



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

**İNTRAVİTREAL TEDAVİ UYGULANAN DİYABETİK
MAKÜLER ÖDEMLİ HASTALARDA OPTİK KOHERENS
TOMOĞRAFİ PARAMETRELERİNİN PROGNOSTİK DEĞERİ**

Dr. Gunel HAJIBALAYEVA

**UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır.**

**ANKARA
2023**



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

**İNTRAVİTREAL TEDAVİ UYGULANAN DİYABETİK
MAKÜLER ÖDEMLİ HASTALARDA OPTİK KOHERENS
TOMOĞRAFİ PARAMETRELERİNİN PROGNOSTİK DEĞERİ**

Dr. Gunel HAJIBALAYEVA

**UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır.**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Sibel KADAYIFÇILAR**

**ANKARA
2023**

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının her aşamasında ve uzmanlık eğitimim boyunca desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, engin tecrübesi ve değerli bilgileri ile her zaman yanımda olan çok değerli tez danışmanım Prof. Dr. Sibel Kadayıfçılar'a teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim ve tezimin hazırlanması sürecinde bana destek olan Öğr.Gör. Dr.Figen Bezci Aygün'e teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamın istatistiksel değerlendirmesinde yardım ve katkılarından dolayı Hacettepe Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı araştırma görevlisi Dr.Avcı'ya teşekkür ederim.

Tez dönemimde ve uzmanlık eğitim sürecimde yaşadığım tüm sıkıntılarda bir an bile desteklerini esirgemeyen ve beni bu tezi yazabilecek günlere getiren aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gunel HAJIBALAYEVA

ÖZET

Günel Hajıbalayeva. İntravitreal Tedavi Uygulanan Diyabetik Maküler Ödemli Hastalarda Optik Koherens Tomografi Parametrelerinin Prognostik Değeri, ANKARA 2023.

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) Göz Hastalıkları Anabilim Dalında Ocak 2023-Temmuz 2023 tarihleri arasında retrospektif olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya HÜTF Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Biriminde diyabetik makula ödemi nedeniyle tedavi uygulanan 107 hastanın 143 gözü dahil edildi. Hastalar intravitreal tedavi türüne göre üç gruba ayrıldı: Sadece intravitreal ranibizumab uygulanmış hastalar Grup 1, sadece intravitreal aflibercept uygulanmış hastalar Grup 2 ve sonradan intravitreal deksametazon tedavisine geçilmiş olan hastalar Grup 3 olarak değerlendirildi. Hastaların temel demografik bilgileri (yaş,cins), başlangıç HbA1c değeri, çalışma süresince yapılan enjeksiyon sayısı, ranibizumab ve aflibercept enjeksiyon tedavisi alan gruplarda kliniğimize ilk başvurduğu andaki, üç enjeksiyon sonrası, 6. ay ve 12.ay takiplerinde ve deksametazon implantı tedavisi alan grupta ise steroid tedavisi öncesi, 12.ay ve 18.ay takiplerinde optik koherens tomografi (OKT) bulgularındaki değişiklikler (OKT enflamatuar biobelirteçler, santral retinal kalınlık) ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) kaydedildi. OKT verileri, spektral domain OKT (SD-OKT) (Heidelberg Spectralis, Heidelberg, Almanya) ile elde edildi.

Tüm SD-OKT görüntüleri, 6x6mm'lik bir alan üzerinde 25 taramadan oluşan fovea merkezli makular taramalardı. OKT verilerine santral retina kalınlığı, santral 1000 µm alanda hiperreflektif nokta varlığı ve sayısı, santral 1000 µm alanda sert eksuda varlığı ve sayısı, santral 1000 µm alanda kistik ödem varlığı ve sayısı, santral 1000 µm alanda intraretinal en büyük kistin iki ekseninde ölçümü, seröz maküler dekolman, epiretinal membran (ERM), iç retinal tabakaların dezorganizasyonu (DRIL), elipsoid zon hasarı varlığı kaydedildi.

Grup 1 ve Grup 2 bütün kontrollerde hem kendi içlerinde hem de birbiri ile karşılaştırıldı. Grup 3 ise kendi içinde değerlendirildi. Her üç gruba dahil edilen hastaların nihai EİDGK ve santral retinal kalınlık değişimi ile başlangıç enflamatuar

OKT biobelirteçleri arasındaki korelasyona bakılarak, tedavi sonucunda prognostik değerleri gözden geçirildi.

Anahtar kelimeler: Diyabetik maküler ödem, optik koherens tomografi, intravitreal tedavi

ABSTRACT

Gunel Hajibalayeva. Prognostic Value of Optical Coherence Tomography Parameters in Patients With Diabetic Macular Edema Who Received Intravitreal Treatment, ANKARA 2023

This study was carried out retrospectively between January 2023 and July 2023 at Hacettepe University Medical School Department of Ophthalmology. The study included 143 eyes of 107 patients treated for diabetic macular edema. Patients were divided into three groups according to the type of intravitreal treatment: Patients who received only intravitreal ranibizumab were classified as Group 1, patients who received only intravitreal aflibercept were classified as Group 2, and patients who were subsequently switched to intravitreal dexamethasone treatment were considered Group 3. The basic demographic information of the patients (age, gender), baseline HbA1c value, the number of injections during the study, in the groups receiving ranibizumab and aflibercept injection treatment, at the time they first applied to our clinic, after three injections, 6. and 12. month and in the group receiving dexamethasone implant treatment, before the steroid treatment, at the 12th month and at the 18th month follow-up changes in optical coherence tomography (OCT) findings (OCT inflammatory biomarkers, central retinal thickness) and best corrected visual acuity (BCVA) were recorded. OCT data were obtained by spectral domain OCT (SD-OCT) (Heidelberg Spectralis, Heidelberg, Germany). Central retinal thickness, presence and number of hyperreflective spots in the central 1000 μm area, presence and number of hard exudates in the central 1000 μm area, the presence and number of cystic edema in the central 1000 μm area, two-dimensional measurement of the largest intraretinal cyst in the central 1000 μm area, serous macular detachment, epiretinal membrane (ERM), disorganization of retinal inner layers (DRIL), damage to ellipsoid zone were recorded.

Group 1 and Group 2 were compared both within themselves and with each other at all time points. Group 3 was evaluated within itself. The prognostic values of the OCT parameters were reviewed by looking at the correlation between the final

BCVA and central retinal thickness change and the initial inflammatory OCT biomarkers of the patients included in all three groups.

Keywords: Diabetic macular edema, optical coherence tomography, intravitreal therapy

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
RESİMLER DİZİNİ	x
GRAFİKLER DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diyabetik Retinopati.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Risk Faktörleri	3
2.1.3. Diyabetik Retinopati Patogenezi	7
2.1.4. Diyabetik Retinopati Bulguları.....	9
2.1.5. Diyabetik Retinopati Sınıflandırması	12
2.2. Diyabetik Makulopati (DMP) ve Makula Ödemi (DMÖ).....	16
2.2.1. DMÖ Patogenezi	16
2.2.2. DMÖ Sınıflandırması	21
2.2.3. DMÖ Semptomları	29
2.2.4. Diyabetik Retinopatide OKT Bulguları.....	30
2.2.5. Diyabetik Maküler Ödem Tedavisi	37
3. GEREÇ ve YÖNTEM	48
3.1. İstatistiksel Değerlendirme.....	50
4. BULGULAR	51
5. TARTIŞMA	81
6. SONUÇLAR	97
KAYNAKLAR	100

SİMGELER VE KISALTMALAR

DM	Diyabetes mellitüs
DR	Diyabetik retinopati
PDR	Proliferatif diyabetik retinopati
NPDR	Non proliferatif diyabetik retinopati
DMÖ	Diyabetik makula ödemi
OKT	Optik Koherens Tomografi
EİDGK	En iyi düzeltilmiş görme keskinliği
SRK	Santral retinal kalınlık
DRIL	Retina iç katmanlarında dezorganizasyon
ERM	Epiretinal membran
FFA	Fundus Floresein Anjiografi
ELM	Eksternal limitan membran
EZ	Elipsoid zon
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
İRMA	İntraretinal Mikrovasküler Anomaliler
NV	Neovaskülarizasyon
KMÖ	Kistik makula ödemi
KAMÖ	Klinik anlamlı makula ödemi
KRB	Kan retina baryeri
AVD	Arka vitreus dekolmanı

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1.	Gruplar arasında hasta / cinsiyet dağılımı	51
Tablo 2.	Gruplar arasında yaş dağılımı	51
Tablo 3.	Grup 1 ve Grup 2'de ortalama HbA1c değerinin karşılaştırılması.....	52
Tablo 4.	Grup 1 ve Grup 2'de 12 ay sonunda ortalama enjeksiyon sayısının karşılaştırılması.....	52
Tablo 5.	Grup 1 ve Grup 2'nin grup içi ve gruplar arası görme keskinliğine göre karşılaştırılması	53
Tablo 6.	Grup 1 ve Grup 2'nin grup içi ve gruplar arası santral retinal kalınlığına göre karşılaştırılması.....	55
Tablo 7.	Grup 1 ve Grup 2'nin grup içi ve gruplar arası santral 1000µm maküler alanda intraretinal hiperreflektif odak sayısına göre karşılaştırılması.....	58
Tablo 8.	Grup 1 ve Grup 2'nin grup içi ve gruplar arası santral 1000µm maküler alanda sert eksuda sayısına göre karşılaştırılması	60
Tablo 9.	Grup 1 ve Grup 2'nin grup içi ve gruplar arası santral 1000 µm maküler alanda kist sayısına göre karşılaştırılması	62
Tablo 10.	Grup 1 ve Grup 2'nin grup içi ve gruplar arası santral 1000µm maküler alanda intraretinal en büyük kistin dikey çapına göre karşılaştırılması.....	64
Tablo 11.	Grup 1 ve Grup 2'nin grup içi ve gruplar arası santral 1000µm maküler alanda intraretinal en büyük kistin yatay çapına göre karşılaştırılması.....	66
Tablo 12.	Grup 1 ve Grup 2'nin grup içi ve gruplar arası Drill oluşumuna göre karşılaştırılması.....	68
Tablo 13.	Grup 1 ve Grup 2'nin grup içi ve gruplar arası ERM oluşumuna göre karşılaştırılması.....	70
Tablo 14.	Grup 1 ve Grup 2'nin grup içi ve gruplar arası seröz maküler dekolman varlığına göre karşılaştırılması.....	71
Tablo 15.	Grup 1 ve Grup 2'nin grup içi ve gruplar arası ellipsoid zonda bozulma oluşumuna göre karşılaştırılması	73

Tablo 16. Grup 1’de nihai EİDGK ve SRK ile sayısal değişenler arasında korelasyon tablosu (Spearman sıra katsayısı ile incelenmiştir).....	74
Tablo 17. Grup 1’de nihai EİDGK ve SRK ile kategorik değişenler arasında korelasyon tablosu (Mann- Whitney U testi ile incelenmiştir)	75
Tablo 18. Grup 1’de nihai EİDGK ve SRK ile sayısal değişenler arasında korelasyon tablosu (Spearman sıra katsayısı ile incelenmiştir).....	76
Tablo 19. Grup 1’de nihai EİDGK ve SRK ile sayısal değişenler arasında korelasyon tablosu. (Mann- Whitney U testi ile incelenmiştir).....	76
Tablo 20. Dekametazon implantı tedavisi öncesi ve sonrasında EİDGK, SRK ve enflamatuvar OKT biyobelirteçleri değişim tablosu.....	79
Tablo 21. Grup 3’te nihai EİDGK ve SRK ile sayısal değişenler arasında korelasyon tablosu (Spearman sıra katsayısı ile incelenmiştir).....	80
Tablo 22. Grup 3’de nihai EİDGK ve SRK ile kategorik değişenler arasında korelasyon tablosu (Mann- Whitney U testi ile incelenmiştir)	80

RESİMLER DİZİNİ

- Resim 1.** İleri evre DRP hastasının sağ gözündeki mikroanevrizmalar; alev, noktasal ve yama tarzı hemorajiler; sert ve yumuşak eksudalar; İRMA, NVE ve buna bağlı oluşmuş alt tarafta görülen preretinal hemoraji alanı. (Resim HÜTF Göz Hastalıkları Kliniğinden alınmıştır) 11
- Resim 2.** Erken evre nPDR hastasına ait fundus fotoğrafında yer alan mikrohemorajiler.(Resim HÜTF Göz Hastalıkları Kliniğinden alınmıştır) 13
- Resim 3.** Orta evre nPDR hastasına ait fundus fotoğrafında yer alan mikrohemorajiler, sert ve yumuşak eksudalar. (Resim HÜTF Göz Hastalıkları Kliniğinden alınmıştır)..... 13
- Resim 4.** İleri evre nPDR hastasına ait fundus fotoğrafında yer alan mikrohemorajiler, yaygın sert eksudalar ve İRMA.(Resim HÜTF Göz Hastalıkları Kliniğinden alınmıştır)..... 14
- Resim 5.** Erken evre PDR hastasına ait fundus fotoğrafında yer alan mikrohemorajiler, eksudalar ve 1/3 disk çapından küçük ODNV. (Resim HÜTF Göz Hastalıkları Kliniğinden alınmıştır)..... 15
- Resim 6.** Yüksek riskli PDR’de disk NVD’si ile vitreus hemorajisi (Resim HÜTF Göz Hastalıkları Kliniğinden alınmıştır) 15
- Resim 7.** İleri PDR hastasına ait fundus fotoğrafında yer alan yaygın fibroz membranlar (Resim HÜTF Göz Hastalıkları Kliniğinden alınmıştır).... 16
- Resim 8.** Renkli fundus fotoğrafında arka kutupta mikroanevrizmalar ve halka şeklinde sert eksuda ile çevrili (sirsine retinopati) fokal ödem izlenmektedir.(Resim HÜTF Göz Hastalıkları Kliniğinden alınmıştır) 22
- Resim 9.** DRP hastasında FA erken dönemde yaygın hiperfloresan noktalar olarak izlenen mikroanevrizmalar. (Resim HÜTF Göz Hastalıkları Kliniğinden alınmıştır) 24
- Resim 10.** DRP hastasında FA geç dönemde NVD’ye ve DMÖ’ye bağlı yoğun hiperfloresans gösteren sızıntı alanı 24

Resim 11. Floresein anjiyografi çekiminde geç fazda makulada hipofloresan alan artışıyla karakterize DRP'ye bağlı makular iskemi bulgusu. (Resim HÜTF Göz Hastlıkları Kliniğinden alınmıştır).....	26
Resim 12. Diffüz-süngerimsi retinal kalınlaşma.(Resim HÜTF Göz Hastlıkları Kliniğinden alınmıştır)	27
Resim 13. Kistoid maküla ödemi.(Resim HÜTF Göz Hastlıkları Kliniğinden alınmıştır)	27
Resim 14. Seröz makula dekolmanı (Resim HÜTF Göz Hastlıkları Kliniğinden alınmıştır)	28
Resim 15. Kistoid maküler ödem.(Resim HÜTF Göz Hastlıkları Kliniğinden alınmıştır)	30
Resim 16. Diffüz retinal ödem.(Resim HÜTF Göz Hastlıkları Kliniğinden alınmıştır)	31
Resim 17. Kombine tip ödem (Resim HÜTF Göz Hastlıkları Kliniğinden alınmıştır)	31
Resim 18. Kistoid makula dejenerasyonu.(Resim HÜTF Göz Hastlıkları Kliniğinden alınmıştır)	32
Resim 19. Seröz makula dekolmanı.(Resim HÜTF Göz Hastlıkları Kliniğinden alınmıştır)	32
Resim 20. OKT'de sert eksudalar.(Resim HÜTF Göz Hastlıkları Kliniğinden alınmıştır)	33
Resim 21. OKT'de hiperreflektif odaklar.(Resim HÜTF Göz Hastlıkları Kliniğinden alınmıştır)	34
Resim 22. OKT'de vitreomaküler traksiyonun görünümü.(Resim HÜTF Göz Hastlıkları Kliniğinden alınmıştır)	34
Resim 23. OKT'de ERM görünümü.(Resim HÜTF Göz Hastlıkları Kliniğinden alınmıştır)	35
Resim 24. OKT'de lameller maküler delik görünümü.(Resim HÜTF Göz Hastlıkları Kliniğinden alınmıştır)	35
Resim 25. OKT'de Elipsoid zonda bozulma.(Resim HÜTF Göz Hastlıkları Kliniğinden alınmıştır)	36
Resim 26. OKT'de DRIL görünümü.(Resim HÜTF Göz Hastlıkları Kliniğinden alınmıştır)	36

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Grup 1 ve Grup 2'nin her kontroldeki EİDGK'nin başlangıca göre yüzde değişimlerinin karşılaştırılması	54
Grafik 2. Grup 1 ve Grup 2'nin her kontroldeki SRK'nın başlangıca göre yüzde değişimlerinin karşılaştırılması	56
Grafik 3. Grup 1 ve Grup 2'nin her kontroldeki Hiperreflektif odak sayısının başlangıca göre yüzde değişimlerinin karşılaştırılması	59
Grafik 4. Grup 1 ve Grup 2'nin her kontroldeki sert eksuda sayısının başlangıca göre yüzde değişimlerinin karşılaştırılması	61
Grafik 5. Grup 1 ve Grup 2'nin her kontroldeki kist sayısının başlangıca göre yüzde değişimlerinin karşılaştırılması	63
Grafik 6. Grup 1 ve Grup 2'nin her kontroldeki en büyük kistin dikey çapının başlangıca göre yüzde değişimlerinin karşılaştırılması.	65
Grafik 7. Grup 1 ve Grup 2'nin her kontroldeki en büyük kistin yatay çapının başlangıca göre yüzde değişimlerinin karşılaştırılması	67

1. GİRİŞ

Diyabetik retinopati (DR), hiperglisemi veya insülin yetersizliği sonucu oluşan, retinanın kapiller, arteriol ve venüllerini tutan spesifik bir anjiopatidir. Neden olduğu retina dekolmanı, preretinal hemoraji, vitreus hemorajisi, neovasküler glokom ve makula ödemi gibi çeşitli mekanizmalar ile görme kaybına yol açmaktadır. Artan diabetes mellitus (DM) prevalansı, insülin ve oral antidiyabetiklerin kullanımı ile uzayan yaşam süreleri sonucu DR, birçok ülkede önde gelen görme kaybı sebeplerinden biri haline gelmiştir. Diyabetik retinopatinin görülme sıklığı başlıca, diyabet tedavisinin insüline bağlı olup olmaması, diyabetin başlama yaşı ve süresine bağlı olarak değişmektedir. Tüm diyabetiklerin % 90'ından fazlasında, hayatlarının herhangi bir döneminde retinopati gelişmektedir. Diyabetiklerin nondiyabetiklere oranla 25 kat daha fazla körlük riskine sahip oldukları bildirilmiştir. Diyabetik makulopati, diyabetik retinopatideki en sık görme kaybı nedeni olup, diyabetik retinopatinin herhangi bir evresinde görülebilmektedir. Diyabetik makula ödeminin (DMÖ) erken dönemde tespit edilmesi, görme kaybına yol açacak komplikasyonların önlenmesinde oldukça önemlidir.

