarak desteklemektedir.⁹⁹

Diyabetik Maküler Ödem Tedavisinde Kortikosteroidler

Aiello ve ark.,nın yaptığı çalışmada, PDR'li hastaların yarısından fazlasının vitreusunda artmış VEGF düzeyleri görülmüştür; bu da DMÖ'lü hastaların yaklaşık % 50'sinin neden anti-VEGF tedavisine yanıt vermediğini açıklayabilir.¹⁰⁰ Bu hasta alt grubunda proinflatuar sitokinler muhtemelen daha patojenik rol oynamaktadır ve intravitreal steroid enjeksiyonları daha makul bir tedavi seçeneği olabilir. İntravitreal steroidler ile ilgili olarak, intravitreal triamsinolonun 3 yıllık izlemde laser tedavisine göre daha düşük etkili olduğunun birinci seviye kanıtı vardır.¹⁰¹ Sürekli kortikosteroid salan ilaçlardan deksametazon ve fluosinolon asetonid DMÖ tedavisi için onay almıştır. Deksametazon, başlangıçta, psödo-fakik gözler için onaylanmış ama sonra fakik gözler için de onay almıştır.

Bu sürekli iletim sistemleri için görme keskinliği iyileştirmeleri + 7 harf^{102, 103} olup, anti-VEGF tedavisi ile elde edilen ortalama +8 ila +12'harfden daha düşüktür.¹⁰⁴ İntravitreal steroid preparatlarını kullanırken yüksek göz içi basıncı (GİB) ve katarakt oranı dikkate alınmalıdır. Bu sebeplerden dolayı, intraoküler kortikosteroidler etkili ikinci basamak tedavisi olarak tercih edilirler, birinci basamak tedavisi olarak kullanılmazlar. Bununla birlikte, intravitreal kortikosteroidler psödo-fakik hastalar için ve özellikle kronik DMÖ varlığında uygun olabilirler.^{101, 104, 105}

DMÖ tedavisinde intravitreal kortikosteroidlerin kullanımı, proinflatuar hücreleri ve lökostatı inhibe etme¹⁰⁶, prostaglandinlerin, proinflatuar sitokinlerin ve VEGF'nin ekspresyonunu inhibe etme¹⁰⁷ ve vasküler sıkı bağlantıların bariyer fonksiyonunu artırma kabiliyetleri nedeniyle kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiştir.^{108,109} Anti-VEGF ajanlar diğer mevcut tedavilere göre DMÖ için daha üstün bir tedavi olarak görülürken, intraoküler steroidler psödo-fakik, anti-VEGF ajanlara tam yanıt alınmadığı dirençli durumlarda veya anti-VEGF kullanımını kısıtlayan sistemik vasküler komorbiditelerin bulunduğu belli hasta gruplarında düşünülmelidir.

Triamsinolon Asetonid (TA)

Daha önceki bölümde de bahsedildiği gibi, DRCR.net çalışmasının Protokol B'si fokal/grid laserin intravitreal triamsinolona karşı üstünlüğünü göstermiştir.¹¹⁰ Bununla birlikte, 3 yılda, 4mg triamsinolon alan hastaların yaklaşık %33'ünde GİB'te >10mm Hg artış ve katarakt cerrahisi gereksiniminin %83 olduğu, buna karşılık laser tedavi kolunda %31 olduğu saptanmıştır.¹¹¹ Kötü yan etki profili nedeniyle, intravitreal triamsinolon artık DMÖ tedavisi için tercih edilen bir tedavi değildir. Bu nedenle, DMÖ için yapılan en son çalışma protokolleri triamsinolon kullanımını önermemektedir.

