



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

**DİYABETİK MAKÜLA ÖDEMİNİN BEVACİZUMAB İLE
TEDAVİSİNDE SİSTEMİK VE OKÜLER PREDİKTİF
FAKTÖRLER**

DR. ESEN ÇAKMAK CENGİZ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN-2023



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**DİYABETİK MAKÜLA ÖDEMİNİN BEVACİZUMAB İLE
TEDAVİSİNDE SİSTEMİK VE OKÜLER PREDİKTİF
FAKTÖRLER**

DR. ESEN ÇAKMAK CENGİZ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. ÖZLEM EŞKİ YÜCEL

SAMSUN-2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında büyük emeği olan bilgi, deneyim, cerrahi tecrübelerini bizlere aktarıp yolumu aydınlatan değerli hocalarım Prof. Dr. Nurşen ARITÜRK, Prof. Dr. Yüksel SÜLLÜ, Prof. Dr. Hakkı BİRİNCİ, Prof. Dr. İnci GÜNGÖR, Prof. Dr. Ertuğrul CAN, Doç. Dr. Leyla NİYAZ ŞAHİN, Doç. Dr. Hilal ESER ÖZTÜRK, Doç. Dr. Volkan YETER, Doç. Dr. Nurullah Koçak, Dr. Öğretim Üyesi Dr. Bilge Eraydın' a,

Tez çalışmamın her aşamasında emeğini, desteğini ve yardımını esirgemeyen, asistanlık eğitimim boyunca bilgi deneyim ve tecrübelerini aktaran tez danışmanım sayın hocam Doç. Dr. Özlem EŞKİ YÜCEL'e,

Uzmanlık eğitimim sürecinde ilk günden son güne kadar uyum içinde çalıştığım asistan arkadaşlarıma, poliklinik, servis, ameliyathane hemşire, teknisyen, sekreter ve personellerine,

Uzmanlık eğitimimde 5 sene boyunca her günü beraber geçirdiğim sevgi, saygı ve hoşgörüyü paylaştığım dostum Dr. Fadime KARAMAN ATASEVER'e,

Beni yetiştirip bugünlere getiren, torunu ve üç kız evladından sonsuz sevgi ve emeğini hiçbir zaman esirgemeyen kıymetli anne ve babam Emine ÇAKMAK ve Ali ÇAKMAK'a,

Hayatıma mutluluk katan her koşulda elele olduğum kardeşlerim Esin ÇAKMAK ve İrem Esra ÇAKMAK'a,

Tıp fakültesinde aynı sırayı paylaştığım, hayat arkadaşım, destekçim, kızımın biricik babası Tolgahan CENGİZ'e,

Anneliği bana tattıran en değerli varlığım Nil Hira CENGİZ'e

Tüm kalbimle teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Esen ÇAKMAK CENGİZ

Samsun,2023

BEYAN

“Diyabetik Maküla Ödeminin Bevacizumab İle Tedavisinde Sistemik ve Oküler Prediktif Faktörler “ başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Esen ÇAKMAK CENGİZ

ÖZET

Amaç: Daha önce tedavi almamış diyabetik maküla ödeminde (DMÖ) intravitreal bevacizumab (İVB) tedavisinin sonuçları ile anatomik ve görsel (fonksiyonel) cevabı etkileyen sistemik ve oküler biyobelirteçleri tespit etmek.

Gereç ve Yöntem: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Retina Kliniğinde Mayıs 2021 - Eylül 2022 tarihleri arasında DMÖ tanısı ile İVB tedavisi alan hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. Nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR) ve naif diyabetik maküler ödemi olan (DMÖ), ardışık aylık 3 doz İVB ile tedavi edilen hastalar çalışmaya alındı.

Hastaların demografik özellikleri; tedavi öncesi periferik kan (tam kan ve biyokimya) parametreleri, tedavi öncesi ve sonrası görme keskinlikleri (EDGK), göz içi basınçları (GİB), maküla spektral domain optik koherens tomografi (SD-OKT) bulguları kaydedildi. SD-OKT’de santral maküla kalınlığı (SMK), gangliyon hücre tabaka kalınlığı (GHK), iç ve dış retina tabakalarının kalınlığı (İRK ve DRK), santral koroid kalınlığı (SKK) kaydedildi. Ardışık aylık 3 doz İVB tedavisi ile elde edilen SMK azalması ve EDGK artışına göre hastaların görsel ve anatomik cevapları incelendi. Kaydedilen sistemik ve oküler parametrelerin anatomik ve görsel cevaba olan etkileri araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 48 hastanın 48 gözü dahil edildi. Olguların yaş ortalaması $64,02 \pm 8,48$ yıl, %45,8’i (22 kişi) kadın, %54,2’si (26 kişi) erkekti. Ortalama DM süresi $15,73 \pm 7,86$ yıl, BKİ $29,38 \pm 4,66$ kg/m², HbA1c $9,1 \pm 2,1$ bulundu. Tedavi öncesine göre tedavi sonrasında EDGK (0,44 ve 0,18 logMAR, $p < 0,001$) ve GİB (15 ve 17,5 mmHg, $p = 0,040$) anlamlı olarak artmış; SMK (427 ve 312 μ m, $p < 0,001$), GHK (31,5 ve 25 μ m, $p < 0,001$) ve İRK (338,5 ve 229,5 μ m, $p < 0,001$) anlamlı olarak azalmıştı.

Kırk (%83,3) olguda anatomik cevap alındı. Onsekiz (%45) olguda kuru maküla elde edildi. Anatomik açıdan başarılı grupta, tedavi öncesine göre sonrasında EDGK (0,48 ve 0,18 logMAR, $p < 0,001$) ve GİB (15 ve 17,5 mmHg, $p = 0,008$) anlamlı olarak artmış; SMK ($435,5 \pm 98,9$ ve $314,5 \pm 62,8$ μ m, $p < 0,001$), GHK ($33,3 \pm 11,8$ ve $25,1 \pm 8,7$ μ m, $p < 0,001$), İRK ($351,4 \pm 99,1$ ve $227,9 \pm 63,1$ μ m, $p < 0,001$) ve SKK ($272,9 \pm 81,6$ ve $264,1 \pm 83,7$ μ m, $p < 0,001$) anlamlı olarak azalmıştı. Anatomik

cevaplı olgularda WBC (8,27 ve 6,69 μ L/103, p =0,049) cevap vermeyenlerden yüksek bulundu.

Otuzaltı (%75) olguda görsel cevap alındı. Görsel açıdan başarılı grupta, tedavi öncesine göre sonrasında EDGK (0,48 ve 0,15 logMAR, p <0,001) ve GİB (14,5 ve 17,5 mmHg, p <0,001) anlamlı olarak artmış; SMK 425,5 ve 420,5 μ m, p <0,001), İRK (329 ve 223,5 μ m, p <0,001) ve GHK (30,5 ve 24,5 μ m, p <0,001) anlamlı olarak azalmıştı. Görsel cevaplı olgularda BUN (33,9 $\pm$ 12,08 ve 22,6 $\pm$ 8,7 mg/dL, p =0,005) cevap vermeyenlerden yüksek, LDL (106,3 $\pm$ 37,6 ve 153,83 $\pm$ 61,05 mg/dL, p =0,002) düşük bulundu.

Binary logistik regresyon analizinde anatomik başarıya etki eden risk faktörü bulunmazken; kuru maküla elde edilmesi için hemoglobin (OR =0,621 [0,40- 0,951]; p =0,029) ve hematokrit (OR =0,860 [0,741-0,99]; p =0,049) seviyesinin artmasının pozitif prognostik faktör olduğu; fonksiyonel başarı için BUN düşüklüğü, LDL ve tedavi öncesi GİB yüksekliğinin negatif prognostik faktör olduğu tespit edildi.

Sonuç: İntravitreal bevacizumab ile DMÖ tedavisinde anlamlı anatomik ve görsel başarı elde edilmektedir. Hemoglobin ve hematokrit seviyelerinin yüksek tutulması tedavi başarısını olumlu etkilerken, BUN düşüklüğü, LDL ve tedavi öncesi GİB yüksekliği olumsuz etkilemektedir.

Anahtar kelimeler: Bevacizumab, biyobelirteç, diyabetik maküla ödemi, prognostik faktör, optik koherens tomografi.

ABSTRACT

Aim: To determine the results of intravitreal bevacizumab (IVB) treatment in treatment-naïve diabetic macular edema (DME) and the systemic and ocular biomarkers that affect the anatomical and visual (functional) response.

Materials and Methods: The records of patients who received IVB treatment with a diagnosis of DME at the Retina Clinic of Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine Hospital between May 2021 and September 2022 were retrospectively examined. Patients with nonproliferative diabetic retinopathy (NPDR) and naïve diabetic macular edema (DME), treated with 3 consecutive monthly doses of IVB, were included in the study. Demographic characteristics of the patients; peripheral blood before treatment (whole blood and biochemistry) parameters, visual acuity (BCVA) before and after treatment, intraocular pressure (IOP) and macular spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) findings were recorded. In SD-OCT, central macular thickness (CMT), ganglion cell layer thickness (GCT), thickness of the inner and outer retina layers (IRT and DRT) thickness, and central choroidal thickness (CCT) were recorded. Visual and anatomical responses of the patients were examined according to the CMT decrease and BCVA increase achieved with 3 consecutive monthly doses of IVB treatment. The effects of recorded systemic and ocular parameters on anatomical and visual response were investigated.

Results: 48 eyes of 48 patients were included in the study. The average age of the cases was 64.02 ± 8.48 years, 45.8% (22 people) were women and 54.2% (26 people) were men. The average duration of DM was 15.73 ± 7.86 years, BMI was 29.38 ± 4.66 kg/m², and HbA1c was $\%9.1 \pm 2.1$. Compared to before treatment, BCVA (0.44 and 0.18 logMAR, $p < 0.001$) and IOP (15 and 17.5 mmHg, $p = 0.040$) increased significantly after treatment; SMK (427 and 312 μ m, $p < 0.001$), GHT (31.5 and 25 μ m, $p < 0.001$) and IRT (338.5 and 229.5 μ m, $p < 0.001$) were significantly reduced. Anatomical response was obtained in forty (83.3%) cases.

Dry macula was obtained in eighteen (45%) cases. In the anatomically successful group, BCVA (0.48 and 0.18 logMAR, $p < 0.001$) and IOP (15 and 17.5 mmHg, $p = 0.008$) increased significantly after treatment compared to before; SMK (435.5 ± 98.9 and 314.5 ± 62.8 μ m, $p < 0.001$), GHT (33.3 ± 11.8 and 25.1 ± 8.7 μ m, p

<0.001), IRT (351.4±99.1 and 227.9±63.1 µm, p <0.001) and CCT (272.9±81.6 and 264.1±83.7 µm, p <0.001) were significantly reduced. WBC (8.27 and 6.69 µL/103, p = 0.049) was found to be higher in cases with anatomical response than in non-responders. Visual response was obtained in thirty-six (75%) cases. In the visually successful group, BCVA (0.48 and 0.15 logMAR, p <0.001) and IOP (14.5 and 17.5 mmHg, p <0.001) increased significantly after treatment compared to before; SMK 425.5 and 420.5 µm, p <0.001), IRT (329 and 223.5 µm, p <0.001) and GHT (30.5 and 24.5 µm, p <0.001) were significantly reduced. In visually responsive cases, BUN (33.9±12.08 and 22.6±8.7 mg/dL, p =0.005) was higher than in non-responders, and LDL (106.3±37.6 and 153.83±61.05 mg) /dL, p =0.002) was found to be low. While there was no risk factor affecting anatomical success in binary logistic regression analysis; Increased hemoglobin (OR =0.621 [0.40-0.951]; p =0.029) and hematocrit (OR =0.860 [0.741-0.99]; p =0.049) levels were positive prognostic factors for obtaining dry macula; It was determined that low BUN, LDL and high pre-treatment IOP were negative prognostic factors for functional success.

Conclusion: Significant anatomical and visual success is achieved in the treatment of DME with intravitreal bevacizumab. While keeping hemoglobin and hematocrit levels high positively affects the success of treatment, low BUN, high LDL and pre-treatment IOP have negative effects.

Key words: Bevacizumab, biomarker, diabetic macular edema, prognostic factor, optical coherence tomography.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
BEYAN	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Retina Embriyolojisi	3
2.2. Retina ve Vitreus Anatomisi	3
2.3. Retina Histolojisi	4
2.4. Retina kan damarları	6
2.5. Kan Retina Bariyeri	7
2.6. Diyabetik Retinopati	7
2.6.1. Diyabetik retinopati risk faktörleri	8
2.6.1.1. Değiştirilemeyen risk faktörleri	8
2.6.1.2. Değiştirilebilir risk faktörleri	8
2.6.2. Diyabetik retinopati histopatolojisi:	9
2.6.3. Diyabetik retinopatide biyokimyasal yollar	10
2.6.4. Diyabetik retinopati sınıflaması	11
2.6.5. Diyabetik makülopati	13
2.6.5.1. Diyabetik maküler ödem patogenezi	13
2.6.5.2. Klinik anlamlı maküla ödemi	13
2.6.5.3. Diyabetik maküler ödem sınıflaması	14
2.6.5.4. Diyabetik maküla ödemi tedavisi	15
2.6.5.4.1. Grid / fokal laser fotokoagülasyon	15
2.6.5.4.2. İntravitreal steroidler	15
2.6.5.4.3. İntravitreal anti-VEGF ajanlar	16
2.6.5.4.4. Cerrahi tedavi	19
2.7. Optik Koherens Tomografi	19
2.7.1. Diyabetik retinopatide optik koherens tomografinin kullanımı	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26

3.1. Hasta Seçimi.....	26
3.2. Hasta Verileri	26
3.2.1. Demografik ve sistemik veriler	26
3.2.2. Göz muayene bulguları.....	27
3.2.3. Görüntüleme	27
3.3. İntravitreal Bevacizumab Uygulama Yöntemi	31
3.4. Sonuç Kriterleri	31
3.5. İstatistiksel Analiz	31
4. BULGULAR.....	33
4.1. Demografik Veriler	33
4.2. Görme Keskinliği ve Göz İçi Basıncı.....	34
4.3. OKT Parametreleri	35
4.4. Anatomik Başarı.....	36
4.4.1. Demografik özellikler ve sistemik hastalıkların anatomik başarı ile ilişkisi	36
4.4.2. Periferik kan parametrelerinin anatomik başarı ile ilişkisi	37
4.4.3. Görme keskinliği ve göz içi basıncının anatomik başarı ile ilişkisi	38
4.4.4. Optik koherens tomografi parametrelerinin anatomik başarı ile ilişkisi.....	39
4.5. Görsel Başarı	42
4.5.1. Demografik özellikler ve sistemik hastalıkların görsel/fonksiyonel başarı ile ilişkisi	42
4.5.2. Periferik kan parametrelerinin fonksiyonel başarı ile ilişkisi	43
4.5.3. Görme keskinliği ve göz içi basıncının fonksiyonel başarı ile ilişkisi.....	44
4.5.4. Optik koherens tomografi parametrelerinin fonksiyonel başarı ile ilişkisi.....	45
4.6. Anatomik Cevap Logistik Regresyon Analizi.....	47
4.7. Görsel/Fonksiyonel Cevap Logistik Regresyon Analizi	51
4.8. Tedavi Sonrası Kuru Maküla Elde Edilmesine Etki Eden Risk Faktörlerinin Binary Logistik Regresyon Analizi	51
8. KAYNAKLAR	69
9. EKLER	78
9.1. Etik Kurul Kararı.....	78
9.2. Kurum Çalışma İzni	79
9.3. Orijinallik Raporu.....	80

SİMGELER VE KISALTMALAR

DM	: Diyabetes Mellitus
DR	: Diyabetik Retinopari
DMÖ	: Diyabetik Maküla Ödemi
ETDRS	: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
KAMÖ	: Klinik Anlamlı Maküla Ödemi
KMÖ	: Kistoid Maküla Ödemi
OKT	: Optik Koherens Tomografi
NPDR	: Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati
PDR	: Proliferatif Retinopati
Anti-VEGF	: Anti-Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
SMK	: Santral Maküla Kalınlığı
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
HT	: Hipertansiyon
RPE	: Retina Pigment Epiteli
FAZ	: Foveal Avasküler Zon
FFA	: Fundus Floresein Anjiyografi
İLM	: İnternal Limitan Membran
DCTT	: The Diabetes Control and Complications Trial
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
HBA1C	: Glikozile Hemoglobin
HIF	: Hipoksi Inducible Faktör
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
PKC	: Protein Kinaz-C
PIGF	: Plesental Büyüme Faktörü
MA	: Mikroanvrizma
MH	: Mikrohemoraji
İRMA	: İntraretinal Mikrovasküler Anomali
NVD	: Optik Disk Neovaskülarizasyonu
NVE	: Retinal Neovaskülarizasyon
İVS	: İntravitreal Steroid
SUT	: Sağlık Uygulama Tebliği
GİB	: Göz İçi Basınç

FDA	: Amerika Gıda ve İlaç Dairesi
PFS	: Prefilled Syringe
EDGK	: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
PRN	: Pro Re Nata
T&E	: Treat and Extend
BUN	: Kan Üre Azotu
EDI	: Enhanced Dept Imaging
SLT	: Sinir Lifi Tabakası,
GHT	: Gangliyon Hücre Tabakası
İNT	: İç Nükleer Tabaka
İPT	: İç Pleksiform Tabaka
DPT	: Dış Pleksiform Tabaka
DNT	: Dış Nükleer Tabaka,
İLM	: İnternal Limitan Membran
ELM	: Eksternal Limitan Membran
İSOS	: Fotoreseptör İç-Dış segment Bileşkesi
İDZ	: İntergijitasyon Zonu
RPE-BM	: RPE-Bruch Membran Kompleksi
HGB	: Hemoglobin
HCT	: Hemotokrit
WBC	: Beyaz Küre Sayısı
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
ESR	: Eritrosit Sedimantasyon Hızı
CRP	: C-Reaktif Protein
SRS	: Subretinal sıvı
İRS	: İntraretinal Sıvı
DRİL	: Retina iç katmanları düzensizliği
HN	: Hiperreflektif Nokta
ERM	: Epiretinal Membran
PVD	: Posterior Vitreus Dekolmanı
VMA	: Vitromaküler Adezyon
VMT	: Vitromaküler Traksiyon
GHK	: Gangliyon Hücre Tabakası Kalınlığı

İRK	: İç Retina Kalınlığı
DRK	: Dış retina Kalınlığı
SKK	: Santral koroid kalınlığı
İVB	: İntravitreal Bevacizumab
SPSS	:Statistical Package for the Social Sciences
E	: Eksuda
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
LogMAR	: Logaritmik Minimum Angle of Resolution
SS	: Snellen sırası,
DRK	: Dış Retina Kalınlığı
DR	: Diyabetik Retinopari
DMÖ	: Diyabetik Maküla Ödemi
ETDRS	: Early Tratement Diabetic Retinopathy Study
KAMÖ	: Klinik Anlamlı Maküla Ödemi
KMÖ	: Kistoid Maküla Ödemi
OKT	: Optik Koherens Tomografi
NPDR	: Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati
PDR	: Proliferatif Retinopati
Anti-VEGF	: Anti-Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
SMK	: Santral Maküla Kalınlığı
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
HT	: Hipertansiyon
RPE	: Retina Pigment Epiteli
FAZ	: Foveal Avasküler Zon
FFA	: Fundus Floresein Anjiografi
DCTT	: The Diabetes Control and Complications Trial
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
HbA1c	: Glikozile Hemoglobin
HIF	: Hipoksi Inducible Faktör

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Diyabetik retinopati sınıflaması.	12
Tablo 2. Demografik özellikler ve sistemik hastalıklar.....	33
Tablo 3. Tedavi öncesi ve sonrası görme keskinliği ve göz içi basınç değerleri.	34
Tablo 4. Tedavi öncesi ve sonrası nicel OKT parametreleri.	35
Tablo 5. Tedavi öncesi nitel OKT parametreleri.....	36
Tablo 6. Anatomik cevap ile demografik özellikler ve sistemik hastalıkların ilişkisi.	37
Tablo 7. Anatomik cevap ile periferik kan parametrelerinin ilişkisi.....	38
Tablo 8. Anatomik cevaba göre görme keskinliği ve göz içi basınç değerlerinin değişimi.....	39
Tablo 9. Anatomik cevaba göre nitel OKT parametrelerinin karşılaştırılması.	40
Tablo 10. Anatomik cevaba göre nicel OKT parametrelerinin karşılaştırılması.....	41
Tablo 11. Görsel cevap ile demografik özellikler ve sistemik hastalıkların ilişkisi.	42
Tablo 12. Görsel cevap ile periferik kan parametrelerinin ilişkisi.	43
Tablo 13. Görsel cevaba göre görme keskinliği ve göz içi basınç değerlerinin değişimi.....	44
Tablo 14. Görsel cevaba göre nitel OKT parametrelerinin karşılaştırılması.....	45
Tablo 15. Görsel cevaba göre nicel OKT parametrelerinin karşılaştırılması.....	46
Tablo 16. Demografik ve sistemik faktörlerin anatomik başarısızlığa etkisi için Binary Lojistik Regresyon Analizi sonuçları.....	48
Tablo 17. Periferik kan parametrelerinin anatomik başarısızlığa etkisi için Binary Lojistik Regresyon Analizi sonuçları.....	49
Tablo 18. OKT parametrelerinin anatomik başarısızlığa etkisi için Binary Lojistik Regresyon Analizi sonuçları.	50
Tablo 19. Görme keskinliği ve göz içi basıncının anatomik başarısızlığa etkisi için Binary Lojistik Regresyon Analizi sonuçları.....	51
Tablo 20. Kuru maküla elde edilmesine etki eden faktörlerin Binary Lojistik Regresyon Analizi sonuçları	51
Tablo 21. Demografik ve sistemik faktörlerin görsel başarısızlığa etkisi için Binary Lojistik Regresyon Analizi sonuçları.....	52

Tablo 22. Periferik kan parametrelerinin görsel başarısızlığa etkisi için Binary Lojistik Regresyon Analizi sonuçları.....	53
Tablo 23. OKT parametrelerinin görsel başarısızlığa etkisi için Binary Lojistik Regresyon Analizi sonuçları.	54
Tablo 24. Görme keskinliği ve göz içi basıncının görsel başarısızlığa etkisi için Binary Lojistik Regresyon Analizi sonuçları.....	55



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Retina tabakaları hücre tipleri	6
Şekil 2. Fovea merkezli nazal ve temporalde genişlik gösterimi. Kırmızı halka: FAZ merkezli nazal ve temporalden 500 mikronluk alan. Yeşil halka: FAZ merkezli nazal ve temporalde 1000 mikronluk alan. Mavi halka: FAZ merkezli nazal ve temporalde 1500 mikronluk alan.	14
Şekil 3. Spektralis OKT retina katmanları. SLT: Sinir lifi tabakası, GHT: Gangliyon hücre tabakası, İNT: İç nükleer tabaka, İPT: İç pleksiform tabaka, DPT: Dış pleksiform tabaka, DNT: Dış nükleer tabaka, ELM: Eksternal limitan membran, İSOS: Fotoreseptör iç-dış segment bileşkesi, IDZ: İntergijitasyon zonu, RPE-BM: RPE-Bruch membran kompleksi	20
Şekil 4. Optik koherens tomografide kistoid maküla ödemi görünümü.	21
Şekil 5. Optik koherens tomografide maküler ödem ve subretinal sıvı görünümü... ..	22
Şekil 6. Optik koherens tomografide gölgelenme koridoru oluşturan, yüksek yansıtıcı sert eksuda görünümü.	22
Şekil 7. Çok renkli fundus fotoğrafında makülada sert eksudalardan oluşan halka. .	23
Şekil 8. Optik koherens tomografide derece 1 hiperreflektif nokta görünümü.....	24
Şekil 9. Optik koherens tomografide derece 2 hiperreflektif nokta görünümü.....	24
Şekil 10. Optik Koherens Tomografide Derece 3 Hiperreflektif Nokta Görünümü..	24
Şekil 11. Optik koherens tomografide İS-OS tabakası kaybı.	25
Şekil 12. Optik koherens tomografide fovea temporalinde DRİL alanı.	25
Şekil 13. Optik koherens tomografide santral maküla kalınlığı ölçümü.....	28
Şekil 14. Optik koherens tomografide retina tabakalarının otomatik segmentasyon analizi; 1: Gangliyon hücre tabakası, 2: İç retina tabakası, 3: Dış retina tabakası....	29
Şekil 15. Optik koherens tomografide santral koroid kalınlığı ölçümü.	30

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus (DM), insan vücudunda insülin hormonunun azlığı ya da tamamen yokluğu sonucunda, karbonhidrat, yağ, protein metabolizmasının bozulması ve hiperglisemi meydana gelmesi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütünün 2016 yılında yayınlanan verilerinde dünya çapında 422 milyon DM hastası olduğu yayınlanmışken, 2030 yılında bu sayının 750 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir [1].

Diyabetin göz patolojileri ile bağlantısı ilk defa 1846'da, Fransız Appolinaire Bouchardat tarafından, diyabetik hastalarda katarakt olmamasına rağmen görme azlığının rapor edilmesiyle ortaya konulmuştur. Yine aynı yıllarda diyabetik retinopati ve maküla hastalığı gündeme gelmiştir. Diyabetik retinopati (DR), DM'nin en sık görülen oküler komplikasyonudur. Görme azlığının en sık sebebi ise diyabetik maküla ödemi (DMÖ)'dir. Dünya genelinde 93 milyon DR, 21 milyon DMÖ'ye sahip hasta olduğu düşünülmektedir [2].

Diabetik retinopati gelişimindeki en önemli risk faktörü diyabetli geçirilen toplam süre olarak kabul edilmektedir. Tip 1 DM hastalarında 5 yıldan az sürede DR nadiren gelişir. Tip 1 DM'li hastalarda 5-10 yıl %27, 10 yıldan %70-90 oranında DR gelişmektedir. 20 yıldan fazla süredir diyabet hastalığı olanlarda DR oranı %95' lere çıkar ve bu hastaların %30-50'sinde proliferatif DR (PDR) görülmektedir. Tip 2 DM'li hastalarda DR, 11-16 yıldır hastalığı olanlarda %23, 16 yıldan sonra % 60 oranında görülmektedir [3].

Diyabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışma Grubu (ETDRS, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), DMÖ' yü 2 sınıfa ayırmıştır ve tüm dünyada en çok bu sınıflama kullanılmaktadır. DMÖ 'yü makülada fokal ya da diffüz kalınlaşma olarak tanımlamışlardır ve bu kalınlaşma foveayı içeriyor ya da tehdit ediyorsa klinik anlamlı maküla ödemi (KAMÖ) denilmektedir [4]. DMÖ ayrıca optik koherens tomografi (OKT) bulgularına göre de sınıflandırılabilir. DMÖ, OKT bulgularına göre; retinal şişme, seröz retina dekolmanı ve KMÖ şeklinde sınıflandırılmıştır [5]. 2020 yılında yapılan bir çalışma DMÖ' yü diffüz ödem, KMÖ ve kistoid maküler dejenerasyon şeklinde 3 grupta incelemiştir [6].

Diyabetik maküler ödem, DR' nin bütün evrelerinde ortaya çıkabilir ve görme azlığının önde gelen sebeplerinden biri olarak kabul edilmektedir. Hafif non-proliferatif DR (NPDR)' de %3, orta ve/veya ciddi NPDR'de %38, PDR'de %70 oranında DMÖ bildirilmektedir [3]. Diyabetik maküla ödemi oluşumundaki temel patoloji mikroanjiopati gelişimidir ve tedavisinde de buna yönelik vitre içi anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü (anti-VEGF) ve kortikosteroid enjeksiyonları, grid ve fokal lazer uygulamaları yapılabilmektedir.

Diyabetik maküla ödemi olan hastalarda OKT tanı ve tedavi takibinde büyük öneme sahiptir. OKT, noninvaziv, yüksek çözünürlük sağlayan ışık kaynağı kullanan bir tetkiktir. Retinanın kesitsel görüntülerini kaydeder ve tabakaların kalitatif (nitel) ve kantitatif (nicel) özellikleri hakkında bilgi verir. Diyabetik maküla ödeminin tedavi takibinde baz alınan esas parametre santral maküla kalınlığıdır (SMK). Optik koherens tomografi ile SMK ölçümü yanında hastalığa tanı konması ve prognozunu ön görmeye yardımcı parametreler de görüntülenebilmektedir. Hastalığın seyri hakkında ipucu sağlayan bu görüntüleme bulgularına biyobelirteç adı verilmektedir. Aynı zamanda diyabet hastalarının periferik kan örneklerindeki bazı parametreler de DR tedavisinin sonuçları ile ilgili biyobelirteç görevi görebilmektedir. Periferik kan örneğinden bakılabilen HBA1c, hemogram ve biyokimya parametreleri, diyabetik hastalarda normal popülasyona göre farklılık gösterebilmektedir. Bu hastalarda hipertansiyon, hiperlipidemi, kronik böbrek yetmezliği (KBY) ve obezitenin varlığı da hem sistemik diyabet tedavisini hem de DMÖ' ye anti-VEGF cevabını etkileyebilmektedir. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar DMÖ' nün nasıl ilerleyeceği ve tedaviye cevap konusunda OKT ve periferik kan örneklerinden elde edilen bazı parametrelerin bize ipucu sağlayabileceği konusunda bilgi vermiştir. Diyabetik retinopati gibi kronik ve ilerleyici, tedavi maliyeti yüksek bir hastalıkta tedavi cevabının önceden tahmin edilebilir olması hastalar ve doktorlar için yol gösterici olacaktır. Bu çalışmadaki amacımız, DMÖ' nün intravitreal anti-VEGF ile tedavisine anatomik ve fonksiyonel cevabı etkileyen biyokimyasal ve OKT biyobelirteçlerini tespit etmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Retina Embriyolojisi

Retina, ön beyinden gelişen optik vezikülden köken alır. Nörosensöryal retina ve retina pigment epiteli (RPE) nöroektoderm kökenli iken, vitreus ve koroid mezenkimal kökenlidir. Optik vezikülün distalinde yer alan nöral ektodermin invajinasyonu sonucunda retina oluşur. İntrauterin birinci ayda optik vezikül, yüzey ektodermine yaklaşır ve lens vezikülü oluşmaya başlar, eş zamanlı olarak optik vezikül kendi içine gömülür ve sekonder optik vezikül gelişir. Sekonder optik vezikülün iç tabakası nörosensöryel retinayı, dış tabakası ise RPE' yi oluşturur [7]. Retina, intrauterin dördüncü aya kadar avaskülerdir. Dördüncü aydan sonra optik disk hyaloid damarlarından başlayan damarlanma perifere doğru ilerlemektedir. Oluşan damarlar intrauterin sekizinci aydan sonra perifer nazal retinaya ulaşırlar ancak temporal kısmın periferik damarları doğum sonrası ancak birinci ayda tamamlanır [7]. Retina tabakalarının histolojik olarak ayırt edilebilir hale gelmesi yaklaşık olarak intrauterin beşinci-altıncı aylarda olmaktadır ve her tabaka aynı hızda ayrımını tamamlamaz. Maküler fotoreseptörler ilk olarak ayrışan yapıdır fakat yavaş gelişirler bu nedenle doğumda maküla immatür haldedir. Diğer retinal katmanlar ayrışmasını ve gelişimini daha hızlı tamamlar. Term zamanda doğan bir yenidoğanda maküla gelişimi postnatal 3-4. aylarda tamamlanır ve fiksasyon kabiliyeti ancak başlar [8].