Optik koherens tomografi (OKT), biyolojik dokularda yüksek çözünürlüklü, gerçek zamanlı kesitler sağlayan, girişimsel olmayan, temassız görüntüleme yöntemi olup son yıllarda bir çok makulopatinin tanı ve tedavi takibinde standart yöntem haline gelmiştir. Retinanın morfolometrik ve kantitatif ölçümlerini verir. Ayrıca retina dışında diğer dokuların görüntülenmesinde de kullanılmaktadır. DMÖ teşhisinde en hassas yöntem OKT olarak belirtilirken, intraretinal kistik değişiklikler, subretinal sıvı varlığı, iç-dış segment ve eksternal limitan membran (ELM) bozukluğu, DRIL (iç retina katmanlarının organizasyon bozukluğu), eksuda, hiperreflektif noktalar, vitreoretinal traksiyon gibi anatomik değişikliklerin OKT ile görülebileceği bilinmektedir.

Çalışmamızda sadece intravitreal ranibizumab, sadece intravitreal aflibercept tedavisi almış ya da sonradan intravitreal deksametazon implantasyonu tedavisine geçilmiş diyabetik maküler ödemli hastalarda başlangıç OKT biyobelirteçlerinin (santral retina kalınlığı, santral 1000 µm alanda hiperreflektif odak varlığı ve sayısı,

santral 1000 µm alanda sert eksuda varlığı ve sayısı, santral 1000 µm alanda kist varlığı ve sayısı, santral 1000 µm alanda intraretinal en büyük kistin iki ekseninde ölçümü (yatay ve dikey çap), seröz makula dekolmanı, ERM varlığı, DRIL varlığı, Elipsoid zonda bozulma oluşumu) prognostik değerlerini araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETİK RETİNOPATİ

Diyabetik Retinopati (DRP), hiperglisemi veya insulin yetersizliği sonucu oluşan retinanın kapiller, arteriol ve venüllerini tutan spesifik bir anjiopatidir. Neden olduğu retina dekolmanı, preretinal hemoraji, vitreus hemorajisi, neovasküler glokom ve makula ödemi gibi çeşitli mekanizmalar ile görme kaybına yol açmaktadır. Artan diabetes mellitus prevalansı, insulin ve oral antidiyabetiklerin kullanımı ile uzayan yaşam süreleri sonucu diyabetik retinopati, bir çok ülkede önde gelen görme kaybı sebeplerinden biri haline gelmiştir. (1,2)

2.1.1. Epidemiyoloji

Dünyada diyabet prevalansı her geçen gün artış göstermektedir. Artışın en önemli sebepleri olarak nüfus artışı, yaşlanma, sedanter yaşam tarzı ve obezite gösterilmektedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun 2019'da yayınladığı diyabet atlasında her 11 yetişkin insandan birinde olmak üzere toplam 463 milyon diyabet hastasının olduğu ve bu sayısının 2030'da 579 milyon, 2045'te ise 700 milyon olabileceği düşünülmektedir. (3) DRP sıklığı da artan diyabet prevalansı ile doğru orantılı olacak şekilde artmaktadır. Kempen ve ark. yaptığı bir çalışmada tip 1 DM hastalarının %86'sında, tip 2 DM hastalarının %40'ında DRP bulgularının olabileceği tahmin edilmektedir. (4) Ülkemizde çok merkezli yapılan bir çalışmada ise DM süresi 5 yıl altında olan tip 1 DM hastalarında DRP sıklığı %5.8 olup, 20 yıl üzerindeki bu oran %59.3'e yükselirken; tip 2 DM hastalarında ise bu oranlar sırasıyla %11.7 ve %60.4 olarak gösterilmiştir (5). Benzer şekilde Yanko ve ark. (6) çalışmasında, 11-13 yıllık tip 2 DM tanılı hastalarda DRP prevalansı %23 iken 16 yıldan daha uzun süreli tip 2 DM tanılı olanlarda ise bu oran %60 olarak bulunmuştur.

2.1.2. Risk Faktörleri

Risk faktörleri değiştirilebilir ve değiştirilemez olarak iki kısımda incelenebilir.

Değiştirilebilir faktörler:

a) Hiperglisemi: Diyabetli olgularda sıkı kontrol edilen kan şekerinin daha az mikrovasküler komplikasyona yol açtığı net bir şekilde gösterilmiştir. Bu konudaki iki önemli çalışma Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları (DCCT) çalışması ile Birleşik Krallık Prospektif Diyabet (UKPDS) çalışmasıdır. Diyabet kontrol ve komplikasyonları çalışmasına 726'sında diyabetik retinopati olmayan, 715'inde hafif non-proliferatif diyabetik retinopatisi olan toplam 1441 tip 1 DM hastası dahil edilmiş olup hastalar 6.5 yıl süre ile takip edilmiştir. Hastalar yoğun tedavi alan (günde 3-4 günde kez insulin) ve konvansiyonel (günde 1-2 kez insulin) tedavi grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Yoğun tedavi grubunda konvansiyonel gruba göre DR gelişme riski oranında %76, retinopati progresyonunda %54, lazer fotokoagülasyon ihtiyacında %51, ciddi non-proliferatif veya proliferatif evre DR gelişme risk oranında %47 azalma izlenmiştir. Çalışma sonlandırıldıktan sonra 14 yıl sonra bile yoğun tedavi alan grupta uygulanan tedavinin retinopati gelişimi üzerine olan koruyucu etkisinin halen devam ettiği gözlenmiştir. (7-9) Tip 2 DM hasta grubunda en geniş veriler Birleşik Krallık Prospektif Diyabet çalışması ile elde edilmiştir. 3867 yeni tanı almış tip 2 diyabetli olguyu içeren randomize kontrollü klinik çalışmada sıkı kan şekeri regülasyonu yapılan grupta konvansiyonel gruba kıyasla retinopati progresyon hızında %21, lazer fotokoagülasyon ihtiyacında %29 azalma görülmüştür. Yine aynı çalışmada HbA1c değerindeki her %1'lik düşüşün; DR gelişiminde %40, görmeyi tehdit eden DR'de %25, lazer tedavi ihtiyacında %25 ve körlük oranında %15 oranında azalma sağladığı bildirilmiştir. (10,11). Bunun yanında Diyabette Kardiyovasküler Risk Kontrol Hareketi (ACCORD) ve Diyabetik ve Vasküler Hastalıkta Hareket (ADVANCE) çalışmalarında hedeflenen sıkı kan şekeri regülasyonu sağlanmış olmasına rağmen retinopati gelişimi üzerine herhangi bir etki gösterilememiştir. (12,13)

b) Sistemik Kan Basıncı: Bir çok çalışma sistemik kan basıncı kontrolünün DR gelişim ve progresyon oranını azalttığını göstermiştir. (14,15) Zheng ve arkadaşları (16) çalışmalarında sistolik kan basıncındaki her 10mmHg'lık artışın DR gelişiminde 1.23 kat, görmeyi tehdit eden retinopati gelişiminde 1.19 kat artış yarattığını bildirmişlerdir. WESDR çalışması, tip 1 DM olgularında kan basıncı kontrolünün 14 yıllık DR insidans azalmasına önemli katkı sağladığını

göstermiştir. Aynı çalışmada tip 2 DM olgularında DR insidans ve prevalansı ile sistolik kan basıncı değerleri arasında ilişki saptanmazken, diastolik kan basıncında her 10mm Hg'lık artışın 4 yıllık DMÖ gelişimini tip 1 DM olgularında %330, tip 2 DM olgularında %210 oranında arttırdığını tespit edilmiştir.(17)

c) Serum Lipidleri ve Obezite: Serum lipid düzeylerinin ve özellikle de obezitenin DM ile ilişkisi uzun yıllardır bilimektedir. Yapılan çalışmalarda da yüksek serum lipid düzeylerinin makulada eksuda oluşumuna neden olduğu ve serum lipid düzeyleri kontrol altına alındığında makuladaki eksudasyonun gerilediği gösterilmiştir.(18,19) Obezite ve DRP gelişimi arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada ise diğer risk faktörleri kontrol altına alındığında, vücut kitle indeksi >30 kg/m² olan tip 1 DM olgularında obezitenin DRP gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir.(20)

d) Sigara: Sigara kullanımının diabetik retinopati gelişimi üzerine etkisi net şekilde gösterilememiştir. Oluşturduğu trombosit agregasyonu ve vazokonstriksiyonuna sekonder doku hipoksisi ile retinopati gelişimini tekikleyeceği yönünde görüşler mevcuttur. (21)

e) Fiziksel aktivite: Fiziksel aktivitenin glisemik kontrol sağlamadaki etkinliği aracılığıyla DR prevalansında azalmaya neden olacağı düşünülmektedir.(22)

f) Enflamatuvar Markerler: Hem hafif hem de ciddi DR'li hastalarda diyabetik retinopati gözlenmeyen olgulara göre CRP düzeyleri önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. (23) Yüksek CRP düzeyleri klinik olarak anlamlı maküler ödem riskinde ve sert eksuda varlığında artış ile birliktedir. (24)

Değiştirilemeyen faktörler:

a) DM tipi ve süresi: DM süresi değiştirilemeyen risk faktörleri arasında en önemli prognostik faktördür. DM süresi uzadıkça orantılı şekilde DRP insidansı ve ciddiyeti de artmaktadır.(25) İlk tanı sonrasında 4., 10. ve 25. yıl sonuçlarını inceleyen bir çalışmada diyabet süresi arttıkça DRP insidansında ve var olan DRP'nin ciddiyetinde artış izlenmiştir.(26-28) Skriverhaug ve ark.(29) çalışmasında, tip 1 DM hastaları tanı aldıktan 24 yıl sonra %90'ında DRP ve %10'unda PDR geliştiğini göstermiştir. Tanı anında tip 2 DM hastalarının beşte birinde DRP bulgusuna rastlanmaktadır ve bu oran hastalığın süresi ilerledikçe artmaktadır(25).

Yapılan bazı çalışmalarda 20 yıl sonunda, tip 1 DM hastalarında tip 2 DM'e göre DRP oranının daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu durumu ise tip 1 DM hastalarının metabolik kontrollerinin daha iyi olmasına bağlamışlardır.(30,31)

b) Cinsiyet: Yapılan çalışmalarda küçük farklılıklar olsa da hem nPDR hem de PDR gelişiminde cinsiyetler arasında anlamlı fark bulunamamıştır.(32)

c) Genetik faktörler:Diyabetik retinopati ortaya çıkış süreci ve şiddetinin tek yumurta ikizlerinde,dizigotik ikizlere göre daha yüksek oranda benzerlik göstermesi ve hastadan hastaya değişen komplikasyon görülme oranları,DR gelişiminde genetik faktörlerin rol oynadığı fikrini desteklemektedir.Sorbitol yolağında hız kısıtlayıcı enzim olan aldoz redüktaz (33,34),vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) (35),tumor büyüme faktörü –beta 1 (TGF beta –1) (36) ileri glikolizasyon son ürünleri reseptörü (RAGE) (37) ve anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) (38)genlerindeki polimorfizmlerin DR ile ilişkili olduğu bilinmektedir.

d) Irk ve etnik köken: Avrupa ile Yeni Zellanda ve Pasifik bölgesindeki DRP prevalansını karşılaştıran bir çalışmada, prevalans farkı saptanmamış olup Polinezyalılarda diğer Avrupa ülkelerine kıyasla ciddi DRP sıklığına daha fazla rastlanılmıştır.(38) Başka bir çalışmada, Birleşik Krallık'ta yaşayan güney Asya kökenlilerde DRP sıklığı, Avrupa kökenli beyazlara oranla daha fazla çıkmıştır.(39)

e) Puberte ve Gebelik: Tip 1 DM hastalarında puberte ve gebelik döneminde DRP agresif şekilde progresyon gösterebilir. Yapılan bir çalışmada puberte öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında bu süreçte DRP gelişme riskinin %30 olduğu ve puberte 14 sonrasında DRP'nin daha hızlı progrese olduğu bildirilmiştir. Bu durumun nedeni puberte sonrasında kan düzeyleri artan büyüme hormonu, insülin benzeri büyüme faktörü 1 ve seks hormonlarına bağlanmıştır. Gebelikte ise DRP seyirinde 2.3 kat kötüleşmenin olduğu gösterilmiştir. Ancak bu değişiklikler geçici olmakta ve gebelik sonrasında gerilemenin olduğu bildirilmektedir.(40) Hatta yapılan bir çalışmada gebelik geçiren ve geçirmeyen DM olguları arasında DRP şiddetlerinin benzer olduğu görülmüştür.(41)

f) Kronik böbrek hastalığı (KBH): Çok sayıda çalışmada DRP ile KBH arasındaki ilişki gösterilmiştir.Park ve ark.ları hem KBH'ın hem de proteinürünün önemli ölçüde DRP ile birlikte olduğunu bildirmişlerdir.Diyabetik hastalarda kronik

hiperglisemi hem glomerüllerde hem de retinada mikrovasküler hasara neden olmaktadır.Zamanla bu mikrovasküler değişiklikler vasküler lümende daralme ve oklüzyona yol açmaktadır.Nihayetinde etkilenen dokularda yetersiz perfüzyona yol açmaktadır.(42)

g) Uyku Apne Sendromu:Obstruktif uyku apnesi (OUA) ile ilişkili intermitan hipoksi,vasküler disfonksiyon ve anjiyogenezise yol açan oksidatif stressle bağlantılıdır.(23)

Göze ait faktörler: Arka vitreus dekolmanı, glokom, karotid arter tıkanıklığı, katarakt cerrahisi ve YAG laser kapsulotomi, santral retina ven tıkanıklıkları diyabetli bir hastada makulopatinin ortaya çıkışını ve seyrini etkileyen göze ait risk faktörleridir.(43)

2.1.3. Diyabetik Retinopati Patogenezi

Diyabetik hastalarda legal körlük riski diyabetik olmayanlardan 25 kat daha fazladır ve diyabet,çalışan yaş grubu (24-70 yaş) körlüklerinin en önemli nedenidir.(44,45) Tanıdan 15 yıl sonra her 4 bireyden üçünde diyabetik retinopati görülür.Diyabetik hastaların yaklaşık %14'ü maküler ödemden etkilenir.Yeni tanı tip 2 diabette 10 yıllık diyabetik maküler ödem insidansı %20dir.(46) Ayrıca hastalığın süresi ile birlikte prevalansı artmakta ve diyabetik maküler ödem 20 yıldan fazla süredir takipli tip 2 diyabetik hastaların %60'dan fazlasını etkilemektedir.(47) Diyabetin vasküler komplikasyonları makrovasküler ve mikrovasküler olarak ikiye ayrılmaktadır.Mikrovasküler komplikasyonlar arasında retinopati,nefropati ve nöropati bulunmaktadır.Diyabetik retinopati en sık görülen mikrovasküler komplikasyondur.

DRP hiperglisemi, bazal membran kalınlaşması, perisit kaybı, mikroanevrizmalar, intraretinal mikrovasküler anormallikler (İRMA) ve sonunda hemoraji ve traksiyonel retina dekolmanı yoluyla körlüğe yol açabilen preretinal neovaskülarizasyon ile karakterizedir. 1977'de Cohen DRP'yi başlatan en önemli faktör olarak şeker kontrolünün olmamasını ilk kez öne sürdüğünden beri, bu konuda çok sayıda tartışma olmuştur.(48)

Perisit kaybı diyabetik retinopatinin en erken ve spesifik ‘histolojik’ bulgusudur.Normal retinada perisitler endotelial tüpün etrafında yer alırlar.Perisitler kontraktil özelliği olan hücrelerdir ve mikrovasküler otoreg lasyonda görev alırlar.Perisitlerin kaybı venöz boncuklanmaya ve kan retina baryerinin bozulmasına neden olur.Perisit ve endotel hücreleri arasındaki hücreler arası kontakın bozulması neticesinde perisitlerin endotel üzerindeki antiproliferatif etkinin kalkmasıyla,endotel proliferasyonu ve hipersellüler mikroanevrizma oluşumu görülür. (49)

Klinik olarak muayenede ve fundus florescin anjiyografide diyabetik retinopatinin en erken görülebilir bulgusu mikroanevrizmadır.Mikroanevrizmalar hipersellüler ve asellüler olmakla ikiye ayrılır.Perisit hücre kaybına bağlı hipersellüler mikroanevrizmalar oluşurken,inflamatuvar hücre infiltrasyonuna bağlı perisit ve hücre ölümünün neticesinde oluşan skleroz ile asellüler mikroanevrizmalar oluşmaktadır.

Diyabetik retinopatide görülebilen bir diğer lezyon asellüler kapillerlerdir.Postmortem diyabetik retinaların hemen hepsinde görülen asellüler kapillerler,normal kapiller boyutunun 1|4’i çapındadır ve hücre çekirdeği içermeyen bazal membran tüpleridir.Otopsi gözlerindeki asellüler kapillerler,fundus florescin anjiyografide perfüze olmayan alanlar olarak görülürler.Diyabete spesifik değiller,diğer vasküler patolojilerde de görülebilirler.(50)

Intravasküler içerik için bir bariyer görevi olan i  kan retina baryerinin yıkımı hayvan deneylerinde 4. haftadan itibaren görülürken dış kan retina baryeri çok daha geç dönemde bozulmaktadır.(51) Bariyer fonksiyonuna katkı sağlayan okludin,klaudin ve zonula-okludens -1(ZO-1) proteinlerinin sentezinin azalması buna bağlı endotel hücreleri arasında sıkı bağların gevşemesi,kan retina baryerinin bozulmasına neden olur.(52)

DRP ilerledikçe, kan retina bariyerinde bozulmalar meydana gelir ve bu da vasküler geçirgenlikte artışa ve kandan plazmanın ekstravazasyonuna neden olur. Sıvı elementlerin hücre dışı boşluktan emilmesi, dış retina katmanlarında lipoprotein birikintileri bırakmaktadır.(53) Bunlar oftalmoskopik olarak sert eksüdalar olarak görülebilir. Küçük retinal damarlardan çok fazla plazma sızıntısı olduğunda, hücre dışı sıvı birikimi meydana gelir.Bu ödem ya retinanın merkezi alanlarını etkileyebilir

ya da arka kutbun her tarafına yayılabilir. Fokal ödemde, sızan mikroanevrizmaların retinal kalınlaşmaya neden olduğu düşünülmektedir. Genellikle sert eksüdalar bir halka şeklinde bu mikroanevrizmaları çevrelerler.(54) Şiddetli diyabetik makula ödemi vakalarında, genişlemiş retinal kapiller yataktan veya İRMA'lerden intraretinal bölgeye sızıntı meydana gelebilir.(55) Eğer bu sızıntı merkezi görme alanında yani fovea merkezinde meydana gelirse görme düzeyinde azalmalar başlar.