Deksametazon İmplant:

Göz içi enjeksiyon sıklığını azaltmak için sürekli salınım-

lı kortikosteroid preparatları geliştirilmiştir. Deksetazon implantı, biyolojik olarak çözünebilen polilaktik-koglikolik asit kopolimerlerine mikronize edilmiş deksametazondan oluşur ve bu preparat vitreus içine 6 aylık süre boyunca potent kortikosteroid salınımına neden olmaktadır.¹¹²

Ozurdex PLACID çalışması diffüz DMÖ'lü hastalarda 1. ayda deksametazon implant ve laser tedavisi kombinasyonu ile yalnızca laser tedavisini değerlendirmiştir. Çalışma protokolüne göre hastalar laser tedavisini tek başına veya intravitreal deksametazon implantı ile birlikte almıştır. Bu çalışmada, deksametazon+laser grubunda, 12. ayda yalnızca laser tedavisi alan hastalara kıyasla EDGK düzeyindeki ortalama düzelme daha yüksek bulunmuştur (+7.9'a karşı +2.3 harf; P<0.013). Deksetazon grubunda, FFA'daki sızıntı alanlarında daha büyük bir iyileşme görülmüştür.¹¹³

DMÖ tedavisinde deksametazon implant kullanımının FDA tarafından onayı MEAD çalışması ile gerçekleşmiştir (n=1048).¹¹⁴ Bu çalışma aylık enjeksiyona gerek duymadan DMÖ tedavisinde deksametazon implantın uzun süreli etkinliğini ortaya koymuştur. Diğer steroidlere kıyasla deksametazon implant yan etki açısından daha az risk oranına sahiptir. Katarakt insidansı 0.7mg deksametazon grubunda %67.9 olarak bulunmuştur. Fakik gözlerin %59.2'sinde katarakt cerrahisi yapılmıştır. 0,7mg implant uygulanan %27.7 hastada topikal ilaç tedavisi ile kontrol altına alınabilen ≥ 10 mmHg GİB artışı görülmüştür.¹¹⁴

Deksetazon implantın intravitreal anti-VEGF ajanlarla etkinliğini karşılaştırmak amacıyla, SDMÖ tanısı alan hastalarda BEVORDEX çalışması yapılmıştır (n=61).¹¹⁵ İki ajan arasında karşılaştırma yapılan bu çalışmanın bir kolundaki hastalar her 4 haftada bir BCZ alırken (lüzum halinde) diğer koldaki hastalar her 16 haftada bir dexametazon implant tedavisi (lüzum halinde) almıştır.

BCZ tedavisine kıyasla benzer EDGK iyileşme oranları görülmesine karşın (deksametazon implant alan hastaların %41'inde, BCZ alan hastaların %40'ında ≥ 10 harf kazanımı görülmüştür; p=0.83) implantla tedavi edilen hastalarda katarakta bağlı görme kaybı daha fazla saptanmıştır. BCZ ile tedavi edilen hastalar ortalama 8,6 enjeksiyon alırken deksametazon implant kolunda 2,7 enjeksiyon yapılmıştır.¹¹⁵

Ozurdex Champlain adlı açık uçlu, prospektif çok merkezli çalışma tek seferlik intravitreal deksametazon implant yapılan DMÖ'lü vitrektomize gözlerde santral retinal kalınlık değerlerinde azalma (26. haftada -65µm p=0.004) ve EDGK değerinde iyileşme (+3.0 harf 26. haftada; P=0.046) ile sonuçlanmıştır.¹¹⁶

Özetle, deksametazon implant ile tedavi edilen hastalar, uzun vadede istatistiksel ve klinik olarak anlamlı görsel iyileşmeler sağlayabilmektedir. Bu veriler, DMÖ'lü hastaların tedavisinde deksametazon implant kullanımını desteklemektedir.

Fluosinolon Asetonid İmplant:

Fluosinolon asetonid implant (**Retisert®**, Bausch ve Lomb, Rochester, New York, ABD) 0.59mg ilaç içeren, biyolojik olarak parçalanmayan bir implanttır. Cerrahi olarak implantasyondan sonra implant 2 yıldan fazla süreyle ilaç salınımı yapacak şekilde dizayn edilmiştir. Dirençli DMÖ (n=196) tedavisinde Retisert'i değerlendiren bir çalışma, görsel ve anatomik olarak iyi sonuçlar ortaya koymuştur.¹¹⁷

Bununla birlikte yüksek katarakt progresyonu (fakik hastalarda %91 katarakt cerrahisi insidansı) ve GİB artışı (%61,4 hastada GİB ≥ 30 mmHg) görülmüştür.¹¹⁷ Katarakt ve oküler hipertansiyon insidansları göz önüne alındığında, Retisert'in DMÖ'lü hastalarda iyi bir tedavi alternatifi olmadığı söylenebilir.