2.2. Retina ve Vitreus Anatomisi

Retina, globun arka 2/3' lük kısmında yer alır, koroid ve vitreusun arasındadır. Oro serrata ve optik disk arasında uzanır. Kalınlığı her alanda aynı değildir. En kalın olduğu alan optik diskin temporalindeki papillomaküler demetken, en ince olduğu yer foveola ve ora serratadır. Retina, vorteks venlerinin skleraya giriş bölgelerinden oluşan daire ile ikiye ayrılabilir. Makülaya yakın olan bölge santral (posterior=arka kutup) olarak kabul edilir, diğer alanlar periferik (anterior) bölgedir. Periferik retina ise oro serrata ve ekvator olarak üzere iki alt bölgeye ayrılır. Optik sinir başı arka kutbun nazalinde yer alır. Optik diskten üst ve alt temporal ven dalları çıkar. Maküla, optik diskin temporalinde, 5-6 mm çapında, elips şeklinde, temporal venlerin arasında yer alır. Yoğun ksantofil pigmenti içerir bu da makülaya sarı rengini verir

(maküla lütea). Makülanın merkezindeki 1,5 mm'lik alan fovea olarak adlandırılır. Fovea bölgesi optik eksen üzerindedir, optik diske yaklaşık 3,5 mm uzaklıkta ve 0,8 mm aşağısında yer alır. Foveola 0,35 mm genişliktedir ve foveanın merkezinde yer alır, umbo bölgesi 0,15-0,2 mm genişlikte foveolanın merkezinde yer alır ve görme keskinliğinin en net sağlandığı bölgedir [9]. Foveanın içinde kan damarlarının yer almadığı foveal avasküler zon (FAZ) bölgesi bulunur, yaklaşık 0,25-0,6 mm genişliktedir. Umbo bölgesi geometrik olarak FAZ'ın merkezi olarak kabul edilir. Ayrıca FAZ bölgesi fundus floresein anjiografi (FFA) tetkikinde işaret noktasıdır. Foveanın 0,5 mm çevresindeki doku parafovea olarak adlandırılır, bu bölge retina sinir hücrelerinin en yoğun olduğu yerdir. Sinir lifi tabakası, ganglion hücre tabakası ve iç nükleer tabaka bu bölgede kalınlaşır. Parafovea etrafındaki 1,5 mmlik alan perifovea olarak adlandırılır, bu bölgede ganglion hücreleri, periferik retinada olduğu gibi tek tabaka şeklinde yerleşmiştir. Bu bölgede rod hücreleri konilerin 2 katı sayıdadır [10].

Vitreus, retinanın önünde, arka kamaranın arkasında yer alır. Yaklaşık hacmi 4 cc'dir yaklaşık ağırlığı 4 gram, özgül ağırlığı 1,0053-1,0089 g/cm³ arasındadır. Genç popülasyonda vitreusun %80'lik kısmını jelsi tabaka, %20'sini su oluşturmaktadır. Jelsi tabakayı kollajen (%75'i tip 2 kollojen), fibronektin ve lamininden zengin ekstraselüler matriks oluşturur [11]. Yaş alma ile beraber su içeriği artar, jelsi tabaka büzülür ve vitreusun yaklaşık %80'ini su oluşturur. Vitreusun büzülmesi ile arka vitre dekolmanı meydana gelir ki, bu süreç fizyolojiktir. Vitreus ve lens arka yüzü arasında Berger alanı iki yapıyı ayırır. Ora serratanın arkasında ve optik disk etrafındaki sıkı vitreus yapışıklığına kadar internal limitan membran (ILM) dokusu sıkı retinaya bağlı halde bulunur, bu yapıya arka hyaloid ismi verilir. Ora serrata ve 2,6 mm genişlikteki periferik retinaya vitreus oldukça sıkı yapışmıştır ve bu alana vitreus bazı ismi verilmektedir [12].

2.3. Retina Histolojisi

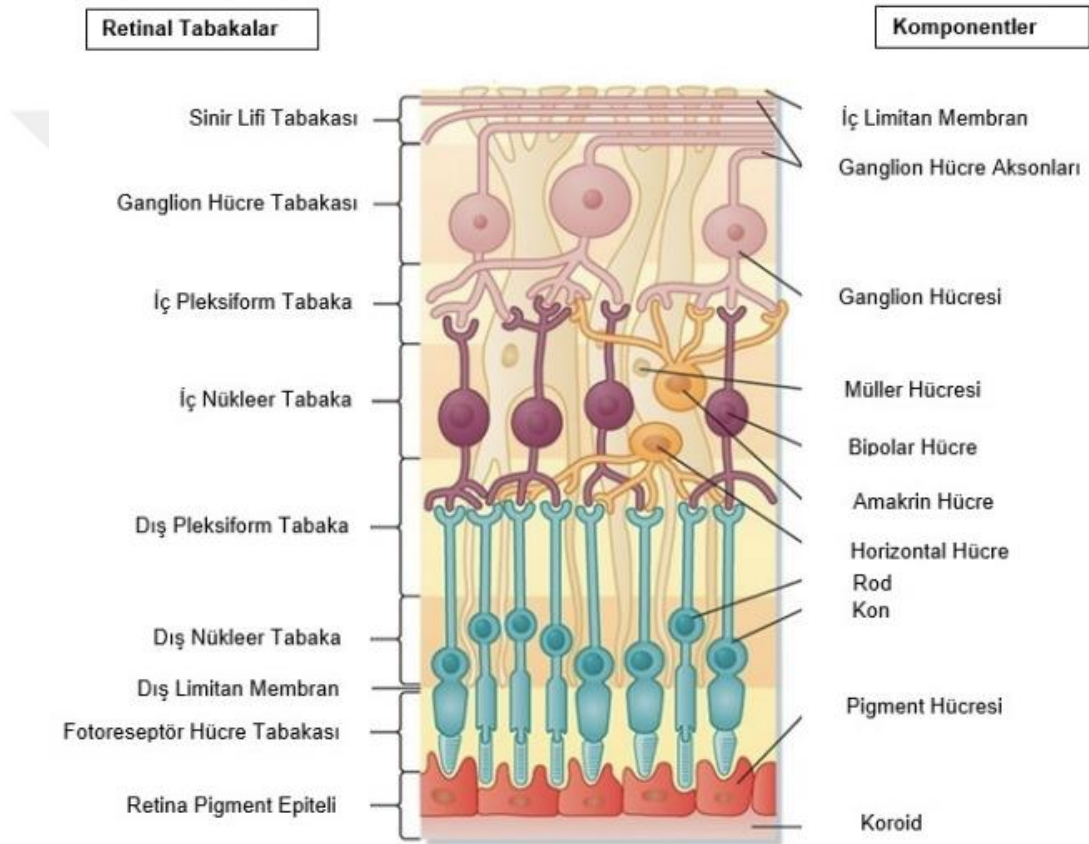
Retina, ışık mikroskobu ile bakıda laminer şekilde görülür ve 10 tabakaya ayrılır. Kalınlığının 100-300 mikron arasında olduğu kabul edilir. Siliyer cisim epiteli ve optik disk etrafına sıkı yapışık haldedir.

Dıştan içe doğru retina tabakaları (Şekil 1):

1. RPE: Koryopakillaris ile fotoreseptörlerin dış segmenti arasında bulunan yapıdır. Retina hücrelerinin devamlılığını sürdürebilmeleri için birçok görev üstlenirler. En yoğun olduğu yer foveadır, perifere gittikçe yoğunluğu azalır. Dış kan-retina bariyeri, RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar tarafından oluşturulur.
2. Fotoreseptör hücre tabakası: Rod ve kon hücrelerini içerir. Retina dokusu 130 milyon rod hücresi, 7 milyon kon hücresi içerir. Foveolada rod hücresi hiç bulunmaz iken, en yoğun olduğu alan fovea çevresindeki 20 derecelik görme alanına karşılık gelen bölgedir. Rod hücrelerinin yoğunluğu perifere gittikçe artar. Kon hücrelerinin en yoğun olduğu yer foveadır. Fotoreseptör hücreleri, iç ve dış olarak iki segmentten oluşurlar. Dış segment RPE ile temas halindedir ve ışığa duyarlı olan kısımdır.
3. Dış limitan membran (DLM): Gerçek membran yapısında değildir. Komşu fotoreseptör ve müller hücre bağlantıları tarafından oluşturulur.
4. Dış nükleer tabaka (DNT): Fotoreseptörlerin nükleusları tarafından oluşturulur.
5. Dış pleksiform tabaka (DPT): Sinaps bölgesidir. Fotoreseptör hücrelerinin bipolar ve horizontal hücreler ile sinaps yaptığı bölgedir.
6. İç nükleer tabaka (İNT): Bu tabakada, müller hücre nükleusları, bipolar hücrelerin gövde ve nükleusları, horizontal ve amakrin hücre nükleusları bulunur. Bu tabaka sinirsel iletim ve düzenlenmesinden esas sorumlu olan tabakadır. Bipolar hücreler görme yolağının 2. sıra nöronudur. Müller hücreleri tüm retinaya yaygın olarak dağılmıştır fakat nükleusları esas olarak bu tabakada bulunur.
7. İç pleksiform tabaka (İPT): Sinaps bölgesidir. Gangliyon hücreleri, bipolar ve amakrin hücreler ile sinaps yaparlar. Böylece fotoreseptörlerden alınan görsel sinyal, gangliyon hücrelerine iletilir.
8. Gangliyon hücre tabakası (GHT): Gangliyon hücreleri görme yolunun 3. sıra nöronudur. Bu tabakada gangliyon hücre gövdeleri bulunur. Gangliyon hücre aksonları ise sinir lifi tabakasına uzanır. Dendritleri ise iç pleksiform tabakada sinapsa katılır. Foveada gangliyon hücre tabakası en kalındır.
9. Sinir lifi tabakası (SLT): Gangliyon hücre aksonları, retina sinir lifini oluşturur. Bu tabaka perifer retinada en incedir, optik sinir çevresinde en kalındır. Aksonlar

lamina cribrosa sonrası myelin liflerini kaybederler. Fovea santralis nazalindeki sinir lifleri doğrudan optik sinire katılırken, temporaldeki sinir lifleri radyal uzanarak optik sinire katılır. Papilomaküler band bu şekilde oluşur.

10. İç limitan membran (İLM): Gerçek bir membran yapısındadır. Müller hücrelerinin ayaksı çıkıntıları bu tabakaya tutunur. Vitreusun ince fibrilleri de iç tarafta buraya tutunur. Kendi içinde 3 tabakaya ayırmak mümkündür: lamina rara interna, lamina densa ve lamina rara externa. Retinanın en iç tabakası iç limitan membrandır.



Şekil 1. Retina tabakaları hücre tipleri

2.4. Retina kan damarları

Retina dokusu insan vücudunda birim ağırlık başına en fazla oksijen tüketen dokudur. Damar yatağı açısından zengindir. Dış pleksiform-dış nükleer tabaka, fotoreseptörler ve RPE'ye kadar olan dış 1/3'lük retina tabakasının beslenmesi koryokapillaris tarafından sağlanır. İç nükleer, iç pleksiform, gangliyon hücre ve sinir lifi tabakasından oluşan, İLM'ye kadar olan 2/3'lük iç retina kısmını santral

retinal arter besler. Santral retinal arter oftalmik arterin ilk dalıdır. Koroid ve santral retinal arterin damar yapısı ve kan akım debisi farklıdır. Koroidal sistem daha yüksek akımlı ve değişken yapıdadır. Santral retinal arter kapalı bir sistemdir, daha düşük akımlıdır ve oksijen sağlayıcılığı daha yüksektir [13]. Retinada periferde doğru gittikçe damar sayısı ve kalınlığında azalma gözlenir. Ora serrata bölgesinde damar yoktur. Kapiller ağ, makülada en yoğundur, FAZ bölgesinde damar yapısı yoktur ve bu alan kapillerlerden difüzyon ile beslenir. Genel popülasyonda %6-20 oranında siliyoretinal arter bulunur. Siliyoretinal arter, posterior siliyer arterin dalıdır ve maküla beslenmesinden sorumludur. Retinal kan damarları bölgesel otoninnervasyona sahiptir. Otonom sinir sistemi değişikliklerinden etkilenmezler. Bölgesel CO₂, PH, oksijen saturasyon değişiklikleri retina damar yapısında değişikliklere neden olabilir [12].

2.5. Kan Retina Bariyeri

İki bölümde incelenir. İç kan retina bariyeri tek sıralı retinal vasküler endotel hücreleri ve bunlar arasındaki sıkı bağlantılar tarafından oluşturulur. Bu hücreler fenestrasızdır. Dış kan retina bariyeri, RPE hücreleri ve aralarındaki sıkı bağlantılar tarafından oluşturulur. Hücreler arası sıkı bağlantıları zonula adherens ve zonula okludens molekülleri sağlar [12]. Kan retina bariyerleri floresein gibi küçük moleküllere geçirgen değildir.

2.6. Diyabetik Retinopati

Diyabetes mellitus kronik bir hastalıktır ve kan yolu ile ulaştığı her dokuda hasara neden olabilmektedir. Sinir dokusunda, böbreklerde ve gözde mikrovasküler komplikasyonlara sebep olmaktadır (nöropati, nefropati, retinaopati). İnsan ömründe beklenen yaşam süresinin uzaması, obezite, kırsal yaşamdan uzaklaşılması, sedanter hayat DM komplikasyonlarında artışa neden olmuştur. Diyabetik retinopati, birçok ülke verileri göz önüne alındığında 20-74 yaş arası bireylerde önlenabilir körlüğün en önemli sebebidir [14]. 20-79 yaş arası diyabetik hastalarda yaşa göre standardize edilmiş DR prevalansı %34,6 ve DMÖ prevalansı %10,2 bulunmuştur [15].

2.6.1. Diyabetik retinopati risk faktörleri

2.6.1.1. Değiştirilemeyen risk faktörleri

Diyabetin tip ve süresi: En önemli risk faktörüdür. DM yılı arttıkça, DR insidansı, şiddeti, şiddetli DMÖ ortaya çıkması ve proliferatif DR' ye gidiş hızlanmaktadır [16].

Tip 1 DM tanılı hastalarda 10 yılda DR insidansı %50 iken, 30 yılda %90'dır. Tip 2 DM tanılı hastalarda tanı anında DR eşlik etme sıklığı %5, 20 yılda %60'tır [17].

Cinsiyet: Erkeklerde kadınlara göre DR prevalansının daha yüksek olduğu bildirilmekle birlikte, nedeni tam olarak açıklanamamıştır [16].

Genetik faktörler: Tek yumurta ikizlerinde DR ortaya çıkış süresi ve şiddetinin dizigot ikizlere kıyasla benzerlik göstermesi ve her hastada DR' nin farklı şiddette seyretmesi genetik faktörlerin önemli olduğunu desteklemektedir.

Gebelik ve puberte: DR' nin gebelikte progrese olduğu gösterilmiştir [18]. Preeklampitik gebelik ve gebelik başında kötü regüle diyabetin hızla iyi regüle edilmesinin DR' yi olumsuz etkilediği gösterilmiştir [19]. Puberte dönemi tip 1 DM' de hızlı progresyona neden olmaktadır. Puberte sonrası dönemde, öncesine göre DR gelişme hızının yavaşladığı gösterilmiştir [18].

2.6.1.2. Değiştirilebilir risk faktörleri

Hipertansiyon: Sistemik kan basıncının iyi regülasyonu DR insidansını ve progresyonunu azaltır [14, 20]. Yüksek sistolik ve diyastolik kan basıncının DMÖ'de seröz maküler dekolman gelişimi için bağımsız ve önemli bir risk faktörü olduğu düşünülmüş, seröz maküla dekolmanı ve hipertansiyon DMÖ tedavisinde kötü yanıt ile ilişkilendirilmiştir [21].

Serum lipitleri ve obezite: Tip 1 DM' li hastalarda yapılan bir çalışmada DR'nin trigliserit ve LDL yüksekliğinin kesitsel olarak DR gelişimi ile, longitudinal olarak PDR ile ilişkili olduğu bulunmuştur [22]. Uzun süreli tip-2 DM'lilerde yapılan bir çalışma, trigliserid yüksekliği ve HDL düşüklüğünü univaryant analizde retinopati ile ilişkili bulmuştur [23]. Geç başlangıçlı diyabet hastalarının yer aldığı bir seride, beden kitle indeksi $<20 \text{ kg/m}^2$ beden kitle indeksi normal olanlara göre DR riskinin 3

kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Diğer risk faktörleri kontrol altına alındıktan sonra, düşük kilolu olmak daha yüksek DR insidansı, felçten ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölümlerle ilişkilendirildi [22, 24].

Hiperglisemi ve glikozile hemoglobin (HbA1c) düzeyi: The Diabetes Control and Complications Trial (DCTT), sıkı glisemik kontrolün DR'nin aralarında olduğu mikrovasküler komplikasyonları erken evrede %35-76 gerilettiğini göstermiştir [25]. Diyabetik retinopari gelişimine en çok etkili faktörün 2-3 yıl öncesine kadarki HbA1c düzeyleri olduğu gösterilmiştir [26].

Sigara: Sigara kullanımının damar tıkanıklığını aggreve ederek DR'yi şiddetlendirebileceğini ortaya koyan çalışmalar vardır [27].

2.6.2. Diyabetik retinopati histopatolojisi:

Diyabetik retinopati, kontrolsüz hipergliseminin sebep olduğu mikroanjiopatik değişiklerin bir sonucudur. Histopatolojik değişiklikler; perisit kaybı, bazal membran kalınlaşması, kan-retina bariyeri bozulması ve neovaskülarizasyon olarak sınıflanabilir.

Perisit kaybı: Perisitler, retinal mikrovasküler sistemde otoreğülasyon sağlayan kontrakte olma özelliğine sahip hücrelerdir. Damar duvarlarının etrafında bulunurlar. Perisit hücrelerinin kaybı en erken mikroskobik bulgudur. Perisit kaybı venöz boncuklanma ve kan-retina bariyeri bozulması ile sonuçlanır. Kapiller endotel hücreleri ve perisitlerin kaybı kapiller geçirgenlikte artışa neden olur. Bunun sonucunda retinal hemoraji oluşumu, sert eksuda birikimi ve retinal ödem görülür.

Kapiller bazal membran kalınlaşması: Elektron mikroskobu ile tespit edilen bir bulgudur. Hipergliseminin neden olduğu biyokimyasal tepkimeler sonucu oluştuğu düşünölmektedir.

Kan-retina bariyeri bozulması: İç kan-retina bariyerini fenestrasız vasküler endotel hücreler ve aralarındaki sıkı bağlantı kompleksi oluşturmaktadır. Böylece damar içi sıvı ve moleküllerin damar dışına kaçağı önlenmiş olur. Diyabette endotel hücre bütönlüğu ve hücreler arası sıkı bağlantı sağlayan proteinlerin sentezi bozulur.

Neovaskülarizasyon: Kapiller bazal membran kalınlaşması, endotel hücre hasarı, kan-retina bariyeri bozulması sonucunda trombosit agregasyonu artar ve arteriollerde oklüzyon meydana gelir. Bunun sonucunda retinal hipoksi olur ve iskemik retina dokusundan hipoksi inducible faktör (HIF) ve VEGF salınımı gerçekleşir. Bu mediatörler neovaskülarizasyon gelişimine neden olur.

2.6.3. Diyabetik retinopatide biyokimyasal yollar

Poliol (sorbitol) yolu aktivasyonu:

Glukoz, hücre içinde *aldoz redüktaz* enzimi ile sorbitole çevrilir. Bu metabolik yolda nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) tüketilir ve myoinositol üretilir. Sorbitol daha sonra *sorbitol dehidrogenaz* enzimi ile fruktoza dönüştürülür. Myoinositol vasküler disfonksiyona neden olur. Kronik hiperglisemi, sürekli sorbitol oluşumu ve sürekli NADPH tüketimi sonucunda *sorbitol dehidrogenaz* enzimi kapasitesi aşılar. Fruktoz üretimi durur ve dokularda sorbitol birikimi meydana gelir. Sorbitol metabolizması insan gözünde lens, retina kapilleri ve perisitlerde aktiftir. Aşırı sorbitol birikimi bu hücrelerde ozmotik yük artışı ile su alıp şişmelerine neden olur. Bu süreç katarakt oluşumu ve retinal damarlarda hasar ile sonuçlanır. Ayrıca antioksidan olan NADPH molekülü tüketimi oksidatif stresin artmasına neden olur [28].

İleri glikasyon son ürünleri:

Hipergliseminin uzun süre hakim olması protein ve lipitlere glikozun nonenzimatik şekilde bağlanması ile sonuçlanır. Oluşan bu son ürünlere ileri glikasyon son ürünleri denir. Bu yapılar parçalanmaya dirençlidir. Endotel hasarı, perisit kaybı, serbest radikal oluşumuna neden olarak DR sürecinde hızlanmaya neden olabilirler [29].

Protein Kinaz-C (PKC) aktivasyonu:

Kan şekerinin sürekli yüksek seyretmesi glikolitik yolu devamlı aktive eder. Glikolitik yolda hücre içi gliseraldehit-3-fosfat artar ve bu da denova diaçilgliserol üretimi ile sonuçlanır. Diaçilgliserol artışı *PKC* aktivasyonuna neden olur. *Protein kinaz* oksidatif hasarda rol oynayan bir enzimdir. Vasküler permeabilite artışı, vasküler endotel disfonksiyonu, lökosit adezyon artışı, nitrik oksit düzenlenmesinin bozulması, ekstraselüler matriks proteinlerin remodelingi sonucunda bazal membran

kalınlaşması gibi retinal vasküler disfonksiyona neden olan birçok aşamada rol alır [30].

Oksidatif stres:

İnsan vücudunda hücreleri oksidatif stresten koruyan endojen üretilen enzimler vardır. *Süperoksid dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz* bu enzimlerdir. Diyabetik hastalarda endojen antioksidan enzimlerin azaldığı gösterilmiştir [31]. Oksidatif stres artışı, ileri glikasyon son ürünlerinin vasküler endotelde oklüzyon ve aglütinasyona neden olması ile sonuçlanabilir. Bu durum DR ilerleyişini hızlandırır.

Anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü:

Anti-vasküler endotelyal büyüme faktörünün esas etkisi, vasküler geçirgenlik artışı, yeni damar oluşumu (vaskülogenez) ve endotel hücre büyümesi üzerinden gerçekleşmektedir. VEGF A-B-C-D-E ve plösentel büyüme faktörü (PIGF) olmak üzere 7 alt tipi bulunur [32]. Neovaskülarizasyon ile en ilişkili olanı VEGF-A'dır. VEGF-165, insan gözündeki en zararlı form olarak bilinmektedir [33]. Anti-VEGF tedavi, esas olarak VEGF-A'yı bloke etme prensibine dayanır [34].

2.6.4. Diyabetik retinopati sınıflaması

Ortak dil kullanabilmek ve evreye göre takip-tedavi rejimi belirlenebilmesi için DR sınıflamasını bilmek önemlidir. Günümüzde temellerini Modifiye Arlie House Sınıflaması'ndan alan ETDRS, DR sınıflamasında altın standart olarak kabul edilmektedir. Diyabetik retinopati sınıflaması tablo 1' de verilmiştir.

Preklinik faz:

Oftalmoskopik ve anjiografik retina bulguları normal olmasına rağmen, kontrast duyarlılık, renkli görme gibi çeşitli testlerde bozukluk saptanır [35].

Nonproliferatif diyabetik retinopati:

Retina bulgularına göre çok hafif, hafif, orta, şiddetli ve çok şiddetli NPDR şeklinde 5 evredir.

Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDR):

Retina bulgularına göre hafif-orta PDR, yüksek riskli PDR ve ileri diyabetik göz hastalığı olmak üzere 3 evredir.

Tablo 1. Diyabetik retinopati sınıflaması.

NPDRP	PDR
1. Çok hafif NPDR ✓ En az bir MA 2. Hafif NPDR ✓ Az miktarda MA ve/veya MH 3. Orta NPDR: ✓ Retinal kanama (nokta ya da mum alevi) ✓ İRMA ✓ Venöz boncuklanma, yumuşak eksudalar [Şiddetli NPDR kriterlerini karşılamadan] 4. Şiddetli NPDR: ✓ 4 kadranda retinal hemoraji ve MA ✓ 2 veya daha fazla kdraanda venöz boncuklanma ✓ 1 veya daha fazla kadranda İRMA [Bu kriterlerden en çok biri] 5. Çok şiddetli NPDR ✓ Şiddetli NPDR kriterlerinin en az ikisinin olması	1. Hafif-orta PDR ✓ NVD) veya NVE [Yüksek riskli PDR kriterlerini içermeyen] 2. Yüksek riskli PDR ✓ 1/3 disk çapından büyük NVD ✓ NVD ve beraberinde vitreus hemorajisi / preretinal hemoraji ✓ 1/2 disk çapından büyük NVE ve beraberinde vitreus hemorajisi / preretinal hemoraji 3. İleri diyabetik göz hastalığı ✓ Traksiyonel retina dekolmanı ✓ Neovasküler glom ✓ Ciddi persiste vitreus hemorajisi

NPDRP: Nonproliferatif diyabetik retinopati, PDR: Proliferatif diyabetik retinopati, MA: Mikroanvrizma, MH: Mikrohemoraji, İRMA: İntraretinal mikrovasküler anomali, NVD: Optik disk neovaskülarizasyonu, NVE: Retinal neovaskülarizasyon.

Diyabetik retinopati evresine göre hastaların tekrar takibe çağırılması ve tedavisi farklılık göstermektedir. Hafif NPDR evresindeki hastaların 1 yıl içinde PDR'ye ilerleme riski %5'tir. Orta evre NPDR tanılı hastaların 1 yıl içinde PDR'ye ilerleme riski %12-27 iken 5 yıl için bu oran %33'tür. Orta evre NDR tanılı hastalar için 6 aylık periyotlarla takip önerilmektedir [36]. Ciddi NPDR tanılı hastaların 1 yılda PDR'ye ilerleme riski %50'dir.

2.6.5. Diyabetik makülopati

Maküla ödemi ya da iskemik makülopati yerine kullanılır. Diyabetes mellitus hastalarında körlüğün önde gelen sebebi DMÖ' dür. Retinal vasküler dolaşımda değişiklik ve vasküler geçirgenlik artışı DMÖ' ye neden olur. DRP' nin herhangi bir evresine DMÖ eşlik edebilir.

2.6.5.1. Diyabetik maküler ödem patogenezi

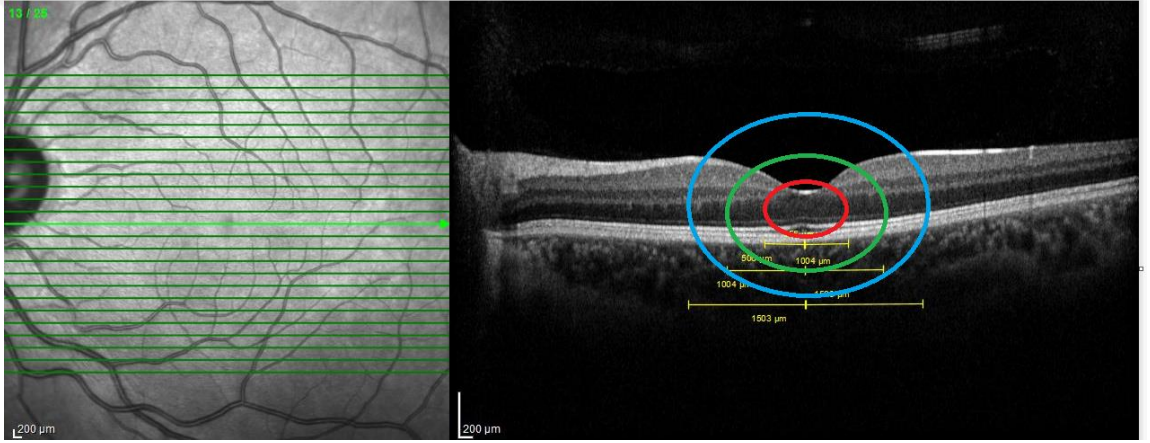
Diyabetik retinopatide iç kan-retina bariyeri çeşitli mekanizmalarla hasar görür. Bunun sonucunda kan proteinleri damar dışına sızar ve damar dışında yüksek onkotik basınç oluşur. Bu da beraberinde damar yatağından dışarıya sıvı çeker. Bu durum ödem ile sonuçlanır. İç retina tabakalarında küçük kistlerin oluşumu meydana gelirken, daha dış tabakalarda daha büyük kistlerin oluşumu meydana gelir. Protein Kinaz-C molekülü DM' de artar ve VEGF üretimi, lökostazis, damar geçirgenliği artışı ile sonuçlanır [37]. Vasküler endotelial büyüme faktörü, ödem oluşum mekanizmasında kilit rol oynayan moleküldür. Vaskülogenezi stimule ettiği gibi damar geçirgenliği artışına da sebep olur. Retina kapillerleri yüzeyinde lökosit birikimi de kan-retina bariyeri bozulması ve retinal damar geçirgenlik artışına katkıda bulunur. Müller hücre grubu DMÖ'de ödemden etkilenen ilk hücrelerdir. Retina yapısının sabit tutulması, gangliyon hücrelerinin fotoreseptörlerin korunmasından sorumludur. Diyabetik retinopatide, maküler ödem gelişme patolojisinden sorumlu tek bir mekanizma ve molekül olmamakla birlikte PKC, VEGF gibi moleküllere yönelik tedaviler günümüzde mevcuttur.