PDR evresi ise anjiyogenezin başladığı ve bunun sonucunda mevcut kılcal damarlardan yeni kan damarlarının oluştuğu evredir. Bu kan damarları genellikle 15 retina neovaskülarizasyonunda retinanın perfüze olan ve olmayan alanları arasındaki arayüzde ortaya çıkar.(56) Neovaskülarizasyon optik disk kenarından (ODNV) veya retinanın farklı bölgelerinde (NVE) başlayabilir. Bu yeni damarlar son derece olgunlaşmamış, kırılğan ve geçirgendir. Çok kolayca kanayarak vitreus kanamasına neden olabilir.(57)

Patogeneizde önemli bir yer tutan diğer bir faktör de anjiyogenik molekül olan vasküler endotelial büyüme faktörüdür. (VEGF) VEGF endotel hücrelerinin büyümesini, yeni damar oluşumunu ve damar geçirgenliğini arttıran potent bir dimerik glikoproteindir. 7 farklı alt gruptan oluşan VEGF'nin anjiyogenez özelliğinin en fazla olduğu VEGF-A tedavi yöntemleri konusunda üzerinde en çok durulan alt tipidir. (58,59) VEGF salınmasında özellikle ortamdaki oksijen seviyesindeki düşüklük başta olmak üzere düşük glikoz seviyesi ve oksidatif stres gibi faktörler rol oynamaktadır. VEGF reseptörleri aktive olduğunda fosfolipaz-C, fosfoinositol-3 kinaz proteinleri gibi hücre içi sinyal iletim proteinlerini fosforile ederek endotel hücrelerinde proliferasyon, migrasyon ve diferansiyasyon fazlarını başlatır. Hatta var olan endotel hücreleri arasında fenestrasyona neden olarak vasküler geçirgenliği artırır.(60) Bu nedenlerle DRP ve DMÖ patogenezinde rol oynayan VEGF kan retina bariyerinde meydana getirdiği değişimler nedeniyle en önemli vazoaktif proteindir.

2.1.4. Diyabetik Retinopati Bulguları

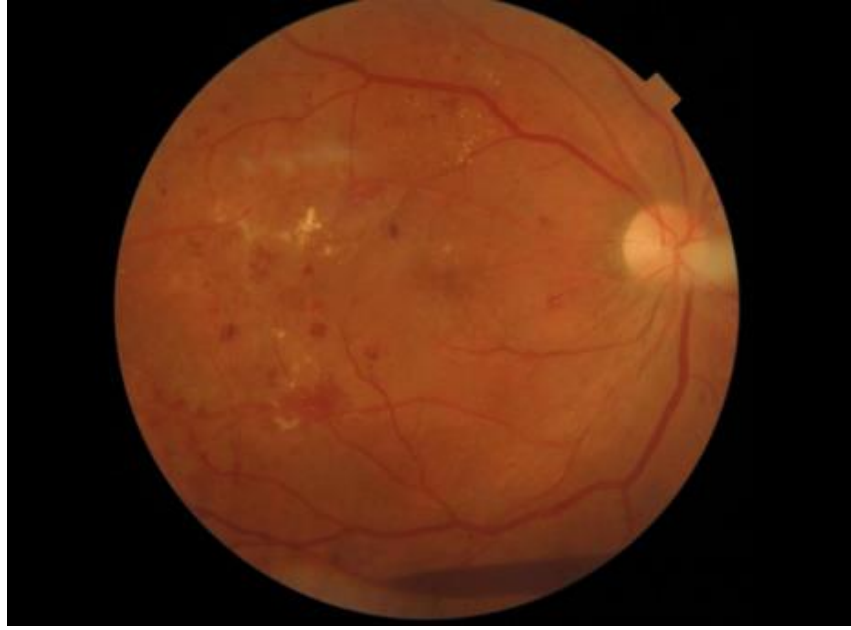
Diyabetik retinopati insidansı yaşla birlikte artmaktadır. Bunun en önemli nedeni diyabetin süresinin artmasıdır. Retinopati puberteden önce görülmez. Diyabet tanısı konulduktan sonra Tip 1 olgularda 5-6 yıldan önce retinopati

gelişmemektedir. Ancak puberteden önceki süre bir risk faktörü olarak eklenmektedir. Tip 2 olgularda diyabet tanısı konulduğunda retinopati oluşma oranı %3 olarak bildirilmiştir. (61-63) Diyabetli hastaların fundus muayenesinde diyabetik retinopati bulgusu yok ise yıllık kontroller yeterli olarak görülmüştür. Non-proliferatif diyabetik retinopati (NDR) olgular 3-6 ay, PDR'lı olgular 2-4 ay aralar ile, klinik anlamlı makula ödemi varsa aylık kontrol edilmelidirler.

Diyabetik retinopati tanısında altın standart dilate göz muayenesi ve fundus fotoğrafları ile kayıt alınmasıdır. (64) Diyabetik retinopati gözlerde fundus muayenesi zamanı görülebilecek bulgular şunlardır:

Mikroanevrizmalar: DR'nin en erken fundoskopik bulgusu olup, yaklaşık 25-100 µm çapında tek başına veya küme halinde parlak kırmızı noktalar olarak görülürler, tıkanma ve hiyalizasyon gelişince renkleri sarıya dönebilir. Çoğunlukla arka kutupta izlenmekle beraber retinanın tüm alanında görülebilirler. Bu lezyonlar, kapiller duvarda muhtemel perisit ve endotel hücre hasarına bağlı gelişen mekanik zayıflık ve kapiller lümen içersinde artan basınç sonucu gelişirler. Tipik olarak arka kutupta izlenmekle beraber retinanın her alanında görülebilirler. Fundus floresein anjiyografi (FFA), mikroanevrizmaların görüntülenmesinde oftalmoskopiden daha hassas bir yöntem olup, arteriyovenöz geçiş fazından itibaren, sızıntının geç döneminde eşlik ettiği veya etmediği hiperfloresan noktalar olarak lezyonların görüntülenmesini sağlar. (65)

Retina İçi Kanamalar: Mikroanevrizma, kapiller ya da venüllerin yırtılması sonucu oluşurlar. DR'de retina içi kanamalar dış pleksiform ve iç nükleer tabakada yerleşirler ve nokta, leke, alev gibi çeşitli şekil, yerleşim ve büyüklükte izlenebilir. Küçük çaplı nokta hemorajiler, oftalmoskopide mikroanevrizmalara benzer görünümde olabilir. Alev şekilli hemorajiler genellikle daha büyük ve retina sinir tabakasında yerleşimleri nedeniyle silik sınırlıdır. FFA'da koroid floresansının engellenmesi nedeniyle hipofloresan görülürler. (64) (Resim 1)



Resim 1. İleri evre DRP hastasının sağ gözündeki mikroanevrizmalar; alev, noktasal ve yama tarzı hemorajiler; sert ve yumuşak eksudalar; İRMA, NVE ve buna bağlı oluşmuş alt tarafta görülen preretinal hemoraji alanı. (Resim HÜTF Göz Hastalıkları Kliniğinden alınmıştır)

Sert Eksuda: Arka kutupta yerleşmeye eğilimli, dış pleksiform tabakaya yerleşen keskin sınırlı sarı-beyaz renkte görülen serum lipoproteinleridir. Küçük noktacıklar veya vasküler geçirgenliğin arttığı sahalarda sert eksuda halkası (Sirsine retinopati) halinde bulunabilir. Sert eksuda varlığı FFA'da koroid floresansının engellenmesi ile hipofloresan görünüme sebep olur.(64) (Resim 1)

Atılmış pamuk manzarası (yumuşak eksuda): Atılmış pamuk görünümünde, düzensiz sınırlı, iç retinada yer alan, retina sinir liflerindeki küçük infarktlardır. Arteriolar tıkanma veya staz sonucu oluşurlar. FFA'da koroid floresansını engeller ve hipofloresan görünüm alır.(64) (Resim 1)

Venöz boncuklanma (dilatasyon): Genellikle iskemi varlığında ven duvarlarında incelme, kıvrımlanma artışı ve yer yer dilatasyon meydana gelir. Venöz boncuklanma dolaylı olarak retinal kan akımının yavaşladığının ve proliferatif retinopatiye ilerleyebileceğinin önemli bir göstergesidir.

İntraretinal Mikrovasküler Anomaliler (İRMA): İRMA, genellikle kapiller perfüzyonun yetersiz olduğu sahaların komşuluğunda, arterioller ve venüller

arasında izlenen genişlemiş ve kıvrımlanma gösteren telenjektatik damarlardır. FFA'nın arteriyovenöz fazında hiperfloresan izlenirler, neovaskülarizasyonlar kadar aşırı boya sızdırmazlar.(64)

Neovaskülarizasyon (NV): İç retina katmanlarında iskemiye ikincil üretilen VEGF nedeniyle yeni yapısal olarak sorunlu damarlanmalar oluşmaya başlar. İlk aşamada retina iç yüzeyi ile iç limitan membran arasında venöz endotelin proliferasyonu izlenir. Daha sonra oluşan bu damar yapısı zamanla iç limitan membranı delerek vitreus boşluğuna doğru gelişim gösterir. Fundus muayenesinde tül şeklinde ince ağsı damarsal görünüm olarak izlenir. Bulunduğu yere göre ikiye ayrılır. Optik disk kenarında yerleşim gösterenler ODNV, optik disk haricinde retinanın herhangi bir yerinden başlayan neovaskülarizasyonlar ise NVE (Neovascularization elsewhere) olarak isimlendirilir.(Resim 1)

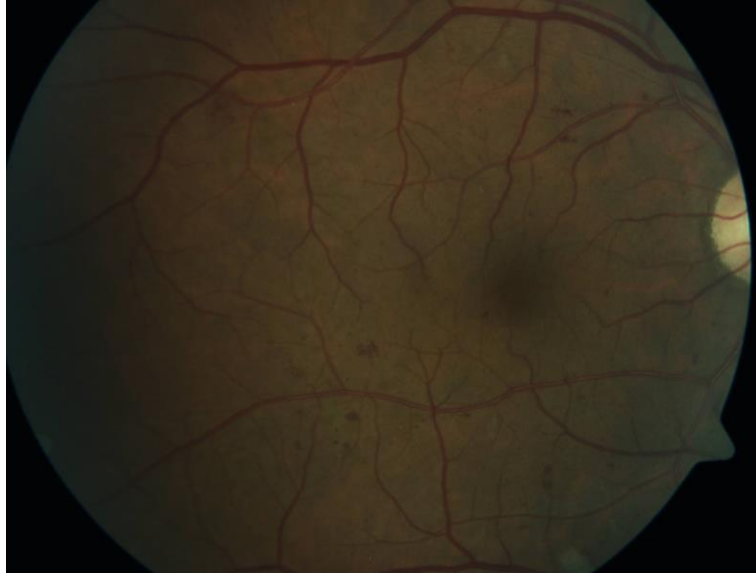
Preretinal veya vitre içi hemorajiler: İleri evre DRP hastalarında genellikle duvar yapısı zayıf olan NV'lerden kaynaklanan, ILM veya hyaloid membran nedeniyle retina önüne sınırlı veya vitreus içerisine olan kanamalardır.(Resim 1)

2.1.5. Diyabetik Retinopati Sınıflandırması

DRP tanı, tedavi ve takibinin en doğru şekilde yapılabilmesi için sınıflandırılması gerekmektedir. ETDRS grubunun 1991 yılında yayınladığı stereoskopik renkli fundus fotoğrafları ile derecelendirilmesi günümüzde en sık kullanılan sınıflandırma yöntemidir.(66) Bu sınıflamada DRP kendi içerisinde vazoproliferasyon olmayanlar (nPDR) ve olanlar (PDR) şeklinde iki başlıkta incelenebilir. nPDR ise kendi içinde erken nPDR, orta nPDR ve ileri nPDR olmak üzere 3 grupta değerlendirilir. PDR ise kendi içinde erken PDR, yüksek riskli PDR ve ileri PDR olarak 3 gruba ayrılır.

a) Nonproliferatif Diyabetik Retinopati

Erken nPDR: Hastalığın en erken bulgularından olan mikroanevrizma ve/veya mikrohemorajilerin görüldüğü evredir.(Resim 2) Erken evre nPDR'nin, 1 yıl içerisinde PDR'ye evrilme riski yaklaşık %5-10 olarak gösterilmiştir.(36) Yıllık kontrol yeterli görülmektedir.(67)



Resim 2. Erken evre nPDR hastasına ait fundus fotoğrafında yer alan mikrohemorajiler.(Resim HÜTF Göz Hastalıkları Kliniğinden alınmıştır)

Orta nPDR: Hafif nPDR bulgularına ek olarak noktasal ve yama tarzı hemorajiler ile 2 kadrandan az venöz boncuklanmalar, yumuşak ve sert eksudalar görülebilir. (Resim 3) Bu evredeki hastalığın 1 yıl içerisinde PDR'ye evrilme riski yaklaşık %16 olarak gösterilmiştir.(68) Riskin artmış olması nedeniyle bu evredeki hastalara 6 ayda bir kontrol önerilmektedir.(67)



Resim 3. Orta evre nPDR hastasına ait fundus fotoğrafında yer alan mikrohemorajiler, sert ve yumuşak eksudalar. (Resim HÜTF Göz Hastalıkları Kliniğinden alınmıştır)

İleri nPDR: Bu evrede 4 kadranda hemoraji, mikroanevrizma, en az 2 kadranda venöz boncuklanma ve yumuşak eksuda ile en az 1 kadranda İRMA görülmektedir. (Resim 4) İç retina katlarında ciddi hipoksinin varlığını düşündürür. FA'da kapiller nonperfüzyon sahaları izlenebilir. Bu evredeki hastalığın 1 yıl içerisinde PDR'ye evrilme riski yaklaşık %45-75 olarak gösterilmiştir.(69) PDR'ye dönüşümdeki yüksek risk nedeniyle bu evredeki hastalar 2-4 ayda bir kontrol edilmelidir.(67)

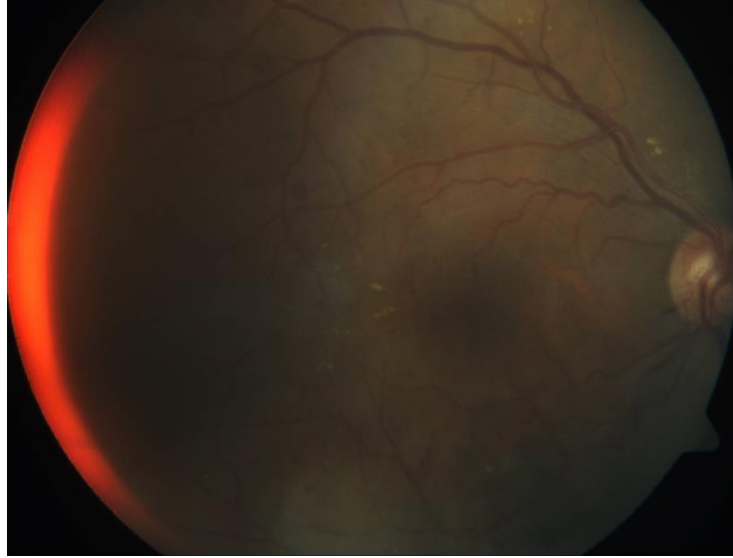


Resim 4. İleri evre nPDR hastasına ait fundus fotoğrafında yer alan mikrohemorajiler, yaygın sert eksudalar ve İRMA.(Resim HÜTF Göz Hastalıkları Kliniğinden alınmıştır)

b) Proliferatif Diyabetik Retinopati

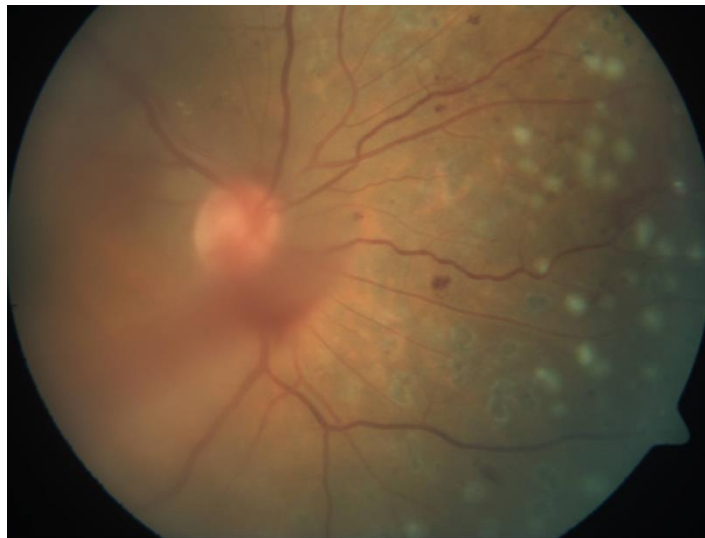
Proliferatif evrenin göstergesi olan neovaskülarizasyonun izlenmeye başladığı evredir.

Erken PDR: Retina yüzeyinde NVE bulunması veya 1/3 disk çapından küçük ODNV ile karakterizedir.(Resim 5)



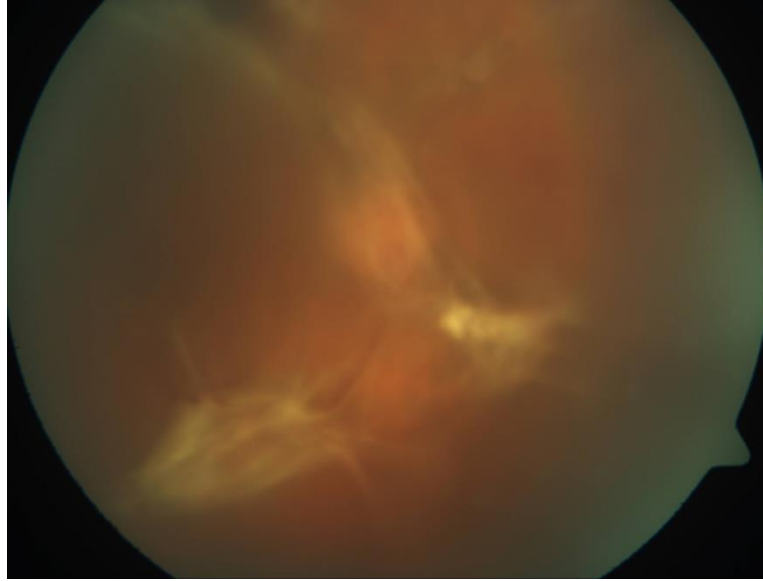
Resim 5. Erken evre PDR hastasına ait fundus fotoğrafında yer alan mikrohemorajiler, eksudalar ve 1/3 disk çapından küçük ODNV. (Resim HÜTF Göz Hastalıkları Kliniğinden alınmıştır)

Yüksek riskli PDR: 1/3 disk çapından daha büyük NVD, 1/3 disk çapından küçük NVD ile birlikte preretinal hemoraji/vitreus hemorajisi veya NVE ile birlikte preretinal hemoraji/vitreus hemorajisinden herhangi birisinin olması durumudur. (Resim 6)



Resim 6. Yüksek riskli PDR'de disk NVD'si ile vitreus hemorajisi (Resim HÜTF Göz Hastalıkları Kliniğinden alınmıştır)

İleri PDR: PDR'nin en şiddetli formudur. Artık neovaskularizasyona fibröz komponent de eşlik ederek membranlar oluşmaya başlar.