Yeni nesil bir fluosinolon asetonid implantı, **Iluvien®** (Alimera Sciences, Alpharetta, GA, ABD), 0.19mg ilaç içeren, biyolojik olarak parçalanmaz, sürekli salımlı bir cihazdır. Iluvien'in DMÖ'deki güvenliliği ve etkinliği faz 2 RKÇ olan Famous çalışması (n=37) ile test edilmiştir. Persistan DMÖ'lü hastalara (≥ 1 fokal/grid lasere rağmen) düşük doz (0.2µg/gün) veya yüksek doz (0.5 µg/gün) insersiyon yapılmıştır. EDGK'deki ortalama değişiklik, sırasıyla, yüksek doz ve düşük doz insersiyon ile birlikte 7.5 ve 5.1 harf olarak bulunmuştur. Düşük doz uygulanan vakalarda GİB artışı görülmemiştir. Sonuçlar DMÖ tedavisinde fluosinolon insertinin 1 yıl boyunca mükemmel bir şekilde ilaç salınımı sağladığını göstermiştir.¹¹⁸ Çalışmanın 36 aylık verileri hem yüksek doz hem de düşük doz insertlerin aközde karşılaştırılabilir ve stabil fluosinolon pik seviyeleri sağladığını göstermiştir (≥ 1 ng/ml).¹¹⁹

Iluvien kısa bir süre önce steroidler ile GİB artışı yaşamamış hastalarda DMÖ tedavisi için FDA tarafından onay almıştır. Onay, iki büyük, paralel, çift kör, plasebo kontrollü, faz 3 RKÇ, Fame A ve Fame B çalışmalarına (n=953) dayanmaktadır.¹²⁰ Belirgin bir şekilde, çok sayıda hasta 24. ayda plasebo grubuna kıyasla hem yüksek doz grubunda hem de düşük doz grubunda EDGK düzeyinde ≥ 15 harf kazanıcı sağlamıştır (%28.7 ve %28.6 ve %16.2; P=0.0002). Glokom insidansı, yüksek doz grubunda %7,6 bulunur iken düşük doz grubunda %3,7 olarak bulunmuştur.¹²⁰ Dikkatli alt grup analizi yapıldığında, kronik DMÖ'de (≥ 3 yıllık süre) daha fazla sayıda hasta, kronik olmayan DMÖ'ye kıyasla ≥ 15 harf kazandığını ortaya koymuştur (0.2µg/gün grubunda %34.3'e karşı %22.3).¹²¹ Bununla birlikte, implantasyondan sonra katarakt ameliyatı uygulanan hastalar, implanttan önce katarakt ameliyatı geçirenlere kıyasla (%35,1 e karşı %29,3) ≥ 15 harflik EDGK kazanmıştır.

Araştırma sonunda yapılan analize göre DMÖ tedavisinde fluosinolon insertleri hem psödo-fakik hem de fakik hastalarda kullanılabilir.¹²² Yeni nesil fluosinolon asetonid insertleri, enjeksiyon sayısının az olması, maliyetinin uygun olması,

hasta ziyaret sayısını azaltması gibi avantajlarının olması nedeniyle DMÖ'nün uzun dönem tedavisinde umut vaat edici bir strateji olarak görünmektedir.

DMÖ'de cerrahi tedavi ise vitreomakular ara yüzey problemi olan olgularda gereklidir. Bu hastalar cerrahi yaklaşımdan az ya da çok yarar sağlayabilirler. Burada cerrahi işlemin yapıldığı dönemde retina içi yapılarda oluşan hasarın ağırlığı (makular iskemi ya da atrofinin olup olmaması) cerrahi sonrası görme keskinliğinde belirleyici olacaktır. Vitreomakular ara yüzey problemi olmayan olgularda vitreusun çıkartılması, hyaloidin soyulması ve ILM'nin da çıkartılması her ne kadar bir miktar görme ve retina kalınlığı üzerine olumlu etki yapsa bile istatistiksel sonuçlar ve çalışma tasarımları ideal olmaktan uzaktır. Günümüzde DMÖ varlığında vitreoretinal cerrahi mekanik faktörlerin etkili olduğu olgulara sınırlı kalmalıdır.¹²³