2.6.5.2. Klinik anlamlı maküla ödemi

Diyabetik retinopati'nin neden olduğu retinal kalınlık artışı olarak bilinen maküler ödem tanımlamak için ortak bir dil kullanılır. ETDRS tarafından KAMÖ

tanımlaması yapılmıştır ve kriterler belirlenmiştir [38]. Kriterlerden en az birine uyan maküler ödem, KAMÖ olarak tanımlanır, takip ve tedavi algoritması buna göre düzenlenir.

- 1- FAZ merkezini kapsayan ya da merkezin 500 mikron çevresinde retinal kalınlaşma (Şekil 2),
- 2- FAZ merkezli veya merkezin 500 mikron çevresinde retinal kalınlaşmaya eşlik eden sert eksüdalar (Şekil 2),
- 3- Merkezi FAZ bölgesine bir disk çapından (1500 mikron) daha yakında yer alan, en az bir disk çapında veya daha büyük retinal kalınlaşma alanı KAMÖ olarak adlandırılır [39] (Şekil 2).



Şekil 2. Fovea merkezli nazal ve temporalde genişlik gösterimi. Kırmızı halka: FAZ merkezli nazal ve temporalde 500 mikronluk alan. Yeşil halka: FAZ merkezli nazal ve temporalde 1000 mikronluk alan. Mavi halka: FAZ merkezli nazal ve temporalde 1500 mikronluk alan.

2.6.5.3. Diyabetik maküler ödem sınıflaması

Diyabetik maküler ödem farklı bir tanımlama ile iki grupta incelenebilir:

Fokal ödem,

Mikroanevrizma sızıntısından ya da mikroanevrizma topluluğunun oluşturduğu bölgesel retinal kalınlaşma alanından meydana gelir. Mikroanevrizma topluluğu sert eksudasyon (sirsine retinopati) ile çevrelenir [40].

Diffüz ödem,

İç kan-retina bariyeri bozulması sonucunda arteriol ve kapiller damarlardan sızıntı, mikroanevrizmal damarların meydana getirdiği sızıntı diffüz ödem oluşumuna katkı

sağlar. Diffüz ödem tedavisi, fokal ödeme kıyasla daha zordur. Kistoid yapıda olan diffüz ödem tedaviye daha da dirençlidir [41].

2.6.5.4. Diyabetik maküla ödemi tedavisi

Diyabetik maküler ödem tedavisinde hastanın sistemik kontrolü oldukça önemlidir. İlk aşama kan şekeri regülasyonudur. Bununla beraber bu hastalara genellikle eşlik eden hipertansiyonun tedavisi, kan lipit düzeylerinin düşürülmesi ve böbrek fonksiyon testlerinin takip edilmesi DMÖ tedavisine de olumlu etki sağlayacaktır. Fokal tedaviler, intravitreal enjeksiyonlar ve lazer tedavisinden oluşmaktadır.

2.6.5.4.1. Grid / fokal lazer fotokoagülasyon

Grid lazer:

Tedavinin mantığı rod ve kon hücrelerini tahrip ederek retinanın oksijen ihtiyacının azaltılmasıdır.

Fokal lazer:

Maküler ödeme neden olan sızıntı odaklarının kapatılması ve retinal kalınlaşma alanlarının tedavisi amaçlanır [42].

Lazer fotokoagülasyon ile dış retina tabakalarında skar dokusu oluşturulur ve bu tabakalara sunulacak olan oksijen retinanın iç tabakalarına ulaşır, böylece retinal oksijenasyon artırılır. Lazer fotokoagülasyon tedavisi komplikasyon riski yüksek bir işlemdir. Görme alanı değişiklikleri, subretinal fibrozis, pigment epitel atrofisi gibi istenmeyen etkiler nedeniyle farklı tedavi seçenekleri ön plana gelmiştir [43].

2.6.5.4.2. İntravitreal steroidler

Kortikosteroid grubu ilaçlar, antiinflamatuvar, antianjiogenik etkileri nedeniyle uzun yıllardır kullanılmaktadır. *Fosfolipaz A2* enzim inhibisyonu yapar ve lipokortin proteinlerinin salgısını artırır. Bunun sonucunda araşidonik asit ekspresyonu azalır, böylece lökotrien ve prostoglandin üretimi engellenir. Özellikle kronik döneme girmiş DMÖ hastalarında, anti-VEGF ile tedaviye direnç gösteren hastalarda, kardiyovasküler risk profili yüksek hastalarda ve kontrollerine düzenli gelemeyen hastalarda intravitreal steroid (IVS) tedavisi iyi bir alternatiftir.

Triamsinolon asetonid:

İntravitreal enjeksiyonun 3 ay etkisi gösterilmiştir. Vitrektomi cerrahisi geçiren gözlerde daha hızlı temizlenir. Yan etkileri, endoftalmi, katarakt, göz içi basınç yükselmesi, retina dekolmanı gelişimidir [44].

Dexametazon:

Triamsinolon asetonidten 5 kat daha potent etkiye sahiptir. Retina toksisitesi daha düşüktür. Dexametazon 0.7 mg (Ozurdex®, Allergan, Inc., Irvine, CA), transskleral yolla, 20 gauge iğne ucu ile arka segmente enjekte edilmektedir. İlacın sabit salınım özelliği olduğu için retina ve vitreusta yüksek konsantrasyonlara ulaşabilir. Sistemik dolaşıma geçen konsantrasyon azdır bu nedenle sistemik yan etkisi düşüktür. Yapılan çalışmalarda intravitreal deksametazonun, anti-VEGF ajanlara göre vitrektomize gözlerde daha uzun süre kalabildiği bulunmuştur [45], böylece etki süresi daha uzun süre devam eder. Ozurdex implantın etkisi yaklaşık olarak 6 ay sürer. İlaç salınımı ilk aylarda daha hızlı iken 6 aya yaklaştıkça salınımı yavaşlar. Kesin kontrendikasyonları arasında endoftalmi, kontrol altına alınamayan glokom, lokal enfeksiyon, arka segmentin ön kamara ile direkt bağlantısının olduğu durumlar sayılabilir. Enfektif koryoretinopati ile ilgili risk altındaki hastalar için bu durumlar iyi araştırılmalı ve intravitreal deksametazon tedavisi buna göre planlanmalıdır [46].

Flusinolon Asetonid: Sabit salınım özelliği olan bir implanttır (Iluvien®, Alimera Sciences, GA, ABD). Ayrışma özelliği yoktur. 36 aya kadar etkilidir. Vitreusa 25 gauge uçlu enjektör ile uygulanır.

2.6.5.4.3. İntravitreal anti-VEGF ajanlar

Vasküler endotelyal büyüme faktörü, retinada vasküler hücre endoteli, gangliyon hücreleri ve RPE hücreleri tarafından salgılanır. Diyabetik retinopati oluşumunda etkisi en yüksek olan izoformu VEGF165'tir. Daha önceki çalışmalar DR' li hastaların vitreus ve ön kamara örneklerinde VEGF165 seviyesinin yüksek olduğunu ortaya koymuştur [47]. DR patogenezinde VEGF'in rolü bilinmektedir. Bu nedenle anti-VEGF tedavi gündeme gelmiştir. Klinik pratikte kullanılmakta olan 3 anti-VEGF ajan, Bevacizumab, Ranibizumab ve Aflibercepttir.

Bevacizumab (Avastin®; Genentech, Inc., South San Francisco, CA):

VEGF-A'nın tüm izofromlarına afinite gösteren insan monoklonal antikordur. 1.25 mg tedavi dozu genelde tercih edilir. VEGF-A'nın tüm izofromlarına afinite gösteren insan monoklonal antikordur. Bevacizumab'ın DMÖ' de, retinal ven tıkanıklığında, retinal neovaskülarizasyon ve koroidal neovasküler membran oluşumu ile sonuçlanan hastalıklarda etkili tedavi sağladığı bildirilmiştir [48, 49]. Göz içi kullanımı endikasyon dışıdır (off label). İntravitreal uygulamada genellikle 1.25 mg tedavi dozu tercih edilir. Ülkemizde 16.03.2023 tarihinde yayınlanan, mevcut sosyal güvenlik kurumu sağlık uygulama tebliği (SUT) incelendiğinde madde 30, bölüm 4.2.33- Göz hastalıkları ilaç kullanım ilkeleri Ç bendinde Bevacizumab etkin maddeli ilaçla tedaviye cevapsızlık/yetersiz cevap alınması durumunda (Bevacizumab tedavisinden yanıt alınamaması durumunu uygulama tarihinden 4 veya 6 hafta sonra OKT görüntüsünün eklenerek dokümente edilmesi zorunludur.); dexametazon, ranibizumab veya aflibercept etkin maddeli ilaçların gerekli görüldüğü hallerde tedavilerin 4.2.33 üncü madde hükümleri çerçevesinde sağlanması gerekmektedir.

Genel olarak intravitreal enjeksiyonların yan etkileri lokal ve sistemik yan etkiler olarak ikiye ayrılır. Lokal yan etkileri, endoftalmi, göz içi inflamasyon (ranibizumab ile %1,4-2,9, bevacizumab ile (%0,09-0,4), aflibercept ile (%0,05) [50], regmatojen retina dekolmanı (%0-0,67) [51], subkonjonktival hemoraji (%10) [52], masif koroid dekolmanı, hemorajisi [53], masif subretinal kanama [52]' dir. Enjeksiyon sonrası GİB' in akut birkaç saat kadar yükselmesi beklenir [54]. Önceden glokom tanısı olanlarda, olmayanlara göre daha fazla GİB yüksekliği ve kalıcılığı gösterilmiştir [55]. Sistemik yan etkileri; ekimoz, gastrointestinal kanamalar, hematoma, vajinal kanamalar ve subdural hematomlar dahil olmak üzere oküler olmayan hemorajik olaylarda önemli bir artışla ilişkilendirilmiştir. İntravitreal ranibizumab enjeksiyonu ile ilişkili miyokard enfarktüsü ve serebrovasküler hastalıkla ilişkili ölüm bildirilmemiştir [56]. Bevacizumab için bildirilen sistemik yan etkiler, sistemik kan basıncı yükselmeleri (%0,59), serebrovasküler hadise (%0,5), miyokard enfarktüsü (%0,4), iliak arter anevrizmaları (%0,17) ve beş ölüm yer almaktadır [57].

Ranibizumab (Lucentis®; Genentech, Inc., South San Francisco, CA):

İnsanlaştırılmış bir anti-VEGF antikor fragmanıdır. E. coli bakterisi aracılığı ile rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak üretilmiştir. VEGF-A'nın tüm izoformlarına bağlanır ve inhibe edebilir. Diyabetik maküler ödem tedavisinde, 2012 yılında, Amerika gıda ve ilaç dairesi (FDA) onayını almıştır. Amerika'da 0,3 mg, Avrupa ve ülkemizde 0.5 mg dozu kullanılmaktadır. Aynı dozlarda önceden doldurulmuş şırınga (PFS; prefilled syringe) formu kullanımını kolaylaştırmış, güvenliğini de arttırmıştır [58]. RESOLVE çalışması DMÖ'de ranibizumabın etkinliğini araştıran Faz 2 çalışmadır. Bu çalışmada sham enjeksiyona kıyasla ranibizumabın, EDGK'yi belirgin olarak arttırdığı (Tedavinin 1. yılında ranibizumab ile 10.3 harf kazanımı, sham grubunda 1.4 harf kaybı olmuştur) ve SMK'yı 2 kattan fazla azalttığı gösterilmiştir [59].

Aflibercept (Eylea®; Regeneron, Tarrytown, New York, ABD ve Bayer Healthcare, Leverkusen, Almanya):

Aflibercept, rekombinant geliştirilmiş bir füzyon proteinidir. Tedavi dozu 2,0 mg'dır. VEGFR-1 ve VEGFR-2'nin ekstraselüler parçası ile insan imunglobulin Fc parçasının füzyonu sonucu oluşmuştur [60]. VEGF-A, VEGF-B ve PlGF'e yüksek afinite ile kompleks oluşturup daha düşük dozda uzun süreli etki sağlar. İntravitreal ranibizumabın, afliberceptten daha kısa biyolojik etkinlik sağladığı için daha fazla sayıda enjeksiyon ihtiyacı olacağı ortaya konulmuştur [60, 61]. Afliberceptin, bevacizumab ve ranibizumaba yanıtı DMÖ'lü hastalarda anatomik ve görsel iyileşme sağladığı gösterilmiştir [62].

DRCR.net Protokol T çalışması, anti-VEGF ilaçların DMÖ tedavisindeki etkilerini karşılaştırmıştır. Her 3 anti-VEGF ajan ile ikinci yılda enjeksiyon sayısının azalmasıyla birlikte başlangıçtan 2 yıla kadar GK artışı elde edildi. Başlangıç GK $\leq 20/50$ olan gözlerde aflibersept ile bevacizumaba kıyasla daha fazla görsel kazanç elde edilirken başlangıçtaki GK 20/32-20/40 olan gözlerde aflibercept, ranibizumab ve bevacizumab arasında görsel sonuçlar açısından fark yoktu [63].

Diyabetik maküler ödemin intravitreal anti-VEGF'ler ile tedavisinde halen ideal bir tedavi protokolü mevcut değildir. Standart tedavi modeli aylık enjeksiyondur, aylık ziyaret gerektirmekte olup tedavi maliyeti yüksektir ve hasta uyumuna bağlıdır. Bazı esnek tedavi protokolleri mevcuttur. Gerek olduğunda tedavi protokolü (PRN; Pro

Re Nata), aylık vizitler gerektirir, OKT ile hasta takip edilerek gerek olduğunda intravitreal tedavi uygulanır [64]. Tedavi et ve uzat (T&E; Treat and Extend) protokolü, hastanın daha az hastane ziyareti ve ödemsiz maküla hedeflenerek planlanmaktadır. Tedavi et ve uzat protokolünde vizit aralıkları uygun protokolle açılarak hastaya her vizitte intravitreal tedavi uygulanır. Gerek olduğunda tedavi protokolüne göre daha az vizit gerektirir ve her kontrolde tedavi ile ödemsiz maküla hedeflenir, yapılan çalışmalar PRN ve T&E protokolleri ile benzer görsel sonuç elde edildiğine işaret etse de [65], T&E protokol ile daha iyi görsel sonuç da beklenebilir.

Literatürde DMÖ'nün anti-VEGF ile tedavisinde anatomik ve görsel sonuçları etkileyen sistemik faktörleri araştıran çalışmalar mevcuttur. Anti-VEGF ile tedavi sonucunda daha iyi görsel kazancın erkek cinsiyet ve genç yaş ile ilişkilendirildiği, kadın cinsiyetin daha kötü görsel kazanım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [66, 67]. Hipertansiyonu olan DMÖ hastalarına subretinal sıvının daha sık eşlik edeceği ve bunun da tedavi sonrası kötü görsel prognoz ile ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur [21]. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda retinopati başlangıç yaşı daha düşük ve ilerleyişi daha hızlıdır [68]. Ayrıca her üç anti-VEGF ajan ile tedavi sonrasında elde edilen anatomik cevabın kan üre azotu (BUN) ve kreatinin düzeyi ile negatif korelasyona sahip olduğu bildirilmiştir [69]. Uzun süreli hiperglisemi ve yüksek seyreden HBA1c düzeyinin, ozmotik ve oksidatif stresi artırarak tedavi cevabını olumsuz etkilediği de gösterilmiştir [70].

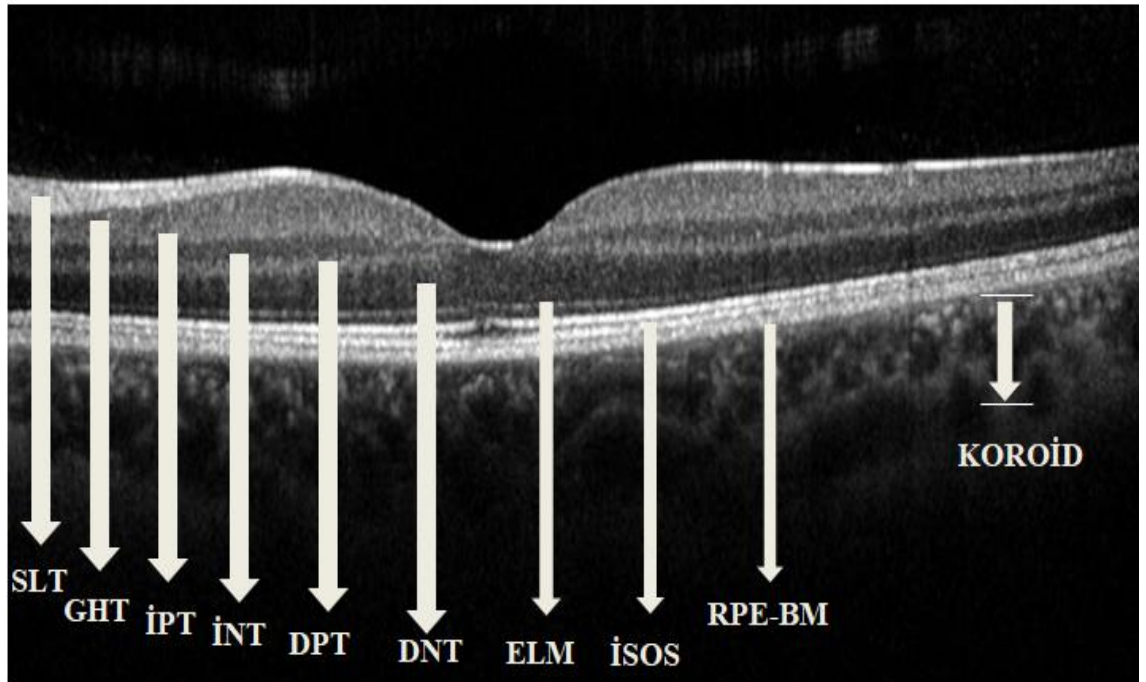
2.6.5.4.4. Cerrahi tedavi

Diyabetik maküler ödemli bazı olguların tedavisinde cerrahi ile fayda sağlanabilir. Vitrektomi ile, makülaya etki eden traksiyonları gevşetme, anormal vitroretinal adezyonların açılması, vitreustaki VEGF ve büyüme faktörlerinin uzaklaştırılması, retinaya geçen oksijen konsantrasyonunda artış sağlamaktadır [48, 49]. Vitreomaküler ara yüzey patolojilerinin eşlik ettiği DMÖ ve kronik dirençli DMÖ olgularında uygulanabilmektedir.

2.7. Optik Koherens Tomografi

Optik koherens tomografi, non-invazivdir, yüksek çözünürlükte görüntüler sağlayarak, ön segment, optik sinir, maküler bölgede retina tabakalarının incelenmesine olanak sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. Cihazın çalışma

prensibi, kızılötesi ışın kullanarak, dokunun farklı yoğunluktaki tabakalarına ışığın temas edip optik geri yansımalarının görüntüye çevrilmesidir. Çalışma tarzı ultrasonografiye benzemekle birlikte, ultrasonografi ses dalgası kullanırken, OKT ışık dalgasını enerji sağlayıcısı olarak kullanır. OKT'nin dokudaki çözünürlük yeteneği ultrasonografiden oldukça yüksektir. Retinadaki çözünürlüğü yüksek olmasına rağmen, retina altı yapılarda çözünürlüğü iyi değildir. Enerji sağlayıcısı kızılötesi ışın, dokuya çarpar ve farklı tabakalardan farklı saniyelerde geri döner. Bu durum renk skalasına dokümente edilmiştir. Siyah-beyaz skalada beyaz ve beyaza yakın renkler yüksek yansıtıcılığı temsil ederken, siyah renk düşük yansıtıcılığı temsil etmektedir. Sarı-mavi skalada, sarı ve kırmızı renk yüksek yansıtıcılığa, mavi tonları ise düşük yansıtıcılığa karşılık gelir. Spektral domain OKT, yüksek hızda çalışma prensibi sayesinde retinadan çok sayıda kesit alır ve fokal patolojileri atlama riskini azaltır. Esas geliştirilme sebebi enhanced dept imaging (EDI) modu ile koroidal damarların görüntülenmesine ve koroidin incelenmesine olanak sağlamasıdır Şekil 3'te OKT'de retina tabakaları ve koroid gösterilmiştir.



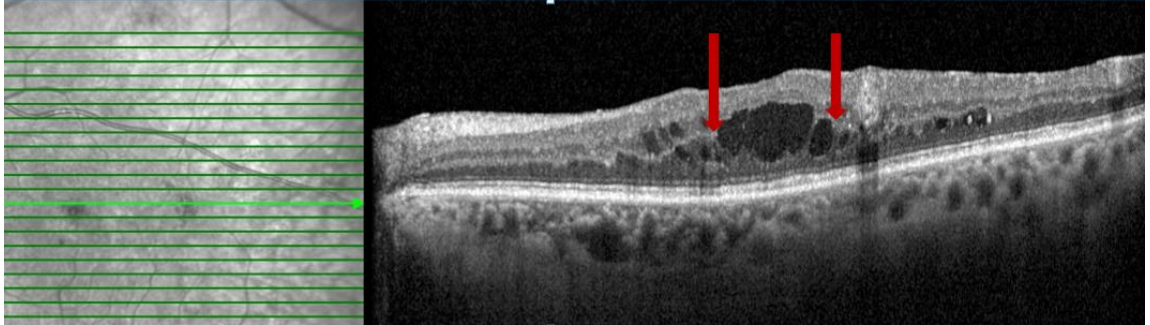
Şekil 3. Spektralis OKT retina katmanları. SLT: Sinir lifi tabakası, GHT: Gangliyon hücre tabakası, İNT: İç nükleer tabaka, İPT: İç pleksiform tabaka, DPT: Dış pleksiform tabaka, DNT: Dış nükleer tabaka, ELM: Eksternal limitan membran, İSOS: Fotoresptör iç-dış segment bileşkesi, IDZ: İntergijitasyon zonu, RPE-BM: RPE-Bruch membran kompleksi

2.7.1. Diyabetik retinopatide optik koherens tomografinin kullanımı

Optik koherens tomografi, DR' nin erken dönem bulgularını gösteremeyebilir. Fundus floresin anjiyografi ve renkli fundus fotoğrafı ile kombine edildiğinde, DR'nin izlenmesinde faydalı bir tetkiktir. Diyabetik maküler ödemde biyobelirteç olarak kabul edilebilecek bulguları, spektral domain OKT ve renkli fundus fotoğrafı ile görüntülemek mümkündür [71]. Bunlar: ödem tipi, subretinal ve intraretinal sıvı varlığı, vitromaküler arayüz problemleri, fotoreseptör iç ve dış segment (İSOS) bant hasarı, retina iç tabakaları düzensizliği (DRİL), sert eksuda ve hiperreflektif noktalardır (HN).

Maküla ödemi:

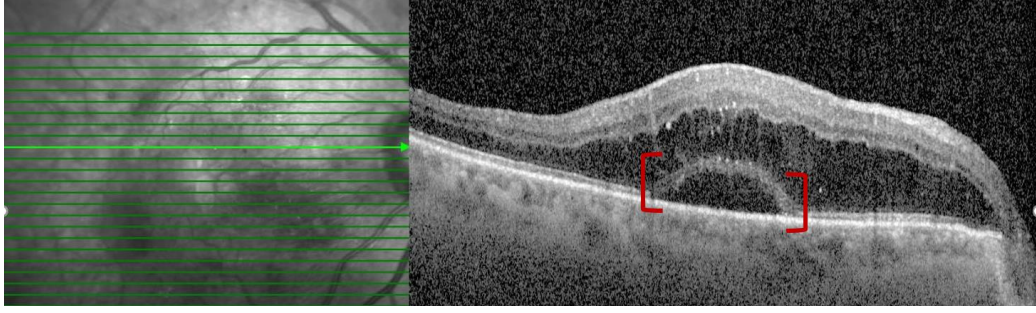
Diyabetik retinopatide OKT'nin en sık kullanım alanı, maküla ödemi varlığını saptamaktır. Optik koherens tomografi ile maküla ödemi diffüz, kistoid ve miks şeklinde 3 grupta sınıflanır. En sık kistoid tip maküla ödemine rastlanır (Şekil 4). Retinal kalınlaşma alanı içerisinde sıvının oluşturduğu, yansıtıcılığı olmayan, oval ve yuvarlak şekilli alanlar şeklinde görülür. Müller hücreleri tarafından septalar oluşturulur (Şekil 4). Diffüz form daha ender rastlanan ve tedaviye daha dirençli olan formdur.



Şekil 4. Optik koherens tomografide kistoid maküla ödemi görünümü.

Subretinal sıvı:

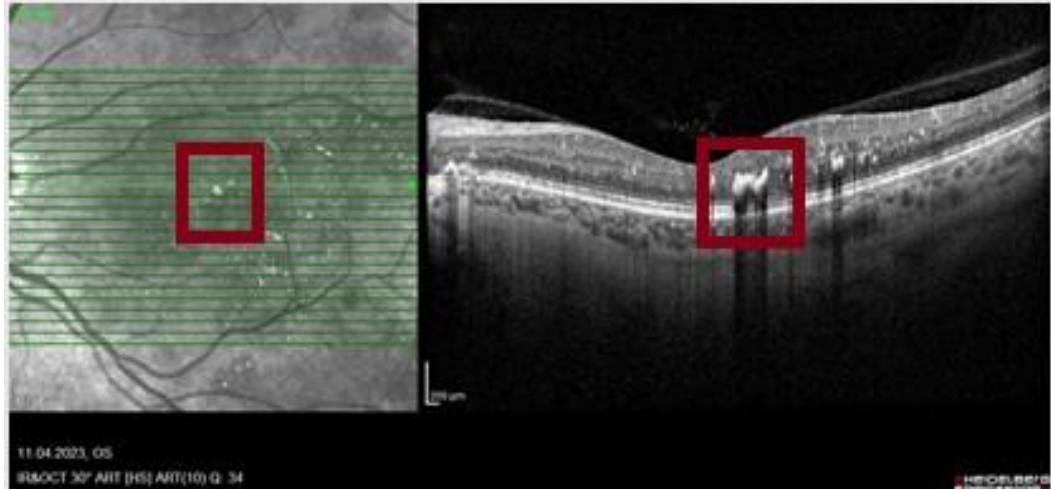
Çeşitli retina hastalıklarında rastlanan bir bulgudur. Foveal bölgede, tepesi genelde foveal çukurluk hizasına denk gelen, tabanı retina tarafından oluşan, oval ya da üçgen şeklinde, tek hiporeflektif boşluk olarak görülen yapıdır (Şekil 5).



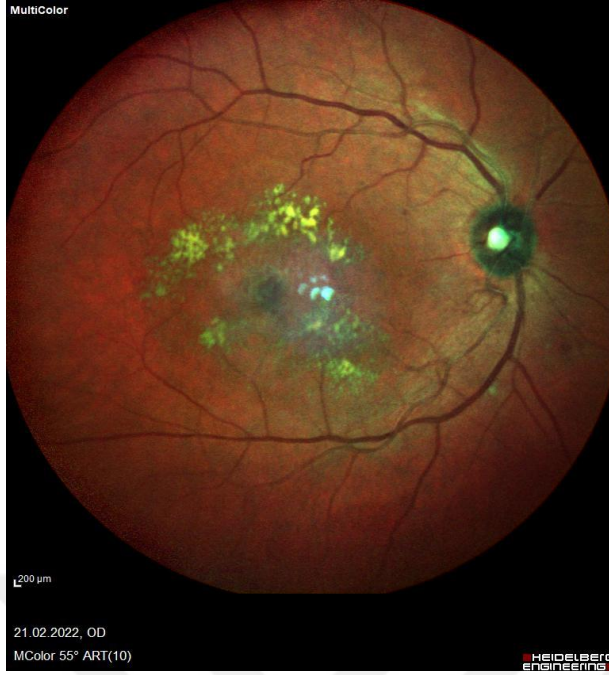
Şekil 5. Optik koherens tomografide maküler ödem ve subretinal sıvı görünümü.

Sert Eksuda:

Yüksek yansıtıcılıkta, retina içi ya da altında yer alan alttaki dokuya gölgelenme koridoru oluşturan yapılardır (Şekil 6). Renkli fundus filmi ile de gösterilebilir (Şekil 7).



Şekil 6. Optik koherens tomografide gölgelenme koridoru oluşturan, yüksek yansıtıcı sert eksuda görünümü.