Resim 7. İleri PDR hastasına ait fundus fotoğrafında yer alan yaygın fibroz membranlar (Resim HÜTF Göz Hastalıkları Kliniğinden alınmıştır)

2.2. DİYABETİK MAKULOPATİ (DMP) VE MAKULA ÖDEMİ (DMÖ)

Diyabetik makula ödemi (DMÖ), diyabetes mellitusun (DM) en önemli komplikasyonlarından biri olup diyabetli olgularda en sık körlüğe yol açan nedendir. DMÖ, DR'nin herhangi bir evresinde gelişebilir, fakat DM'nin süresi uzadıkça ve DR'nin evresi ilerledikçe görülme sıklığı artar.(70)

2.2.1. DMÖ Patogenezi

Retinanın dış pleksiform tabaka (DPT) ve iç nükleer tabakalarında (İNT) sıvı toplanması DMÖ gelişiminin temelini oluşturmaktadır. Retina katlarının maküla bölgesinde parafoveal alanda daha ince olması ve makülada foveal avasküler zon (FAZ) bölgesinin bulunmasına bağlı olarak sıvı emiliminin zorlaşması DR'de ödem oluşumunda makülanın hedef bölge olmasına neden olmaktadır. Santral maküla dışı maküladaki ekstrasellüler ödem, retina pigment epiteli (RPE) yolu ile koroidal dolaşıma ve retinal venüller ile intravasküler alana yönlendirilmektedir. Ancak maküla santralinde ekstrasellüler sıvı emiliminin sadece RPE pompası ile sağlanması

DMÖ'nün çoğunlukta santralde yerleşmesine neden olmaktadır. Ayrıca DPT'de hücreler arası bağlantıların zayıf olması ve ekstrasvasküler sıvı için rezervuar görmesi makülanın ödem gelişimine neden olan diğer predispozan histolojik ve metabolik özellikleridir.(54)

Retinada anatomik olarak iki kan retina bariyeri (KRB) mevcuttur. Retinal kapiller endotel hücreleri, aralarındaki sıkı bağlantılar, endotel bazal membranı ve bunları çevreleyen perisit ve glial hücre ağı (astrozit ve Müller hücreleri) iç KRB'yi oluştururken, RPE ve aralarındaki sıkı bağlantı kompleksleri dış KRB'yi oluşturmaktadır. Suyun KRB'den geçişi pasif ve aktif transport mekanizmaları ile olur. Pasif difüzyon ile 2 yönlü sıvı akışı olabilirken, RPE pompası ile koryokapillerise doğru aktif olarak tek yönlü sıvı hareketi gerçekleşmektedir. Birçok çalışmada DMÖ'ye neden olan asıl damarsal kaçağın iç KRB'de olduğu gösterilirken, deneysel bazı çalışmalarda maküler ödem patogenezinde dış KRB'nin de önemli rol oynadığından bahsedilmektedir. (71-73)

Hiperglisemi DR ve DMÖ'deki patolojik değişikliklere neden olan primer metabolik bozukluktur. Yüksek kan glukoz seviyesi iç retina tabakalarının perfüzyonunu etkileyerek oksijen miktarını düşürmektedir. Bunun sonucunda otoregülasyon mekanizması ile oluşan retinal arteriollerdeki vazodilatasyon, arteriollerdeki intravasküler basıncın azalmasına ve intraretinal kapiller ve venüllerdeki hidrostatik basıncın artmasına neden olmaktadır. (Pouseuille kanunu) (74) Hidrostatik basıncın yüksek olması kapillerlerde hasar meydana getirip KRB'nin bozulmasına yol açmaktadır. Azalmış perfüzyon aynı zamanda vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve diğer permeabilite faktörlerinin artmasına neden olmaktadır. Artmış intravasküler hidrostatik basınç (Starling kanunu) ve damar geçirgenliğinin artması sonucunda retinal ödem oluşmaktadır.

Kronik hiperglisemi, heksozamin ve poliol yollarının artması, ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE) oluşumu, protein kinaz C aktivasyonu ile sonlanan metabolik olaylar zincirine neden olmaktadır. (75) Bu yollar sonucunda mitokondride reaktif oksijen ürünlerinin aşırı üretimi ve serbest radikallerin birikimi gerçekleşir. Oksidatif stres, retinal inflamasyon ve vasküler permeabiliteyi artırarak kan retina bariyerinin bozulmasına neden olur.

Diyabetik maküla ödeminde sorumlu mekanizmalar iç ve dış kan retina bariyerlerinin yıkımı, vazoaaktif faktörler ve vitreoretinal ara yüzey değışiklikleri olarak başlıca 3 grupta toplanabilir.

Kan Retina Bariyeri (KRB) Yıkımı: DRP erken evrelerinden itibaren hiperglisemi ile birlikte kapiller duvarlarındaki bozulmalar sonucu sıvı geçirgenliğinde artış oluşmakta ve ekstrasellüler alanda sıvı birikimi meydana gelmektedir.(76) Süreç devam ettiği sürece kapillerde mikroanevrizmalar, oklüzyonlar ve mikroenfarktlar oluşmaya başlar.(77) Kan retina bariyerini oluşturan endotel hücreleri arasındaki bağlantı elemanları ve transendotelyal taşıyıcı veziküllerin vücudun başka bölgelerindeki kapiller endotel hücrelerine kıyasla daha az olması da KRB'yi daha zayıf kılmaktadır. Ayrıca lökostataz durumunda aktive nötrofiller retinal kapiller duvarında birikerek hem oluşturdıkları reaktif oksijen ürünleri ve inflamatuvar sitokinler ile hem de lokal tıkanıklıklar oluşturarak KRB bozulmasına katkıda bulunabilirler.(78) Diğer yandan kan şekerinin uzun süre boyunca yüksek seyretmesi, serbest oksijen radikalleri ve ileri glikasyon son ürünleri, VEGF-A'nın salınımına katkıda bulunurlar. VEGF artışı endotel hücreler arasındaki sıkı bağlantı elemanlarından olan okludin ve zonula okludens-1 moleküllerini fosforile ederek fonksiyonlarını yitirmeye sebebiyet vermekte, sıvı ve büyük moleküllerin damar dışına çıkışına neden olmaktadır.(54)

Vazoaaktif Faktörler:

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF): VEGF, anjiyogenezi ve vazopermeabiliteyi düzenleyen vazoaaktif protein ve güçlü bir vazodilatatör ajandır. Hipoksiye bağlı artmış VEGF ekspresyonu başta Müller hücreleri olmak üzere RPE, endotel hücreleri, perisitler, ganglion hücreleri ve glial hücrelerde gerçekleşmektedir. (59) VEGF ailesi, VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ve plasental büyüme faktöründen (PIGF) oluşmaktadır. VEGF-A, özellikle VEGF-A165

oküler anjiyogenez ve permeabilite ile ilgili en güçlü faktördür. VEGF-A, VEGFR-1 ve VEGFR-2 reseptörlerine bağlanarak etki eder. (79) Diyabetik retinopatide başta hipoksi olmak üzere hiperglisemi ile salınan insulin benzeri büyüme faktörü (IGF-1), IL-6 ve protein kinaz C-b (PKC-b) vitreusta VEGF seviyelerinin yükselmesine neden olur. Diyabetik gözlerde artan IL-6 seviyeleri

VEGF seviyeleri ile korelasyon göstermektedir. (80) VEGF-A ve PIGF endotel hücreleri için güçlü mitojenik, kemotaktik ve vasküler permeabilityyi artıran faktörlerdir. VEGF-A, endotel hücreleri arasındaki okludin ZO-1 ve VE- kaderini fosforilleyerek iç KRB'de bozulma gerçekleştirir. PIGF, VEGFR-1 reseptörlerine tutunarak RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantıları bozar ve subretinal sıvı ve DMÖ oluşumuna neden olur.

Protein kinaz C (PKC): PKC, immun cevapta, hücre büyümesi ve gelişmesinde, sinyal iletim olaylarında rol oynayan, gen ekspresyonu ve inflamatuvar cevabı düzenleyen bir serin|treonin kinazdır. Hiperglisemi, oksidatif stres, AGE ve VEGF yoluyla uyarılması tetiklenebilir. PKC, okludin ve ZO-1 fosforilasyonu yolu ile KRB disfonksiyonuna sebep olur. PKC damar geçirgenliğini artırmanın yanında retina kan akımını azaltmaktadır. (81) Ayrıca endotelin ekspresyonunu artırarak vazokonstruksiyona da neden olmaktadır.

Anjiyotensin II (A II): DMÖ'lü olgularda vitreusta A II ve VEGF seviyeleri diyabeti olmayanlara göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Renin anjiyotensin sistem (RAS) bileşenlerinin retinada var olduğu ve retinopati şiddeti ile RAS aktivitesi arasında orantı olduğu gösterilmiştir. (82) Hiperglisemi yoluyla RAS aktivitesi artmaktadır. Bu sayede artan A II seviyeleri endotel hücrelerinden VEGF sentezini indükleyerek vasküler permeabilityyi arttırmaktadır.

Matriks Metalloproteinaz (MMP): MMP ekstrasellüler matriksin yapılıması ve matriks proteinlerinin parçalanmasında görevli enzimdir. Parsiyel arka vitreus dekolmanı (AVD), proliferatif DR, proliferatif vitreoretinopati ve DMÖ patogeneğinde oynamaktadır. Yüksek glukoz ve AGE düzeyleri endotel hücrelerinden salınan MMP-2 VE MMP-9'u artırır. MMP aktivasyonu KRB'de sıkı bağlantı proteinlerinin (okludin ve kaderin) parçalanmasına neden olarak vasküler permeabilityyi arttırmaktadır. (83)

Histamin, PEDF, platelet kökenli büyüme faktörü, hepatosit büyüme faktörü, TNF- α , transforme edici büyüme faktörü vasküler permeabilityyi arttırarak DMÖ patogeneğinde yer alan diğer faktörlerdir. (54)

Vitreoretinal Yüzey Değişiklikleri:

Vitreoretinal ara yüzeydeki yapısal anormallikler DMÖ patogeneğinde rol oynayabilmektedir. DMÖ, AVD sonrası rezidüel kortikal vitreusa bağlı VMT, sıkı ve gergin arka hyaloid, traksiyonel proliferatif membran varlığı ya da premaküler vitreus cebinde sitokinlerin birikimine bağlı olarak gelişebilmektedir. Vitreoretinal yüzeydeki traksiyonlar maküladaki hidrostatik basıncı azaltmaktadır. Buna bağlı olarak dokular arasındaki hidrostatik basınç gradienti artarak makülaya sıvı akışına neden olmaktadır.

Diyabetik olgularda vitreus korteksinde AGE birikimi sonucu kollajen liflerinde çapraz bağların artması ve laminin, fibronektin artışı sonucunda iç limitan membrana (ILM) yapışıklık artmaktadır. Bu nedenle diyabetik olgularda AVD gelişse bile VMA güçlü olarak kalabilmektedir. Parsiyel AVD gelişen olgularda komplet AVD gelişen olgulara göre 3-4 kat daha fazla diffüz maküler ödem görülebilmektedir.(84)

Diffüz maküler ödem görülen olguların bir kısmında patogeneğinde, glial ve inflamatuvar hücrelerle infiltrasyon sonucunda kalınlaşmış ve gergin premaküler arka hyaloid rol oynamaktadır. Histolojik incelemelerde arka hyaloid üzerinde sitokeratin ve GFAP gösterilmiştir.(85) Gergin ve kalın arka hyaloid maküler çekilmeyi artırır ve maküler ödeme neden olur.

Diyabetik retinopatide hiperglisemi durumunda artan AGE seviyeleri ILM ve eksternal limitan membran (ELM) arasında uzanan Müller hücrelerindeki AGE reseptörlerine bağlanmaktadır. Böylelikle artan HbA1c seviyesi ile orantılı olarak ILM'de kalınlaşma olmaktadır. Bu kalınlaşma ile maküler traksiyon artıp makülanın oksijenasyonu azalmaktadır. Ayrıca fokal VMT ile oluşan vitreus cepleri hücre çoğalması için zemin oluşturmaktadır. Vitreus korteksinin hem makülaya oksijen geçişinde bariyer fonksiyonuna sahip olması hem de vitreus içine salgılanan VEGF'in daha çok bu ceplerde depolanması nedeniyle vitrektomi ile vitreusun uzaklaştırılması DMÖ'nin gerilemesine katkıda bulunmaktadır.(86) Traksiyonel fibrovasküler vitreoretinal proliferasyon diyabetik gözlerde maküler ödemin nedenlerinden biridir. Özellikle optik veya vasküler arkadlarda gelişen preretinal

fibrotik membranlar oluşturdıkları tanjansiyel çekinti ile maküler ödemi arttırabilmektedir.

2.2.2. DMÖ Sınıflandırması

DMÖ, DRP hastalarında görme azalması şikayetinin en sık nedeni olduğu için sınıflaması ve evrelemesi tedavi ve/veya takip kararı vermede önemli yer tutmaktadır. DMÖ oluşum mekanizması halen tam olarak belli değildir, sıklıkla PDR hastalarında görülse de nPDR evrelerinde de görülebilmektedir. Makula bölgesindeki damarsal bozukluklara ikincil geçirgenlik artışı ve retinal mikrovasküler değişikliklerin etkili olduğu düşünülmektedir. Günümüzde DMÖ için en çok kullanılan sınıflama ETDRS tarafından düzenlenen klinik anlamlı yani tedavi edilmesi gereken makula ödemi tanımıdır. Bu sınıflamaya göre DMÖ'nün klinik anlamlı maküler ödem sayılabilmesi için aşağıdaki 3 kriterden en az birine sahip olması gerekir:

- FAZ merkezinde ya da 500 mikrona kadar olan uzaklıktaki retinanın kalınlaşması.
- FAZ merkezinde ya da 500 mikrona kadar olan uzaklıkta, komşuluğundaki retinanın kalınlaşmasıyla birlikte olan sert eksudalar.
- FAZ merkezinden bir disk çapı uzaklıktaki bir alanda herhangi bir bölüme yerleşmiş, bir disk çapı ya da daha büyük retina kalınlaşması.

Bu üç kriterden en az birisi bulunup klinik anlamlı makula ödemi (KAMÖ) sayılan hastaların tedavi altına alınmaları gerekir. Bu hastalar tedavi edilmediği takdirde %32'sinde görme keskinliğinde 3 yıl içerisinde 3 sıra veya daha fazla azalma bildirilmiştir.(87)

Oftalmoskopik Muayene ve Renkli Fundus Görüntüleme ile İlişkili Sınıflandırmalar

Oftalmoskopi: DRP muayenesinin ilk ve temel basamağını oluşturur. Direkt veya indirekt oftalmoskopi ile yapılabilir. Bu muayene ile retinal hemorajiler, sert ve yumuşak eksudalar ile neovaskülarizasyon gibi birçok retinal patoloji izlenebilir. Oftalmoskopi maküler ödem varlığında foveal refle değişikliğini gösterir ve arka kutupta yerleşmiş retinal kalınlaşma veya sert eksuda varlığı DMÖ tanısını koydurur.

Normal retina kalınlığının en az 1.6 kat kalınlaşması ile oftalmoskopik muayenede maküler ödem fark edilebilmektedir.(88)

Renkli Fundus Görüntüleme: Santral ve periferik fundusa ait fotoğrafların kaydedilmesi hastanın hem tanısında hem tedaviye yanıtın izleminde hem de hukuki olarak kanıt değeri taşıması açısından son derece önemlidir.

Klinik olarak DMÖ: fokal,diffüz ve mikst DMÖ olmak üzere üç formda gözlemlenebilir.

Fokal maküla ödemi: Maküla merkezinden bir disk çapı uzaklıktaki bir alanda yer alan retina kalınlaşması ya da sert eksuda varlığı olarak tanımlanır. Mikroanevrizma, dilate retinal kapillerler veya daha az sıklıktaki intraretinal mikrovasküler anomalilerden (IRMA) kaynaklanan fokal sızıntılar retinada lokalize ödem gelişmesine neden olur.(89) Fokal ödem alanı, çevredeki normal retina alanından bazen parsiyel ya da çepeçevre halka şeklinde sert eksudalarla (sirsine retinopati) ayrılır. Sirsine retinopatinin merkezinde her zaman yoğun sızıntı veren mikroanevrizmalar bulunur.(Resim 8)



Resim 8. Renkli fundus fotoğrafında arka kutupta mikroanevrizmalar ve halka şeklinde sert eksuda ile çevrili (sirsine retinopati) fokal ödem izlenmektedir.(Resim HÜTF Göz Hastlıkları Kliniğinden alınmıştır)

Diffüz maküla ödemi: İki ya da daha fazla disk çapı büyüklüğündeki maküla merkezini içine alan retina kalınlaşması mevcuttur. İç KRB'nin yaygın bir şekilde hasarlanması sonucu sadece mikroanevrizmalardan değil yaygın dilate kapillerlerden diffüz sızıntı sonucu gelişir. Fundus muayenesinde fokal ödemde sert eksudalar ön plandayken, diffüz ödemde sert eksudalar ya yoktur ya da çok azdır.(90) Makülada kistoid değişikliklerin varlığı, bilateral ve simetrik olabilmesi diffüz maküla ödeminde görülen diğer özelliklerdir.DMÖ, kontrolsüz hiperglisemi, böbrek yetmezliği, preeklampsi, yüksek diastolik kan basıncı gibi sistemik faktörler ve ileri düzey retinopati, VMT gibi oküler faktörlerle yakından ilişkilidir.(89)

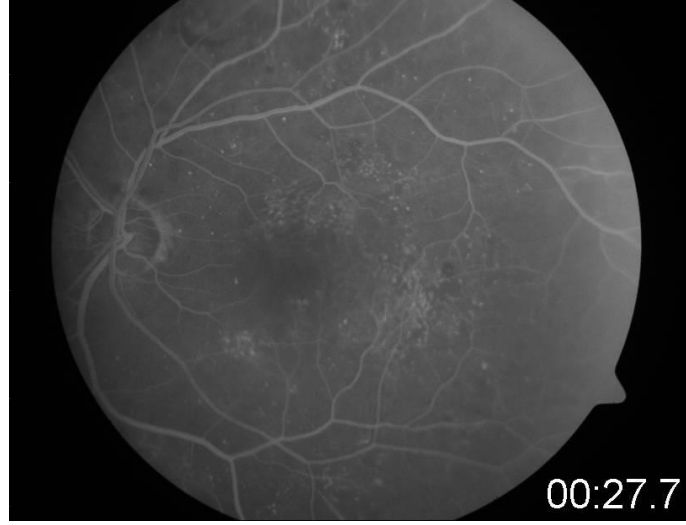
Mikst tip maküla ödemi: Fokal ve diffüz ödem özelliklerinin bir arada görüldüğü maküler ödem çeşididir. Bu hastalarda farklı derecelerde sert eksudalar, retina kalınlaşması, mikroanevrizmalar, retina kanamaları ve yumuşak eksudalar görülebilir. Birçok çalışmada mikst tip maküler ödemin diffüz ödemden daha sık görüldüğü yer almaktadır.