Sonuç olarak; DMÖ'de primer tedavi olarak intrevitre-al anti-VEGF ajanlar fokal laserin yerine önerilmektedir. Kullanılan ajanların etkinliği ve yan etki profili birbirine benzemektedir. Ancak son zamanlarda mikropulse laserin santral retinal kalınlığın durumuna göre anti-VEGF ajanlardan önce veya birlikte kullanımı belirtilmiştir. Dirençli ve diffüz DMÖ'de, psödo-fakik ve GİB normal olan hastalarda intrevitre-al steroidlerin kullanımı uygundur. PDR'de PRP yerine intravitreal ajanların etkinliği gösterilmiş ve maliyet analizinde kabullenilebilir sonuçların olduğu belirtilmiştir. Önemli olan diyabetik hastaların erken ve doğru tarama programları ile değerlendirilip, sıkı glisemik kontrol, HT, kan lipid düzeyi ve subklinik nefropati taraması yapılarak diyabetik retinopatinin gelişiminin önlenmesi veya geciktirilmesi.

KAYNAKLAR / REFERENCES

1. Kempen JH, O'Colmain BJ, Leske MC, Haffner SM, Klein R, Moss SE, et al. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:552-63
2. Özmert E. Diyabetik Retinopati ve makülopatinin tanımı ve sınıflandırılması. *Ret-Vit Özel Sayı* 2014;22:38-45
3. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-53
4. Executive summary. IFD diabetes atlas, 7th ed. November 2016, <http://www.diabetesatlas.org/>
5. Romero-Aroca P, Mendez-Marin I, Baget-Bernaldiz M, Fernández-Ballart J, Santos-Blanco E. Review of the relationship between renal and retinal microangiopathy in diabetes mellitus patients. *Current Diabetes Reviews* 2010;6:88-101
6. Kramer CK, Rodrigues TC, Canani LH, Gross JL, Azevedo MJ. Diabetic retinopathy predicts all-cause mortality and cardiovascular events in both type 1 and 2 diabetes: meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care* 2011;34:1238-44
7. Klein BE. Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy. *Ophthalmic Epidemiology* 2007;14:179-83
8. Moss SE, Klein R, Klein BE. The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 1998;105:998-1003
9. 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
10. Corcóstegui B, Durán S, González-Albarrán MO, Hernández C, Ruiz-Moreno JM, Salvador J, Udaondo P, Simó R. Update on diagnosis and treatment of diabetic retinopathy: consensus guideline of the Working Group of Ocular Health (Spanish Society of Diabetes and Spanish Vitreous and Retina Society). *J Ophthalmol* 2017;2017:8234186
11. Williams R, Airey M, Baxter H, Forrester J, Kennedy-Martin T, Girach A. Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review. *Eye (London, England)* 2004;18:963-83
12. 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
13. 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.
14. Funatsu H, Yamashita H, Sakata K, Noma H, Mimura T, Suzuki M, et al. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule 1 are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005;112:806-16
15. Funatsu H, Noma H, Mimura T, Eguchi S, Hori S. Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009;116:73-9
16. Wong TY, Cheung CM, Larsen M, Sharma S, Simó R. Diabetic retinopathy. *Nature Reviews Disease Primers* 2016;2:16012.
17. Simó R, Carrasco E, García-Ramírez M, Hernández C. Angiogenic and antiangiogenic factors in proliferative diabetic retinopathy. *Current Diabetes Reviews* 2006;2:71-98
18. Simó R, Sundstrom JM, Antonetti DA. Ocular anti-VEGF therapy for diabetic retinopathy: the role of VEGF in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2014;37:893-9
19. Tan GS, Cheung N, Simó R, Cheung GC, Wong TY. Diabetic macular oedema. *The Lancet Diabetes and Endocrinology* 2017;5:143-55
20. Simó R, Hernández C. European Consortium for the Early Treatment of Diabetic Retinopathy (EUROCONDOR) Neurodegeneration in the diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2014;25:23-33
21. Simó R, Hernández C. Novel approaches for treating diabetic retinopathy based on recent pathogenic evidence. *Progress in Retinal and Eye Research* 2015;48:160-80.
22. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Classification of diabetic retinopathy from fluorescein angiograms. ETDRS report number 11. *Ophthalmology* 1991;98:807-22
23. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs—an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. *Ophthalmology* 1991;98:786-806
24. American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel Preferred Practice Pattern Guidelines. Diabetic Retinopathy. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology 2016. November 2016, <http://www.aao.org/ppp>

25. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Early worsening of diabetic retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Archives of Ophthalmology* 1998;116:874–86.
26. Henricsson M, Nilsson A, Janzon L, Groop L. The effect of glycaemic control and the introduction of insulin therapy on retinopathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 1997;14:123–31
27. Casson RJ, Wood JPM, Osborne NN. Hypoglycemia exacerbates ischaemic retinal injury in rats. *British Journal of Ophthalmology* 2004;88:816–20
28. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors for diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012;35:556–564. doi: 10.2337/dc11-1909
29. Lim LS, Wong TY. Lipids and diabetic retinopathy. *Expert Opinion on Biological Therapy* 2012;12:93–105
30. Donaghue KC, Fairchild JM, Craig ME, et al. Do all prepubertal years of diabetes duration contribute equally to diabetes complications? *Diabetes Care* 2003;26:1224–29
31. Klein BE, Moss SE, Klein R. Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1990;13:34–40
32. Kotlarsky P, Bolotin A, Dorfman K, Knyazer B, Lifshitz T, Levy J. Link between retinopathy and nephropathy caused by complications of diabetes mellitus type 2. *International Ophthalmology* 2015;35:59–66
33. Wong CW, Wong TY, Cheng CY, Sabanayagam C. Kidney and eye diseases: common risk factors, etiological mechanisms, and pathways. *Kidney International* 2014;85:1290–302
34. Cheung N, Wong TY. Obesity and eye diseases. *Survey of Ophthalmology* 2007;52:180–195
35. Rodríguez-García LC, Gómez de Cádiz Villarreal A, Pérez Rivas J, Muñoz González JJ, García Álvarez G, Alonso Salazar MT. Implantación del cribado de retinopatía diabética mediante retinografía digital en atención primaria. *Atencion Primaria* 2013;45:149–56
36. Olafsdóttir E, Stefánsson E. Biennial eye screening in patients with diabetes without retinopathy: 10-year experience. *British Journal of Ophthalmology* 2007;91:1599–601
37. Chalk D, Pitt M, Vaidya B, Stein K. Can the retinal screening interval be safely increased to 2 years for type 2 diabetic patients without retinopathy? *Diabetes Care* 2012;35:1663–8
38. Solomon SH, Chew E, Duh E, et al. Diabetic retinopathy: A position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017;40:412–8
39. de Carlo TE, Chin AT, Bonini Filho MA, et al. Detection of microvascular changes in eyes of patients with diabetes but not clinical diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Retina* 2015;35:2364–70.
40. Wiley HE, Ferris FL. III. Nonproliferative diabetic retinopathy and diabetic macular edema. In: Ryan S. J., Sadda S. R., Hinton D. R., edi. *Retina*. London: Elsevier Saunders 2013:940–68.
41. Kwiterovich KA, Maguire MG, Murphy RP, et al. Frequency of adverse systemic reactions after fluorescein angiography. *Ophthalmology* 1998;98:1139–42
42. de Carlo TE, Bonini Filho MA, Chin AT, et al. Spectral domain optical coherence tomography angiography (OCTA) of choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2015;122:1228–38
43. de Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker JS. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA) *International Journal of Retina and Vitreous* 2015;1:5
44. Spaide RF, Klancnik JM, Jr., Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmology* 2015;133:45–50
45. Ishibazawa A, Nagaoka T, Takahashi A, et al. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: a prospective pilot study. *American Journal of Ophthalmology* 2015;160:34–44
46. Sambhav K, Abu-Amero KK, Chalam KV. Deep capillary macular perfusion indices obtained with OCT angiography correlate with degree of nonproliferative diabetic retinopathy. *European Journal of Ophthalmology* 2017
47. de Barros Garcia JM, Isaac DL, Avila M. Diabetic retinopathy and OCT angiography: clinical findings and future perspectives. *International Journal of Retina and Vitreous* 2017;3:14
48. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12
49. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine* 1993;329:977–86
50. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) *Lancet* 1998;352:837–53
51. Chew EY, Ambroisus WT, Davis MD, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine* 2010;363:233–44
52. Sacks FM, Hermans MP, Fioretto P, et al. Association between plasma triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol and microvascular kidney disease and retinopathy in type 2 diabetes mellitus: a global case-control study in 13 countries. *Circulation* 2014;129:999–1008
53. Morton J, Zoungas S, Li Q, et al. Low HDL cholesterol and the risk of diabetic nephropathy and retinopathy: results of the ADVANCE study. *Diabetes Care* 2012;35:2201–6.
54. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): A randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:1687–97.
55. The ACCORD Study Group and ACCORD Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 2010;363:233–44.
56. Simó R, Hernández C. Prevention and treatment of diabetic retinopathy: evidence from large, randomized trials. The emerging role of fenofibrate. *Reviews on Recent Clinical Trials* 2012;7:71–80
57. Sharma N, Ooi JL, Ong J, Newman D. The use of fenofibrate in the management of patients with diabetic retinopathy: An evidence-based review. *Australian Family Physician* 2015;44:367–70
58. Venkatesh P, Tibrewal S, Bhowmik D, et al. Prevalence of systemic co-morbidities in patients with various grades of diabetic retinopathy. *Indian Journal of Medical Research* 2014;140:77–83
59. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early treatment diabetic retinopathy study report number 1. Early treatment diabetic retinopathy study research group. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796–806

60. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early treatment diabetic retinopathy study research group. *Ophthalmology* 1991;98(Suppl 5):766–85
61. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR. net) Beck RW, Edwards AR, Aiello LP, Bressler NM, Ferris F, et al. 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
62. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetamide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2008;115:1447–9
63. Gonzalez VH, Boyer DS, Schmidt-Erfurth U, Heier JS, Gordon C, Benz MS, et al. Microperimetric assessment of retinal sensitivity in eyes with diabetic macular edema from a phase 2 study of intravitreal aflibercept. *Retina* 2015;35:687–94
64. El Rami H., Barham R., Sun J. K., Silva P. S. Evidence-based treatment of diabetic retinopathy. *Seminars in Ophthalmology* 2017;32:67–74
65. Blumenkranz MS, Yellachich D, Andersen DE, Wiltberger MW, Mordaunt D, Marcellino GR, et al. Semiautomated patterned taraycning laser for retinal photocoagulation. *Retina* 2006;26:370–6
66. Jain A, Blumenkranz MS, Paulus Y, Wiltberger MW, Andersen DE, Huie P, et al. Effect of pulse duration on size and character of the lesion in retinal photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 2008;126:78–85
67. Nagpal M, Marlecha S, Nagpal K. Comparison of laser photocoagulation for diabetic retinopathy using 532-nm standard laser versus multispot pattern tarayıcı laser. *Retina* 2010;30:452–8
68. Chappelov AV, Tan K, Waheed NK, Kaiser PK. Panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy: Pattern tarayıcı laser versus argon laser. *Am J Ophthalmol* 2012;153:137–42.e2
69. Palanker D, Lavinsky D, Blumenkranz MS, Marcellino G. The impact of pulse duration and burn grade on size of retinal photocoagulation lesion: Implications for pattern density. *Retina* 2011;31:1664–9
70. Friberg TR, Karatza EC. The treatment of macular disease using a micropulsed and continuous wave 810-nm diode laser. *Ophthalmology* 1997;104:2030–8
71. Akduman L, Olk RJ. Diode laser (810 nm) versus argon green (514 nm) modified grid photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1997;104:1433–41
72. Rutledge BK, Wallow IH, Poulsen GL. Sub-pigment epithelial membranes after photocoagulation for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 1993;111:608–13
73. Luttrull JK, Musch DC, Mainster MA. Subthreshold diode micropulse photocoagulation for the treatment of clinically significant diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2005;89:74–80
74. Kumar V, Ghosh B, Mehta DK, Goel N. Functional outcome of subthreshold versus threshold diode laser photocoagulation in diabetic macular oedema. *Eye (Lond)* 2010;24:1459–65
75. Kernt M, Cheuteu R, Vounotrypidis E, Haritoglou C, Kampik A, Ulbig MW, et al. Focal and panretinal photocoagulation with a navigated laser (NAVILAS®) *Acta Ophthalmol* 2011;89:e662–4