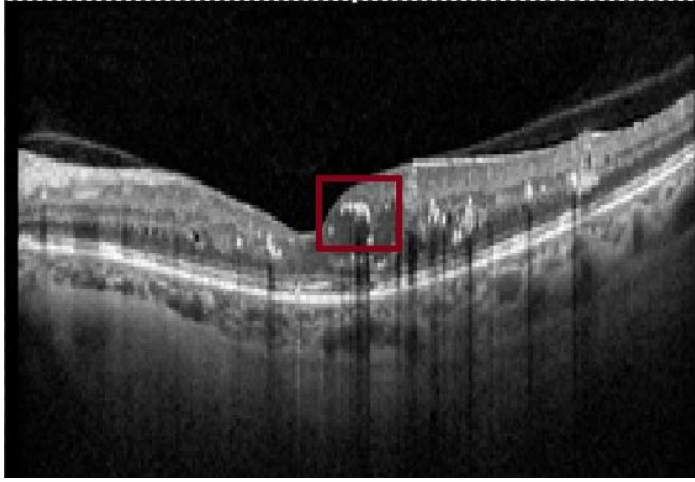


Şekil 7. Çok renkli fundus fotoğrafında makülada sert eksudalardan oluşan halka.

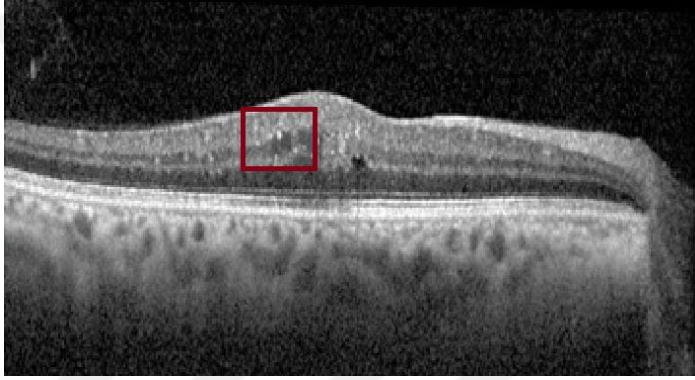
Hiperreflektif noktalar:

Hiperreflektif noktalar inflamasyon tarafından aktive edilen lipid ekstravazasyonunun, proteinli materyalin ve inflamatuvar hücrelerin (mikroglia, lökosit, RPE hücreleri) morfolojik bir işaretidir [72]. Sıklıkla retinanın dış nükleer ve dış pleksiform tabakasında birikirler [73]. Üç derece şeklinde sınıflaması mümkündür.

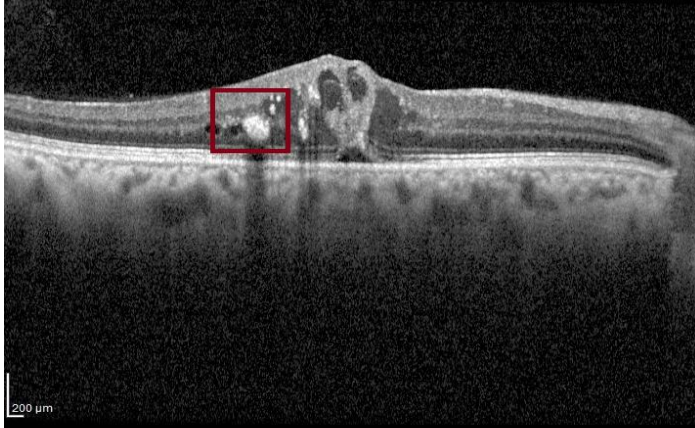
- Derece 1: Birkaç küçük net aralıklı HN (Şekil 8).
- Derece 2: Birbirine daha yakın kümelenmiş, daha büyük yuvarlak HN, bazıları hafif gölgelenmeye neden olabilir (Şekil 9).
- Derece 3: Altta yatan retina katmanlarında belirgin gölgelenme ile birlikte plak benzeri hiperreflektif lezyon oluşturan daha büyük yuvarlak HN (Şekil 10).



Şekil 8. Optik koherens tomografide derece 1 hiperreflektif nokta görünümü.



Şekil 9. Optik koherens tomografide derece 2 hiperreflektif nokta görünümü.

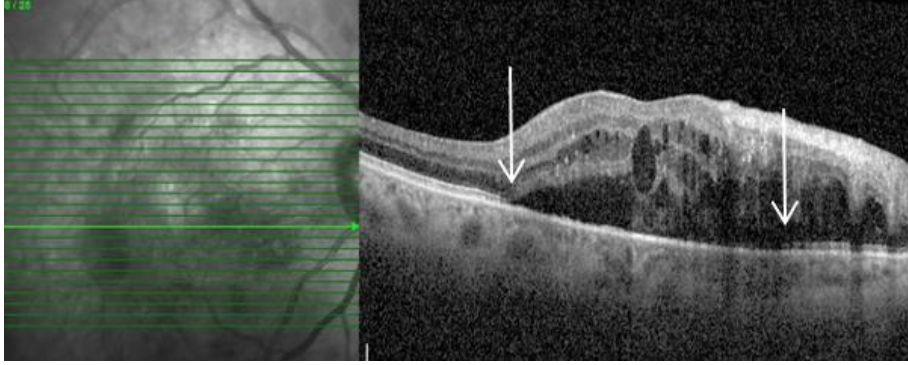


Şekil 10. Optik Koherens Tomografide Derece 3 Hiperreflektif Nokta Görünümü.

İSOS band bozukluğu:

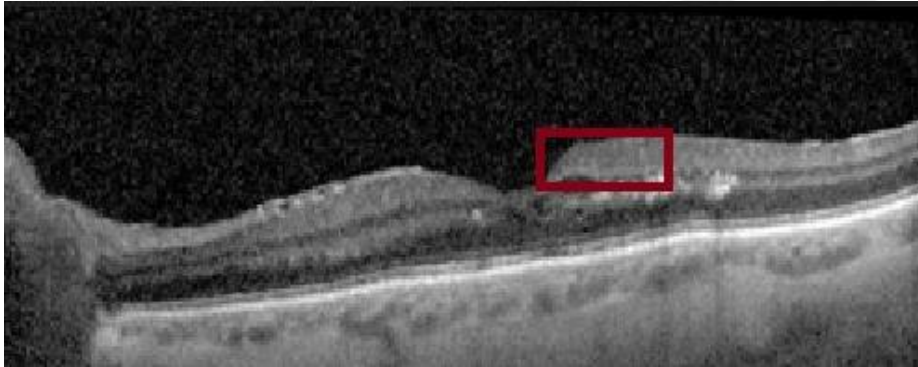
Fotoreseptörlerin iç ve dış segmentinin kesişim bölgesinin denk geldiği alan OKT’de hiperreflektif bir çizgi olarak görülür. Fotoreseptör hücrelerinin sağlığı hakkında

bilgi sahibi olmamızı sağlar, düzenli ve kesintisiz olması sağlam fotoreseptörler ve iyi görsel prognoz ile ilişkilendirilebilir (Şekil 11).



Şekil 11. Optik koherens tomografide İS-OS tabakası kaybı.

DRİL (Retina iç tabakaları düzensizliği) varlığı: Bu parametre gangliyon hücre tabakası- iç nükleer-iç pleksiform ve dış pleksiform tabaka arası sınırların net seçilemediği alan olarak tanımlanır. Retinal ödem veya intraretinal kist varlığı DRİL işareti değildir. Fovea merkez olmak üzere fovea komşuluğundaki DRİL alanı mikrometre cinsinden tanımlanır (Şekil 12).



Şekil 12. Optik koherens tomografide fovea temporalinde DRİL alanı.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Kliniğinde yürütülmüş kesitsel bir çalışmadır. Çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındı ve Helsinki Deklarasyonundaki ilkelere uyuldu. Çalışmaya katılan gönüllülerden yazılı ve sözlü onam alındı.

Kliniğimizde, Mayıs 2021–Eylül 2022 tarihleri arasında DR ve DMÖ nedeni ile intravitreal bevacizumab yapılan hastaların kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi.

Nonproliferatif DR ve DMÖ'lü olup, aylık, ardışık 3 doz intravitreal bevacizumab (İVB) uygulanmış; başlangıç EDGK ≥ 0.1 Snellen sırası, başlangıç SMK ≥ 300 μm olan; İVB tedavisinden önce intravitreal enjeksiyon ya da retinal lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulanmamış; takiplerine aylık düzenli devam etmiş, 3. İVB uygulamasından sonra en az bir kez kontrolü yapılmış; İVB tedavinin başladığı dönemde hemogram, biyokimya, HBA1c gibi değerlendirilecek parametreler için periferik kan örneği vermiş olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Proliferatif DR'li; iskemik makülopatili; İVB tedavisinden önce intravitreal enjeksiyon, retinal lazer fotokoagülasyon, vitroretinal cerrahi tedavisi uygulanmış; fundus görüntüsü alınmasına engel olabilecek ön segment patolojisi veya medya opasitesi, maküler ödeme neden olabilecek başka oküler hastalığı, DR dışında retinal hastalığı olan; son 6 ay içerisinde miyokard infarktüsü veya serebrovasküler hastalık geçirmiş, bilinen kronik enfeksiyöz, inflamatuvar veya malign hastalık öyküsü olan; eksik verisi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışma için her hastanın bir gözüne ait veriler kullanıldı, bilateral DMÖ'lü olgularda, SMK'sı daha yüksek olan göz çalışmaya dahil edildi.

3.2. Hasta Verileri

3.2.1. Demografik ve sistemik veriler

Hastaların demografik verileri, sistemik hastalıkları, bu hastalıklarının süreleri ve kullandıkları sistemik ilaçlar kaydedildi. Diyabetes mellitus için kullandıkları ilaçlar,

intravitreal tedavi başlamadan önce sistemik diyabet tedavisi kullanmayanlar, yalnız oral antidiyabetik (OAD), yalnız insülin ve her ikisinin birlikte kullanımı olarak 4 gruba ayrılarak kaydedildi. Hastaların beden kitle indeksi (BKİ) hesaplanarak kaydedildi.

Tüm hastaların ilk İVB enjeksiyonu yapılmadan önce son 1 ay içinde ya da ilk enjeksiyon ile aynı dönemde alınmış olan periferik kan örneği sonuçlarına ulaşıldı. Tam kan sayımı sonuçları (Hb: hemoglobin, Hct: hemotokrit, WBC: beyaz küre sayısı, monosit-lenfosit yüzdesi) böbrek fonksiyon testleri (BUN: Kan üre azotu, kreatinin), kan lipit düzeyleri (trigliserid, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein), HBA1c, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-Reaktif Protein (CRP) değerleri kaydedildi.

3.2.2. Göz muayene bulguları

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların başlangıç ve tedavi sonrası 1., 2., 3. ay vizitlerindeki otorefraktometre (Topcon KR-8100p autorefractometer) sonuçları ile refraktif düzeltme yapıldıktan sonra Snellen ve ETDRS eşeli ile ölçülmüş olan EDGK değerleri kaydedildi. İstatistiksel analizler için ETDRS görme keskinliği değerleri logMAR görme keskinliğine dönüştürüldü. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası tüm kontrollerinde yapılmış olan oküler muayenelerden, Goldmann aplanasyon tonometresi ile ölçülen göz içi basınç değerleri, ön segment bulguları, dilate oftalmoskopi bulguları ayrıntılı olarak kaydedildi. Tedaviye bağlı hasta şikayetleri ve yan etkiler araştırıldı, varsa kaydedildi.

3.2.3. Görüntüleme

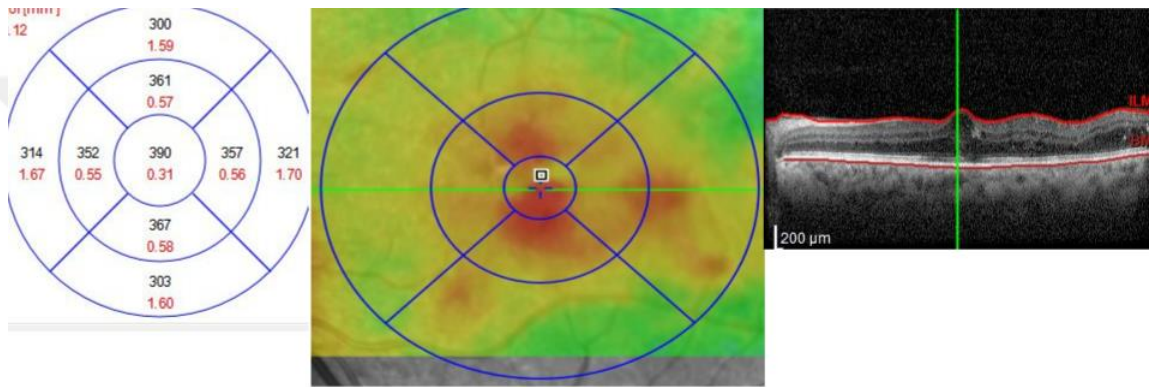
Çalışmaya alınan tüm hastaların tedavi öncesi FFA'ları bir retina uzmanı (Ö.E.Y.) tarafından incelenerek, NPDR ve PDR ayrımı yapıldı, dahil edilme ve hariç tutulma kriterlerine göre hasta seçimi yapıldı. DMÖ, makülada sert eksuda veya belirgin iskemi varlığı incelenerek kaydedildi.

Tüm hastaların başlangıç ve tedavi sonrası 1., 2., 3., ay vizitlerinde yapılmış olan maküla OKT, fovea merkezli EDI mod OKT, multicolor fundus görüntülemeleri aynı kişi tarafından Heidelberg Spectralis OKT (Spectralis HRA+OCT: Heidelberg

Engineering, Heidelberg, Germany) ile yapıldı. Tüm görüntüler bir retina uzmanı ve bir göz hekimi (Ö.E.Y & E.Ç.C.) tarafından değerlendirildi ve kaydedildi.

Maküler OKT, Spectralis HRA+OCT'nin G-Fast (30°x20° alanda, tarama aralığı 240 µm olan toplam 25 kesit, 768 A-taraması) modunda yapıldı. Otomatik segmentasyon yapıldı.

Santral maküla kalınlığı: B-tarama modunda, cihazın otomatik oluşturduğu ETDRS ızgarasındaki fovea merkezli santral 1×1 mm'lik alana denk düşen maküla kalınlığı değeri alındı (Şekil 13).

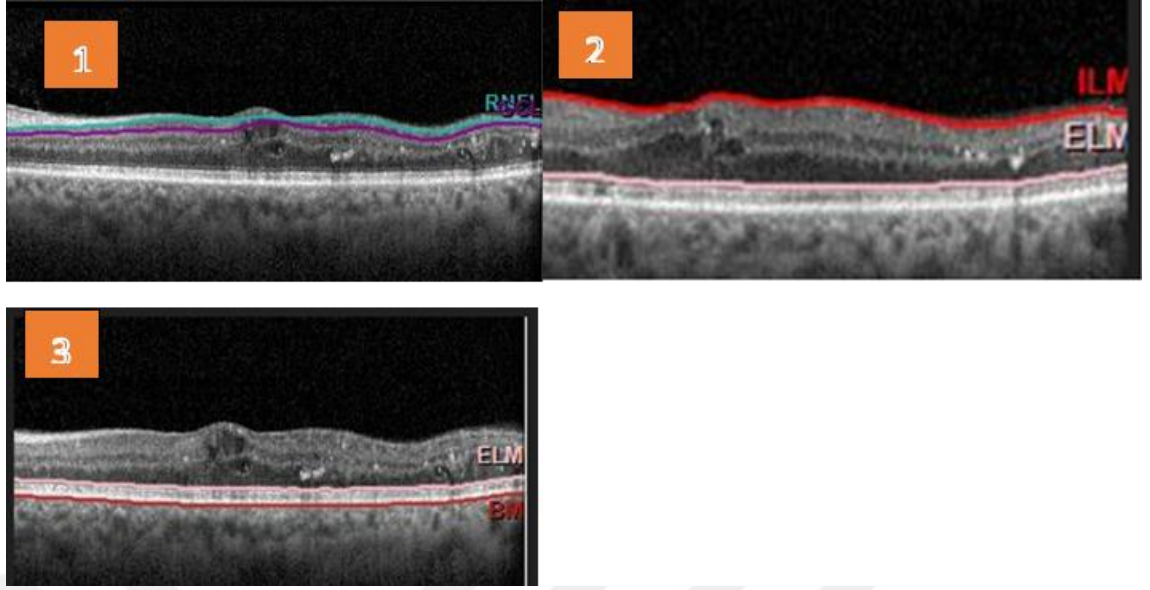


Şekil 13. Optik koherens tomografide santral maküla kalınlığı ölçümü.

Gangliyon hücre tabakası kalınlığı (GHK): Santral maküler kalınlık ölçümünün yapıldığı uyarlamada, cihazın otomatik segmentasyon analizi ile bulunan gangliyon hücre tabakası kalınlık değeri kaydedildi (Şekil 14).

İç retina kalınlığı (İRK): Santral maküler kalınlık ölçümünün yapıldığı uyarlamada, cihazın otomatik segmentasyon analizi ile bulunan iç retinal tabaka kalınlık değeri kaydedildi (Şekil 14).

Dış retina kalınlığı (DRK): Santral maküler kalınlık ölçümünün yapıldığı uyarlamada, cihazın otomatik segmentasyon analizi ile bulunan dış retinal tabaka kalınlık değeri kaydedildi (Şekil 14).



Şekil 14. Optik koherens tomografide retina tabakalarının otomatik segmentasyon analizi; 1: Gangliyon hücre tabakası, 2: İç retina tabakası, 3: Dış retina tabakası.

Subretinal sıvı (SRS) ve intraretinal sıvı (İRS) varlığı: B-tarama modunda, fovea merkezli horizontal kesitte, fovea merkezi ile foveanın 1000 mikron nazali ve temporalindeki alanlarda var olan subretinal sıvı (Şekil 5), intraretinal sıvı/kist (Şekil 4) varlığı kaydedildi.

Retina iç katmanları düzensizliği (DRİL): B-tarama modunda, fovea merkezli horizontal kesitte, foveanın 1000 mikron nazali ve temporalindeki alanlarda gangliyon hücre-dış pleksiform tabakalar arası sınırların net seçilemediği alan varlığı DRİL olarak kaydedildi (Şekil 12).

Sert eksuda: B-tarama modunda, fovea merkezli horizontal kesitte, foveanın 3000 mikron nazali ve temporalindeki alanlarda sert eksudanın varlığı kaydedildi (Şekil 6). Sert eksudaların bulunduğu alanlar, aynı cihazın multicolor fundus görüntüsü ile de kontrol edilerek doğrulandı.

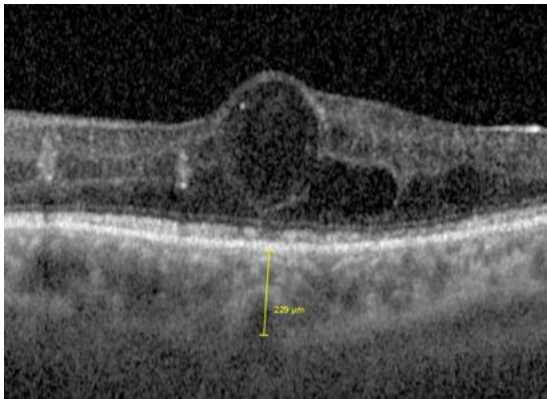
Hiperreflektif Nokta (HN): B-tarama modunda, fovea merkezli horizontal kesitte, foveanın 3000 mikron nazali ve temporalindeki alanlarda genellikle dış pleksiform ve dış nükleer tabakada yer alan sert eksudalara göre boyutu daha küçük olan hiperreflektif noktalar, yoğunluklarına göre derecelendirilerek kaydedildi. Birbirinden ayrık, birkaç noktadan oluşan hiperreflektif noktalar derece 1 (Şekil 8), birbirine daha yakın duran ve kümelenme gösteren, hiç ya da çok az gölgelenme

oluşturan hiperreflektif noktalar derece 2 (Şekil 9), kümelenmiş ve altta bariz gölgelenme oluşturan hiperreflektif noktalar derece 3 (Şekil 10) olarak isimlendirildi.

İSOS tabakası: Fotoreseptörlerin iç ve dış segment birleşim yerine denk gelen hiperreflektif çizginin, fovea merkezli horizontal kesitte, fovea merkezi ile foveanın 1000 mikron nazali ve temporalindeki alanlarda devamlılığı incelendi, bozulması ve devamlılığının kaybı, İSOS hasarı olarak değerlendirildi (Şekil 11).

Vitromaküler ara yüzey: B-tarama modunda, fovea merkezli horizontal kesitte, fovea merkezi ile foveanın 3000 mikron nazali ve temporalindeki alanlar vitroretinal arayüz patolojileri açısından değerlendirildi. Retinanın en iç yüzeyinde yer alan, traksiyona neden olmayan, hiperreflektif horizontal hat olarak görülen epiretinal membran (ERM) varlığı kaydedildi. Arka hyaloid ayrılması sonucu vitreus yüzeyinde uzanan ve fovea bölgesine tutunma göstermeyen hiperreflektif çizgi posterior vitreus dekolmanı (PVD) olarak kaydedildi. Aynı özelliklere sahip hiperreflektif çizgi fovea bölgesine tutunuyor fakat fovea kontüründe bozulmaya sebep olmuyorsa vitromaküler adezyon (VMA) olarak kaydedildi. Aynı özelliklere sahip olup foveal kontürde sığlaşmaya ve yukarı çekilmeye sebep olan hiperreflektif çizgi vitromaküler traksiyon (VMT) olarak kaydedildi.

Santral koroid kalınlığı (SKK): Heidelberg Spektralis OKT'nin EDI mod çekimi (30°, 768 A-taraması) ile kaydedilmiş olan maküla görüntülerinden, fovea merkezinde, bruch membranından haller tabakasındaki damarların bitim noktasına kadar olan mesafe, OKT'deki 'ölçüm mesafesi' aracıyla, manuel olarak ölçülerek kaydedildi (Şekil 15).



Şekil 15. Optik koherens tomografide santral koroid kalınlığı ölçümü.

3.3. İntravitreal Bevacizumab Uygulama Yöntemi

Proparacain HCl 5 mg/1mL (Alcaine® %0.5) damla ile topikal anestezi uygulandıktan sonra göz ve kapaklar %5 povidon iyot ile dezenfekte edildi. Steril örtü ile göz kapakları örtüldükten sonra göz kapağı spekulumu takıldı. Bevacizumab 1,25 mg/0,05 ml, luer-lock enjektör ve 30 gauge iğne kullanılarak, alt temporal kadranda korneal limbusun 3,5-4,0 mm gerisinden vitreus boşluğuna direk girilerek enjekte edildi. İğne çıkarıldığında geri akışı önlemek için enjeksiyon bölgesine birkaç saniye boyunca steril pamuklu çubuk ile baskı uygulandı. Göze %0,5 moksifloksasin damladan damlatıldı ve göz kapatıldı. Hastaya profilaktik olarak 1 hafta boyunca moksifloksasin damla 5 mg/1 ml 6 kez/gün kullanması önerildi.

3.4. Sonuç Kriterleri

Hastaların 3. doz İVB uygulamasından 1 ay sonrasındaki EDGK ve SMK değerleri tedavi öncesi ile karşılaştırılarak tedaviye cevapları değerlendirildi. Ayrıca her hasta için ardışık, aylık, 3 doz İVB uygulamasından 1 ay sonra Snellen eşelinde 1 sıra görme artışı veya ETDRS eşelinde 5 harf kazanım anlamlı görsel iyileşme ya da görsel/fonksiyonel cevap var olarak kabul edildi ve kaydedildi. Ardışık, aylık, 3 doz İVB uygulamasından 1 ay sonra ölçülen SMK değerinde tedavi öncesi SMK değerine göre %10 azalma anatomik cevap var olarak kabul edildi ve kaydedildi. Hem anatomik hem de görsel cevap açısından hastalar cevap var ve yok şeklinde iki gruba ayrıldı. Anatomik veya görsel cevap olan ve olmayan hastalar demografik, sistemik, oküler tüm veriler açısından karşılaştırılarak, İVB tedavisine cevabı etkileyen parametreler araştırıldı.

3.5. İstatistiksel Analiz

Veriler IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) V23 ile analiz edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk Testi ile incelendi. İkili gruplarda normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırılmasında Bağımsız İki Örnek t testi kullanıldı. İkili gruplarda normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren ilk ve son ölçümlerin karşılaştırılmasında Eşli İki Örnek t Testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen ilk ve son ölçümlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon Testi kullanıldı. Kategorik verilerin

karşılaştırılmasında Yates Düzeltmesi, Fisher's Exact Testi ve Pearson Ki Kare Testi kullanıldı. Anatomik ve görsel cevap için başarısızlığa etki eden risk faktörlerinin incelenmesinde Binary Lojistik Regresyon Analizi kullanıldı. Analiz sonuçları kategorik değişkenler için frekans (yüzde), nicel değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (minimum – maksimum) şeklinde sunuldu. Önem düzeyi $p < 0,050$ olarak alındı.



4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

Olguların yaş ortalaması $64,02 \pm 8,48$ yıl, %45,8'i (22 kişi) kadın, %54,2'si (26 kişi) erkekti. Ortalama DM süresi $15,73 \pm 7,86$ yıl bulundu. Bevacizumab tedavisi başlamadan önce endokrinoloji muayenesine gönderilip ilk kez DM tanısı konulan 3 hasta herhangi bir antidiyabetik tedavi almıyorken, 3 (% 6,3) hasta insülin, 19 (%39,6) hasta OAD, 23 (% 47,9) hasta kombine insülin ve OAD ilaç kullanıyordu. Olguların 22 (45,8)'sinde HT vardı ve hepsi antihipertansif tedavi alıyordu. Katılımcılardan kreatinin oranı üst referans değerinden yüksek (>1 mg/dL) olan 7 (%14,6) hasta KBY için diyaliz tedavisi almıyordu. Hiperlipidemi eşlik eden 46 (%95,8) hasta vardı. Olguların BKİ ortalaması $29,38 \pm 4,66$ kg/m² bulundu. Olguların HbA1c ortalaması $9,1 \pm 2,1$ mmol/mol bulundu. Hastaların 23 (%47,9)'ünde sağ göz, 25 (%52,1)'inde sol göz çalışmaya alındı. Hastaların 39 (%81,2)'u fakik, 9 (%18,8)'u psödo fakikti. Olguların demografik özellikleri ve sistemik hastalıkları tablo 2'de verildi.

Tablo 2. Demografik özellikler ve sistemik hastalıklar.

n =48	n ya da Ortalama±Standart sapma	% ya da Ortanca (minimum-maksimum)
Yaş (yıl)	64,02±8,48	66 (43-78)
Cinsiyet: Kadın / Erkek	22 / 26	45,8 / 54,2
BKİ (Kg/m ²)	29,38±4,66	28,9 (19,5-38,4)
HbA1c (%)	9,1±2,1	8,7 (5,3-14,9)
DM süre (yıl)	15,73±7,86	15 (0-30)
DM medikasyonu		
Yok	3	6,3
İnsülin	3	6,3
OAD	19	39,6
İnsülin + OAD	23	47,9
HT		
Var	22	45,8
Yok	26	54,2
KBY		
Var	7	14,6
Yok	41	85,4

Hiperlipidemi			
Var	46	95,8	
Yok	2	4,2	
Göz: Sağ / Sol	23 / 25	47,9 / 52,1	
Lens: Fakik / Psödo fak	39/9	81,2/18,8	

BKİ: Beden kitle indeksi, HbA1c: Glikozile hemoglobin, DM: Diyabetes mellitus, OAD: Oral antidiyabetik, KBY: Kronik böbrek yetmezliği.

4.2. Görme Keskinliği ve Göz İçi Basıncı

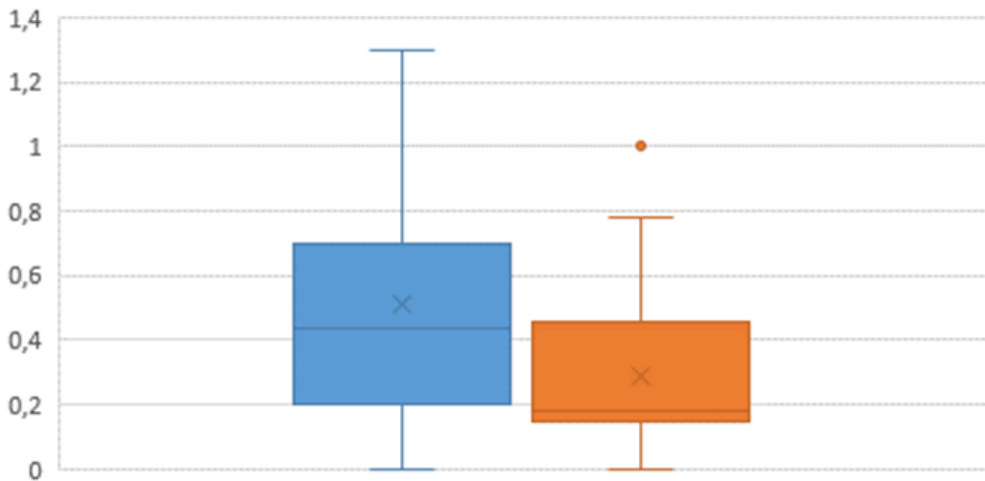
Olguların tedavi öncesi ortalama EDGK değeri 0,35 (0,1 - 0,9) Snellen sırası ve 0,44 (0,0 - 1,0) logMAR, tedavi sonrası ise 0,60 (0,1 - 1,0) Snellen sırası ve 0,18 (0,0 - 1,0) logMAR bulundu. Tedavi sonrası EDGK’de anlamlı bir artış elde edildi ($p < 0.001$) (Tablo 3), (Grafik 1). Tedavi öncesi ortalama GİB değeri 15 (10-23) mmHg, tedavi sonrası ise 17,5 (10-23) mmHg bulundu ($p = 0,040$) (Tablo 3 ve Grafik 1).