Fundus Floresein Anjiyografi (FA) ile İlişkili Sınıflandırmalar

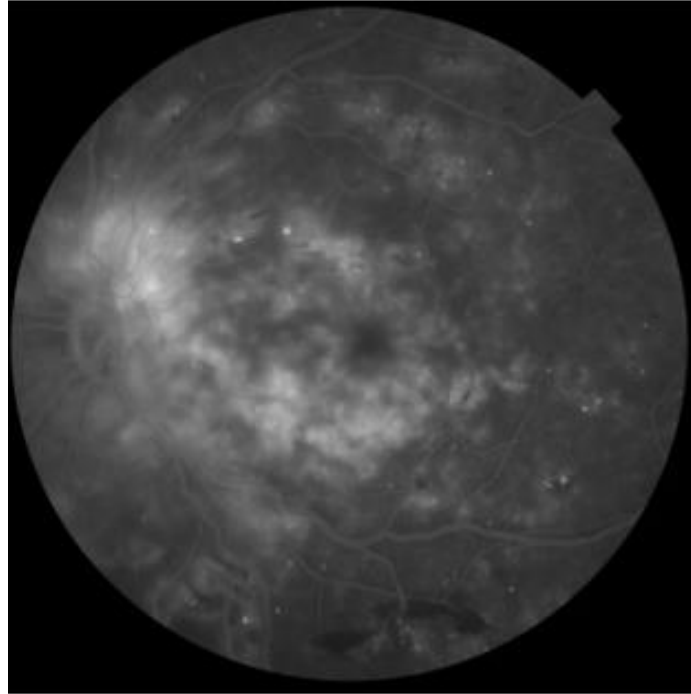
Retinal vasküler patolojilerinin saptanmasında ve takibinde yıllardır altın standart olarak kullanılmaktadır. Sızıntının paterni ve anatomik lokalizasyonu, maküla iskemisi ile kapiller non-perfüzyon alanları hakkında önemli bulgular veren FA'nın kullanımı invaziv bir tetkik olması ile sınırlanmaktadır. Kullanılan kontrast maddesi sodyum flöreseindir. İntravenöz olarak uygulandığında %80'i plazma proteinlerine bağlanırken %20'si de plazmada serbest halde dolaşır. Floresein mavi ışık altında sarı- turuncu renkte floresans veren bir boyadır. Verilen bu madde yardımıyla göz dibinin damarsal yapılarının siyah-beyaz fotoğrafları çekilir. Normal gözlerde KRB sağlam olduğu için plazmada serbest halde gezen floresein damar dışına çıkmazken KRB bozulduğu durumlarda floresein kaçakları meydana gelir. KRB bozukluğunun en iyi göstergesi olan FA tedavi planlanmasında OKT ile kombine edilerek kullanılmaktadır.(91)

Mikroanevrizmalar (Resim 10) FA'da hiperfloresan olarak izlenen noktalar şeklinde karşımıza çıkarken İRMA'lar daha geniş olarak hiperfloresans gösterirler. Ancak İRMA'larda NVD ve NVE'lerden farklı olarak uç kısmı hariç sızıntı bulgusu

izlenmez. NVD ve NVE’de ise yoğun hiperfloresans gösteren sızıntı alanları izlenir. (Resim 9) (92)



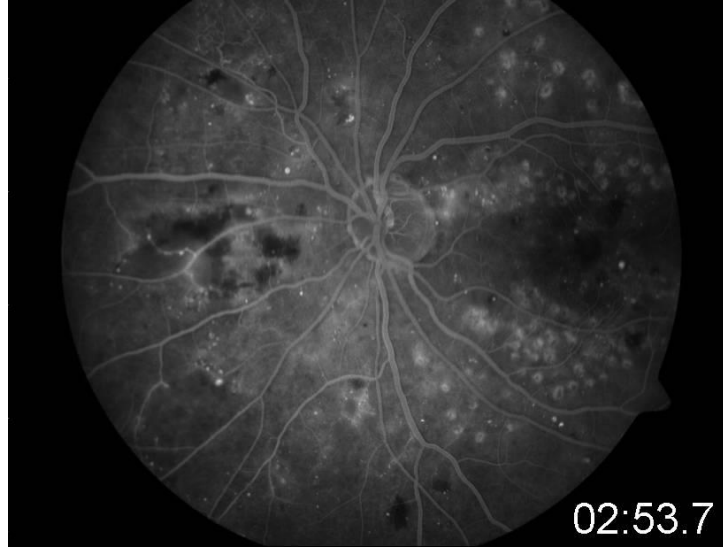
Resim 9. DRP hastasında FA erken dönemde yaygın hiperfloresans noktalar olarak izlenen mikroanevrizmalar. (Resim HÜTF Göz Hastlıkları Kliniğinden alınmıştır)



Resim 10. DRP hastasında FA geç dönemde NVD’ye ve DMÖ’ye bağlı yoğun hiperfloresans gösteren sızıntı alanı

FA'da mikroanevrizmalardan kaynaklanan sızıntılar fokal maküla ödemi, dilate retinal kapillerlerden kaynaklanan yaygın sızıntılar diffüz maküla ödemi olarak tanımlanmıştır. Diffüz maküler ödemde FA'da erken dönemde belirgin kapiller ağ görünümünü takiben geç dönemde artan hiperfloresans izlenir. (Resim 11) FA'da geç dönemde göllenme gösteren kistoid boşluklar DMÖ'de sık görülmelerine karşın fokal maküla ödeminde nadiren görülür. (93) FA kullanılarak yapılan bir başka sınıflandırmada sızıntı paternine göre fokal ve diffüz ödem dışında diffüz kistoid ödem de dahil edilerek 3 tip tariflenmiştir. Diffüz kistoid tipi geç dönemde kistoid boşluklarda flöresein göllenmesi olarak tanımlanmıştır. (94)

Fundus flöresein anjiyografi, diyabetik makülopati formlarından olan **iskemik makülopati** tanısında altın standarttır. Diyabetik iskemik makülopatide kapillerlerde tıkanma sonucu FAZ'da genişlemeye bağlı foveanın perfüzyonu bozulur ve makülopati meydana gelir. Klinik muayenede makülopati, derin retina hemorajileri, perifoveal dilate beyazlamış kapillerler ve mikroanevrizmalar ile farkedilebilir (Resim 12). FA'da en karakteristik bulgu ise FAZ'da düzensizlik ve genişleme ile maküler kapiller arasında genişlemiş, uniform olmayan alanların olmasıdır. Geç fazlarda hiperfloresan alanların etrafında sızıntıya bağlı göreceli hiperfloresan görülebilir. Maküler iskemi optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) ile de detaylı bir şekilde gösterilebilmektedir. FA'da hipofloresans olarak görülen FAZ genişlemesi OKTA'da kantitatif olarak değerlendirilebilmektedir. OKTA'da gözlenen FAZ genişlemesi ve parafoveal alanlarda nonkapiller perfüzyon varlığı maküler iskemi göstergesi olarak tanımlanmaktadır. (95)



Resim 11. Floresein anjiyografi çekiminde geç fazda makulada hipofloresan alan artışıyla karakterize DRP'ye bağlı makular iskemi bulgusu. (Resim HÜTF Göz Hastlıkları Kliniğinden alınmıştır)

Optik Koherens Tomografi (OKT) ile İlişkili Sınıflandırmalar:

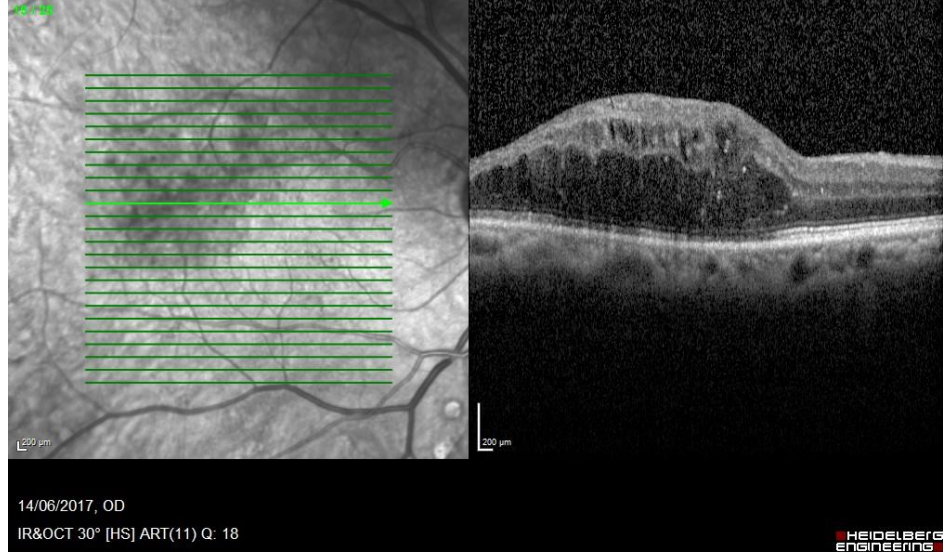
OKT cihazı retina ve ön segmentten gerçek zamanlı, non-kontakt, ince kesitler halinde yüksek çözünürlüklü görüntüler elde edebilen bir cihazdır. Retinanın in vivo histolojisine yakın bir görüntü verdiği için tüm retina patolojilerinde adeta günlük pratiğin vazgeçilmez parçası olmuştur. Ayrıca retinadan kantitatif veriler verebilmesi sayesinde hem tanı ve takipte hem de klinik araştırmalarda önemli bir tetkiktir.(96)

OKT, 810 ya da 1050 nm'lik dalga boylu ışın üreten bir diod lazer kaynağı sayesinde derin dokulara daha iyi penetre olabilmekte ve derinlik olarak 2.6 mikrona yakın çözünürlük sağlayabilmektedir. Çalışma prensibi ultrasona benzemekle birlikte ses yerine diod lazer ışığı kullanması en önemli farkıdır. Dokuların ışığı farklı yansıtıcılık özelliğine dayanan OKT retinal katmanları histoloji kesitlerine benzer şekilde gösterilmesine yardımcı olur.(97)

DMÖ'de OKT preretinal (VMT, ERM), intraretinal (diffüz retina kalınlaşması, kistoid maküler ödem, kistoid maküla dejenerasyonu, sert eksuda) ve subretinal (seröz makula dekolmanı (SMD), subretinal fibrozis) patolojileri göstermede faydalıdır.(98)

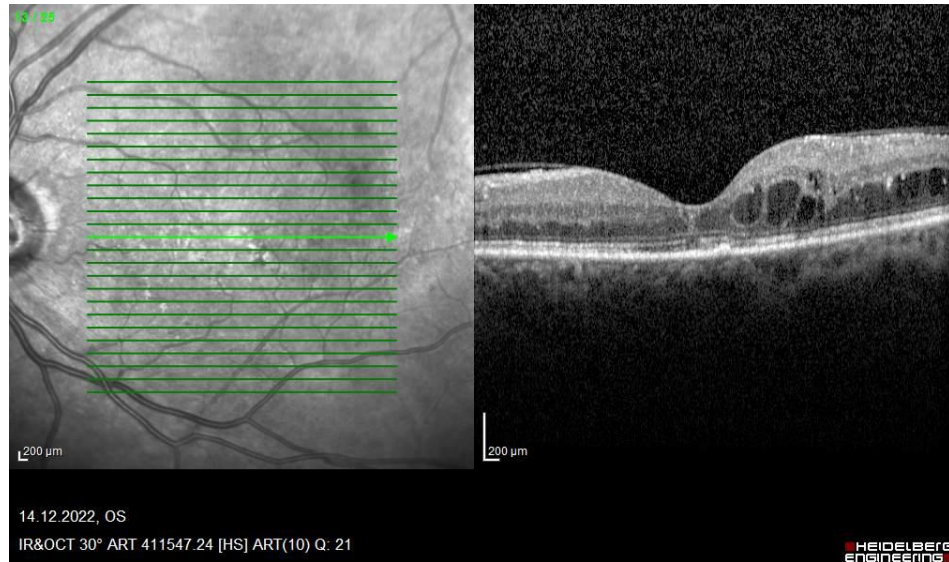
DMÖ'nün ilk OKT sınıflandırmalarından biri 1999'da time domain OKT'de görülen retinal morfolojik değişikliklere göre yapılmıştır.(99) Bu sınıflandırmaya göre üç tip DMÖ paterni tanımlanmıştır:

1. Diffüz-süngerimsi retinal kalınlaşma: OKT'de artmış hiporeflektif alanlar ve homojen olarak azalmış internal reflektivite şeklinde retina dokusunun kalınlaştığı görülür.(Resim 12)



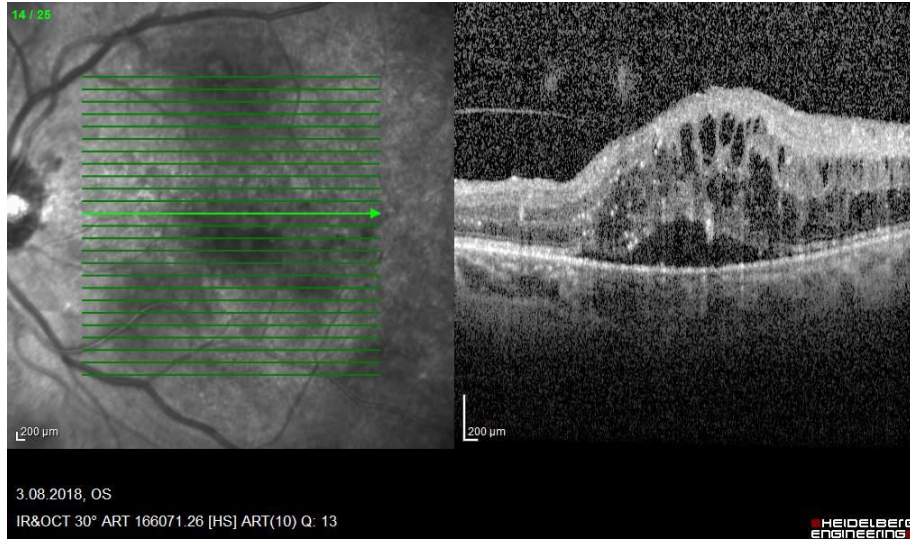
Resim 12. Diffüz-süngerimsi retinal kalınlaşma.(Resim HÜTF Göz Hastlıkları Kliniğinden alınmıştır)

Kistoid maküla ödemi (KMÖ): OKT kesitlerinde dış retinal tabakalarda hiporeflektif intraretinal kistik boşluklar izlenir. (Resim 13)



Resim 13. Kistoid maküla ödemi.(Resim HÜTF Göz Hastlıkları Kliniğinden alınmıştır)

3. Seröz makula dekolmanı (SMD): Nörosensoriyal retina dekolmanı ile birlikte görülen fovea altı sıvı birikimi ile karakterize ödemi tarif etmektedir.(Resim 14)



Resim 14. Seröz makula dekolmanı (Resim HÜTF Göz Hastlıkları Kliniğinden alınmıştır)

Bu sınıflandırmada farklı tomografik özelliklere bakılmaksızın görme keskinliği (GK) ve maküler kalınlığın korele olduğu bildirilmiştir.

Optik koherens tomografi ve FFA bulgularının korele edildiği bir diğer sınıflandırmada DMÖ dört gruba ayrılarak tarif edilmiştir:

Tip 1:Tüm retina katmanlarında homojen optik reflektivitenin görüldüğü retinal kalınlaşma

Tip 2:Dış retina katmanlarında düşük optik reflektivite ile birlikte retinal kalınlaşma

Tip 3:Vitreofoveal traksiyon olmadan subfoveal sıvı birikimi

Tip 4:Vitreofoveal traksiyon ile birliktelik gösteren subfoveal sıvı birikimi olarak tanımlanmıştır.(94)

Bu FA'da görülen sızıntı tipi ve OKT'de izlenen DMÖ tipinin GK ile korele olduğu bildirilmiştir.

DMÖ ve vitreomaküler yüzey ilişkisinin araştırıldığı başka sınıflandırmada OKT’de DMÖ’lü gözlerde AVD (arka vitreus dekolmanı) dört grup şeklinde evrelendirilmiştir.

Evre 0:AVD yok

Evre 1:Fovea tutulumu olan perifoveal AVD

Evre 2:Parsiyel AVD

Evre 3:Tam AVD şeklinde olmak üzere AVD sınıflandırılmıştır.(100)

Kist boyutlarının değerlendirildiği başka bir DMÖ sınıflandırılmasında DMÖ retinal morfolojiye basit kistoid olmayan ödem, KMÖ ve SMD şeklinde incelenmiştir. KMÖ, kistlerin horizontal çaplarına göre hafif kistoid DMÖ (kist horizontal çapı>300 µm), orta kistoid DMÖ (kist horizontal çapı 300-600 µm) ve ciddi kistoid DMÖ (kist horizontal çapı>600 µm) olarak ayrılmıştır.(101) Sınıflandırmada kistlerin çapı, retinal kalınlık ve GK arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve büyük çaplı kistlerin görsel prognoza olumsuz etkisinin olabileceği bildirilmiştir.

Başka bir DMÖ sınıflandırılmasında vertikal kist boyutu ve dış retinal katmanlarının bütünlüğü değerlendirilmiştir.(102) Kistler boyutlarına göre dört gruba ayrılmıştır:

Evre 1 KMÖ: Maküler kalınlığın % 30’undan küçük kistler

Evre 2 KMÖ: Maküler kalınlığın %30-60 arasındaki kistler

Evre 3 KMÖ: Maküler kalınlığın %60-90 arasındaki kistler

Evre 4 KMÖ: Maküler kalınlığın %90’ından büyük kistler

Sınıflandırmadaki her bir evre dış retinal katmanların bütünlüğüne göre morfolojik dört alt gruba ayrılmıştır:

A:ELM ya da EZ hasarı yok.

B:ELM hasarı mevcut.

C:EZ hasarı mevcut.

D:ELM ve EZ hasarı mevcut.