76. Neubauer AS, Langer J, Liegl R, Haritoglou C, Wolf A, Kozak I, et al. Navigated macular laser decreases retreatment rate for diabetic macular edema: A comparison with conventional macular laser. *Clin Ophthalmol* 2013;7:121–8
77. Kozak I, Oster SF, Cortes MA, Dowell D, Hartmann K, Kim JS, et al. Clinical evaluation and treatment accuracy in diabetic macular edema using navigated laser photocoagulator NAVILAS. *Ophthalmology* 2011;118:1119–24
78. Kernt M, Ulbig M, Haritoglou C. Seattle, Washington: The Association for Research in Vision and Ophthalmology; 2013. Combination of ranibizumab and navigated retinal photocoagulation vs ranibizumab mono-therapy for diabetic macular oedema: Twelve month results 2013;54:1240.
79. Barteselli G, Kozak I, El-Emam S, Chhablani J, Cortes MA, Freeman WR. 12-month results of the standardised combination therapy for diabetic macular oedema: Intravitreal bevacizumab and navigated retinal photocoagulation. *Br J Ophthalmol* 2014;98:1036–41
80. Ferrara N, Damico L, Shams N, Lowman H, Kim R. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina (Philadelphia, PA)* 2006;26:859–70
81. Batioğlu F. Diabetik retinopati- Anti-VEGF Tedavi, *Ret-Vit Özel Sayı* 2014;22:74-8
82. 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;118:615–25
83. Ishibashi T, Li X, Koh A, Lai TY, Lee FL, Lee WK, et al. The REVEAL Study: Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy in asian patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2015;122:1402–15
84. Prünte C, Fajnkuchen F, Mahmood S, Ricci F, Hatz K, Studnička J, et al., the RETAIN Study Group. Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: the RETAIN study. *Br J Ophthalmol* 2016;100 (6):787–95
85. Ciombor KK, Berlin J. Aflibercept – A decoy VEGF receptor. *Curr Oncol Rep* 2014;16:368
86. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, Rafique A, Rosconi MP, Shi E, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis* 2012;15:171–85
87. Do DV, Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH, Gordon CM, Tolentino M, Berliner AJ, et al. The DA VINCI study: Phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118:1819–26
88. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Holz FG, Boyer DS, Midena E, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology* 2015;122:2044–52
89. Ranieri G, Patruno R, Ruggieri E, Montemurro S, Valerio P, Ribatti D. Vascular endothelial growth factor (VEGF) as a target of bevacizumab in cancer: From the biology to the clinic. *Curr Med Chem* 2006;13:1845–57
90. Koukourakis GV, Sotiropoulou-Lontou A. Targeted therapy with bevacizumab (Avastin) for metastatic colorectal cancer. *Clin Transl Oncol* 2011;13:710–4
91. Garcia A, Singh H. Bevacizumab and ovarian cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2013;5:133–41
92. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, Fraser-Bell S, Rajendram R, Quhill F, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: Report 2. *Ophthalmology* 2010;117:1078–86.e2.

93. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med* 2015;372:1193–203
94. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2016;123:1351–9
95. Thomas BJ, Shienbaum G, Boyer DS, Flynn HW, Jr. Evolving strategies in the management of diabetic macular edema: clinical trials and current management. *Canadian Journal of Ophthalmology* 2013;48:22–30
96. Ashraf M, Souka A, Adelman R, Forster SH. Aflibercept in diabetic macular edema: Evaluating efficacy as a primary and secondary therapeutic option. *Eye (London, England)* 2016;30 (12):1531–41.
97. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Gross JG, Lassman AR, et al. Panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: A randomized clinical trial. *Jama* 2015;314:2137–46
98. Lin J, Chang JS, Smiddy WE. Cost evaluation of panretinal photocoagulation versus intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2016;123:1912–8
99. Kadayıfçılar S. Diabetik retinopatinin tedavisinde anti-VEGF¹lerin kullanımı. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics* 2013;6 (2):24-7
100. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *New England Journal of Medicine* 1994;331:1480–7
101. The Royal College of Ophthalmology. Diabetic retinopathy guidelines. November 2016, <https://www.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2014/12/2013-SCI-301-FINAL-DR-GUIDELINES-DEC-2012-updated-July-2013.pdf>
102. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et al. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012;119:2125–32
103. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R. et al. Three year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014;121:1904–14
104. Stewart MW. Treatment of diabetic retinopathy: recent advances and unresolved challenges. *World Journal of Diabetes* 2016;7:333–41
105. Cunha-Vaz J, Ashton P, Iezzi R, et al. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous implants: long term benefit in patients with chronic diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014;121:1892–903.
106. Tamura H, Miyamoto K, Kiryu J, Miyahara S, Katsuta H, Hirose F, et al. Intravitreal injection of corticosteroid attenuates leukostasis and vascular leakage in experimental diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:1440–4
107. Nauck M, Karakiulakis G, Perruchoud AP, Papakonstantinou E, Roth M. Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 1998;341:309–15
108. Felinski EA, Antonetti DA. Glucocorticoid regulation of endothelial cell tight junction gene expression: Novel treatments for diabetic retinopathy. *Curr Eye Res* 2005;30:949–57
109. Antonetti DA, Wolpert EB, DeMaio L, Harhaj NS, Scaduto RC, Jr. Hydrocortisone decreases retinal endothelial cell water and solute flux coincident with increased content and decreased phosphorylation of occludin. *J Neurochem* 2002;80:667–77
110. 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
111. Elman MJ, Bressler NM, Qin H, Beck RW, Ferris FL, 3rd, Friedman SM, et al. 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
112. Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA, Robinson MR, Whitcup SM, Kuppermann BD, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:80–6
113. Callanan DG, Gupta S, Boyer DS, Ciulla TA, Singer MA, Kuppermann BD, et al. Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2013;120:1843–51
114. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, Jr, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014;121:1904–14
115. Gillies MC, Lim LL, Campain A, Quin GJ, Salem W, Li J, et al. A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema: The BEVORDEX study. *Ophthalmology* 2014;121:2473–81
116. Boyer DS, Faber D, Gupta S, Patel SS, Tabandeh H, Li XY, et al. Ozurdex CHAMPLAIN Study Group. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina* 2011;31(5):915–23
117. Pearson PA, Comstock TL, Ip M, Callanan D, Morse LS, Ashton P, et al. Fluocinolone acetonide intravitreal implant for diabetic macular edema: A 3-year multicenter, randomized, controlled clinical trial. *Ophthalmology* 2011;118:1580–7
118. Campochiaro PA, Hafiz G, Shah SM, Bloom S, Brown DM, Busquets M, et al. Sustained ocular delivery of fluocinolone acetonide by an intravitreal insert. *Ophthalmology* 2010;117:1393–9.e3
119. Campochiaro PA, Nguyen QD, Hafiz G, Bloom S, Brown DM, Busquets M, et al. Aqueous levels of fluocinolone acetonide after administration of fluocinolone acetonide inserts or fluocinolone acetonide implants. *Ophthalmology* 2013;120:583–7
120. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, Ciulla T, Boyer D, Holz FG, et al. Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118:626–35.e2
121. Cunha-Vaz J, Ashton P, Iezzi R, Campochiaro P, Dugel PU, Holz FG, et al. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous implants: Long-term benefit in patients with chronic diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014;121:1892–903.
122. Yang Y, Bailey C, Holz FG, Eter N, Weber M, Baker C, et al. Long-term outcomes of phakic patients with diabetic macular oedema treated with intravitreal fluocinolone acetonide (FAC) implants. *Eye (Lond)* 2015;29:1240
123. Karaçorlu M, Muslubas I, Hocaoglu M, Özdemir H, Arf S. Diyabetik makulopatinin tedavisinde cerrahinin yeri var mı? *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics* 2014;7 (2):67-70