Tablo 3. Tedavi öncesi ve sonrası görme keskinliği ve göz içi basınç değerleri.

n =48	Tedavi öncesi Ortanca (min-max)	Tedavi sonrası	p ^Z
Görme keskinliği			
Snellen sırası	0,35 (0,1 - 0,9)	0,60 (0,1 - 1,0)	<0.001
LogMAR	0,44 (0,0 - 1,0)	0,18 (0,0 - 1,0)	<0.001
Göz içi basıncı (mmHg)	15 (10 - 23)	17,5 (10 - 23)	0.040

SS:Snellen sırası, ^Z: Wilcoxon testi.

Grafik 1. Tüm hastaların tedavi öncesi ve sonrası LogMAR görme keskinliği değişimi.



Mavi: Tedavi öncesi, Turuncu: Tedavi sonrası

4.3. OKT Parametreleri

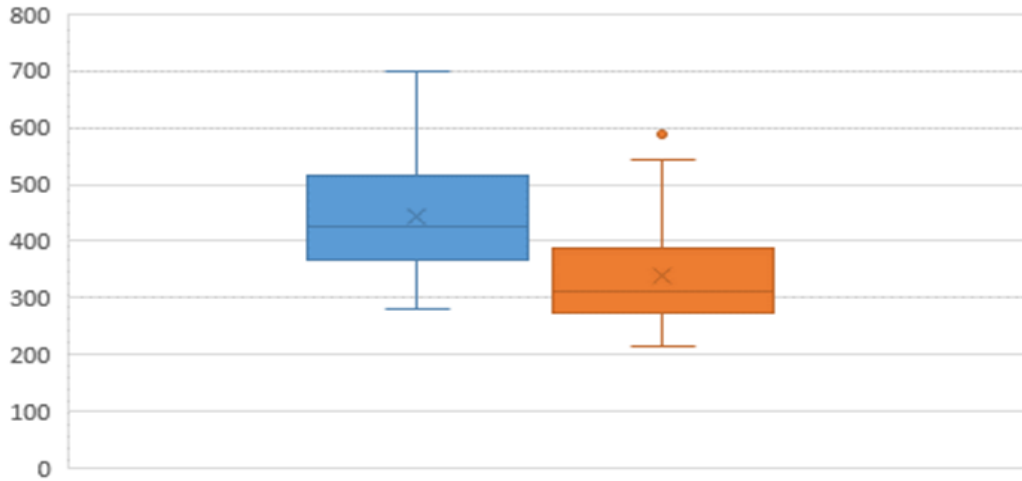
Santral maküla kalınlığı tedavi öncesi 427 (280-699) mikrometre (μm)'iken, tedavi sonrası 312 (215-587) μm 'ye düştü ($p < 0,001$), tedavi öncesi ve sonrası SMK değişimi grafik 2' de gösterilmiştir. Tedavi öncesi 31,5 (12-64) μm olan ortalanca GHK, tedavi sonrası 25 (12-47) μm bulundu ($p < 0,001$). Tedavi öncesi 338,5 (195-620) μm olan ortalanca İRK, tedavi sonrası 229,5 (90-486) μm bulundu ($p < 0,01$). Dış retina kalınlığı ve SKK'nın tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik tespit edilmedi ($p > 0,05$) (Tablo 4 ve Grafik 2).

Tablo 4. Tedavi öncesi ve sonrası nicel OKT parametreleri.

n =48	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p^z
	Ortanca (min-max)		
SMK (μm)	427 (280-699)	312 (215-587)	<0.001
GHK (μm)	31,5 (12-64)	25 (12-47)	<0.001
İRK (μm)	338,5 (195-620)	229,5 (90-486)	<0.001
DRK (μm)	82 (75-122)	85 (70-107)	0,287
SKK (μm)	265 (162-531)	251 (142-531)	0,560

SMK: Santral maküla kalınlığı, GHK: Gangliyon hücre kalınlığı, İRK: İç retina kalınlığı, DRK: Dış retina kalınlığı, SKK: Santral koroid kalınlığı, ^z: Wilcoxon testi.

Grafik 2. Tüm popülasyon için tedavi öncesi ve tedavi sonrası santral maküla kalınlığı değişimi.



Mavi: Tedavi öncesi, Turuncu: Tedavi sonrası..

OKT'de maküler ödem 23 (%47,) olguda kistoid, 25 (%52,1) olguda diffüz tipteydi. Kırk dört (%91,7) olguda İRS, 10 (%20,8) olguda SRS ve 26 (%54,2) olguda sert

eksuda tespit edildi. Hiperreflektif noktalar, DRİL, İSOS hasarı ve vitromaküler arayüzey patolojileri dahil nitel OKT parametreleri tablo 5’de verilmiştir.

Tablo 5. Tedavi öncesi nitel OKT parametreleri.

n =48	N	%
Ödem tipi: Kistoid / Diffüz	23 / 25	47,9 / 52,1
Sert E (Var)	26	54,2
İRS (Var)	44	91,7
SRS (Var)	10	20,8
HN (Yok / D1 / D2 / D3)	1 / 22 / 18 / 7	2,1 / 45,8 / 37,5 / 14,6
DRİL (Var)	12	25,0
İSOS hasarı (Var)	18	37,5
Vitromaküler ara yüzey patolojisi		
Yok	36	75
ERM (Var)	3	6,3
PVD (Var)	4	8,3
VMA (Var)	2	4,2
VMT (Var)	3	6,3

SE: Eksuda, İRS: İntraretinal sıvı, SRS: Subretinal sıvı, HN: Hiperreflektif nokta, D: Derece, DRİL: Retina iç tabakaları düzensizliği, İSOS: Fotoreseptör iç segment-dış segment, ERM: Epiretinal membran, PVD: Posterior vitreus dekolmanı, VMA: Vitromaküler adezyon, VMT: Vitromaküler traksiyon.

4.4. Anatomik Başarı

4.4.1. Demografik özellikler ve sistemik hastalıkların anatomik başarı ile ilişkisi

Olguların 40 (%83,3)’ında anatomik cevap alındı, 8 (%16,6)’inde alınmadı. Tedavi ile 18 (%45) hastada maküla ödeminde tam düzelme (kuru maküla) sağlandı. Anatomik cevap alınan ve alınmayan olgularda demografik özellikler ve sistemik hastalıklar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Anatomik cevap ile demografik özellikler ve sistemik hastalıkların ilişkisi.

	Anatomik cevap alınan (n =40) n (%) ya da ort±SS	Anatomik cevap alınmayan (n =8) n (%) ya da ort±SS	P
Yaş (yıl)	64,2±8,85	63,13±6,77	0,747 ^t
Cinsiyet: Kadın / Erkek	17 (42,5) / 23 (57,5)	5 (62,5) / 3 (37,5)	0,442 ^F
BKİ (Kg/m ²)	28,8±4,42	32,27±5,04	0,053 ^t
DM süre (yıl)	16±8,08	14,38±6,97	0,599 ^t
DM medikasyonu			
Yok	2 (5)	1 (12,5)	0,748 ^P
İnsulin	3 (7,5)	0 (0)	
OAD	16 (40)	3 (37,5)	
İnsulin + OAD	19 (47,5)	4 (50)	
HT: Var / Yok	17 (42,5) / 23 (57,5)	5 (62,5) / 3 (37,5)	0,442 ^F
KBY: Var / Yok	6 (15) / 34 (85)	1 (12,5) / 7 (87,5)	1,000 ^F
Hiperlipidemi: Var / Yok	38 (95) / 2 (5)	8 (100) / 0	1,000 ^F
Göz: Sağ / Sol	19 (47,5) / 21 (52,5)	4 (50,0) / 4 (50,0)	1,000 ^Y
Lens: Fakik / Psödo fak	32 (80) / 8 (20)	7 (87,5) / 1 (12,5)	1,000 ^Y

BKİ: Beden kitle indeksi, DM: Diyabetes mellitus, OAD: Oral antidiyabetik, HT: Hipertansiyon, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, t: Bağımsız İki Örnek t testi, ^F: Fisher's Exact Testi, ^P: Pearson ki kare testi, ^Y: Yates düzeltmesi.

4.4.2. Periferik kan parametrelerinin anatomik başarı ile ilişkisi

Anatomik cevap alınan ve alınmayan hastaların periferik kan parametreleri karşılaştırıldığında sadece WBC sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi. Anatomik cevap alınan hastalarda ortalama WBC 8,27 (5,1-16,3) 10³/μL, cevap alınmayan hastalarda ise 6,69 (4,71-12,4) 10³/μL (p =0,049) bulundu. Diğer periferik kan parametreleri açısından anatomik olarak başarılı ve başarısız gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p >0,05) (Tablo 7).

Tablo 7. Anatomik cevap ile periferik kan parametrelerinin ilişkisi.

	Anatomik cevap alınan (n =40) ort±SS / ortanca (min-max)	Anatomik cevap alınmayan (n =8)	P
Hb (g/dL)	13,3±1,8 / 13 (10-17,8)	14,2±1,1 / 13,85 (13,2-16,1)	0,195 ^t
Hct (%)	39,6±4,7 / 38,45 (31,5-49,7)	42,2±3,7 / 42,5 (37,2-47)	0,150 ^t
WBC (10 ³ /μL)	8,4±2,17 / 8,27 (5,1-16,3)	7,2±2,4 / 6,69 (4,71-12,4)	0,049*^U
Monosit (1/μL)	591,3±201,9 / 600 (300-1320)	521,3±214,9 / 530 (200-800)	0,542 ^U
Monosit/HDL	13,3±5,3 / 13,25 (5,6-22,8)	13,9±7,0 / 11,35 (3,9-25,8)	0,709 ^U
BUN (mg/dL)	31,9±12,8 / 32,5 (10,5-71)	26,9±9,0 / 26,1 (17-43)	0,294 ^t
Kreatinin (mg/dL)	0,9±0,4 / 0,9 (0,5-2,4)	0,9±0,4 / 0,88 (0,5-1,9)	0,740 ^U
AKŞ (mg/dL)	192,2±103,5 / 159,5 (56-550)	219,9±73,0 / 216 (139-329)	0,218 ^U
Trigliserit (mg/dL)	205,9±132,5 / 160 (45,7-593)	199,3±78,8 / 194,5 (99-319)	0,719 ^U
HDL (mg/dL)	47,7±14,3 / 44,5 (28-98)	39,7±8,1 / 37 (31-51,6)	0,105 ^U
LDL (mg/dL)	115,5±50,6 / 105 (14,3-300)	131,5±36,6 / 128,5 (90-183)	0,198 ^U
HbA1c (%)	9,2±2,9 / 8,8 (5,34-13,7)	8,8±2,9 / 8,15 (6,5-14,9)	0,66 ^t
ESR (mm/saat)	30±18,1 / 28,5 (4-90)	25,3±9,2 / 22,5 (15-41)	0,618 ^U
CRP (mg/dL)	4±3,7 / 2,6 (0-14)	2,7±2,0 / 2 (0,7-7)	0,424 ^U

Hb: Hemoglobin, Hct: Hemotokrit, WBC: Beyaz küre, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, BUN: Kan üre azotu, AKŞ: Açlık kan şekeri, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HbA1c: Glikozile hemoglobin, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, ^t: Bağımsız Örnekler t Testi, ^U: Mann Whitney U Testi.

4.4.3. Görme keskinliği ve göz içi basıncının anatomik başarı ile ilişkisi

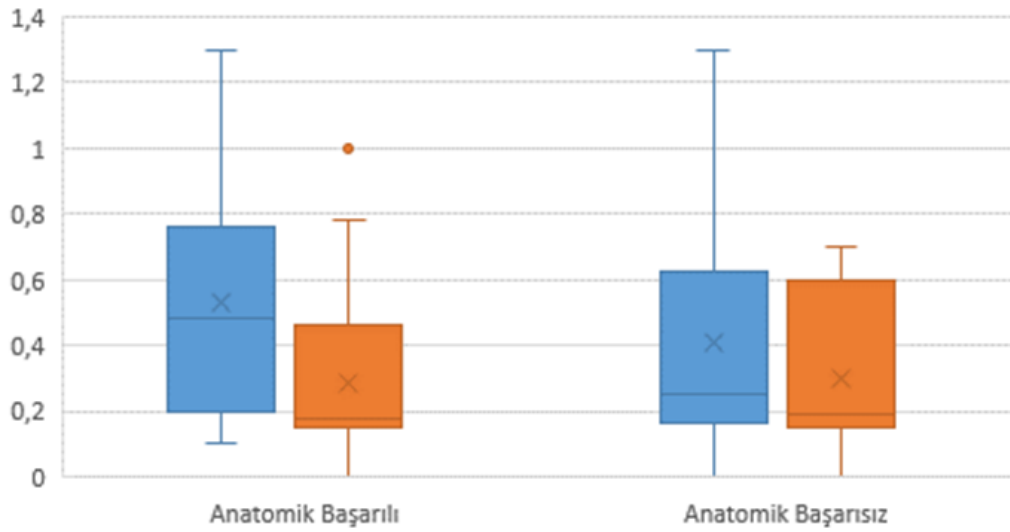
Anatomik cevap alınan ve alınmayan hastaların tedavi öncesi EDGK ve GİB değerleri benzerdi (p >0,05). Anatomik cevap alınan grupta, tedavi öncesine göre tedavi sonrası EDGK istatistiksel olarak artmışken (0,48 ve 0,18 LogMAR, p <0,001), cevap alınmayan grupta anlamlı artış yoktu (0,25 ve 0,19 LogMAR, p =0,109). Anatomik cevap alınan grupta, tedavi öncesine göre tedavi sonrası GİB istatistiksel olarak artmışken (15 ve 17,5 mmHg, p =0,008), cevap alınmayan grupta anlamlı artış yoktu (15 ve 18 mmHg, p =0,287). Anatomik cevaba göre, grupların tedavi öncesi ve sonrası EDGK ve GİB değerleri tablo 8’de ve grafik 3’ de verildi.

Tablo 8. Anatomik cevaba göre görme keskinliği ve göz içi basınç değerlerinin değişimi.

	Anatomik cevap alınan (n =40)	Anatomik cevap alınmayan (n =8)	P
	ort±SS / ortanca (min-max)		
Tedavi öncesi GK (SS)	0,37±0,23 / 0,3 (0,1-0,8)	0,51±0,28 / 0,55 (0,1-0,9)	0,185 ^U
Tedavi sonrası GK (SS)	0,56±0,25 / 0,6 (0,1-1,0)	0,56±0,27 / 0,6 (0,2-1,0)	0,969 ^t
P ^Z	<0,001	0,197	
Tedavi öncesi GK (LogMAR)	0,53±0,36 / 0,48 (0,1-1,0)	0,41±0,42 / 0,25 (0-1,0)	0,236 ^U
Tedavi sonrası GK (LogMAR)	0,29±0,24 / 0,18 (0-1,0)	0,3±0,26 / 0,19 (0-0,7)	0,856 ^U
P ^Z	<0,001	0,109	
Tedavi öncesi GİB (mmHg)	15,4±3,2 / 15 (10-23)	16,4±3,6 / 15 (13-23)	0,460 ^U
Tedavi sonrası GİB (mmHg)	16,8±3,4 / 17,5 (10-23)	17,9±3,72 / 18 (12-22)	0,425 ^t
P ^Z	0,008	0,287	

GK: Görme keskinliği, SS: Snellen sırası, ^U: Mann Whitney U Testi, ^t: Bağımsız Örnekler t Testi, ^Z: Wilcoxon Testi.

Grafik 3. Anatomik cevaba göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası LogMAR görme keskinliği değişimi.



Mavi: Tedavi öncesi, Turuncu: Tedavi sonrası.

4.4.4. Optik koherens tomografi parametrelerinin anatomik başarı ile ilişkisi

Tedavi öncesi nitel OKT parametreleri açısından anatomik cevap alınan ve alınmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p > 0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Anatomik cevaba göre nitel OKT parametrelerinin karşılaştırılması.

	Anatomik cevap alınan (n =40)	Anatomik cevap alınmayan (n =8)	P
	n (%)		
Ödem tipi: Kistoid / Diffüz	18 (45) / 22 (55)	5 (62,5) / 3 (37,5)	0,454 ^F
SE (Var)	23 (57,5)	3 (37,5)	0,442 ^F
İRS (Var)	36 (90)	8 (100)	1,000 ^F
SRS (Var)	8 (20)	2 (25)	0,666 ^F
HN			
Yok	1 (2,5)	0 (0)	0,787 ^P
D1	19 (47,5)	3 (37,5)	
D2	15 (37,5)	3 (37,5)	
D3	5 (12,5)	2 (25)	
DRİL (Var)	10 (25)	2 (25)	1,000 ^F
İSOS hasarı (Var)	14 (35)	4 (50)	0,451 ^F
Vitromaküler ara yüzey patolojisi			
Yok	31 (77,5)	5 (62,5)	0,525 ^P
ERM (Var)	2 (5)	1 (12,5)	
PVD (Var)	3 (7,5)	1 (12,5)	
VMA (Var)	1 (2,5)	1 (12,5)	
VMT (Var)	3 (7,5)	0	

SE: Sert eksuda, İRS: İntraretinal sıvı, SRS: Subretinal sıvı, HN: Hiperreflektif nokta, D: Derece, DRİL: Retina iç tabakaları düzensizliği, İSOS: Fotreseptör iç segment-dış segment, ERM: Epiretinal membran, PVD: Posterior vitreus dekolmanı, VMA: Vitromaküler adezyon, VMT: Vitromaküler traksiyon. ^F: Fisher's Exact testi, ^P: Pearson ki kare testi.

Tedavi sonrası SMK (314,5±62,8 ve 459,6±105,4 µm, p =0.005) ve İRK (227,9±63,1 ve 376±104,9 µm p =0.005) anatomik cevap alınan grupta cevap alınmayan gruba kıyasla anlamlı olarak düşüktü. Tedavi sonrası GHK, DRK ve SKK değerleri anatomik cevap alınan ve alınmayan gruplarda benzerdi (p >0,05).

Anatomik cevap alınmayan grupta, nicel OKT parametreleri tedavi sonrasında tedavi öncesine kıyasla değişmemişti (p >0,05). Anatomik cevap alınan grupta: SMK (435,5±98,9 ve 314,5±62,8 µm, p <0,001), GHK (33,3±11,8 ve 25,1±8,7 µm, p <0,001), İRK (351,4±99,1 ve 227,9±63,1 µm, p <0,001) ve SKK (272,9±81,6 ve

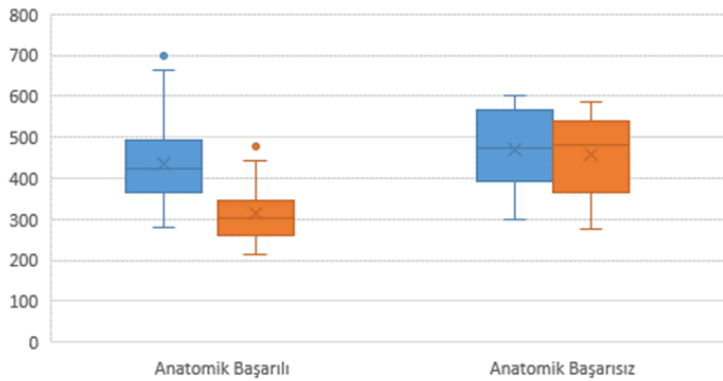
264,1±83,7 µm, p <0,001) tedavi sonrasında tedavi öncesine kıyasla anlamlı olarak azalmış, fakat DRK değişmemişti (p >0,05). Anatomik cevap alınan ve alınmayan grupların tedavi öncesi ve sonrası nicel OKT parametreleri tablo 10'da ve grafik 4'de verildi.

Tablo 10. Anatomik cevaba göre nicel OKT parametrelerinin karşılaştırılması.

	Anatomik cevap alınan (n =40)	Anatomik cevap alınmayan (n =8)	P
	ort±SS / ortanca (min-max)		
Tedavi öncesi SMK (µm)	435,5±98,9 / 422,5 (280-699)	470,13±103,2 / 473 (300-600)	0,374 ^t
Tedavi sonrası SMK (µm)	314,5±62,8 / 303 (215-476)	459,6±105,4 / 482 (278-587)	0,005^t
P ^Z / P ^T	<0,001		0,529
Tedavi öncesi GHK (µm)	33,3±11,8 / 34,5 (12-64)	28,1±12,8 / 26 (12-53)	0,272 ^t
Tedavi sonrası GHK (µm)	25,1±8,3 / 24,5 (12-47)	28,6±11,5 / 25 (12-43)	0,311 ^t
P ^Z / P ^T	<0,001		0,849
Tedavi öncesi İRK (µm)	351,4±99,1 / 329 (196-620)	371,8±117,2 / 391 (195-522)	0,608 ^t
Tedavi sonrası İRK (µm)	227,9±63,1 / 221,5 (90-388)	376±104,9 / 411 (186-486)	0,005^t
P ^Z / P ^T	<0,001		0,760
Tedavi öncesi DRK (µm)	83,9±8,4 / 81,5 (75-122)	86,63± 9,9 / 85,5 (75-105)	0,367 ^U
Tedavi sonrası DRK (µm)	84,8±7,2 / 84 (70-107)	87,4±7,2 / 87 (78-101)	0,324 ^U
P ^Z	0,271	0,799	
Tedavi öncesi SKK (µm)	272,9±81,6 / 264,5 (162-531)	308,3±79 / 296 (229-433)	0,193 ^U
Tedavi sonrası SKK (µm)	264,1±83,7 / 246,5 (142-531)	314,6±71,4 / 285 (238-430)	0,053 ^U
P ^Z	0,017	0,484	

SMK: Santral maküla kalınlığı, GHK: Gangliyon hücre kalınlığı, İRK: İç retina kalınlığı, DRK: Dış retina kalınlığı, SKK: Santral koroid kalınlığı, ^t: Bağımsız Örnekler t Testi, ^U: Mann Whitney U Testi, ^Z: Wilcoxon Testi, ^T: Eşli İki Örnek t Testi.

Grafik 4. Anatomik cevaba göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası santral maküla kalınlığı değişimi.



Mavi: Tedavi öncesi, Turuncu: Tedavi sonrası.

4.5.Görsel Başarı

4.5.1. Demografik özellikler ve sistemik hastalıkların görsel/fonksiyonel başarı ile ilişkisi

Olguların 36 (%75)'sında görsel/fonksiyonel cevap alındı, 12 (%25)'sinde alınmadı. Fonksiyonel cevap alınan ve alınmayan olgularda demografik özellikler ve sistemik hastalıklar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$) (Tablo 11).

Tablo 11. Görsel cevap ile demografik özellikler ve sistemik hastalıkların ilişkisi.

	Görsel cevap alınan (n =36)	Görsel cevap alınmayan (n =12)	P
	n (%) ya da ort±SS		
Yaş (yıl)	63,9 ± 8,9	64,4 ± 7,2	0,990 ^U
Cinsiyet: Kadın / Erkek	15 (41,7) / 21 (58,3)	7 (58,3) / 5 (41,7)	0,503 ^Y
BKİ (Kg/m ²)	28,9±4,5	30,9±4,1	0,053 ^t
DM süre (yıl)	16,6±7,95	13,08±7,25	0,240 ^U
DM medikasyonu			
Yok	1 (2,8)	2 (16,7)	
İnsulin	3 (8,3)	0 (0)	0,270 ^P
OAD	14 (38,9)	5 (41,7)	
İnsulin + OAD	18 (50)	5 (41,7)	
HT: Var / Yok	17 (47,2) / 19 (52,8)	5 (41,7) / 7 (58,3)	1,00 ^Y
KBY: Var / Yok	6 (16,7) / 30 (83,3)	1 (8,3) / 11 (91,7)	0,662 ^F
Hiperlipidemi: Var / Yok	34 (94,4) / 2 (5,6)	12 (100) / 0	1,000 ^F
Göz: Sağ / Sol	15 (41,7) / 21 (58,3)	8 (66,7) / 4 (33,3)	0,243 ^Y
Lens: Fakik / Psödo fak	28 (77,82) / 8 (22,2)	11 (91,7) / 1 (8,3)	0,416 ^F

BKİ: Beden kitle indeksi, DM: Diyabetes mellitus, OAD: Oral antidiyabetik, HT: Hipertansiyon, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, ^U: Mann Whitney U Testi, ^Y: Yates düzeltmesi, ^t: Bağımsız İki Örnek t testi, ^P: Pearson ki kare testi, ^F: Fisher's Exact Testi.

4.5.2. Periferik kan parametrelerinin görsel/fonksiyonel başarı ile ilişkisi

Görsel/fonksiyonel cevap alınan ve alınmayan hastaların periferik kan parametreleri karşılaştırıldığında BUN ve LDL değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. Fonksiyonel cevap alınan hastalarda ortalama BUN cevap alınmayan hastalardan yüksek (33,9 ve 22,6 mg/dL, $p = 0,005$) bulundu. Görsel cevap alınan hastalarda ortalama LDL cevap alınmayan hastalardan düşük (106,28 ve 153,83 mg/dL, $p = 0,002$) bulundu. Diğer periferik kan parametreleri açısından görsel olarak başarılı ve başarısız gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12. Görsel cevap ile periferik kan parametrelerinin ilişkisi.

	Görsel cevap alınan (n =40) ort±SS / ortanca (min-max)	Görsel cevap alınmayan (n =8)	p
Hb (g/dL)	13,45 ± 1,9 / 13,35 (10-17,8)	13,5 ± 1,2 / 13,25 (11,4-15,7)	0,893 ^t
Hct (%)	39,9±4,8 / 38,5 (31,5-49,7)	40,2 ± 4,0 / 39 (35-47)	0,852 ^t
WBC (10 ³ /μL)	8,2 ± 1,9 / 8,3 (4,7-14,7)	8,0 ± 3,1 / 6,9 (5,4-16,3)	0,167 ^u
Monosit (1/μL)	573,1±183,6 / 580 (200-1000)	599,2 ± 262,7 / 565 (300-1320)	0,849 ^u
Monosit/HDL	13,6 ± 5,7 / 14,0 (3,9-25,8)	12,9 ± 5,1 / 11,2 (8-22,8)	0,821 ^u
BUN (mg/dL)	33,9 ± 12,08 / 34,5 (10,5-71)	22,6 ± 8,7 / 19,15 (13 - 38)	0,005^t
Kreatinin (mg/dL)	0,9 ± 0,4 / 0,89 (0,46-2,4)	0,8 ± 0,2 / 0,8 (0,5-1,1)	0,608 ^u
AKŞ (mg/dL)	199,2 ± 103,5 / 166 (62-550)	189,7 ± 87,4 / 160 (56-331)	0,868 ^u
Trigliserit (mg/dL)	191,58 ± 111,67 / 148 (45,7-453)	244,5 ± 155,7 / 209,5 (68 - 593)	0,353 ^u
HDL (mg/dL)	45,7 ± 13,3 / 41,5 (28-98)	48,1 ± 15,6 / 45,5 (32-85)	0,712 ^u
LDL (mg/dL)	106,3 ± 37,6 / 105 (14,3-214)	153,83± 61,05 / 140 (85-300)	0,002^t
HbA1c (%)	9,1±2,15 / 8,7 (5,3-13,7)	9,2±2,4 / 8,8 (6,5-14,9)	0,932 ^t
ESR (mm/saat)	27,6±15,1 / 24 (4-59)	34,2±21,5 / 30,5 (10-90)	0,404 ^u
CRP (mg/dL)	3,8±3,5 / 2,5 (0 - 14)	3,7 ± 3,6 / 2,1 (0,7 - 14)	0,847 ^u

Hb: Hemoglobin, Hct: Hemotokrit, WBC: Beyaz küre, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, BUN: Kan üre azotu, AKŞ: Açlık kan şekeri, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HbA1c: Glikozile hemoglobin, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, ^t: Bağımsız İki Örnek t Testi, ^U: Mann Whitney U Testi.

4.5.3. Görme keskinliği ve göz içi basıncının görsel/fonksiyonel başarı ile ilişkisi

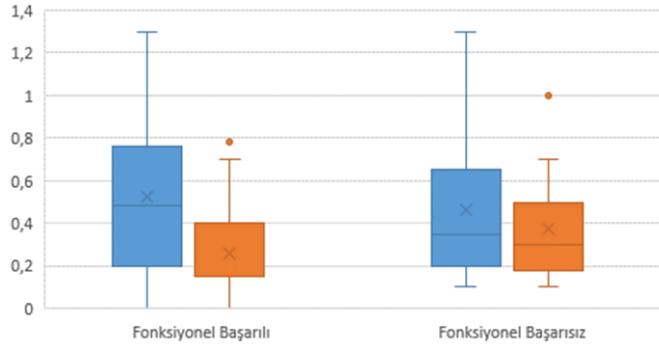
Görsel/fonksiyonel cevap alınan ve alınmayan hastaların tedavi öncesi EDGK değerleri benzerdi ($p > 0,05$). Görsel cevap alınan hastalarda tedavi öncesi ortalama GİB cevap alınmayan hastalardan düşüktü (14,5 ve 16 mmHg, $p = 0,013$). Görsel cevap alınan hastalarda tedavi öncesine göre tedavi sonrası EDGK istatistiksel olarak artmışken (0,48 ve 0,15 LogMAR, $p < 0,001$), cevap alınmayan grupta anlamlı görsel artış yoktu (0,35 ve 0,30 LogMAR, $p = 0,102$). Görsel cevaba göre, grupların tedavi öncesi ve sonrası EDGK ve GİB değerleri tablo 13’de ve grafik 5’ de verildi.

Tablo 13. Görsel cevaba göre görme keskinliği ve göz içi basınç değerlerinin değişimi.