2.2.3. DMÖ Semptomları

Diyabetik maküla ödeminin en belirgin semptomu GK’de azalmadır. GK’de azalma bir veya iki taraflı gelişebilir ve ağrısızdır. Görmede azalma genelde yavaş

seyirlidir, ancak ani görme kaybı şeklinde de görülebilir. GK, 10|10 ile parmak sayma arasında değişebilir. Ancak, DMÖ bulunan bir gözde, GK ile ödemin şiddeti arasında her zaman paralellik olmayabilir. KAMÖ bulunan gözlerin yaklaşık %20'de GK'nin 10|10 olduğu bildirilmiştir.(103)

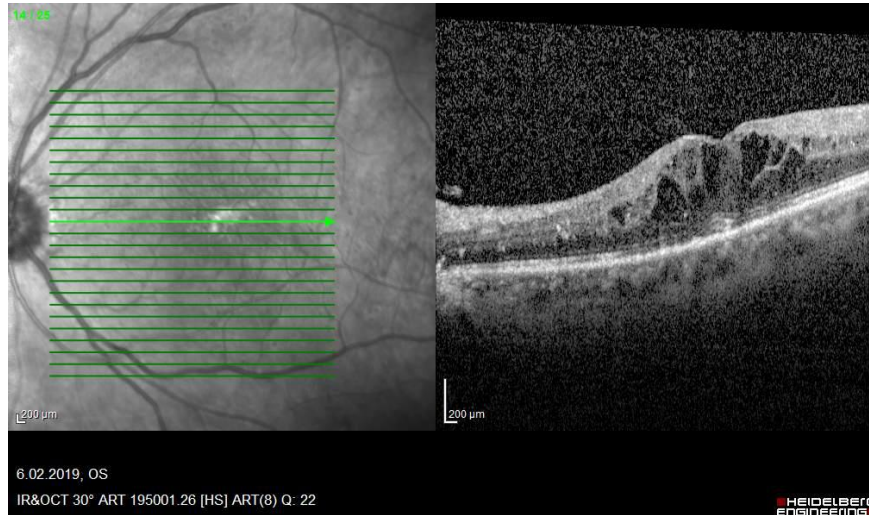
İleri evre DMÖ'lü gözlerde görme belirgin olarak azalır, kontrast duyarlılığında azalma, mikropsi, merkezi skotom ve fotofobi eşlik edebilir. Hastalarda gözlenen metamorfopsi ciddiyeti, GK seviyesi ile ilişkisiz olup, OKT'de gözlenen retinanın iç katmanlarındaki disorganizasyon (DRIL) ile korele olduğu bildirilmiştir.(104)

Diskromatopsi DMÖ'lü olgularda semptomlar arasında yer alabilmektedir. Retinal kalınlıkla korele olarak renkli görmede bozulma görme azlığına eşlik edebilmektedir.(105)

2.2.4. Diyabetik Retinopatide OKT Bulguları

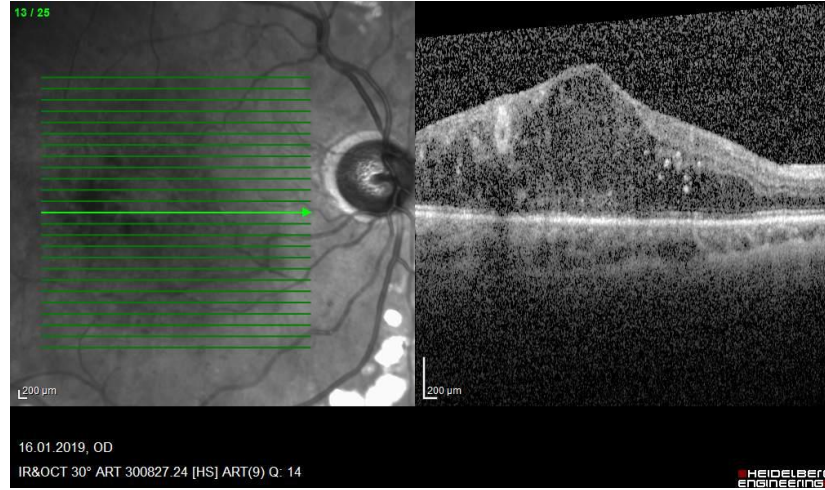
Maküla ödemi: Diyabetik maküla ödemi OKT bulgularına göre kistik, diffüz ve her ikisinin birlikte görüldüğü kombine ödem şeklinde sınıflandırılmaktadır.(106)

Kistoid maküler ödemde, çoğunlukla foveada kalınlık artışına ve santral foveada düzleşmeye yol açan hiporeflektif kistoid kaviteler görülür. Kistler daha çok dış retinada (Henle tabakası, dış pleksiform tabaka) bazen de iç pleksiform tabakada yer alır. (98) (Resim 15)



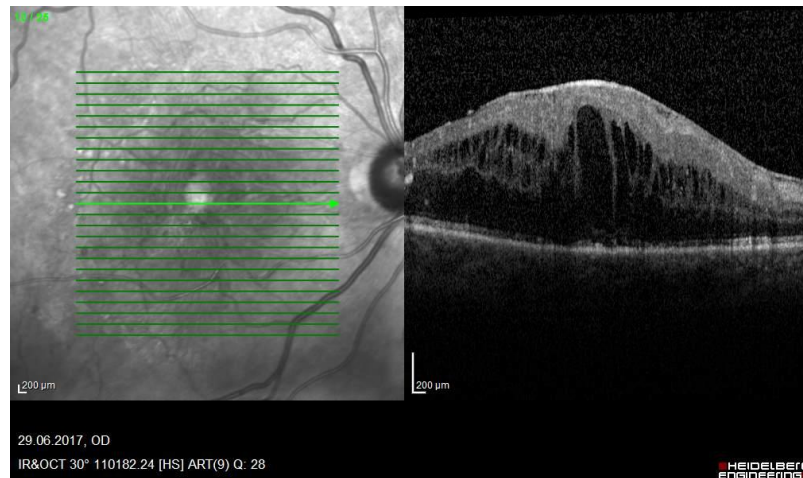
Resim 15. Kistoid maküler ödem.(Resim HÜTF Göz Hastlıkları Kliniğinden alınmıştır)

Diffüz retinal ödem, diffüz retinal kalınlaşma da denebilir, retina içi kistik boşluklar olmadan kalınlık artışı görülmesidir. Diffüz retinal kalınlaşmada retina yüzeyinde fibrotik değişiklikler ve sekonder epiretinal membrana daha sık rastlanmakta olup aynı zamanda bu tip ödem tedaviye daha dirençlidir. (106) (Resim 16)



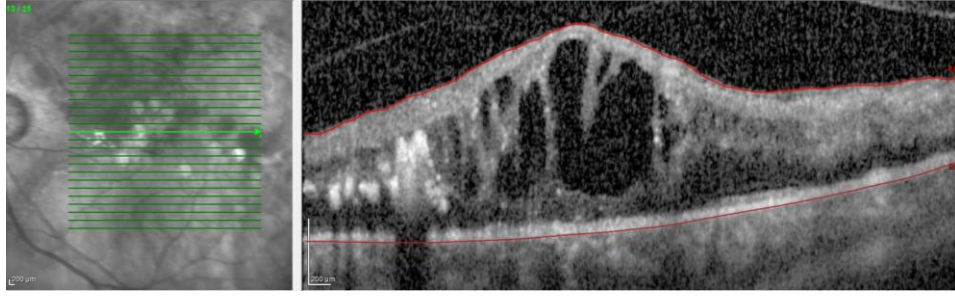
Resim 16. Diffüz retinal ödem.(Resim HÜTF Göz Hastlıkları Kliniğinden alınmıştır)

Kombine tip ödemde hem retina içi kistik boşluklar hem de diffüz kalınlaşma beraber görülmektedir. (Resim 17) Diffüz kalınlaşmaya göre daha sık karşımıza çıkmaktadır. Diffüz kalınlaşma retinanın yüzey tabakalarında görülürken kistoid boşluklar dış pleksiform tabakanın hemen altında ve ya üstünde görülürler. Diffüz kalınlaşmada hücre içi sıvı birikimi ön plandayken, kistik ödemde sıvı hücrelerarası alanda birikmektedir.(106)



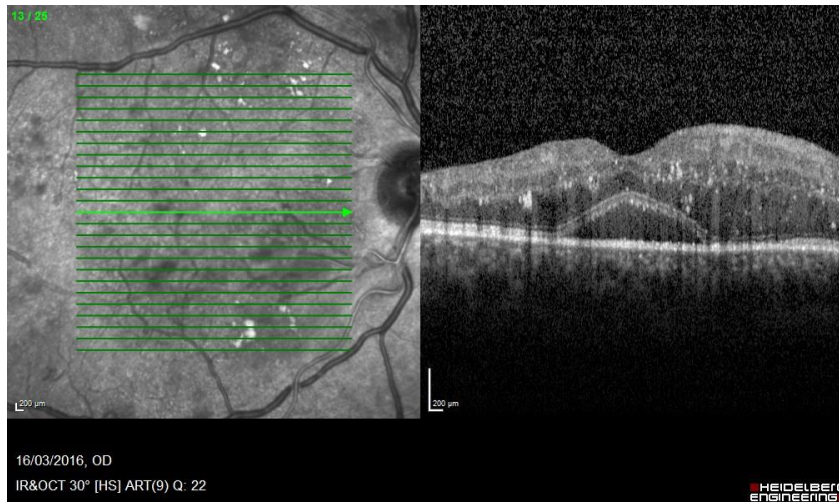
Resim 17. Kombine tip ödem (Resim HÜTF Göz Hastlıkları Kliniğinden alınmıştır)

Kistoid maküla dejenerasyonu: Kistoid maküla ödeminin uzun sürdüğü ya da sık nüks görülen olgularda boşluklar arasındaki kistler yırtılarak septalar parçalanmakta ve boşluklar birbiriyle birleşerek kistoid maküla dejenerasyonu oluşturmaktadır. OKT'de KMÖ'ye göre daha az sayıda ve daha geniş kistik boşluklar vardır. Kistlerin arasındaki septalar çok incelmış ya da hiç yoktur ve dış retinal tabakalarda ayrılma izlenir.(Resim 18) Görsel prognozu daha kötüdür. (107)



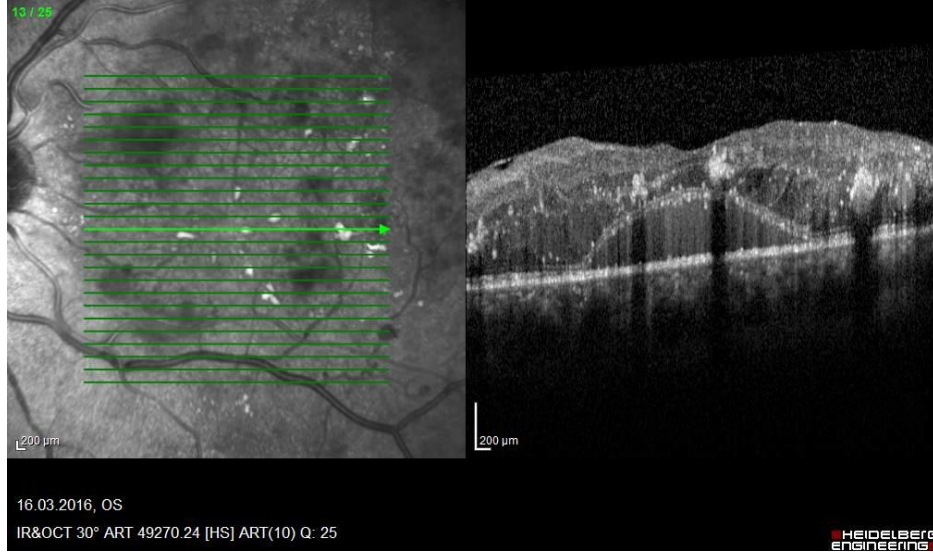
Resim 18. Kistoid maküla dejenerasyonu.(Resim HÜTF Göz Hastlıkları Kliniğinden alınmıştır)

Seröz maküla dekolmanı: Fovea altında, kubbe şeklinde nörosensöriyal retina dekolmanı olup, duyu retina ve RPE arasında hiporeflektif ve sınırları belirgin tek tip boşluk olarak görülmektedir.(Resim 19) Seröz maküla dekolman (SMD) sıklığı %11-30 arasında değişmektedir.(108,109) SMD'de subretinal sıvının birikim mekanizması tam bilinmemekle birlikte RPE disfonksiyonu sonucu oluşabileceği düşünülmektedir.(110) SMD varlığı ELM bozulması ve kötü görsel sonuç ile ilişkilendirilse de prognoz üzerindeki etkisi henüz tam olarak netleştirilmemiştir. (111)



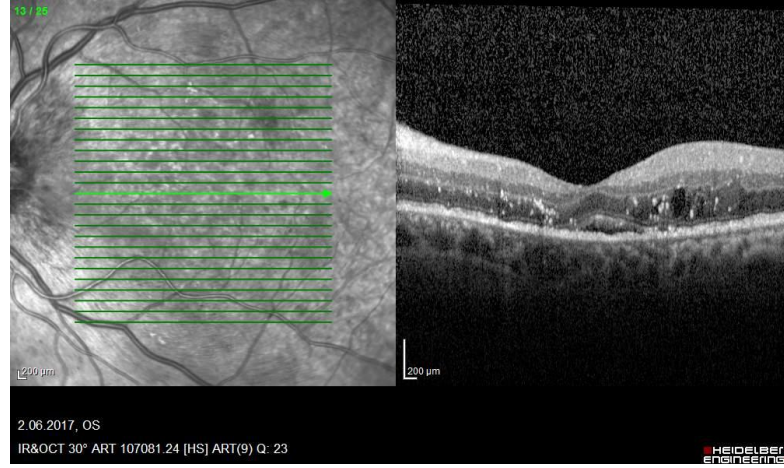
Resim 19. Seröz maküla dekolmanı.(Resim HÜTF Göz Hastlıkları Kliniğinden alınmıştır)

Sert eksuda:OKT’de iyi sınırlı, yüksek yansıma özelliğine sahip alanlar olarak görülürler.(Resim 20) OKT eksüdaların lokalizasyonunu (retina içi veya retina altı) göstermede oldukça yararlı bir yöntemdir. Eksüdalar hemen her zaman altlarında gölgelendirme koridorları oluştururlar.(106, 112)



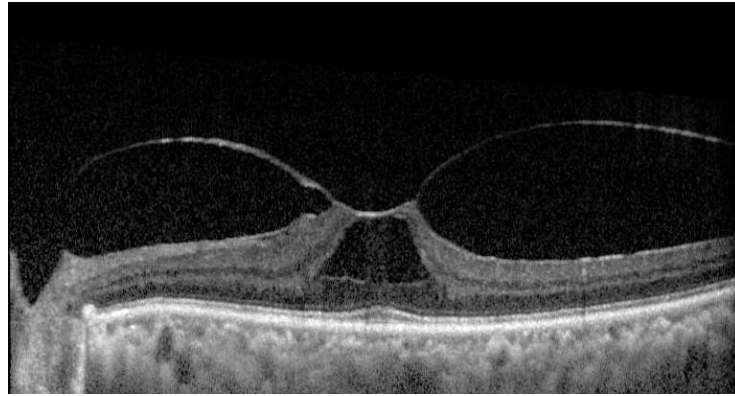
Resim 20. OKT’de sert eksudalar.(Resim HÜTF Göz Hastlıkları Kliniğinden alınmıştır)

Retina içi hiperreflektif noktalar: Retina içi hiperreflektif noktalar, oldukça küçük boyutlu, punktat, dağınık yapılar olup renkli fundus fotoğrafları ve FFA ‘da görülememektedirler.(Resim 21) Ağırlıklı olarak derin katmanlarda yer alıp inflamatuvar hücre birikimi sonucu oluşmaktadır.(106) Bu hiperreflektif noktaların hastalığın aktivitesi hakkında bilgi verici olduğu düşünülmektedir. Diyabetik retinopatinin yanında inflamasyonun önemli rol oynadığı yaşa bağlı maküla dejenerasyonu gibi başka hastalıklarda da görülebilmektedir.(113) Ayrıca lipid sızıntısı sonucu oluşan sert eksüdaların öncül lezyonları veya fotoreseptör dış segment birikintisi olduğunu savunan yazarlar da bulunmaktadır.(114,115)

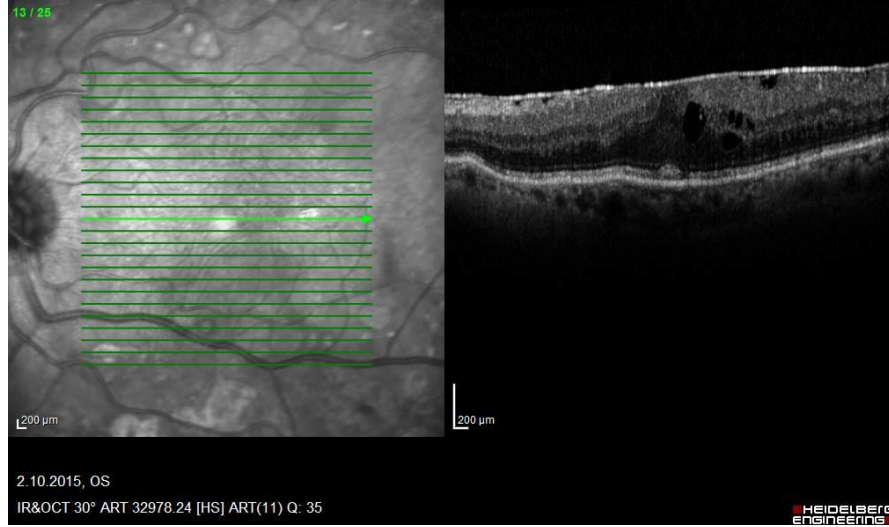


Resim 21. OKT'de hiperreflektif odaklar.(Resim HÜTF Göz Hastlıkları Kliniğinden alınmıştır)

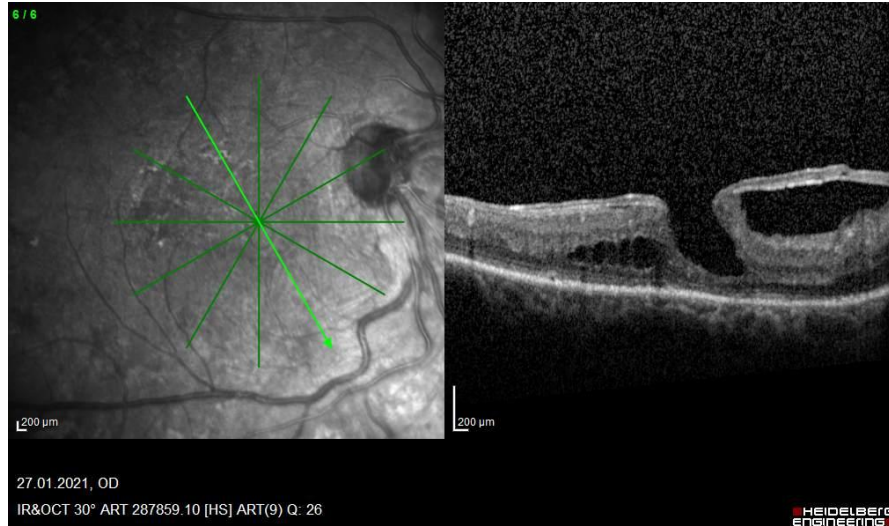
Vitreomaküler yüzey patolojileri: Diyabetik retinopatide vitreomaküler traksiyon, epiretinal membran (ERM), maküla deliği ve lameller maküler defekt gibi vitreomaküler patolojilere sıkça rastlanmaktadır.(Resim 22,23,24) Vitreomaküler adezyonda periferal vitreus ayrılmış, kalan maküler kısım intaktır.Vitreomaküler traksiyonda ise anormal arka vitreus ayrılması nedeniyle anatomik distorsiyona neden olan foveal traksiyon mevcuttur.(116) OKT'nin anlamlı maküler traksiyonun tespit edilip, traksiyona bağlı diyabetik maküla ödeminin tedavi protokolünün seçiminde oldukça önemli bir yeri vardır. Bu hastalarda vitrektomi sırasında vitreomaküler traksiyonun serbestleştirilmesi oldukça önemlidir. Özellikle ince arka hyaloid kısmen maküla yüzeyinden ayrıldığında oftalmoskopide görülmezken, OKT ile tespit edilebilmektedir. İnce ve distorsiyona yol açmayan ERM sadece OKT ile görüntülenebilmektedir.(100,117)



Resim 22. OKT'de vitreomaküler traksiyonun görünümü.(Resim HÜTF Göz Hastlıkları Kliniğinden alınmıştır)

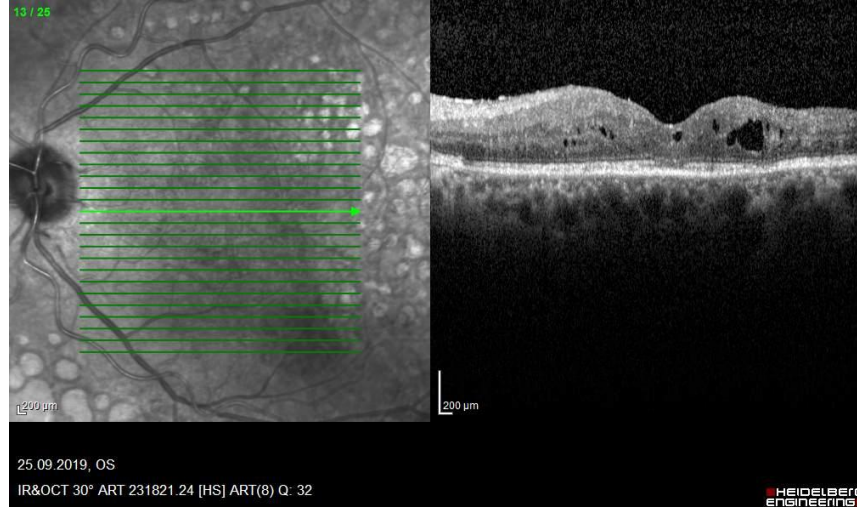


Resim 23. OKT’de ERM görünümü.(Resim HÜTF Göz Hastlıkları Kliniğinden alınmıştır)