	Görsel cevap alınan (n =36)	Görsel cevap alınmayan (n =12)	P
	ort±SS / ortalama (min-max)		
Tedavi öncesi GK (SS)	0,38±0,24 / 0,3 (0,05-0,9)	0,43±0,26 / 0,45 (0,1-0,8)	0,533 ^U
Tedavi sonrası GK (SS)	0,59±0,25 / 0,7 (0,15-1,0)	0,46±0,22 / 0,5 (0,1-0,8)	0,097 ^U
p^Z / p^T	<0,001	0,472	
Tedavi öncesi GK (LogMAR)	0,53±0,38 / 0,48 (0,1-1,3)	0,46±0,37 / 0,35 (0,1-1,0)	0,573 ^U
Tedavi sonrası GK (LogMAR)	0,26±0,23 / 0,15 (0-0,78)	0,37±0,26 / 0,3 (0,1-1,0)	0,099 ^U
p^Z	<0,001	0,102	
Tedavi öncesi GİB (mmHg)	14,8±2,8 / 14,5 (10-21)	17,7±3,8 / 16 (12-23)	0,013^U
Tedavi sonrası GİB (mmHg)	16,9±3,29 / 17 (10-23)	17±4 / 17 (10-22)	0,981 ^t
p^Z / p^T	<0,001	0,406	

SS: Snellen sırası, ^U: Mann Whitney U Testi, ^t: Bağımsız Örnekler t Testi, ^Z: Wilcoxon Testi, ^T: Eşli İki Örnek t testi.

Grafik 5. Görsel/fonksiyonel cevaba göre LogMAR görme keskinliği değişimi.



Mavi: Tedavi öncesi, Turuncu: Tedavi sonrası

4.5.4. Optik koherens tomografi parametrelerinin görsel/fonksiyonel başarı ile ilişkisi

Tedavi öncesi nitel OKT parametreleri açısından görsel/fonksiyonel cevap alınan ve alınmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p > 0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14. Görsel cevaba göre nitel OKT parametrelerinin karşılaştırılması.

	Görsel cevap alınan (n =36)	Görsel cevap alınmayan (n =12)	P
	n/(%)		
Ödem tipi: Kistoid / Diffüz	16 (44) / 20 (56)	7 (58,3) / 5 (41,7)	0,617 ^Y
SE (Var)	20 (55,6)	6 (50)	1,000 ^Y
İRS (Var)	33 (91,7)	11 (91,7)	1,000 ^F
SRS (Var)	7 (19,4)	3 (25)	0,695 ^F
HN			
Yok	1 (2,8)	0 (0)	0,915 ^P
D1	16 (44,4)	6 (50)	
D2	14 (38,9)	4 (33,3)	
D3	5 (13,9)	2 (16,7)	
DRİL (Var)	7 (19,4)	5 (41,7)	0,143 ^F
İSOS hasarı (Var)	13 (36,1)	5 (41,2)	0,743 ^F
Vitromaküler ara yüzey patolojisi			
Patoloji Yok	27 (75)	9 (75)	0,777 ^P
ERM (Var)	3 (8,3)	0	
PVD (Var)	3 (8,3)	1 (8,3)	
VMA (Var)	1 (2,8)	1 (8,3)	
VMT (Var)	2 (5,6)	1 (8,3)	

SE: Sert eksuda, İRS: İntraretinal sıvı, SRS: Subretinal sıvı, HN: Hiperreflektif nokta, D: Derece, DRİL: Retina iç tabakaları düzensizliği, İSOS: Fotoresptör iç segment-dış segment, ERM: Epiretinal membran, PVD: Posterior vitreus dekolmanı,

VMA: Vitromaküler adezyon, VMT: Vitromaküler traksiyon. ^Y:Yates düzeltmesi, ^F: Fisher's Exact testi, ^P: Pearson ki kare testi.

Tedavi sonrası SMK (303 ve 420,5 µm, p =0,017), İRK (223,5 ve 340 µm p =0,022) ve DRK (84 ve 87,5 µm, p =0,008) görsel cevap alınan grupta alınmayan gruba kıyasla anlamlı olarak düşüktü. Tedavi sonrası GHK ve SKK değerleri görsel cevap alınan ve alınmayan gruplarda benzerdi (p >0,05).

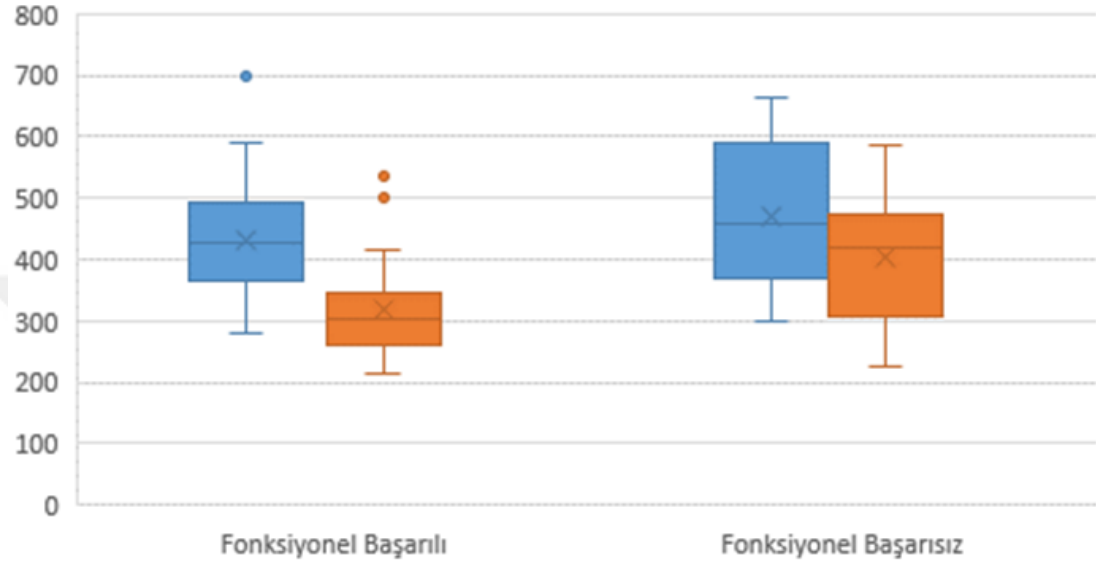
Görsel cevap alınmayan grupta: SMK (458,5 ve 420,5 µm, p =0,023.) ve İRK (380 ve 340 µm, p =0,015) tedavi sonrasında tedavi öncesine kıyasla anlamlı olarak azalmıştı, DRK ise artmıştı (82 ve 87,5 µm, p =0,023). Görsel cevap alınan grupta: SMK (425,5 ve 303 µm, p <0,001), GHK (30,5 ve 24,5 µm, p <0,001) ve İRK (329 ve 223,5 µm, p <0,001) tedavi sonrasında tedavi öncesine kıyasla anlamlı olarak azalmış, DRK ve SKK ise değişmemişti (p >0,05). Görsel cevap alınan ve alınmayan grupların tedavi öncesi ve sonrası nicel OKT parametreleri tablo 15' de ve grafik 6' da verildi.

Tablo 15. Görsel cevaba göre nicel OKT parametrelerinin karşılaştırılması.

	Görsel cevap alınan (n =36)	Görsel cevap alınmayan (n =12)	P
	ort±SS / ortanca (min-max)		
Tedavi öncesi SMK (µm)	432,0±89,9 / 425,5 (280-699)	469±124,2 / 458,5 (300-665)	0,356 ^t
Tedavi sonrası SMK (µm)	317,4±70,7 / 303 (215-535)	402,7±109,3 / 420,5 (225-587)	0,017^U
P ^T / P ^Z	<0,001	0,027	
Tedavi öncesi GHK (µm)	31,6±10,4 / 30,5 (15-57)	34,9±15,9 / 34 (12-64)	0,404 ^t
Tedavi sonrası GHK (µm)	25,0±7,3 / 24,5 (13-41)	27,7±12,4 / 25 (12-47)	0,485 ^t
P ^Z	<0,001	0,072	
Tedavi öncesi İRK (µm)	344,7±90,85 / 329 (196-620)	384,9±127,5 / 380 (195-579)	0,328 ^t
Tedavi sonrası İRK (µm)	231,9±74,1 / 223,5 (90-448)	314,6±106,7 / 340 (172-486)	0,022^U
P ^Z	<0,001	0,015	
Tedavi öncesi DRK (µm)	84,7±9 / 81,5 (75-122)	83,6± 7,7 / 82 (75-105)	0,867 ^U
Tedavi sonrası DRK (µm)	83,6±5,9 / 84 (70-99)	89,8±8,8 / 87,5 (78-107)	0,008^t
P ^Z	0,806	0,023	
Tedavi öncesi SKK (µm)	271,7±75,4 / 264 (162-497)	300,1±97,8 / 278 (168-531)	0,341 ^U
Tedavi sonrası SKK (µm)	267,6±79,7 / 250(147-531)	287,3±95,4 / 264 (142-501)	0,398 ^U
P ^T / P ^Z	0,270	0,071	

SMK: Santral maküla kalınlığı, GHK: Gangliyon hücre kalınlığı, İRK: İç retina kalınlığı, DRK: Dış retina kalınlığı, SKK: Santral koroid kalınlığı, ^t: Bağımsız İki Örnek t Testi, ^U: Mann Whitney U Testi, ^Z: Wilcoxon Testi. ^T: Eşli İki Örnek t Testi.

Grafik 6. Görsel/fonkiyonel cevaba göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası santral maküla kalınlığı değişimi.



Mavi: Tedavi öncesi, Turuncu: Tedavi sonrası.

4.6. Logistik Regresyon Analizi

4.6.1. Anatomik cevap için logistik regresyon analizi

Anatomik başarısızlığa etki eden risk faktörlerini tespit etmek için demografik veriler, sistemik hastalıklar, periferik kan parametreleri, tedavi öncesi görme keskinliği ve göz içi basınçları, nitel ve nicel OKT parametreleri binary lojistik regresyon analizi ile univariate modelde incelendiğinde, hiçbirinin bağımsız risk faktörü olmadığı bulundu ($p > 0,05$). Anatomik başarısızlık için risk faktörlerine ait binary lojistik regresyon analizi sonuçları tablo 16-19 arasında verildi.

Tablo 16. Demografik ve sistemik faktörlerin anatomik başarısızlığa etkisi için Binary Lojistik Regresyon Analizi sonuçları.

	Anatomik cevap		Univariate	
	Alınan	Alınmayan	OR (%95 CI)	P
Yaş (yıl)	64,2 ± 8,85	63,13 ± 6,77	1,015 (0,928 - 1,11)	0,741
DM süre (yıl)	16 ± 8,08	14,38 ± 6,97	1,027 (0,931 - 1,133)	0,591
BKİ (Kg/m2)	28,8 ± 4,42	32,27 ± 5,04	0,83 (0,681 - 1,012)	0,065
Cinsiyet				
Kadın	17 (77,3)	5 (22,7)	0,443 (0,093 - 2,116)	0,308
Erkek	23 (88,5)	3 (11,5)		
Medikasyon				
Yok	2 (66,7)	1 (33,3)	-	-
İnsulin	3 (100)	0 (0)		
OAD	16 (84,2)	3 (15,8)		
İnsülin + OAD	19 (82,6)	4 (17,4)		
HT				
Var	17 (77,3)	5 (22,7)	2,255 (0,473 - 10,759)	0,308
KBY				
Var	6 (85,7)	1 (14,3)	0,81 (0,084 - 7,819)	0,855
Hiperlipidemi				
Var	38 (82,6)	8 (17,4)	-	-
Lens				
Fakik	32 (82,1)	7 (17,9)	0,571 (0,061 - 5,335)	0,623
Psodafakik	8 (88,9)	1 (11,1)		

DM: Diyabetes mellitus, BKİ: Beden kitle indeksi, OAD: Oral antidiyabetik, HT: Hipertansiyon, KBY: Kronik böbrek yetmezliği.

Tablo 17. Periferik kan parametrelerinin anatomik başarısızlığa etkisi için Binary Lojistik Regresyon Analizi sonuçları.

	Anatomik cevap		Univariate	
	Alınan	Alınmayan	OR (%95 CI)	P
Hb (g/dL)	13,3 ± 1,8	14,2 ± 1,1	0,736 (0,462 - 1,172)	0,196
Hct (%)	39,6 ± 4,7	42,15 ± 3,6	0,88 (0,738 - 1,049)	0,154
WBC (103/μL)	8,4 ± 2,2	7,2 ± 2,4	1,437 (0,867 - 2,382)	0,16
Monosit (1/μL)	591,25 ± 201,85	521,25 ± 215	1,002 (0,998 - 1,006)	0,371
Monosit HDL	13,3 ± 5,3	13,94 ± 7,0	0,979 (0,852 - 1,124)	0,762
BUN (mg/dL)	31,9 ± 12,8	26,9 ± 9,0	1,039 (0,968 - 1,115)	0,289
Kreatinin (mg/dL)	0,89 ± 0,4	0,94 ± 0,41	0,764 (0,128 - 4,567)	0,768
AKŞ (mg/dL)	192,2 ± 103,5	219,9 ± 73,0	0,997 (0,99 - 1,004)	0,471
Trigliserit (mg/dL)	205,92 ± 132,49	199,25 ± 78,8	1 (0,994 - 1,007)	0,889
HDL (mg/dL)	47,7 ± 14,3	39,65 ± 8,1	1,074 (0,979 - 1,178)	0,133
LDL (mg/dL)	115,5 ± 50,6	131,5 ± 36,6	0,994 (0,979 - 1,008)	0,398
HbA1c (%)	9,2 ± 2,1	8,8 ± 2,85	1,089 (0,752 - 1,575)	0,652
ESR (mm/saat)	30 ± 18,1	25,25 ± 9,2	1,019 (0,968 - 1,073)	0,467
CRP (mg/dL)	4,0 ± 3,7	2,7 ± 2,0	1,159 (0,853 - 1,574)	0,346

Hb: Hemoglobin, Hct: Hemotokrit, WBC: Beyaz küre, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, BUN: Kan üre azotu, AKŞ: Açlık kan şekeri, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HbA1c: Glikozile hemoglobin, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein.

Tablo 18. OKT parametrelerinin anatomik başarısızlığa etkisi için Binary Lojistik Regresyon Analizi sonuçları.

	Anatomik cevap		Univariate	
	Alınan	Alınmayan	OR (%95 CI)	P
Ödem Tipi				
Kistoid	18 (78,3)	5 (21,7)	0,491 (0,103 - 2,339)	0,372
Diffuz	22 (88)	3 (12)		
Tedavi öncesi SMK (μm)	435,5 $\pm$ 98,99	470,13 $\pm$ 103,16	0,997 (0,989 - 1,004)	0,369
Tedavi öncesi GHK (μm)	33,25 $\pm$ 11,75	28,13 $\pm$ 12,77	1,041 (0,969 - 1,119)	0,27
Tedavi öncesi İRK (μm)	351,35 $\pm$ 99,13	371,75 $\pm$ 117,21	0,998 (0,991 - 1,005)	0,601
Tedavi öncesi DRK (μm)	83,93 $\pm$ 8,44	86,63 $\pm$ 9,9	0,969 (0,897 - 1,047)	0,427
Tedavi öncesi SKK (μm)	272,88 $\pm$ 81,56	308,25 $\pm$ 79,02	0,995 (0,987 - 1,004)	0,269
HN				
Yok	1 (100)	0 (0)		
D1	19 (86,4)	3 (13,6)	-	-
D2	15 (83,3)	3 (16,7)		
D3	5 (71,4)	2 (28,6)		
SE (Var)	23 (88,5)	3 (11,5)	0,443 (0,093 - 2,116)	0,308
İRS (Var)	36 (81,8)	8 (18,2)	-	-
SRS (Var)	8 (80,0)	2 (20,0)	1,333 (0,225 - 7,89)	0,751
DRİL (Var)	10 (83,3)	2 (16,7)	1,333 (0,225 - 7,89)	0,751
İSOS Hasarı (Var)	14 (77,8)	4 (22,2)	1,857 (0,402 - 8,582)	0,428
Vitromaküler ara yüzey patolojisi				
Patoloji Yok	31 (77,5)	5 (62,5)		
ERM (Var)	2 (5)	1 (12,5)		
PVD (Var)	3 (7,5)	1 (12,5)	-	-
VMA (Var)	1 (2,5)	1 (12,5)		
VMT (Var)	3 (7,5)	0 (0)		

SMK: Santral maküla kalınlığı, GHK: Gangliyon hücre kalınlığı, İRK: İç retina kalınlığı, DRK: Dış retina kalınlığı, SKK: Santral koroid kalınlığı, HN: Hiperreflektif nokta, D: Derece, SE: Sert eksuda, İRS: İntraretinal sıvı, SRS: Subretinal sıvı, DRİL: Retina iç tabakaları düzensizliği, İSOS: Fotoreseptör iç segment-dış segment, ERM: Epiretinal membran, PVD: Posterior vitreus dekolmanı, VMA: Vitromaküler adezyon, VMT: Vitromaküler traksiyon.

Tablo 19. Görme keskinliği ve göz içi basıncının anatomik başarısızlığa etkisi için Binary Lojistik Regresyon Analizi sonuçları.

	Anatomik cevap		Univariate	
	Alınan	Alınmayan	OR (%95 CI)	P
Tedavi öncesi GK (SS)	0,37 ± 0,23	0,51 ± 0,28	0,086 (0,003 - 2,393)	0,148
Tedavi öncesi GK (LogMAR)	0,53 ± 0,36	0,41 ± 0,42	2,907 (0,257 - 32,926)	0,389
Tedavi öncesi GİB (mmHg)	15,35 ± 3,18	16,38 ± 3,62	0,91 (0,725 - 1,141)	0,414

GK: Görme keskinliği, SS: Snellen sırası, GİB: Göz içi basıncı.

4.6.2. Tedavi ile kuru maküla elde edilmesine etki eden risk faktörleri için Binary Lojistik Regresyon Analizi

Tedavi ile kuru maküla elde edilmesi (SMK <300 mikron) üzerine etki eden risk faktörleri binary lojistik regresyon analizi ile univariate olarak incelendiğinde, hemoglobin yüksekliğinin (OR =0,621 [0,405-0,951]; p =0,029) ve hemotokrit yüksekliğinin (OR =0,860 [0,741 - 0,999]; p =0,049) pozitif öngörücüler olduğu tespit edildi (Tablo 20).

Tablo 20. Kuru maküla elde edilmesine etki eden faktörlerin Binary Lojistik Regresyon Analizi sonuçları

	Maküler ödem		Univariate	
	Yok (Kuru maküla)	Var	OR (%95 CI)	P
Hb (g/dL)	13,87 ± 1,59	12,67 ± 1,7	0,621 (0,405 - 0,951)	0,029
Htc (%)	40,95 ± 4,43	38,09 ± 4,49	0,860 (0,741 - 0,999)	0,049

Hb: Hemoglobin, Htc: Hemotokrit.

4.6.2. Görsel/Fonksiyonel cevap için logistik regresyon analizi

Görsel/fonksiyonel başarısızlığa etki eden risk faktörlerini tespit etmek için demografik veriler, sistemik hastalıklar, periferik kan parametreleri, tedavi öncesi görme keskinliği ve göz içi basınçları, nitel ve nicel OKT parametreleri binary lojistik regresyon analizi ile univariate modelde incelendi. BUN yüksekliğinin başarısızlığı azalttığı (OR =0,898 [0,829-0,973]; p =0,008), LDL yüksekliğinin başarısızlık riskini 1,023 kat arttırdığı (p =0,013) ve tedavi öncesi göz içi basınç yüksekliğinin başarısızlık riskini 1,322 kat arttırdığı (p =0,013) tespit edildi. Görsel başarısızlığa etki eden başka bağımsız bir risk faktörü tespit edilmedi (p >0,050).

Görsel başarısızlık için risk faktörlerine ait binary lojistik regresyon analizi sonuçları tablo 21-23 arasında verildi.

Tablo 21. Demografik ve sistemik faktörlerin görsel başarısızlığa etkisi için Binary Lojistik Regresyon Analizi sonuçları.

	Görsel cevap		Univariate	
	Alınan	Alınmayan	OR (%95 CI)	P
Yaş (Yıl)	63,89 ±8,95	64,42 ± 7,23	0,992 (0,918 - 1,073)	0,85
DM süre (Yıl)	16,6 ± 7,95	13,1 ± 7,25	1,062 (0,972 - 1,16)	0,182
BKİ (Kg/m2)	28,9 ± 4,8	30,9 ± 4,1	0,906 (0,779 - 1,053)	0,198
Cinsiyet				
Kadın	15 (41,7)	7 (58,3)	0,51 (0,136 - 1,92)	0,32
Erkek	21 (58,3)	5 (41,7)		
Medikasyon				
Yok	1 (2,8)	2 (16,7)	-	-
İnsulin	3 (8,3)	0 (0)		
OAD	14 (38,9)	5 (41,7)		
İnsülin + OAD	18 (50)	5 (41,7)		
HT				
Var	17 (47,2)	5 (41,7)	0,798 (0,213 - 2,992)	0,738
KBY				
Var	6 (16,7)	1 (8,3)	0,455 (0,049 - 4,214)	0,488
Hiperlipidemi				
Var	34 (94,4)	12 (100)	-	-
Lens				
Fakik	28 (77,8)	11 (91,7)	0,318 (0,036 - 2,851)	0,306
Psodafakik	8 (22,2)	1 (8,3)		

DM: Diyabetes mellitus, BKİ: Beden kitle indeksi, OAD: Oral antidiyabetik, HT: Hipertansiyon, KBY: Kronik böbrek yetmezliği.

Tablo 22. Periferik kan parametrelerinin görsel başarısızlığa etkisi için Binary Lojistik Regresyon Analizi sonuçları.

	Görsel cevap		Univariate	
	Alınan	Alınmayan	OR (%95 CI)	P
Hb (g/dL)	13,45 ± 1,86	13,53 ± 1,19	0,973 (0,662 - 1,431)	0,89
Hct (%)	39,93 ± 4,83	40,22 ± 4,04	0,986 (0,854 - 1,138)	0,848
WBC (103/ μ L)	8,22 ± 1,92	7,98 ± 3,08	1,052 (0,771 - 1,435)	0,751
Monosit (1/ μ L)	573,06 ± 183,6	599,17 ± 262,73	0,999 (0,996 - 1,003)	0,698
Monosit HDL	13,59 ± 5,7	12,87 ± 5,07	1,025 (0,908 - 1,157)	0,691
BUN (mg/dL)	33,9 ± 12,08	22,59 ± 8,67	1,113 (1,028 - 1,206)	0,008
Kreatinin (mg/dL)	0,94 ± 0,45	0,8 ± 0,16	3,068 (0,325 - 28,95)	0,328
AKŞ (mg/dL)	199,17 ± 103,53	189,67 ± 87,44	1,001 (0,994 - 1,008)	0,771
Trigliserit (mg/dL)	191,58 ± 111,67	244,5 ± 155,68	0,997 (0,992 - 1,002)	0,208
HDL (mg/dL)	45,72 ± 13,29	48,13 ± 15,57	0,988 (0,944 - 1,034)	0,597
LDL (mg/dL)	106,28 ± 37,57	153,83 ± 61,05	0,977 (0,96 - 0,995)	0,013
HbA1c (%)	9,11 ± 2,15	9,18 ± 2,37	0,987 (0,73 - 1,333)	0,93
ESR (mm/saat)	27,56 ± 15,14	34,17 ± 21,5	0,978 (0,941 - 1,016)	0,25
CRP (mg/dL)	3,82 ± 3,5	3,74 ± 3,61	1,006 (0,832 - 1,218)	0,947

Hb: Hemoglobin, Hct: Hemotokrit, WBC: Beyaz küre, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, BUN: Kan üre azotu, AKŞ: Açlık kan şekeri, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HbA1c: Glikozile hemoglobin, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein.

Tablo 23. OKT parametrelerinin görsel başarısızlığa etkisi için Binary Lojistik Regresyon Analizi sonuçları.

	Görsel cevap		Univariate	
	Alınan	Alınmayan	OR (%95 CI)	P
Ödem Tipi				
Kistoid	16 (69,6)	7 (30,4)	0,571 (0,152 - 2,145)	0,407
Diffüz	20 (80)	5 (20)		
Tedavi öncesi SMK (μm)	432,03 $\pm$ 89,86	469 $\pm$ 124,21	0,996 (0,99 - 1,003)	0,266
Tedavi öncesi GHK (μm)	31,56 $\pm$ 10,42	34,92 $\pm$ 15,95	0,977 (0,924 - 1,032)	0,397
Tedavi öncesi İRK (μm)	344,69 $\pm$ 90,85	384,92 $\pm$ 127,46	0,996 (0,99 - 1,003)	0,236
Tedavi öncesi DRK (μm)	84,64 $\pm$ 9,01	83,58 $\pm$ 7,77	1,016 (0,935 - 1,104)	0,713
Tedavi öncesi SKK (μm)	271,67 $\pm$ 75,4	300,08 $\pm$ 97,81	0,996 (0,988 - 1,004)	0,299
HRN				
Yok	1 (100)	0 (0)		
D1	16 (72,7)	6 (27,3)	-	-
D2	14 (77,8)	4 (22,2)		
D3	5 (71,4)	2 (28,6)		
SE (Var)	20 (76,9)	6 (23,1)	0,800 (0,216 - 2,961)	0,738
İRS (Var)	33 (91,7)	11 (91,7)	-	-
SRS (Var)	7 (19,4)	3 (25)	-	-
DRİL (Var)	7 (19,4)	5 (41,7)	-	-
İSOS Hasarı (Var)	13 (36,1)	5 (41,7)	-	-
Vitromaküler arayüzey patolojisi				
Yok	27 (75)	9 (75)		
ERM (Var)	3 (8,3)	0		
PVD (Var)	3 (8,3)	1 (8,3)	-	-
VMA (Var)	1 (2,8)	1 (8,3)		
VMT (Var)	2 (5,6)	1 (83,3)		

SMK: Santral maküla kalınlığı, GHK: Gangliyon hücre kalınlığı, İRK: İç retina kalınlığı, DRK: Dış retina kalınlığı, SKK: Santral koroid kalınlığı, HN: Hiperreflektif nokta, D: Derece, SE: Sert eksuda, İRS: İntraretinal sıvı, SRS: Subretinal sıvı, DRİL: Retina iç tabakaları düzensizliği, İSOS hasarı: Fotoreseptör iç segment-dış segment hasarı, ERM: Epiretinal membran, PVD: Posterior vitreus dekolmanı, VMA: Vitromaküler adezyon, VMT: Vitromaküler traksiyon.

Tablo 24. Görme keskinliği ve göz içi basıncının görsel başarısızlığa etkisi için Binary Lojistik Regresyon Analizi sonuçları.

	Görsel cevap		Univariate	
	Alınan	Alınmayan	OR (%95 CI)	P
Tedavi öncesi GK (SS)	0,38 ± 0,24	0,43 ± 0,26	0,412 (0,027 - 6,254)	0,523
Tedavi öncesi GK (LogMAR)	0,53 ± 0,38	0,46 ± 0,37	1,67 (0,256 - 10,891)	0,592
Tedavi öncesi GİB (mmHg)	14,81 ± 2,77	17,67 ± 3,73	0,756 (0,606 - 0,943)	0,013

GK: Görme keskinliği, SS: Snellen sırası, GİB: Göz içi basıncı.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, DMÖ'de İVB tedavisinin erken dönem sonuçları ile tedavi sonucunu öngörmemize olanak sağlayabilecek sistemik biyobelirteçler ve OKT biyobelirteçleri araştırıldı. Daha önce yapılan çalışmalar ile iskemik stroke, retinal ven tıkanıklığı, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu ve DRP gibi patogenezinde oksidatif stres ve inflamasyonun rol oynadığı hastalıklar için periferik kan örneğinden inflamasyon ve oksidatif stresin göstergesi olabilecek Hb, Hct, HDL, LDL, monosit, İCAM, CRP gibi hastalığın prognozuna ışık tutabilecek parametreler incelenerek hastalığın seyri ile ilgili bilgi verebilecekleri düşünülmüştür [74-77].

Hasta popülasyonu ortalama 64,02 yaş ile ileri yaşlı ve ortalama 15,73 yıl DM süresi ile uzun süreli diyabetik hastalardı. Yüksek BKİ ($29,3 \text{ kg/m}^2$) ve HBA1c (%9,1) değerleri ile kötü metabolik kontrole sahip oldukları, böylece inflamatuvar ve oksidatif stres yükünün fazla olduğu bir hasta grubuydu.

Bu çalışmada, DMÖ'lü hastalarda, ardışık, aylık, 3 yükleme İVB tedavisi ile anlamlı EDGK artışı (tedavi öncesi ve sonrası sırası ile 0,44 ve 0,18 logMAR) ve SMK azalması (tedavi öncesi ve sonrası sırası ile 427 ve 312 μm) elde edildi. Daha önce DMÖ tedavisinde İVB ile anatomik ve fonksiyonel kazanç sağlanabileceği literatürde gösterilmiştir. BOLT çalışması, klinik anlamlı DMÖ tedavisinde İVB'nin maküler lasere kıyasla anlamlı GK artışı ve SMK azalması sağladığını bildiren bir prospektif randomize çalışmaydı [78]. DRCR.net Protokol T çalışmasının ikinci yılında DMÖ'lü gözlerde aflibercept, ranibizumab ve İVB tedavisi ile başlangıçtan ikinci yıla kadar GK artışı elde edilmiştir. Başlangıç GK $\leq 20/50$ olan gözlerde aflibercept ile bevacizumaba kıyasla daha fazla görsel kazanç elde edilirken başlangıçtaki GK daha iyi olan gözlerde aflibercept, ranibizumab ve bevacizumab arasında görsel sonuçlar açısından fark tespit edilmemiştir. Her 3 ajan ile ≥ 10 veya ≥ 15 harflik görsel kazanç veya görsel kayıp açısından da anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Bevacizumab, SMK'yı azaltmada ise diğer ajanlara göre daha az etkili bulunmuştur [63]. Bununla birlikte, gider ve yaşam kalitesi ölçümleri karşılaştırıldığında İVB, aflibercept ve ranibizumaba göre önemli ölçüde uygun maliyetlidir. Bevacizumaba göre maliyet etkin olabilmesi için diğer ajanların maliyetinin %80-90 oranında azalması gerektiği hesaplanmıştır [79].