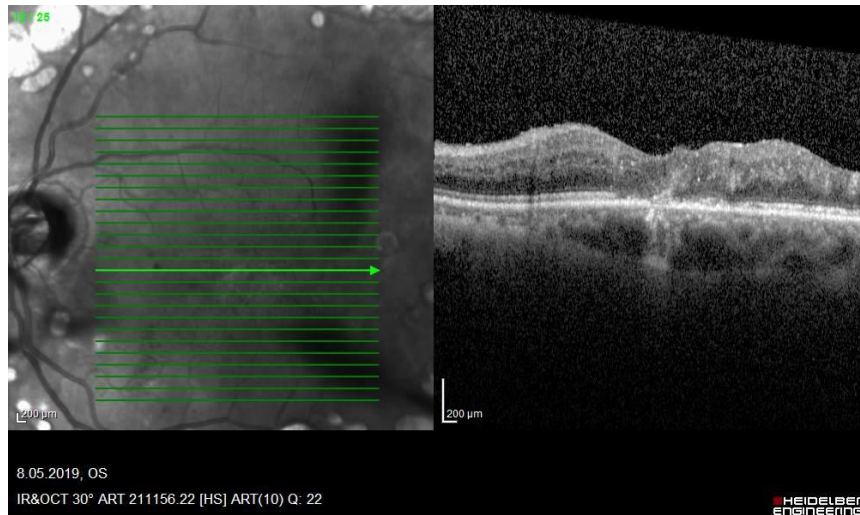
Resim 24. OKT’de lameller maküler delik görünümü.(Resim HÜTF Göz Hastlıkları Kliniğinden alınmıştır)

ELM ve ISOS bandının yapısal bütünlüğünün bozulması: OKT ile eksternal limitan membran (ELM) ve iç segment ellipsoid zonun (EZ) görüntülenmesi mümkün olmaktadır. EZ, ISOS bandındaki yüksek hiperreflektif kısma karşılık gelmektedir. Bu tabakalardaki yapısal bozulmalar DR’nin şiddeti ile doğru orantılı olup tedaviden görülecek fonksiyonel fayda ile ilgili bilgi verir.(Resim 25) (118,119) Bu tabakalardaki bütünlük kaybı ve düzensizlik varlığında tedavi ile maküler ödemde anatomik olarak gerileme sağlansa da görme keskinliğinde yeterli artış elde edilemeyebilir.(120)



Resim 25. OKT'de Elipsoid zonda bozulma.(Resim HÜTF Göz Hastlıkları Kliniğinden alınmıştır)

DRIL (Retinal iç tabakaların dezorganizasyonu): Mikrometre cinsinden ölçülen, yatay planda gangliyon hücre-iç pleksiform tabaka, iç nükleer tabaka ve dış pleksiform tabakanın sınırlarının seçilemediği alanlardır.(Resim 26) Kronisitenin bir özelliğidir ve fonksiyonel görmeyi sınırlamaktadır. Tedavi ile DRIL azalıp görme keskinliğinde artış görülebilir. Foveada 1 mm genişliğinden daha fazla horizontal uzanımlı DRIL daha kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir.(121)



Resim 26. OKT'de DRIL görünümü.(Resim HÜTF Göz Hastlıkları Kliniğinden alınmıştır)

2.2.5. Diyabetik Maküler Ödem Tedavisi

Diyabetik maküla ödeminde güncel tedavi glisemik kontrolün sağlanmasına ek olarak lazer fotokoagülasyon (LFK), intravitreal enjeksiyonlar ve cerrahi tedaviyi içermektedir.

Sistemik hastalığın kontrolü:

Diyabetik maküla ödemi tedavisinde sistemik metabolik durumun kontrolü çok önemlidir.

Yoğun glisemik kontrol mikrovasküler komplikasyonları önemli ölçüde azaltmaktadır. Glisemik kontrolün en önemli takip parametrelerinden biri glikolize hemoglobindir.(HbA1c) HbA1c'deki her %1'lik azalma retinopati riskini %30-40 oranında azaltır ve etkisi uzun sürelidir.(122) Amerikan Diyabet Birliği hedef kan şekerinin 160-180 mg/dl ve HbA1c değerinin %7'nin altında olmasını tavsiye etmektedir.(123)

Yüksek diastolik kan basıncının diyabetik maküler ödem insidansını arttırdığı gösterilmiştir. Bu etkinin retinada otoregülasyonun bozulması, endotel hasarının hızlanması ve retina endotelinde vasküler gerilime bağlı olarak VEGF ve reseptörlerinin artması sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir. Kan basıncının 140/90 mm Hg'dan düşük olduğu olgularda DR insidansında %35 azalma ve görsel kayıpta %47 düşüş gösterilmiştir.(14)

Yüksek serum kolesterol ve lipid seviyeleri nedeniyle oluşan kan viskozitesindeki artış ve fibrinolitik sistemdeki değişikliklerin retinada sert eksudaların oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir. Hiperlipidemi tedavisinde kullanılan statin ve fibratların serum lipid düzeyinin kontrolü, maküler ödemin ilerlemesini geciktirdiği ve sert eksuda oluşumunun azalmasında yararlı etkileri olduğu çeşitli çalışmalarda belirlenmiştir.(90)

Bir dizi araştırma, aynı zamanda, mikroalbüminüri veya proteinüri ile tanı almış diyabetik nefropati prevalansı ile DMÖ insidansı ve progresyonu arasındaki ilişkiyi tanımlamıştır.(124)

Lazer Fotokoagülasyon Tedavisi:

Fokal ve/veya grid makuler lazer fotokoagülasyon, DMÖ için uzun süre standart tedavi yöntemi olarak kabul edilmiştir. Lazer fotokoagülasyon, RPE ve fotoreseptör tabakasında koagülasyon nekrozu oluşturarak kalıcı hasar yapmaktadır. LFK'nin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber aşırı oksijen tüketen fotoreseptörlerin harabiyeti ve lazer skarlarından oksijenin retinaya rahat ulaşması ile retinal hipoksiyi engelleyerek etki ettiği düşünülmektedir. Hasar sonucunda RPE ve endotel hücresi proliferasyonu oluşur ve bu durum KRB'nin yeniden yapılanmasına sebep olur. Aynı zamanda LFK, RPE hücrelerinden antianjiyojenik faktörlerin salınımını ve inflamatuvar mediatörlerin downregülasyonunu sağlayarak arterioller daralmayı indüklemekte ve böylece damarlardan sızıntı miktarını azaltmaktadır.(86) Kapiller veya anevrizmatik sızıntıya bağlı makuler ödem meydana gelmektedir. Anevrizmaya bağlı kaçaklar fokal lazer ile tedavi edilirken, kapiller sistemden kaynaklanan DMÖ grid lazer ile tedavi edilmektedir.(125)

Fokal Lazer Fotokoagülasyon:

Tedavide makula merkezinden 500-3000µm alan içinde sızıntı yapan ve retinal kalınlaşmaya neden olan mikroanevrizmalar ve retinal kalınlık alanlarına spot büyüklüğü 50-100 µm çapında 0,1 saniye süre ile retinada orta derecede beyazlaşma olacak şekilde lazer uygulanır. Ancak, makula bölgesinde yapılan lazerler zamanla genişleyip parasantral skotom, görme alanında eşik değerde yükselme, makular skar, subretinal fibrozis ve sonuçta koroidal neovaskularizasyon gelişebilmektedir. İşlem genelde tek oturumda tamamlanırken, tedavinin etkisi en erken 6 hafta, en geç 6 ay içinde ortaya çıkar.(126)

DMÖ tedavisinde ilk randomize ve çok merkezli çalışma olan ETDRS'de hafif orta şiddetli NPDR veya erken PDR'si olan görme keskinliği 20/200 altında olan hastaları aldığı çalışmada; uygulanan fokal lazer tedavisinin orta dereceli görme kaybı oranını 3 yılda tedavisiz gruba göre %50 oranında azalttığı saptanmıştır. Hastalar başlangıç görme keskinliklerine göre gruplandırıldığında başlangıç görme keskinliği düşükse görme kaybındaki azalmanın daha bariz olduğu bulunmuştur.(66)

Grid Lazer Fotokoagülasyon:

Diffüz makula ödeminde uygulanan grid lazer fotokoagülasyon; makula merkezinden 500-3000 μ m uzakta foveal avaskuler zon kenarından 50 μ m ile başlayıp perifere doğru 200 μ m'a kadar artacak şekilde spot büyüklüğü ve 0.1 sn süre ile orta derecede beyazlaşma olacak şekilde birer spot ara ile dairesel, ızgara tarzında uygulanmaktadır. Birlikte fokal sızıntılara da fotokoagülasyon uygulanırsa modifiye grid tedavi olarak adlandırılır. Tedavi etkinliği en erken 3 ay sonra değerlendirilmelidir. Diffüz DMÖ'de anatomik ve fonksiyonel başarı düşüktür; tekrarlayan tedaviler sonrasında bile diffüz ödem refrakter olabilmektedir.(127) Diyabetik Retinopati Klinik Araştırma Ağı'nın (DRCR.net) önerdiği modifiye ETDRS protokolünde yeşil-sarı arası dalga boylarındaki lazerin yine 50 μ spot büyüklüğü ile mikroanevrizmaları soldurmaya çalışmadan, yalnız altındaki retina pigment epitelinde hafif solukluk sağlayacak şekilde uygulanması önerilmektedir. Bu protokolle lazer uygulanan santral makula kalınlığı (SMK) 250 μ üzerinde olan 122 olgunun takiplerinde 16. haftada %47'sinde SMK'da %10'dan fazla azalma saptanmıştır. Olguların %48'inde SMK 250 μ üzerinde kalmış, ancak 32. hafta sonunda bunların da %42'sinde ek tedavi yapmadan SMK'da %10'dan fazla azalma sağlanmıştır.(128)

RPE ve fotoreseptörlerde kalıcı hasar, koroid neovaskülarizasyonu, skar genişlemesi, fokal lokalize skotom, renk görmede bozukluk ve RPE fibröz metaplazisi komplikasyonlarıdır.

Eşikaltı Micropulse Lazer:

Oldukça düşük enerji uygulayarak, atımlar arasındaki zaman aralığı ile dokunun soğumasını sağlayarak termal yanıklar oluşturmayan lazer yöntemidir. 810 nm ve 577 nm lazerlerle uygulanabilir. Makulaya lazer uygulamadan önce tercihen nazal retinaya bir atış (%5 duty cycle, 600mW, 100 μ spot çapı, 200 ms) yapılır. Hafif soluk bir yanık görülene kadar 1000mW'a kadar güç artırılabilir. Sonra güç yarıya düşürülerek lazer spotları arasında boşluk bırakmaksızın işlem yapılır. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte RPE'yi hedef alarak sitokin seviyelerindeki değişikliği indüklediği ileri sürülmektedir.(126)

İntravitreal Enjeksiyon Tedavileri:

İntravitreal Kortikosteroidler:

DMÖ'de kronik hiperglisemi zemininde protein kinaz C aktivasyonu, aldoz redüktaz yolağı ile poliyol birikimi, ileri glikasyon son ürünleri birikimi, serbest radikallerin aşırı üretimini de içeren bir dizi biyokimyasal değişiklik görülmektedir. Bu yolaklar proinflatuar sitokinler (VEGF, TNF, protein kinaz C, IL-1, IL-6), kemokin ve diğer inflamatuvar mediatörlerin salınmasına, lökostaz ve damar geçirgenliğinin artmasına yol açar.(129)

DR patogeneğinde inflamasyonun rolü ile ilgili çalışmalar halen devam etmektedir. Farklı inflamatuvar mediatörlerin inhibisyonunun retinal kapiller ağdaki dejenerasyonu sınırladığı görülmüştür. Kortikosteroidler fosfolipaz A2 enzimini inhibe eder. Araşidonik asitlerden prostaglandin, prostaglandin endoperoksitleri, lökotrien ve tromboksan A gibi inflamasyonun güçlü mediatörlerinin üretilmesi engellenir. Lokal olarak vazokonstriktif özellikleri ile intraselüler ve ekstraselüler ödemin gerilemesini, makrofaj aktivitesinin baskılanması ve lenfokin üretiminin azalmasını sağlarlar.(130)

İntravitreal uygulamada triamsinolon asetonid (TA), fluosinolon asetonid (FA) ve deksametazon implantı olmak üzere üç farklı kortikosteroid preparatı kullanılmaktadır.

Triamsinolon asetonid: İntravitreal enjeksiyon sonrası 3 ay boyunca klinik etkinlik gösterir.vitrektomize gözlerden 1.5 kat daha hızlı elimine olur.İntravitreal TA enjeksiyonlarının çok sayıda randomize klinik çalışma ile DMÖ tedavisinde morfolojik ve fonksiyonel iyileşme sağladıkları gösterilmiştir.(131)

DRCR.net'in Protokol B çalışması, DMÖ'de triamsinolon asetonidin rolünün belirlenmesinde önemli bir çalışmadır. Bu çalışmada 1mg ve 4mg triamsinolon etkinliği ve güvenliği fokal ve grid lazer fotokoagülasyon ile karşılaştırılmıştır.693 hastanın 840 gözü çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara 4 ay aralıklarla tedavi uygulanmış, dördüncü ayda 4mg triamsinolon grubunda EİDGK daha iyi bulunurken, birinci yılın sonunda gruplar arasında EİDGK açısından anlamlı fark izlenmemiştir. Onaltıncı ay ve ikinci yılda EİDGK'nın lazer grubunda triamsinolon gruplarına göre anlamlı olarak daha iyi olduğu izlenmiştir.Fakik hastaların

triamsinolon gruplarında %23'üne ve lazer grubunda %13'üne katarakt ameliyatı uygulanmıştır. Ayrıca glokom oranları da triamsinolon uygulanan gruplarda daha yüksek saptanmıştır.(132)

Fluosinolon asetonid (Iluvien, Almera Sciences, GA, USA) implantı yavaş salınımlıdır ve etkinliği 36 aya kadar sürmektedir. Iluvien'in 0,19 mg dozu, daha önce kortikosteroidler ile tedavi edilmiş ve göz içi basıncı anlamlı artış saptanmamış DMÖ hastaları için 2014 yılında FDA onayı almıştır. FAME Çalışma Grubu, fluosinolon asetonidin 0,2 µg/gün ve 0,5 µg/gün salınım yapan iki implantı ile sham implantı karşılaştırılmıştır. EİDGK'de 15 harf ve üzeri kazanım ikinci yılda düşük doz grubunda %27,8 hastada, yüksek doz grubunda %28,6 ve sham grubunda %16,2 hastada saptanmıştır. EİDGK'ye bakıldığında 24 ve 36 aylık takipte fluosinolon asetonid gruplarında sham grubuna göre anlamlı oranda daha fazla artış görülmüştür. (133)

Deksametazon triamsinolon asetonidten 5 kat daha potent etki gösteren ve retinal toksisitesi daha düşük olan bir ajandır. Deksametazon intravitreal implant (DEX implant 0,7 mg; (Ozurdex, Allergan, Irvine, CA, USA) DMÖ, retina ven tıkanıklığı ve non-infeksiyöz üveitlerde kullanılmak üzere FDA tarafından onaylanmıştır. Etken maddenin implanttan salınımı bifaziktir ve 6. haftaya kadar yüksek dozlarda, daha sonra 6. aya kadar daha düşük dozlarda devam etmektedir. Göz içerisinde CO₂ ve suya metabolize olmaktadır. (134) DMÖ'de Ozurdex etkinliğini gösteren en önemli çalışma randomize, çok merkezli, çift kör MEAD faz 3 çalışmalarıdır. Çalışmaya 1048 göz dahil edilmiş ve 0,7 mg ve 0,35 mg dozlardaki deksametazon implant ile sham enjeksiyon grupları karşılaştırılmıştır. Hastalar en az 6 ay aralıklarla tedavi görmüşlerdir. 3. yıl sonunda görme keskinliğinde 15 harf ve üzerinde kazanç izlenen hasta oranının ve santral makula kalınlığındaki azalmanın tedavi gruplarında anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir.(EİDGK; 0,7 mg deksametazon grubu %22,2, 0,35 mg deksametazon grubu %18,4, sham grubu %12) Deksametazon uygulanan gruplardaki hastaların yaklaşık üçte birinde göz içi basıncında tedavi gerektirecek yükselme saptanmış ve bu hastalardan ikisine glokom cerrahisi uygulanmıştır. Katarakt cerrahisi uygulanan hasta oranı %59,2 saptanmıştır.(135) BEVORDEX çalışmasında intravitreal bevacizumab ile intravitreal deksametazonun etkinliği kıyaslanmış ve 12 ayda benzer görme keskinliği değişikliği sağladığı sonucuna varılmıştır; ancak deksametazon grubunda

santral makula kalınlığının bevacizumab grubuna göre daha çok azaldığı ve bir yılda ortalama daha az sayıda enjeksiyon gerektiği (bevacizumab grubunda: 8,6, deksametazon grubunda: 2,7) saptanmıştır. (136)

İntravitreal Anti-VEGF Ajanlar:

VEGF embriyolojik vaskülogenezi ve patolojik anjiogenezisi düzenleyen bir büyüme faktörüdür. Başlıca RPE hücresi ve Müller hücresi olmak üzere, endotel hücreleri, perisitler, glial hücreler ve ganglion hücrelerinden salgılanır. VEGF ailesi, VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E ve plasental büyüme faktöründen oluşmaktadır. Oküler anjiogenez ve vasküler permeabilitede en kritik öneme sahip olan VEGF-A'dır. VEGF-A'nın 9 izoformu olup, VEGF-A165'in oküler anjiogenez ve vasküler permeabilitede daha kritik etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. VEGF, endotel hücrelerinde selektif olan VEGFR-1, VEGFR-2 olmak üzere iki adet tirozin kinaz reseptörü üzerinden göstermektedir. VEGFR-2'nin mitojenik, vasküler permeabilite ve anjiogenezis etkisini gösterdiği ana VEGFR reseptörü olduğuna inanılmaktadır.(137)

VEGF-A'nın birçok homeostatik yolda etkisi olup, nöronların büyümesinde, migrasyonunda ve sağkalımında, endotelial hücrelerin migrasyonunda, diferensiyasyonunda ve sağkalımında, astrogliaların çoğalmasında, sinaptik fonksiyon ve vaskülogenezde görevlidir. VEGF'in DR ve DMÖ gelişiminde önemli rol oynadığı, vasküler geçirgenliği arttırdığı gibi endotel hücreleri üzerine mitojenik etkisi nedeniyle yeni damar oluşumlarını da tetikleyebildiği bilinmektedir. VEGF düzeyi, diyabetik hastaların aköz ve vitreus örneklerinde kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. PDR şiddeti ile orantılı olarak VEGF düzeyinin arttığı ve anti-VEGF tedavi sonrası belirgin ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Deneysel modellerde VEGF inhibisyonu ile iris ve retina neovaskülarizasyonlarında gerileme olduğu görülmüştür.(138) Retinal vasküler hastalıkların patogenezinde VEGF'in önemi anlaşıldıktan sonra intravitreal anti-VEGF ajanlar ile tedaviler öne çıkmıştır. DMÖ tedavisinde daha iyi görsel ve anatomik sonuçlar sağladıkları ve diğer tedavilere göre daha güvenli oldukları için anti-VEGF ajanlar olan aflibercept, bevacizumab ve Ranibizumab yaygın olarak kullanılmaktadır. Herhangi bir oküler endikasyon için FDA tarafından onaylanmamış olan bevacizumab, kanser

tedavisinde kullanılan sistemik dozun yaklaşık 1/500'ünü içeren paketlenmiş dozlarda DMÖ'nün endikasyon dışı tedavisinde kullanılırken, aflibercept ve Ranibizumab FDA tarafından onaylanmıştır.