Üç aylık İVB tedavisi ile SMK dışında GHK (tedavi öncesi ve sonrası: 31,5 ve 25 μm) ve İRK (tedavi öncesi ve sonrası: 338,5 ve 229,5 μm) anlamlı düzeyde azalırken, DRK ve SKK değişmemiştir. Literatürde DMÖ'nün iç retina katlarında başlayıp daha sonra dış retina katlarına ilerlediği bildirilmiştir [80, 81]. Hastalarımızın DR açısından ileri evreli olmaması ve DMÖ'lerinin kronik olmaması nedeni ile maküla ödeminin daha çok İRK'yı etkilediği, DRK'da henüz etkilenme olmadığı, bunun da tedavi ile total SMK dışında retinanın iç katlarında incelmeye neden olduğu sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda üç aylık İVB tedavisi sonrası GİB'de anlamlı artış gözlemlendi (tedavi öncesi ve sonrası sırası ile 15 ve 17,5 mmHg). Literatür incelendiğinde, tek doz İVB ya da ranibizumab enjeksiyonu sonrası ilk dakikalarda GİB artışları olsa da 1. hafta ve 1. ayda GİB'de düşüş olduğu ve glokomatöz olmayan olgularda geri dönüşlü bir etki görüldüğü bildirilmiştir [82]. Arslan ve ark., fakik ya da psödo-fakik gözlerde her üç anti-VEGF ajanın intravitreal uygulaması ile 1. ve 2. aylardan sonra anlamlı GİB değişikliği olmadığını bildirmişlerdir [83]. BEVORDEX çalışmasında İVB ile tedavi edilen DMÖ'lü 42 hastanın 12 aylık takip süresinde herhangi bir vizitte 5 mmHg GİB artışı 8 hastada tespit edilirken, 10 mmHg GİB artışı hiçbir hastada tespit edilmemiştir [84]. Hasta popülasyonunun ileri yaşlı olması DM dışında diğer vasküler risk faktörlerine de sahip olabilecekleri göz önüne alındığında, özellikle de glokom ya da glokom şüpheli olgularda tekrarlayan İVB tedavileri sonrasında GİB'nin yakın takip edilmesi ve GİB yükselmesi konusunda dikkatli olunması gereklidir.

Çalışmamızda hedeflenen anatomik cevap hastaların %83,3'ünde alındı, %45'inde maküla ödeminde tam düzelme (kuru maküla) sağlandı. Anatomik ve fonksiyonel düzelmenin paralel olduğu görüldü. Anatomik cevaplı hastalarda SMK 435,5 μm 'den 314,5'e düşerken, EDGK 0,53 LogMAR'dan 0,29'a yükseldi. Hastaların tedavi naif olması, makülada iskemi veya kronik DMÖ'ye bağlı nöronal düzeyde geri dönüşsüz etkilenme olmaması nedeniyle İVB tedavisi ile anatomik yanında görsel iyileşme de elde edilebilmiştir.

Retinal segmentasyon yapıldığında SMK'daki azalmanın daha çok İRK'da olduğu (351,4 μm 'den 227,9 μm 'ye) ve GHK'da (33,3 μm 'den 25,1 μm 'ye) da azalma

olduğu görüldü. Tedavi sonrasında anatomik açıdan başarılı ve başarısız gruplar arasında İRK'da anlamlı bir fark varken (sırası ile 227,93 ve 376 µm) DRK'da fark yoktu. Bu durum DMÖ'de SMK'ya esas olarak iç retinal tabakaların katkısı olduğunu teyit etmektedir. Farklı deneysel çalışmalar, DMÖ gelişmeden DR'nin erken evrelerinde bile müller hücrelerinin aktivasyonunun hipertrofiye yol açtığını bildirmiştir [85]. Diyabetik retinopatide ilk etkilenen hücre grubu müller hücreleridir. Müller hücreleri hiperglisemiye özellikle duyarlıdır ve hipergliseminin neden olduğu retina hasarının başlangıcında ve ilerlemesinde anahtar rol aldıkları kabul edilir [86]. Müller hücreleri neredeyse tüm retinayı kat etmekle birlikte hücre çekirdekleri iç nükleer tabakada bulunur. Diyabetik maküla ödeminde müller hücrelerinin şişmesi ile zamanla kan retina bariyeri yıkıldıkça sıvı interstisyel alana geçer. Bu retinal kalınlaşmanın ilk olarak iç retina tabakalarında başladığını destekler. DMÖ gelişiminin erken aşamalarında ağırlıklı olarak İNT'da bir kalınlık artışı meydana gelir, bunun sebebi muhtemelen derin retinal damar ağının aynı bölgede lokalizasyonu ve bu retinal kapillerlerdeki kan retina bariyerindeki değişiklikler nedeniyle hücre dışı sıvı birikmesidir [80]. Ayrıca maküler ödem ilk olarak iç retina tabakalarında küçük kistler şeklinde başlar ve bu kistler zamanla büyüyerek DPT'yi takip eder. Kistoid tip DMÖ iç retina tabakalarından başlayıp dışa tabakalara doğru yayılır. Anatomik cevabın daha iyi olduğu hastalarda İRK'da anlamlı azalma görülürken DRK'da anlamlı azalma olmaması, muhtemelen hastalarımızda DMÖ süresinin kısa olması ve erken tedavi uygulanmasına bağlı olabilir. Bununla birlikte çalışmamızda DMÖ süreleri incelenmemiştir, hastalar ilk göz muayene başvurularında DMÖ tespit edilen tedavi naif hastalardır. Diyabetik hastalarda retinal gangliyon hücrelerin hiperglisemi ve mikrovasküler hasar nedeniyle dejenere olduğu bildirilmiştir [86, 87]. İtravitreal conbercept ile DMÖ'nün tedavi edildiği bir çalışmada en fazla İNT ve DNT kalınlıkları azalmış olsa da GHT ve İPT kalınlıklarındaki azalmanın EDGK için en iyi göstergeler olduğu bulunmuştur. Subretinal sıvının çözülmesinin metabolik desteğin iyileşmesi ile GHT ve İPT'deki nöral iyileşmeye katkısı olduğunu öne sürmüşlerdir [88].

Tedaviye anatomik cevabı olan hastalarda SMK dışında SKK'da da azalma tespit edilmiştir. Bu durum DMÖ'de koroidin de inflamatuvar süreçten etkilendiğini ve İVB tedavisi ile kalınlığında azalma olduğunu düşündürmektedir. Koroid dış retinal

tabakalara metabolik destek sağlamaktadır. Diyabetik retinopatinin koroidi etkilediği, literatürde DR ve DMÖ'nün koroidde kalınlaşmaya neden olduğu bildirilmekle birlikte tersine DR'li gözlerde koroidin daha ince olduğu da bildirilmiştir [89, 90]. Literatürde DMÖ'nün intravitreal anti-VEGF veya steroidlerle tedavisinde SMK yanında SKK'nın da azaladığı gösterilmiştir [91]. Bununla birlikte koroid kalınlığı ve koroid vaskülarite indeksindeki değişikliklerin DMÖ'de görsel sonucu etkilediğini gösteren yeterli kanıt olmadığı söylenmektedir [92].

Anatomik cevap için prediktif faktörler araştırıldığında sadece WBC'nin iki grupta farklı olduğu bulundu. Anatomik cevap alınan hastalarda cevap alınmayanlara göre WBC (sırası ile 8,27 bin ve 6,69 bin mcL) daha yüksekti. Bununla birlikte iki grup için de ortalama WBC normal referans aralığının sınırları içindeydi. Beyaz küre ve alt tipleri inflamasyon kaskadını başlatan sitokin salımından sorumludurlar. Kronik inflamasyon WBC tarafından İL-6 ve VEGF gibi inflamatuvar sitokinlerin sentezinin artmasına neden olur ve kan-retina bariyerinin parçalanmasına ve RPE fonksiyonunun bozulmasına yol açar [93]. Hastalarımızda ılımlı WBC yüksekliği olanların İVB tedavisine iyi yanıt verdiği göz önüne alındığında, WBC ve alt tipleri tarafından salgılanan inflamatuvar sitokinlerin daha fazla damar geçirgenliği ve maküla ödemeine sebep olduğu, böylece anti-VEGF ile tedaviye de daha iyi cevap verdikleri söylenebilir. Referans sınırın üzerinde WBC'li hastaların da dahil edildiği çalışmalarla bu görüşü desteklemek gereklidir. Bununla birlikte çalışmamızda lojistik regresyon analizinde WBC ile anatomik cevap arasındaki ilişki doğrulanamamıştır. İntravitreal ranibizumab enjeksiyonunun subklinik inflamasyonu ve inflamatuvar sitokinlerin etkilediği aköz flare değerini azalttığı gösterilmiştir [94]. Chatziralli ve ark., DMÖ gibi inflamatuvar sitokinlerin rol oynadığı retinal ven tıkanıklığına bağlı maküler ödemin anti-VEGF ile tedavisinde WBC seviyesinin prognostik bir faktör olmadığını göstermişlerdir [95]. Çalışmamızda WBC dışındaki periferik kan parametreleri, diğer sistemik ve oküler faktörlerden hiçbirisi anatomik cevap ile ilişkilendirilmemiştir. Literatürde bu konuda çalışmamıza benzer ve farklı sonuçlar bildiren yayınlar mevcuttur. Brito ve ark., yüksek CRP seviyesinin DMÖ'de İVB tedavisine erken dönemde azalan anatomik yanıt için önemli bir biyobelirteç olduğunu bildirmişlerdir [77]. Hwang ve ark., DMÖ'de İVB ile tedavi sonuçlarını SMK düşüşü ve EDGK artışını baz alarak başarılı ve başarısız iki gruba ayırmış,

kreatinin ve BUN yükseliği ile SMK azalması arasında negatif korelasyon olduğunu tespit etmişlerdir [69]. Başarılı ve başarısız gruplar arasında çalışmamıza benzer şekilde yaş, cinsiyet, DM süresi, BKİ, trigliserit, LDL, HDL, hemoglobin sayısı açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır [69]. Turgut ve ark., yüksek seyreden sistolik ve diyastolik kan basıncının subretinal sıvı oluşumu için bağımsız bir risk faktörü olduğunu, sistemik hipertansiyon ve subretinal sıvı varlığının İVB tedavisinde kötü anatomik sonuç ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir [96].

Çalışmada hedeflenen fonksiyonel cevap olan Snellen eşelinde 1 sıra görme artışı veya ETDRS eşelinde 5 harf kazanıma hastaların %75'inde ulaşıldı. Tedavi sonrası fonksiyonel cevaplı grupta, EDGK 0,48 LogMAR'dan 0,15 LogMAR'a yükseldi. BEVORDEX çalışmasında İVB ile tedavi edilen DMÖ'lü olguların %40'ında 10 ya da daha fazla harflik görsel iyileşme bulunmuştur [84]. Fang ve ark., DMÖ'lü hastalara 1 mg/0.04 ml İVB uygulamış daha önce tedavi almamış olgularda ortalama EDGK'nın 0,76 LogMAR'dan, enjeksiyondan 2-4 hafta ve 8 hafta sonra sırasıyla 0,57 ve 0,54 LogMAR'a yükseldiğini, 12. haftada ise değişiklik olmadığını bildirmişlerdir [97]. Goyal ve ark. yaptıkları meta-analizde DMÖ'de İVB tedavisinin ilk 6 haftada anatomik ve görsel olarak kontrole kıyasla daha üstün olduğunu, 24. haftada maküla kalınlığındaki azalma üzerine etkisinin gerilemesine rağmen halen görsel başarının devam ettiğini bildirmişlerdir [98]. Dirençli DMÖ vakalarında da İVB ile tedavi yanıtı alınabilmektedir. Haritoglou ve ark., daha önce laser fotokoagülasyon, vitrektomi ve intravitreal triamsinolon gibi çeşitli tedavilere rağmen diffüz maküla ödemi devam eden hastaların İVB ile tedavisinde erken dönemde anatomik ve görsel başarı elde edileceğini bildirmişlerdir [99]. Başlangıçta 0,86 logMAR olan ortalama EDGK, 6 hafta sonra 0,75 logMAR'a yükselmiş, 12 hafta sonra tekrar 0,84 logMAR'a bir miktar gerileme olmuştur. Yaş, SMK veya önceki tedaviler gibi hiçbir faktörün görme keskinliğindeki artışın öngörücüsü olmadığını da belirtmişlerdir.

Anatomik cevaplı olgularda olduğu gibi fonksiyonel cevaplı olgularda da anlamlı görsel ve anatomik iyileşme (tedavi öncesi ve sonrası SMK sırası ile 425,5 ve 303 µm) birlikte görülmüştür. Bu olgularda SMK dışında, GHK (tedavi öncesi ve sonrası sırası ile 30,5 ve 24,5 µm) ve İRK (tedavi öncesi ve sonrası sırası ile 329 ve 223,5 µm) da anlamlı olarak azalmıştır. Daha önce de tartışıldığı gibi GHK azalması

nöronal iyileşme ile ilişkili olabilir ve görsel kazanıma katkı sağlar. Anatomik cevap alınmayan olgulardan farklı olarak, fonksiyonel cevap alınmayan olgularda görsel iyileşme olmazken bir miktar anatomik iyileşme olmuştur. Bu olgularda, SMK (tedavi öncesi ve sonrası sırası ile 458,5 ve 420,5 μm) ve İRK (tedavi öncesi ve sonrası sırası ile 380 ve 340 μm) azalmış. Bunun yanında DRK (tedavi öncesi ve sonrası sırası ile 82 ve 87,5 μm) artmıştır. Bu sonuçlar, SMK'da %10'luk azalmanın her zaman görsel iyileşme sağlayamayabileceği, fonksiyonel başarı için daha fazla SMK düşüşünün hedeflenmesi gerektiğini düşündürmektedir. Hücresel düzeyde ışığın fotoreseptörlerden alınıp sinir lifi tabakasına iletiminde retinanın her tabakasının sağlam olması gerekmektedir, iç retina tabakalarının kalınlaşması, dış retina sunulan oksijeni azaltmaktadır. Ayrıca dış retina katlarının metabolik aktivitesini bozmaktadır. Tedavi sonrası DRK artışı, fotoreseptör seviyesinde hasar meydana gelmeye başlamış olabileceğini ve görme seviyesinin değişmeyeceğini veya daha da düşebileceğini gösterebilir. Fonksiyonel açıdan başarılı ve başarısız gruplar arasında görsel başarı ile ilişkilendirilebilecek İSOS hasarı veya DRİL varlığı açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Dış retina tabakasının daha kalın (ödemli) olması fotoreseptör tabakasının metabolizmasını ve oksijenasyonu etkilemektedir ve belki de süreç kronikleştikçe İSOS tabakasında bozulmalar meydana gelebilecektir. Diyabetik maküla ödeminde tedaviye rağmen DRK artışı tedaviye yanıtızlığın bir göstergesi olabilir ve farklı anti-VEGF'ler ya da intravitreal steroid tedavisi gibi alternatif tedavileri düşünmek için kriter olabilir. Retinal ödem nedeniyle iç retina tabakalarındaki bipolar, amakrin, horizontal hücrelerin kaybı sonucunda DRİL görünümünün oluştuğu bildirilmiştir [100]. Fotoreseptörlerden gangliyon hücrelerine kadar olan görme yolağında bu hücreler yer aldığı için DRİL varlığı kötü GK ile ilişkilendirilmiştir [101]. Sun ve ark., fovea merkezli DRİL'in kapsadığı alan genişledikçe EDGK'nın düşeceğini bildirmişlerdir [100]. Radwan ve ark., maküla ödeminde eşlik eden DRİL varlığının tedavi öncesi daha kötü görme keskinliği ile ve maküla ödemi çözüldükten sonra kötü görsel kazanım ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir [102]. Fovea merkezli DRİL uzunluğu arttıkça kalan canlı dokunun azalacağı ve kötü görsel prognoz ile ilişkili olacağı düşünülmüştür. Fovea merkezli nazal ve temporal 500 mikronluk alanda İSOS tabakası bozulmasını derecelendiren

bir çalışmada, DRİL'de olduğu gibi İSOS tabakası bozukluğunun uzunluğu ile EDGK arasında negatif korelasyon bildirilmiştir [103].

Bu çalışmada nitel OKT parametrelerinin de görsel cevap ile ilişkisi olmadığı tespit edilmiştir. Literatürde bu konuda farklı sonuçlar bildiren çalışmalar vardır. Diyabetik maküler ödemde İVB tedavisinin 1 yıllık görsel yanıtları ile ilişkili faktörlerin araştırıldığı bir çalışmada: erkeklerde ve başlangıç OKT'de HN'lerin bulunduğu gözlerde daha yüksek görsel kazanç ihtimali; başlangıç EDGK'sı daha iyi olan, 3. ayda sınırlı görsel kazanımı (<5 harf) ve İSOS bozulması olan gözlerde daha düşük görsel kazanç ihtimali olduğu bildirilmiştir [104]. Kang ve ark., DMÖ'nün İVB ile tedavisinde dış retinada bulunan HN'lerin tedavi sonrasında gerilediğini ve bu hastalarda iyi görsel sonuç elde edildiğini bildirmişlerdir [81]. Ayrıca bu çalışmada dış retinal HN'lerin zamanla İSOS bant bozukluğuna sebep olabileceği, İVB ile sayı ve yoğunluk azalması sonucunda görsel kazanç elde edilebileceği fakat iç retinada ve retinaya dağılmış olan HN'lerin görsel kazanç ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir [81]. Diyabetik maküler ödemli hastalarda vitreomaküler arayüz anormalliklerinin varlığının başlangıçta daha kötü görme ile ilişkili olduğu ancak ranibizumab'a verilen yanıtı değiştirmediği tespit edilmiştir [105].

Tedavi öncesi GİB değerleri fonksiyonel cevaplı ve cevapsız gruplar arasında (sırası ile 14,5 ila 16 mmHg) ve fonksiyonel cevaplı grupta tedavi öncesi ve sonrasında (14,5'dan 17,5 mmHg'ye) farklı bulunmakla birlikte normal limitler içerisindeydi. Hastaların hiçbirinde oküler hipertansiyon ya da glokom yoktu ve antiglokomatöz tedavi kullanmıyorlardı.

Fonksiyonel cevap için prediktif faktörler araştırıldığında, BUN ve LDL değerlerinin iki grupta farklı olduğu tespit edildi. Fonksiyonel cevap alınan olgularda, ortalama BUN, cevap alınmayan olgulardan (sırası ile 33,9 ve 22,6 mg/dL) daha yüksekti; ortalama LDL ise (sırası ile 106,28 ve 153,83 mg/dL) daha düşüktü. Periferik kan örneğinde BUN için referans aralığı 10-20 mg/dL'dir. Fonksiyonel açıdan başarılı ve başarısız gruplar arasında kreatinin seviyesi açısından farklılık yoktu (sırası ile 0,89 ve 0,84 mg/dL). İdrarda mikroalbümin, protein varlığı, glomerüler filtrasyon hızı gibi böbrek yetmezliğinin evrelemesinde kullanılan diğer bulgular çalışmamızda değerlendirmeye alınmamıştır. Literatürde BUN/kreatinin, yüksekliği ve KBY

varlığının, DR ve DMÖ ile ilişkisini inceleyen ve farklı sonuçlar veren çalışmalar mevcuttur. Diyabetik maküla ödeminin İVB veya intravitreal deksametazon implantına erken tedavi yanıtı ile sistemik faktörler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde sadece BUN, kreatinin ve tahmini glomerüler filtrasyon hızı gibi böbrek fonksiyonu ile ilişkili değerlerin, SMK'daki iyileşme ile anlamlı bir negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir [69]. Raafay ve arkadaşları DMÖ'nün ranibizumab ile tedavisinde prediktif faktörleri incelemişler; böbrek hastalığının sham tedavi grubunda kötü görsel prognoz ile ilişkili olduğunu fakat intravitreal ranibizumab ile tedavi edilen hastalarda böyle bir ilişkinin olmadığını bildirmişlerdir [106]. Böbrek hastalığı, üre ve diğer toksinlerin plazmadan daha az temizlenmesine neden olur ve bu da maküladaki interstisyel boşluklara sızdığında plazmanın zararlı etkisini artırır. İntravitreal ranibizumab tedavisi ile VEGF'in baskılanmasının bu olumsuz etkiyi ortadan kaldırmış olabileceğini savunmuşlardır [106]. RIDE ve RISE çalışmalarında DMÖ'nün ranibizumab ile tedavisiyle elde edilen görme iyileşmesi üzerine etkili olan sistemik faktörler incelendiğinde, diyabet tedavisi, HbA1c, BKİ, kan basıncı ve böbrek fonksiyonunun etkilerinin olmadığı tespit edilmiştir [107]. Han ve ark., DMÖ'nün intravitreal afliberceptin beş aylık yükleme dozuna cevabını etkileyen faktörleri inceledikleri çalışmada, daha uzun DM süresi, daha düşük tahmini glomerüler filtrasyon hızı, daha yüksek serum kreatinin veya potasyum seviyelerinin sub-optimal tedavi yanıtına yatkınlık sağladığı bulunmuştur [108]. Bu çalışmada BUN seviyesi, fonksiyonel başarı elde edilen olgularda ılımlı seviyede yüksekti ve bu yükseklik kreatinin yüksekliği ile korele değildi. Böbrek yetmezliği olmadan sadece BUN yüksekliğinin kötü görsel cevap riskini azalttığı regresyon analizi ile de doğrulanmıştır. Bu durum belkide hastaların rutin endokrinolojik kontrollerinde BUN yüksekliği tespit edilerek mikrovasküler komplikasyonlar açısından taranmak üzere ilgili uzman hekimlere yönlendirilmesi, sonuç olarak da oftalmolojik muayene sırasında DMÖ'nün erken tanınması ve tedavi edilmesi ile iyi görsel sonuç alınmasına da bağlanabilir.

Literatürde kan lipitleri ile DR ve DMÖ arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar mevcuttur. Yüksek LDL'nin daha şiddetli retinopati ile ilişkili olduğu, bu hastaların takipte PDR'ye ilerleme riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir [22]. Diyabetik maküler ödem şiddetinin lipit seviyesi ile korele olmadığını gösteren yayınlar olduğu

gibi [109], DMÖ olgularında anti-VEGF tedavi başarısının LDL seviyeleri ile ilişkisiz olduğunu gösteren çalışmalar da vardır [106]. Bu çalışmada LDL yüksekliğinin görsel başarı için negatif prognostik faktör olduğu tespit edilmiştir. Diyabetik retinopati mikrovasküler hasara bağlı gelişir, endotelin hasarlanan bölgelerinde LDL tıkaçıcı rol oynayabilir ve retina oksijenasyonunu azaltabilir. Bu da hücresel düzeyde nöronal hasar ve görme kazanımının azalması ile ilişkili olabilir. DMÖ için anti-VEGF tedavisine başlamadan önce dikkate alınması gereken sistemik faktörlerin neler olduğu ile ilgili Hindistan'daki retina uzmanları ile bir anket çalışması yapılarak rutin olarak AKŞ, HbA1c, kan basıncı ve böbrek fonksiyonlarının değerlendirildiği tespit edilmiştir. Bu çalışmada bunların dışında lipid profilinin de değerlendirilmesi ve statin ihtiyacının tartışılmasının önemli olduğu da vurgulanmıştır [110]. Yüksek lipid seviyelerinin sert eksuda ve DMÖ şiddeti ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Statin kullanımının sert eksuda ciddiyetini ve subfoveal lipid migrasyonunu azaltarak DMÖ'nün tedavisine yardımcı olabileceği bildirilmiştir [111].

Üç aylık İVB tedavi ile ödemsiz maküla elde edilmesini etkileyen faktörler lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde, Hb ve Hct yüksekliğinin pozitif prediktif faktörler olduğu bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda daha uzun DM süresi olan ve mikrovasküler komplikasyon gelişen hastalarda eritrosit sayısının azaldığı ve eritrosit morfolojisinde bozulmalar olduğu gösterilmiştir [74, 112]. Kronik hiperglisemi, eritrosit membran proteinlerinin enzimatik olmayan glikasyonuna yol açar ve eritrosit yaşlanmasını hızlandırır [112, 113]. Buradan kronik hiperglisemi sonucunda hücre ve organlarda hipoksi ve hasar gelişebileceği sonucunu çıkarabiliriz. David ve ark., hematokritin erkeklerde <%40, kadınlarda <%34'ün olmasının ciddi görme kaybı ve PDR'ye ilerleyiş riskini 1,52 kat artıran bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir [114]. Ranil ve ark. 5 yıldan uzun süredir DM tanısı olan hastalarda anemi gelişme riskinin 1,56 kat arttığını ve aneminin DR gelişme riskini 1.80 kat arttırdığını tespit etmişlerdir [115]. Friedman ve ark., anemi tedavisi ile hemoglobin seviyesinin yükseltilmesinin doku oksijenasyonunu artıracaklarını bunun sonucunda VEGF salınımının ve damar geçirgenliğinin azalmasının maküler ödemin gerilemesine katkı sağlayacağını bildirmişlerdir [116]. Çalışmamızda da kuru maküla

elde edilmesinde Hb ve Hct yüksekliğinin pozitif prediktif faktör olarak tespit edilmesi bu görüşü desteklemektedir.

Hastalarımızın demografik özellikleri ve sistemik hastalıkları ile anatomik ve fonksiyonel başarı arasında bir ilişki gösterilememiştir. Literatür bu konuda da çelişkilidir. Geniş bir retrospektif kohort çalışmasında, DMÖ hastalarının anti-VEGF tedavisinde olumlu görsel sonuca ulaşmaları için enjeksiyon sayısı, erkek cinsiyet ve başlangıç EDGK bağımsız belirleyiciler olarak tanımlanmıştır [117]. Ashraf ve ark., DMÖ'nün İVB ile tedavisinde genç yaş ve erkek cinsiyetin daha iyi görsel kazanım ile ilgili olduğunu bildirmişlerdir [66]. Tam tersine Guthoff ve ark., yaş ve cinsiyetin uzun vadeli sonuçlarda EDGK düzeyi üzerine etkili olmadığını bildirmişlerdir [118]. Diyabetik maküler ödemde İVB'ye yanıtın oküler ve sistemik belirleyicilerini tespit etmek için yapılan bir çalışmada; sistemik hipertansiyon iyi yanıtın istatistiksel olarak anlamlı bir belirleyicisi olarak bulunmuştur [119]. Bunun sebebinin antihipertansif ilaçların etkilerinin reseptör düzeyinde İVB'ye duyarlılığı artırması olabileceğini düşünmüşlerdir. Yaş tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda beta adrenerjik blokaj üzerinden etki eden antihipertansif ilaç kullanımının tekrarlayan İVB enjeksiyon ihtiyacını azaltabileceği de bildirilmiştir [120]. Karimi ve ark., daha düşük diyabet süresi, monosit sayısı ve ürik asit düzeyinin DMÖ'nün İVB ile tedavisinde görme keskinliğinde daha fazla iyileşme ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir [121]. Bu çalışmada diyabet süresi ve tedavi yanıtı arasında bir ilişki tespit edilmedi.

Çalışmanın kısıtlı yönlerinden biri retrospektif tasarımıdır. Daha önce tedavi almamış olguların dahil edildiği, dahil edilme kriterlerinde de rijid davranıldığı için nispeten az sayıda olgu ile yapılmıştır. Nonproliferatif DR için evreleme yapılmadığı için bunun tedaviye etkisi değerlendirilememiştir. Nonproliferatif DR hastaları dahil edilmesine rağmen periferik iskemi çapı ve boyutu incelenmemiştir. Maküler ödem hastaların ilk başvurusu sırasında tespit edilmiş olup DMÖ süresi için objektif kanıt sağlanamayacağından değerlendirmeye dahil edilememiştir. Hastaların DMÖ tanısının ardından tedavi sürecinde endokrinoloji konsültasyonları yapılmış olup metabolik kontrolleri de sağlanmıştır fakat takip sırasında periferik kan parametrelerindeki değişiklikler dikkate alınmamıştır.

7. SONUÇLAR

DMÖ'lü hasta popülasyonumuzdaki yüksek HbA1c ve BKİ, diyabetik hastalarda glisemik ve metabolik kontrolsüzlüğün artan oksidatif ve inflamatuvar yüke, böylece DMÖ gelişim riskine katkıda bulunduğunun kanıtı olabilir.

Daha önce tedavi almamış DMÖ tedavisinde ardışık aylık 3 doz uygulanan İVB ile anlamlı görsel (0,44 logMAR'dan 0,18 logMAR'a) iyileşme elde edilmektedir.

Ardışık aylık 3 doz İVB tedavisi ile DMÖ'de görsel/fonksiyonel cevap hastaların %75'inde elde edildi.

Daha önce tedavi almamış DMÖ tedavisinde ardışık aylık 3 doz uygulanan İVB ile anlamlı anatomik (427 µm'den 312 µm'ye) iyileşme elde edilmektedir. Bu iyileşme GHK ve İRK tabakalarındaki incelmeden kaynaklanmakta, DRK'da değişiklik olmamaktadır.

Ardışık aylık 3 doz İVB tedavisi ile DMÖ'de anatomik cevap hastaların %83,3'ünde elde edildi, %45'inde maküla ödeminde tam düzelme (kuru maküla) sağlandı. Anatomik düzelme her zaman fonksiyonel düzelme ile birlikteydi.

İVB tedavisine anatomik cevabın olmadığı hastalarda DRK'nın artması iç retinal katlardan başlayan ödemin DMÖ kronikleştikçe dış katlara yayıldığının göstergesidir.

DMÖ tedavisinde uygulanan 3 aylık İVB, SKK'da değişikliğe neden olmamaktadır. Bununla birlikte anatomik cevap alınan hastalarda SMK ile birlikte SKK'da azalmıştır. Bu durum DR ve DMÖ'deki oksidatif ve inflamatuvar değişikliklerden retina yanında koroidin de etkilendiği ve anti-VEGF tedavisine cevap verdiğinin bir göstergesi olabilir.

DMÖ tedavisinde uygulanan 3 aylık İVB, GİB'de artışa neden olabilir (15 mmHg'den 17,5 mmHg'ye). Fakat bu artış normal limitleri aşmamaktadır.

İVB tedavisine anatomik cevap alınan DMÖ'lü hastalarda, WBC (8,27 bin ve 6,69 bin mcL) alınmayanlara göre daha yüksekti. Bununla birlikte iki grup için WBC sonucu normal referans aralığının sınırları içindeydi. Ayrıca anatomik cevap ile WBC ilişkisi lojistik regresyon analizi ile doğrulanamadı.

DMÖ'nün İVB ile tedavisinde 3 aylık anatomik cevabın prediktif faktörleri için yapılan lojistik regresyon analizinde: demografik veriler, sistemik hastalıklar, periferik kan parametreleri, tedavi öncesi görme keskinliği, göz içi basıncı, OKT nitel ve nicel parametrelerinden hiçbirisi başarısızlığa etki eden bağımsız risk faktörü değildi.

DMÖ'nün İVB ile tedavisinde 3. ayda kuru maküla elde edilmesi (SMK <300 µm) için yüksek Hb ve Htc seviyeleri pozitif prediktif faktörlerdir. Kronik metabolik bir hastalık olan DM'li hastalarda DR ve DMÖ tedavi edilirken Hb ve Htc değerlerinin göz ardı edilmemesi, normal sınırlar içinde tutulması tedavi yanıtını olumlu etkileyecektir.

İVB tedavisine görsel cevap alınan DMÖ'lü hastalarda, BUN (33,9 ve 22,6 mg/dL) alınmayanlara göre daha yüksek, LDL (106,28 ve 153,83 mg/dL) alınmayanlara göre daha düşüktü.

Görsel başarı elde edilen olgularda ılımlı seviyedeki BUN yüksekliği kreatinin yüksekliği ile korele değildi. Böbrek yetmezliği olmadan sadece BUN yüksekliği kötü görsel cevap riskini azaltmaktadır. LDL ve GİB yüksekliğinin görsel başarı için negatif prognostik faktörler olduğu tespit edildi. LDL artışı tedavi sonrası başarısızlık riskini 1,023 kat, tedavi öncesi GİB yüksekliği başarısızlık riskini 1,322 kat artırmaktadır. Bu hastalarda hiperlipidemisinin tedavi edilmesi DMÖ tedavisine de katkı sağlayacaktır.

DMÖ'nün İVB ile tedavisinde 3 aylık görsel cevabın prediktif faktörleri için yapılan lojistik regresyon analizinde: demografik veriler, sistemik hastalıklar, BUN ve LDL dışındaki periferik kan parametreleri ve tedavi öncesi görme keskinliği başarısızlığa etki eden bağımsız risk faktörü değildi.

DMÖ'nün dış retinal katlara ilerleyerek hasara neden olmadan önce, erken dönemlerde tespit edilerek tedavi edilmesi fonksiyonel kazancı artıracaktır.

Tedaviye başlamadan önce yanıtla ilgili öngörücülerin belirlenmesi, hastalara anatomik ve görsel beklenti konusunda bilgilendirme ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilme imkânını sunar.

Her hasta için sistemik ve oküler biyobelirteçler göz önünde bulundurularak yapılacak kişiselleştirilmiş evreleme ve tedavi stratejisi daha tahmin edilebilir ve olumlu sonuçlar alınmasını sağlayabilir.

DMÖ'nün anti-VEGF'ler ile tedavisinde günümüzde uygulanan PRN tedavi protokolünde, yeniden enjeksiyon için EDGK ve SMK'daki değişiklikler dikkate alınmaktadır. Hastanın olası böbrek hasarı, anemi, hiperlipidemi durumu da takip ve kontrol edilerek daha yüz güldürücü sonuçlar alınabilir.



8. KAYNAKLAR

1. Rathmann, W. and G. Giani, *Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the Year 2000 and Projections for 2030: Response to Wild et al.* Diabetes care, 2004. **27**(10): p. 2568-2569.
2. Congdon, N.G., D.S. Friedman, and T. Lietman, *Important causes of visual impairment in the world today.* Jama, 2003. **290**(15): p. 2057-2060.
3. Ding, J. and T.Y. Wong, *Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema.* Current diabetes reports, 2012. **12**: p. 346-354.
4. Panozzo, G., et al. *Diabetic macular edema: an OCT-based classification.* in *Seminars in ophthalmology*. 2004. Taylor & Francis.
5. Otani, T., S. Kishi, and Y. Maruyama, *Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography.* American journal of ophthalmology, 1999. **127**(6): p. 688-693.
6. Arf, S., et al., *Spectral domain optical coherence tomography classification of diabetic macular edema: a new proposal to clinical practice.* Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology, 2020. **258**: p. 1165-1172.
7. Olivier, K.R., T. Peikert, and D. Owen, *Radiation-induced lung injury.* UpToDate, Waltham, MA, 2022.
8. Spalton, D.J., R.A. Hitchings, and P.A. Hunter, *Atlas of clinical ophthalmology.* (No Title), 1994.
9. Konno, S., J. Akiba, and A. Yoshida, *Retinal thickness measurements with optical coherence tomography and the scanning retinal thickness analyzer.* Retina, 2001. **21**(1): p. 57-61.
10. Arslan, O.E., *Anatomy and Physiology of Retina and Posterior Segment of the Eye.* Drug Delivery for the Retina and Posterior Segment Disease, 2018: p. 3-33.
11. Fincham, G.S., et al., *Posterior vitreous detachment and the posterior hyaloid membrane.* Ophthalmology, 2018. **125**(2): p. 227-236.
12. Snell, R.S. and M.A. Lemp, *The Anatomy of the Eyeball as Seen with the Ophthalmoscope, Slit Lamp, and Gonioscope.* Clinical Anatomy of the Eye, 1997: p. 214-230.
13. Schubert, H.D., *Structure and function of the neural retina.* Ophthalmology, 2009. **2**: p. 771-774.
14. Mohamed, Q., M.C. Gillies, and T.Y. Wong, *Management of diabetic retinopathy: a systematic review.* Jama, 2007. **298**(8): p. 902-916.
15. Yau, J.W., et al., *Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy.* Diabetes care, 2012. **35**(3): p. 556-564.
16. Klein, R., et al., *The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy XXII.* Ophthalmology, 2008. **115**(11): p. 1859.

17. Klein, R., et al., *Changes in visual impairment prevalence by period of diagnosis of diabetes: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy*. Ophthalmology, 2009. **116**(10): p. 1937-1942.
18. Klein, B.E., et al., *The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy*. Ophthalmology, 1991. **98**(8): p. 1261-1265.
19. Rosenn, B., et al., *Progression of diabetic retinopathy in pregnancy: association with hypertension in pregnancy*. American journal of obstetrics and gynecology, 1992. **166**(4): p. 1214-1218.
20. Do, D.V., et al., *Blood pressure control for diabetic retinopathy*. Cochrane Database Syst Rev, 2015. **1**: p. Cd006127.
21. Yaya, O., et al., *Diyabetik Makuler Ödemde Seröz Makula Dekolmanı Sıklığı*. 2015.
22. Maser, R.E., et al., *Epidemiological correlates of diabetic neuropathy: report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study*. Diabetes, 1989. **38**(11): p. 1456-1461.
23. Sacks, F.M., et al., *Association between plasma triglycerides and HDL-cholesterol and microvascular kidney disease and retinopathy in type 2 diabetes: a global case-control study in 13 countries*. Circulation, 2014. **129**(9): p. 999-1008.
24. Klein, R., B.E. Klein, and S.E. Moss, *Is obesity related to microvascular and macrovascular complications in diabetes?: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy*. Archives of internal medicine, 1997. **157**(6): p. 650-656.
25. Group, D.R., *Diabetes control and complications trial (DCCT): update*. Diabetes Care, 1990. **13**(4): p. 427-433.
26. Lind, M., et al., *The shape of the metabolic memory of HbA1c: re-analysing the DCCT with respect to time-dependent effects*. Diabetologia, 2010. **53**(6): p. 1093-8.
27. Hawkins, R.I., *Smoking, platelets and thrombosis*. Nature, 1972. **236**(5348): p. 450-452.
28. Kroll, P., E. Büchele Rodrigues, and S. Hoerle, *Pathogenesis and classification of proliferative diabetic vitreoretinopathy*. Ophthalmologica, 2007. **221**(2): p. 78-94.
29. Van den Enden, M.K., et al., *Elevated glucose levels increase retinal glycolysis and sorbitol pathway metabolism. Implications for diabetic retinopathy*. Investigative ophthalmology & visual science, 1995. **36**(8): p. 1675-1685.
30. Huang, Q. and Y. Yuan, *Interaction of PKC and NOS in signal transduction of microvascular hyperpermeability*. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 1997. **273**(5): p. H2442-H2451.

31. Agardh, C.-D., et al., *The glutathione levels are reduced in Goto-Kakizaki rat retina, but are not influenced by aminoguanidine treatment*. Current eye research, 1998. **17**(3): p. 251-256.
32. Byrne, A.M., D.J. Bouchier-Hayes, and J.H. Harmey, *Angiogenic and cell survival functions of vascular endothelial growth factor (VEGF)*. Journal of cellular and molecular medicine, 2005. **9**(4): p. 777-794.
33. Usui, T., et al., *VEGF164 (165) as the pathological isoform: differential leukocyte and endothelial responses through VEGFR1 and VEGFR2*. Investigative ophthalmology & visual science, 2004. **45**(2): p. 368-374.
34. Bhisitkul, R., *Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatments*. British journal of ophthalmology, 2006. **90**(12): p. 1542-1547.
35. Quillen, D.A. and B.A. Blodi, *Clinical retina*. (No Title), 2002.
36. Agarwal, S., *Textbook of ophthalmology*. (No Title), 2002.
37. Muraly, P., et al., *Single session of Pascal versus multiple sessions of conventional laser for panretinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy: a comparative study*. Retina, 2011. **31**(7): p. 1359-1365.
38. Group, E.T.D.R.S., *Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report number 19*. Arch Ophthalmol, 1995. **113**: p. 1144-1155.
39. Group, E.T.D.R.S.R., *Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1*. Arch ophthalmol, 1985. **103**: p. 1796-1806.
40. Bresnick, G.H., *Diabetic macular edema: a review*. Ophthalmology, 1986. **93**(7): p. 989-997.
41. Wilkinson, C., et al., *Global Diabetic Retinopathy Project Group: Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales*. Ophthalmology, 2003. **110**(9): p. 1677-1682.
42. Mathew, C., A. Yunirakasiwi, and S. Sanjay, *Updates in the management of diabetic macular edema*. Journal of diabetes research, 2015. **2015**.
43. Bhagat, N., et al., *Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment*. Survey of ophthalmology, 2009. **54**(1): p. 1-32.
44. Jonas, J.B., et al., *Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetonide injection*. Ophthalmology, 2005. **112**(4): p. 593-598.
45. Chang-Lin, J.-E., et al., *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant*. Investigative ophthalmology & visual science, 2011. **52**(1): p. 80-86.
46. Lattanzio, R., M.V. Cicinelli, and F. Bandello, *Intravitreal steroids in diabetic macular edema*. Management of Diabetic Retinopathy, 2017. **60**: p. 78-90.

47. Qaum, T., et al., *VEGF-initiated blood–retinal barrier breakdown in early diabetes*. Investigative ophthalmology & visual science, 2001. **42**(10): p. 2408-2413.
48. Arevalo, J.F., et al., *Primary intravitreal bevacizumab for diffuse diabetic macular edema: the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 24 months*. Ophthalmology, 2009. **116**(8): p. 1488-1497. e1.
49. Michels, S., et al., *Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study*. Ophthalmology, 2005. **112**(6): p. 1035-1047. e9.
50. Falavarjani, K.G. and Q.D. Nguyen, *Adverse events and complications associated with intravitreal injection of anti-VEGF agents: a review of literature*. Eye (Lond), 2013. **27**(7): p. 787-94.
51. Tolentino, M., *Systemic and ocular safety of intravitreal anti-VEGF therapies for ocular neovascular disease*. Surv Ophthalmol, 2011. **56**(2): p. 95-113.
52. Ladas, I.D., et al., *Safety of repeat intravitreal injections of bevacizumab versus ranibizumab: our experience after 2,000 injections*. Retina, 2009. **29**(3): p. 313-8.
53. Brouzas, D., et al., *Massive choroidal hemorrhage after intravitreal administration of bevacizumab (Avastin) for AMD followed by controlateral sympathetic ophthalmia*. Clin Ophthalmol, 2009. **3**: p. 457-9.
54. Bakri, S.J., et al., *Immediate intraocular pressure changes following intravitreal injections of triamcinolone, pegaptanib, and bevacizumab*. Eye (Lond), 2009. **23**(1): p. 181-5.
55. Good, T.J., et al., *Sustained elevation of intraocular pressure after intravitreal injections of anti-VEGF agents*. Br J Ophthalmol, 2011. **95**(8): p. 1111-4.
56. Schmucker, C., et al., *Intravitreal bevacizumab (Avastin) versus ranibizumab (Lucentis) for the treatment of age-related macular degeneration: a safety review*. Br J Ophthalmol, 2011. **95**(3): p. 308-17.
57. Wu, L., et al., *Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES)*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2008. **246**(1): p. 81-7.
58. Souied, E., et al., *Ranibizumab prefilled syringes: benefits of reduced syringe preparation times and less complex preparation procedures*. Eur J Ophthalmol, 2015. **25**(6): p. 529-34.
59. Massin, P., et al., *Safety and Efficacy of Ranibizumab in Diabetic Macular Edema (RESOLVE Study) A 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study*. Diabetes care, 2010. **33**(11): p. 2399-2405.
60. Papadopoulos, N., et al., *Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab*. Angiogenesis, 2012. **15**: p. 171-185.

61. Stewart, M.W. and P.J. Rosenfeld, *Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap*. British Journal of Ophthalmology, 2008. **92**(5): p. 667-668.
62. Lim, L.S., et al., *Conversion to aflibercept for diabetic macular edema unresponsive to ranibizumab or bevacizumab*. Clinical ophthalmology, 2015: p. 1715-1718.
63. Network, D.R.C.R., *Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial*. Ophthalmology, 2016. **123**(6): p. 1351-1359.
64. Aiello, L.P., et al., *Rationale for the diabetic retinopathy clinical research network treatment protocol for center-involved diabetic macular edema*. Ophthalmology, 2011. **118**(12): p. e5-14.
65. Hirano, T., et al., *Treat-and-extend therapy with aflibercept for diabetic macular edema: a prospective clinical trial*. Jpn J Ophthalmol, 2021. **65**(3): p. 354-362.
66. Ashraf, M., A. Souka, and R. Adelman, *Predicting outcomes to anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy in diabetic macular oedema: a review of the literature*. British Journal of Ophthalmology, 2016. **100**(12): p. 1596-1604.
67. Channa, R., et al., *Factors affecting visual outcomes in patients with diabetic macular edema treated with ranibizumab*. Eye, 2014. **28**(3): p. 269-278.
68. Park, H.C., et al., *Diabetic retinopathy is a prognostic factor for progression of chronic kidney disease in the patients with type 2 diabetes mellitus*. PLoS One, 2019. **14**(7): p. e0220506.
69. Hwang, H., et al., *Systemic factors and early treatment response to intravitreal injection for diabetic macular edema: the role of renal function*. Retina, 2021. **41**(6): p. 1275-1282.
70. Bressler, S.B., et al., *Factors associated with visual acuity and central subfield thickness changes when treating diabetic macular edema with anti-vascular endothelial growth factor therapy: an exploratory analysis of the protocol T randomized clinical trial*. JAMA ophthalmology, 2019. **137**(4): p. 382-390.
71. Castro-Navarro, V., et al., *Analysis of anatomical biomarkers in subtypes of diabetic macular edema refractory to anti-vascular endothelial growth factor treated with dexamethasone implant*. European journal of ophthalmology, 2020. **30**(4): p. 764-769.
72. Framme, C., S. Wolf, and U. Wolf-Schnurrbusch, *Small dense particles in the retina observable by spectral-domain optical coherence tomography in age-related macular degeneration*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010. **51**(11): p. 5965-9.
73. De Benedetto, U., et al., *Optical coherence tomographic hyperreflective foci in early stages of diabetic retinopathy*. Retina, 2015. **35**(3): p. 449-453.

74. Alamri, B., et al., *Hyperglycemia effect on red blood cells indices*. European Review for Medical & Pharmacological Sciences, 2019. **23**(5).
75. Chatziralli, I.P., T.N. Sargentanis, and S. Sivaprasad, *Hyperreflective foci as an independent visual outcome predictor in macular edema due to retinal vascular diseases treated with intravitreal dexamethasone or ranibizumab*. Retina, 2016. **36**(12): p. 2319-2328.
76. Bolayir, A., et al., *Monocyte/high-density lipoprotein ratio predicts the mortality in ischemic stroke patients*. Neurologia i Neurochirurgia Polska, 2018. **52**(2): p. 150-155.
77. Brito, P., et al., *Serological inflammatory factors as biomarkers for anatomic response in diabetic macular edema treated with anti-VEGF*. J Diabetes Complications, 2018. **32**(7): p. 643-649.
78. Michaelides, M., 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**(6): p. 1078-1086. e2.
79. Mukkamala, L., N. Bhagat, and M. Zarbin, *Practical lessons from protocol T for the management of diabetic macular edema*. Management of Diabetic Retinopathy, 2017. **60**: p. 109-124.
80. Tejerina, A.N., et al., *One-year progression of diabetic subclinical macular edema in eyes with mild nonproliferative diabetic retinopathy: location of the increase in retinal thickness*. Ophthalmic research, 2015. **54**(3): p. 118-123.
81. Kang, J.-W., H. Chung, and H. Chan Kim, *CORRELATION OF OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHIC HYPERREFLECTIVE FOCI WITH VISUAL OUTCOMES IN DIFFERENT PATTERNS OF DIABETIC MACULAR EDEMA*. RETINA, 2016. **36**(9): p. 1630-1639.
82. Omay, E., et al., *The early effects of intravitreal anti vascular endothelial growth factor agents on intraocular pressure and central corneal thickness*. International ophthalmology, 2016. **36**: p. 665-670.
83. Arslan, G.D., et al., *Short term effects of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor agents on cornea, anterior chamber, and intraocular pressure*. Cutaneous and Ocular Toxicology, 2019. **38**(4): p. 344-348.
84. Gillies, M.C., et al., *A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema: the BEVORDEX study*. Ophthalmology, 2014. **121**(12): p. 2473-81.
85. Puro, D.G., *Diabetes-induced dysfunction of retinal Müller cells*. Transactions of the American Ophthalmological Society, 2002. **100**: p. 339.
86. Barber, A.J., et al., *Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. Early onset and effect of insulin*. The Journal of clinical investigation, 1998. **102**(4): p. 783-791.

87. Byeon, S.H., et al., *Foveal ganglion cell layer damage in ischemic diabetic maculopathy: correlation of optical coherence tomographic and anatomic changes*. Ophthalmology, 2009. **116**(10): p. 1949-1959. e8.
88. Xu, Y., et al., *Correlation of retinal layer changes with vision gain in diabetic macular edema during conbercept treatment*. BMC Ophthalmol, 2019. **19**(1): p. 123.
89. Unsal, E., et al., *Choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy*. Clin Ophthalmol, 2014. **8**: p. 637-42.
90. Kim, J.T., et al., *Changes in choroidal thickness in relation to the severity of retinopathy and macular edema in type 2 diabetic patients*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013. **54**(5): p. 3378-84.
91. Udaondo Mirete, P., et al., *Influence of Intravitreal Therapy on Choroidal Thickness in Patients with Diabetic Macular Edema*. J Clin Med, 2023. **12**(1).
92. Sen, S., K. Ramasamy, and S. Sivaprasad, *Indicators of Visual Prognosis in Diabetic Macular Oedema*. J Pers Med, 2021. **11**(6).
93. Vujosevic, S. and E. Midena, *Retinal layers changes in human preclinical and early clinical diabetic retinopathy support early retinal neuronal and Müller cells alterations*. Journal of diabetes research, 2013. **2013**.
94. Imazeki, M., et al., *Anti-VEGF Therapy Reduces Inflammation in Diabetic Macular Edema*. Ophthalmic Res, 2021. **64**(1): p. 43-49.
95. Chatziralli, I., et al., *The impact of laboratory findings and optical coherence tomography biomarkers on response to intravitreal anti-VEGF treatment in patients with retinal vein occlusion*. International Ophthalmology, 2022. **42**(11): p. 3449-3457.
96. Turgut, B., et al., *Diyabetik Makuler Ödemde Seröz Makula Dekolmanı Sıklığı*. Fırat Tıp Dergisi, 2010. **15**(3): p. 137-139.
97. Fang, X., et al., *Efficacy and safety of one intravitreal injection of bevacizumab in diabetic macular oedema*. Acta ophthalmologica, 2008. **86**(7): p. 800-805.
98. Goyal, S., M. LaValley, and M.L. Subramanian, *Meta-analysis and review on the effect of bevacizumab in diabetic macular edema*. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 2011. **249**: p. 15-27.
99. Haritoglou, C., et al., *Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema*. Retina, 2006. **26**(9): p. 999-1005.
100. Sun, J.K., et al., *Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema*. JAMA ophthalmology, 2014. **132**(11): p. 1309-1316.
101. Markan, A., et al., *Novel imaging biomarkers in diabetic retinopathy and diabetic macular edema*. Therapeutic Advances in Ophthalmology, 2020. **12**: p. 2515841420950513.

102. Radwan, S.H., et al., *Association of disorganization of retinal inner layers with vision after resolution of center-involved diabetic macular edema*. JAMA ophthalmology, 2015. **133**(7): p. 820-825.
103. Maheshwary, A.S., et al., *The association between percent disruption of the photoreceptor inner segment–outer segment junction and visual acuity in diabetic macular edema*. American journal of ophthalmology, 2010. **150**(1): p. 63-67. e1.
104. Choovuthayakorn, J., et al., *Factors associated with 1-year visual response following intravitreal bevacizumab treatment for diabetic macular edema: a retrospective single center study*. Int J Retina Vitreous, 2021. **7**(1): p. 17.
105. Mikhail, M., et al., *Vitreomacular interface abnormalities in patients with diabetic macular oedema and their implications on the response to anti-VEGF therapy*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2018. **256**(8): p. 1411-1418.
106. Sophie, R., N. Lu, and P.A. Campochiaro, *Predictors of functional and anatomic outcomes in patients with diabetic macular edema treated with ranibizumab*. Ophthalmology, 2015. **122**(7): p. 1395-1401.
107. Singh, R.P., et al., *The impact of systemic factors on clinical response to ranibizumab for diabetic macular edema*. Ophthalmology, 2016. **123**(7): p. 1581-1587.
108. Han, Y.E., et al., *Factors Affecting Intensive Aflibercept Treatment Response in Diabetic Macular Edema: A Real-World Study*. J Diabetes Res, 2023. **2023**: p. 1485059.
109. Ozer, P.A., et al., *Serum lipid profile in diabetic macular edema*. Journal of Diabetes and its Complications, 2009. **23**(4): p. 244-248.
110. Shanmugam, P.M., et al., *Impact of systemic parameters before commencing anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema - Pan-Indian survey of retina specialists*. Indian J Ophthalmol, 2021. **69**(11): p. 3273-3278.
111. Gupta, A., et al., *Lipid-lowering drug atorvastatin as an adjunct in the management of diabetic macular edema*. Am J Ophthalmol, 2004. **137**(4): p. 675-82.
112. Buys, A.V., et al., *Changes in red blood cell membrane structure in type 2 diabetes: a scanning electron and atomic force microscopy study*. Cardiovascular diabetology, 2013. **12**: p. 1-7.
113. Wang, Y., et al., *The relationship between erythrocytes and diabetes mellitus*. Journal of Diabetes Research, 2021. **2021**.
114. Davis, M.D., et al., *Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report #18*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1998. **39**(2): p. 233-52.
115. Ranil, P.K., et al., *Anemia and diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus*. J Assoc Physicians India, 2010. **58**(58): p. 91-4.

116. Friedman, E.A., C.D. Brown, and D.H. Berman, *Erythropoietin in diabetic macular edema and renal insufficiency*. Am J Kidney Dis, 1995. **26**(1): p. 202-8.
117. Kern, C., et al., *An open-source data set of anti-VEGF therapy in diabetic macular oedema patients over 4 years and their visual acuity outcomes*. Eye, 2021. **35**(5): p. 1354-1364.
118. Guthoff, R., et al., *Prognostic factors for visual outcome after intravitreal drug therapy for chronic diabetic macular oedema*. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde, 2010. **228**(5): p. 468-472.
119. Joshi, L., et al., *Intravitreal bevacizumab injections for diabetic macular edema—predictors of response: a retrospective study*. Clinical Ophthalmology, 2016: p. 2093-2098.
120. Montero, J.A., et al., *Systemic beta-blockers may reduce the need for repeated intravitreal injections in patients with wet age-related macular degeneration treated by bevacizumab*. Retina, 2013. **33**(3): p. 508-512.
121. Karimi, S., et al., *Association of White Blood Cell Counts, Leukocyte Ratios, and Serum Uric Acid with Clinical Outcome of Intravitreal Bevacizumab in Diabetic Macular Edema*. Korean Journal of Ophthalmology: KJO, 2022. **36**(3): p. 244.

9. EKLER

9.1. Etik Kurul Kararı



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/ 633

29.09.2022

Sayın Doç. Dr. Özlem EŞKİ YÜCEL

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz Diyabetik Maküler Ödemin Bevacizumab ile Tedavisinde Sistemik ve Oküler Prediktif Faktörler.başlıklı OMÜ KAEK 2022/428 Karar Dosya taraması+Veri kaynakları taraması nolu nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 28.09.2022 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

9.2. Kurum Çalışma İzni

	
T.C ONDOKUZMAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ	
VERİ TALEP FORMU	
Hastanenizde yapmak istediğim araştırmamda kullanılmak üzere Bilimsel Çalışmaya / Anket Çalışmasına / Tez Çalışmasına ilişkin ihtiyacım olan kişisel / kurumsal verileri kullanabilmem hususunda tarafıma izin verilmesini arz ederim. Araştırmamda bu kapsam dışında kalan verileri izinsiz kullanmayacağımı ve elde ettiğim verileri amacı dışında kullanmayacağımı taahhüt ederim.	
İsim Soyisim	Doç. Dr. ÖZLEM EŞKİ YÜCEL
Tarih	13/09/2022
İletişim	
İmza	
Araştırmanın	
İsmi	
Etik Kurul Onay No	
Amacı	
Talep Edilen Veri	Yeni (Doç. Dr. ÖZLEM EŞKİ YÜCEL - 13/09/2022 12:02) Tez çalışması için daha önce kliniğimizde diyabetik makula ödemi nedeniyle başlangıç tedavisinde 3 doz intravitreal bevacizumab uygulanmış olan hastaların göz muayene bulguları, kliniğimizde çekilmiş olan Optik koherens tomografi ve Fundus florescein anjiyografi tetkiklerine ait veriler kullanılacaktır. Bu veriler kliniğimizdeki cihazlardan ve hasta notlarından elde edilecektir..
Varsa Destekleyen (hibe, destek, fon vb.) Kurum/Kuruluş İsmi	
Tez Çalışması İse Danışman Öğretim Üyesi Ad Soyadı	
NOT:	
1. İsteklerin e-posta adresinize iletilmesi için bağlı bulunduğunuz AD Başkanlığına ve Başhekimliğe onaylatıldıktan sonra Tıp Fakültesi İstatistik Birimine (Gastroenteroloji Polikliniği yanı, Onkoloji Hastanesi Girişi. Dahili telefon: 2149) getirilmesi rica olunur. 2. Bilimsel Araştırma; birden fazla anabilim dalında yapılacaksa, bu formun "Anabilim Dalı Başkanı" bölümü çalışmanın yapılacağı her bir anabilim dalı için ayrı ayrı imzalatılacaktır.	

9.3. Orijinallik Raporu

kaynaklar:

- 1 1% match (25-Eyl-2022 tarihli internet)
https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/451878/yokAcikBilim_10329628.pdf?isAllowed=y&sequence=-1
- 2 < 1% match (24-Şub-2023 tarihli internet)
https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/223014/yokAcikBilim_10244659.pdf?isAllowed=y&sequence=-1
- 3 < 1% match (14-Eki-2022 tarihli internet)
https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/41635/yokAcikBilim_10323328.pdf?isAllowed=y&sequence=-1
- 4 < 1% match (02-Eki-2022 tarihli internet)
https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/27917/yokAcikBilim_10324134.pdf?isAllowed=y&sequence=-1
- 5 < 1% match (04-Eki-2022 tarihli internet)
https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/221973/yokAcikBilim_10329840.pdf?isAllowed=y&sequence=-1
- 6 < 1% match (09-Şub-2022 tarihli internet)
https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/253785/yokAcikBilim_10337554.pdf?isAllowed=y&sequence=-1
- 7 < 1% match (14-Eki-2022 tarihli internet)
https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/272158/yokAcikBilim_416601.pdf?isAllowed=y&sequence=-1
- 8 < 1% match (04-Eki-2022 tarihli internet)
https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/597492/yokAcikBilim_10239247.pdf?isAllowed=y&sequence=-1
- 9 < 1% match (17-Şub-2022 tarihli internet)
https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/43072/yokAcikBilim_419471.pdf?isAllowed=y&sequence=-1
- 10 < 1% match (02-Eki-2022 tarihli internet)
https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/162855/yokAcikBilim_10189052.pdf?isAllowed=y&sequence=-1
- 11 < 1% match (01-Eyl-2023 tarihli internet)
https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/105531/yokAcikBilim_10044480.pdf?sequence=-1
- 12 < 1% match (24-Şub-2023 tarihli internet)
https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/255809/yokAcikBilim_10275038.pdf?isAllowed=y&sequence=-1
- 13 < 1% match (16-Kas-2023 tarihli internet)