Bevacizumab (Avastin; Genentech, South San Francisco, California, US), VEGF'in tüm izoformlarına karşı etkili insan monoklonal antikorudur. Metastatik kolorektal kanserlerin sistemik tedavisi için FDA onayı almış olan ilaç faz 3 çalışması olmamasına rağmen tüm dünyada DMÖ için endikasyon dışı "off label" olarak kullanılmaktadır. Genel olarak kullanılan dozu 1,25 mg'dır.(139) Literatürde DMÖ'de bevacizumab kullanımı ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır. DRCR.net grubunun yürüttüğü 121 olguluk bir faz 2 çalışmada 1,25 veya 2,5 mg intravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapılmıştır. Hastalara tek doz, iki doz veya üç doz intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulanmış, 1,25 mg ve 2,5 mg bevacizumab dozları arasında ve tedavinin lazerle kombinasyonunda kısa dönemde farklılık bulunmamış ve 6 haftanın optimum enjeksiyon aralığı olarak uzun olduğu bildirilmiştir. 12. haftada ise her iki bevacizumab dozu uygulanan olgularda lazer fotokoagülasyon grubuna göre 1 sıra daha fazla artış sağlanmıştır.(140) Arevalo ve ark., diffüz DMÖ olan 101 göze ardışık 1,25 mg ya da 2,5 mg intravitreal bevacizumab tedavisi uygulamışlardır. Takip süresi sonunda 1,25 mg ve 2,5 mg'lık dozlar arasında anatomik ve fonksiyonel olarak tedavi yanıtında farklılık tespit etmemişlerdir.(62) Sivaprasad ve ark., 42 göze 1,25 mg intravitreal bevacizumab, 38 göze maküler fokal/grid lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulamışlardır.(141) Ardışık 3 enjeksiyon sonrası kontrollerde gerektiğinde enjeksiyon uygulanmıştır.Lazer fotokoagülasyon grubundaki hastalar 4 ay aralıklarla takip edilmiş gerek görüldüğünde ek lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulanmıştır. 2 yıllık sonuçlarda bevacizumab grubunda 8,6 harf kazanımı olurken, lazer fotokoagülasyon grubunda 0,5 harf kaybı meydana gelmiştir. Bevacizumab grubundaki gözlerin %32'sinde, lazer fotokoagülasyon grubunda ise gözlerin %4'ünde 15 harf ve üzeri kazanım meydana gelmiştir.

Ranibizumab (Lucentis; Genentech Inc, South San Francisco, CA, US), rekombinant DNA teknolojisiyle Escherichia coli tarafından üretilmekte olup, VEGF- A'nın bütün izoformları için spesifik bir insan monoklonal antikor fragmanıdır.(142) DMÖ tedavisinde FDA onayı alan ilk intravitreal anti-VEGF

ajandır. 0,3 mg ve 0,5 mg şeklinde intravitreal enjeksiyon olarak kullanılır. FDA tarafından onaylı doz 0,3 mg olsa da Avrupa’da ve ülkemizde 0,5 mg pozoloji ile kullanılmaktadır.

Ranibizumabın DMÖ’de uzun süreli etkinliği ve güvenilirliğine dair birçok çalışma mevcuttur. RISE (n=377) ve RIDE (n=388) çalışmaları randomize, çok merkezli, çift kör 36 aylık faz 3 çalışmalarıdır. 24 aylık süreyle ranibizumab 0,3mg, ranibizumab 0,5 mg ve sham enjeksiyonu kontrollü yapılmıştır. Çalışmanın amacı santral tutulumlu DMÖ’sü olan hastalarda ranibizumab enjeksiyonu ile sham enjeksiyonun 24 aylık etkinlik ve güvenliğinin karşılaştırılmasıdır. Çalışmaya EİDGK 20/40-20/320 olan, OKT’de SMK $\geq 275\mu\text{m}$ olan hastalar dahil edilmiştir. Randomizasyon 1:1:1 şeklinde (sham enjeksiyon; Ranibizumab 0,3 mg; Ranibizumab 0,5 mg) yapılmıştır. 24. Aydan itibaren sham enjeksiyonları 0,5 mg Ranibizumab ile devam ettirilmiştir. 36 ay sonunda görme keskinliğinde 15 harf veya daha fazla artış görülmesi RISE grubunda 0,3 mg ranibizumab uygulananlarda en yüksek orana sahipken, RIDE grubunda bu durum 0,5 mg ranibizumab uygulananlar için geçerlidir. (143)

RESTORE çalışması randomize, çift-kör, çok merkezli bir faz 3 çalışmasıdır. DMÖ tanısı alan, EİDGK 20/32-20/160 arasında değişen 345 hasta dahil edilmiş; 0,5 mg intravitreal Ranibizumab, 0,5 mg intravitreal Ranibizumab ve fokal/grid lazer fotokoagülasyon veya tek başına fokal/grid lazer fotokoagülasyon tedavi gruplarına ayrılmış, 1:1:1 şeklinde randomizasyon yapılmıştır. Çalışmanın 1. yıl sonuçlarında EİDGK artışı sırasıyla 6,1; 5,9 ve 0,8 harf, SMK’da sırasıyla 118,7; 128,3 ve 61,3 μm şeklinde azalma izlenmiştir. Sonuç olarak, ister Ranibizumab monoterapisi isterse de lazer ile kombine tedavinin tek başına lazer tedavisine olan üstünlüğü gösterilmiştir. (144)

Aflibercept (Eylea 2mg/0.05 ml, Regeneron Pharmaceuticals, New York, USA), VEGFR-1 ve VEGFR-2’nin ekstrasellüler parçası ile insan immünglobülin G1’in Fc parçasının füzyonuyla rekombinant oluşturulmuş bir füzyon proteindir. Tamamı insana ait aminoasit dizilerini içerir ve çözülebilir bir tuzak reseptörü olarak görev yapar. VEGF-A, VEGF-B ve PlGF’yi yüksek afinite ile bağlar.(145)

afliberceptin etkinliğini ve güvenilirliğini fokal/grid lazer fotokoagülasyonla karşılaştıran, çok merkezli, randomize faz 2 klinik çalışması olan 52 haftalık “DA VINCI” (Diabetic Macular Edema and VEGF Trap-Eye: Investigation of Clinical Impact) çalışmasına; 221 göz dahil edilmiştir. Başlıca dahil edilme kriterleri SMK'nın 250 µm üzerinde ve EİDGK'nin ETDRS eşeline göre 24-73 harf arası olması olarak belirlenmiştir. Hastalara her 4 haftada bir uygulanan 0,5 mg aflibercept; her 4 haftada bir uygulanan 2 mg aflibercept; ilk 3 ay ayda bir, daha sonra 8 haftada bir uygulanan 2 mg aflibercept; ilk 3 ay ayda bir, daha sonra ihtiyaç oldukça uygulanan 2 mg aflibercept ve maküler lazer fotokoagülasyon uygulaması olmak üzere beş tedavi seçeneğinden biri uygulanmıştır. Aflibercept enjeksiyonu yapılan hastalarda 52. haftada ortalama harf kazanımı ETDRS eşeline göre tedavi gruplarında sırasıyla 11,0, 13,1, 9,7, 12,0 olurken lazer grubunda ise 1,3 harf kaybı görülmüştür. aflibercept grubunda ortalama SMK değişimi 52. haftada sırasıyla -165,4 µm, -227,4 µm, -187,8 µm ve -180,3 µm iken, lazer grubunda -58,4 µm olarak izlenmiştir.(146)

VIVID ve VISTA çalışmaları afliberceptin lazer fotokoagülasyon ile karşılaştırıldığı faz 3 çalışmalardır. Çalışmada 872 hasta 3 gruba ayrılmış ve 1. gruba 4 haftada bir 2 mg aflibercept, 2. gruba ilk 3 ay ayda bir, daha sonra 8 haftada bir 2 mg aflibercept, 3. gruba maküler lazer fotokoagülasyon uygulanmıştır. VISTA çalışmasında gruplarda sırasıyla 12,5, 10,7 ve 0,2 harf kazanımı olmuştur. VIVID çalışmasında gruplarda sırasıyla 10,5, 10,7 ve 1,2 harf kazanımı olmuştur. Ortalama SMK azalması VISTA çalışmasında gruplar arasında sırasıyla 185,9 µm, 183,1 µm ve 73,3 µm olarak tespit edilmiştir. VIVID'de ise gruplar arasında sırasıyla 195,0 µm, 192,4 µm, 66,2 µm olarak saptanmıştır. Bu çalışmalarda aflibercept EİDGK ve SMK iyileştirmede maküler lazer fotokoagülasyona göre daha üstün bulunmuştur. (147)

DRCR-Net tarafından yapılan, aflibercept, bevacizumab ve ranibizumabın DMÖ'de etkinliklerinin kıyaslandığı randomize, çok merkezli Protokol-T çalışmasına; 660 göz dahil edilmiştir. Gruplara intravitreal olarak 1,25 mg bevacizumab, 0,3 mg ranibizumab veya 2 mg aflibercept uygulanmıştır. İntravitreal enjeksiyonlar aylık uygulanmış olup dirençli DMÖ olgularında 6 ay sonrasında fokal/grid lazer tedavisi uygulanmıştır. Birinci yılın sonunda EİDGK artışı sırasıyla

ortalama 13,3, 11,2 ve 9,7 harf olarak saptanmıştır. Başlangıç görme keskinliği iyi olanlarda her 3 ayanlarda görme keskinliğinde kazanım açısından anlamlı fark görülmemiştir. Başlangıçta görme keskinliği $\leq 20/50$ veya daha kötü olan hasta grubunda ise aflibercept görmenin iyileştirilmesinde diğer iki ajandan daha etkili bulunmuştur. İkinci yılın sonuçlarında ise başlangıç EİDGK iyi olanlarda görme kazanımları her 3 ajanda benzer saptanmış olsa da başlangıç EİDGK kötü olanlarda aflibercept görmenin iyileştirilmesinde ranibizumabla benzer ancak bevacizumabdan daha etkili bulunmuştur.(148)

Intravitreal enjeksiyon uygulamalarında görülen oküler komplikasyonların birçoğu enjeksiyon prosedürünün kendisi ile alakalıdır ve subkonjuktival hemoraji, retinal yırtıklar, katarakt, endoftalmi ve vitreus hemorajisi gibi komplikasyonlar görülebilmektedir.(149) Geçici ve ani GİB artışı intravitreal enjeksiyon sonrası sık görülen bir durumken, medikal veya cerrahi müdahale gerektiren uzamış ve sürekli GİB yüksekliği daha nadir görülür. Bu sürekli basınç artışının nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Tekrarlayan enjeksiyonlara bağlı trabeküler ağ hasarı, biyolojik ajanın kendi potansiyel toksik ve inflamatuvar etkisi, enjeksiyon ve paketleme tekniğine bağlı kontamine protein agregatlarının trabeküler ağda mekanik blokaja bağlı olabileceği düşünülmektedir.(150)

Anti-VEGF enjeksiyonu sonrası azalan VEGF seviyesi karşılanmamış konnektif doku büyüme faktörlerinde görece bir artışa ve bunun sonucu olarak anjiogenezden fibrozise doğru bir değişime ve traksiyonlara neden olmaktadır.(151) Diyabetik hastalarda teorik olarak VEGF blokajının sistemik yan etkileri; hipertansiyon, proteinüri ve bozulmuş yara iyileşmesini içermektedir. Sistemik VEGF inhibisyonu arterioller duvarlarından azalmış nitrik oksit salınımı ile beraberdir. Bunun sonucunda fonksiyonel arterioller ve kapillerler sayıca azalarak hipertansiyona neden olmaktadır. Bazı klinik araştırmalarda anti-VEGF ajanlara bağlı serebrovasküler olay, miyokard enfarktusu ve transient iskemik atakları içeren tromboembolik olaylar rapor edilmiştir. Bu artışa neden olan olası mekanizmalar nitrik oksit ve prostasiklin seviyelerinde azalma, vasküler düz kas hücre proliferasyonunda artış, hematokrit ve kan viskozitesindeki eritropoietin aracılı artış olarak gösterilmektedir. (152)

Cerrahi Tedavi

Diyabetik maküla ödemi patogeneğinde vitreoretinal ara yüzeydeki traksiyonel faktörler önemli rol oynamaktadır. Tedaviye dirençli persistan maküla ödemi tedavisinde vitrektomi traksiyonel güçlerin serbestleştirilmesi, maküla ödemi rezolüsyonu ve görme kazanımı ile ilişkili olabilmektedir. Vitrektominin DMÖ üzerindeki iyileştirici mekanizmaları:

- a. Anormal vitreomaküler adezyonların (VMA) serbestleştirilmesi ve maküla üzerindeki tanjansiyel ve ön-arka traksiyonda azalma
- b. Arka hyaloidin dekole edilmesi ve soyulması
- c. Vitreus kavitesinden retina artmış oksijen difüzyonu
- d. Perifoveal retina mikrosirkülasyonunda düzelme
- e. Vitreustaki büyüme faktörleri, VEGF ve AGE yükünün eliminasyonudur.(117)

Standart cerrahide arka hyaloid, ERM ve ILM soyulması önerilmektedir. DMÖ'nün cerrahi tedavi endikasyonları:

- a. Anormal VMA ile birlikte DMÖ
- b. Postvitrektomi gergin ILM sendromu
- c. Anormal VMA olmadan dirençli DMÖ olarak sınıflanabilir.(153)

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında Ocak 2023-Temmuz 2023 tarihleri arasında retrospektif olarak gerçekleştirildi. Çalışma projesi Hacettepe Üniversitesi Girişimsel olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından GO 23/300 kayıt numarası ile kabul edilmiştir. Retrospektif çalışma tasarımı nedeniyle, bilgilendirilmiş onam gerekliliğinden feragat edilmiştir. Çalışmaya HÜTF Göz hastalıkları Anabilim Dalı Retina Biriminde diyabetik maküler ödemi için tedavi edilen 107 hastanın 143 gözü dahil edilmiştir.

DMÖ tanısı ile tedavi almış bu hastalar;

1. Sadece intravitreal ranibizumab uygulanmış
2. Sadece intravitreal aflibercept uygulanmış

3. Sonradan intravitreal deksametazon tedavisine geçilmiş olmak üzere üç grupta incelenmiştir. Her üç grupta 3 ay art arda yükleme dozu yapılmış, sonrasında PRN rejimi ile hastalar takip edilmiştir. Hastaların temel demografik bilgileri (yaş, cins), başlangıç HbA1c değeri, çalışma süresince yapılan enjeksiyon sayısı, ranibizumab ve aflibercept enjeksiyon tedavisi alan gruplarda kliniğimize ilk başvurduğu andaki, üç enjeksiyon sonrası, 6. ay ve 12.ay takiplerinde ve deksametazon implantasyonu tedavisi alan grupta ise steroid tedavisi öncesi, 12.ay ve 18.ay takiplerinde OKT bulgularındaki değişiklikler (OKT enflamatuar biobelirteçleri, santral retinal kalınlık) ve EİDGK kaydedilmiştir.

a. Çalışma grubu dahil edilme kriterleri:

1. Diyabetik makula ödemi ile takipli olmak
2. DMÖ ile uygulanan tedavilerin değiştirilmemiş olması
3. Farklı bir retina hastalığının bulunmaması (yaşa bağlı makula dejenerasyonu, üveit, retinal ven oklüzyonu...)
4. Hastalarda glokom öyküsü ve antiglokomatöz damla kullanım öyküsünün bulunmaması

b. Çalışma grubu dahil edilmeme kriterleri:

1. Diyabetik makula ödemi olmaması veya farklı intravitreal tedavilerin kullanılmış olması
2. OKT görüntülerinin alınmasını engelleyecek ortam opasitesi varlığı (yoğun katarakt, vitreus hemorajisi, korneal opasite...)
3. Retina bulgularını etkileyecek sistemik hastalık varlığı

Çalışmada hasta dosyaları retrospektif olarak tarandı. Hastaların cinsiyet, yaş, başlangıç HbA1c değeri, çalışma süresince yapılan enjeksiyon sayısı, ETDRS eşeli ile bakılan en iyi görme keskinliği muayene sonuçları, biyomikroskopi ile uygulanan ön segment ve fundus muayenesi bulguları ve OKT verileri kaydedildi. OKT verileri, Spectral domain OKT (SD-OKT) (Heidelberg Spectralis, Heidelberg, Almanya) ile elde edildi. Tüm SD-OKT görüntüleri, 6x6mm'lik bir alan üzerinde 25 taramadan oluşan fovea merkezli makular taramalardı. OKT verilerine santral retina kalınlığı, santral 1000 µm alanda hiperreflektif odak varlığı ve sayısı, santral 1000 µm alanda sert eksuda varlığı ve sayısı, santral 1000 µm alanda kist varlığı ve sayısı, santral 1000 µm alanda intraretinal en büyük kistin iki ekseninde ölçümü (yatay ve dikey çap), seröz maküler dekolman, ERM varlığı, DRIL varlığı, Ellipsoid zonda bozulma oluşumu kaydedildi. Elde edilen OKT görüntülerinin manuel değerlendirilmesi iki değerlendirici tarafından yapıldı.

Tez Hipotezi

H0:

- İntravitreal tedavi uygulanan diyabetik maküler ödemli hastaların tedavi sonucuna başlangıç enflamatuar optik koherens tomografi biyobelirteçlerinin etkisi yoktur.

H1:

- İntravitreal tedavi uygulanan diyabetik maküler ödemli hastaların tedavi sonucuna başlangıç enflamatuar optik koherens tomografi biyobelirteçlerinin etkisi vardır.

3.1. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Sayısal değişkenlerin normallik varsayımı Shapiro-Wilk uyum iyiliği testi ve grafiksel yöntemleri ile incelendi. Normallik varsayımını sağlayan sayısal değişkenler için ortalama standart sapma, normallik varsayımını sağlamayan değişkenler için ise ortanca (25. percentil-75.percentil) tanımlayıcı istatistikleri verildi. Kategorik değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri frequency (yüzde) olarak verildi. Üç tedavi ajanı arasında sayısal değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı Anova ve Kruskal-Wallis testlerinden uygun olan ile incelendi. Farklılığın hangi grup ya da gruplardan kaynaklandığını bulmak için Anova tetinden sonra LSD, Kruskal-Wallis testinden sonra Bonferroni post-hoc testleri uygulandı.

Kategorik değişkenler arasında farklılık olup-olmadığı çok gözlü ki-kare testi ve Fisher-Freeman Halton testleri ile incelendi. Her bir grup içinde sayısal değişkenlerin zamana göre farklılık gösterip göstermediği Friedman testi ile incelendi. Friedman testinden sonra farklılığın hangi zaman aralığından kaynaklandığını bulmak için Bonferroni post-hoc testi yapıldı. Grup içinde iki sınıflı kategorik değişkenler için zaman içinde farklılık olup olmadığı Cochran's Q testi ile incelendi. Cochran's Q testinden sonra farklılığın hangi zaman aralığından kaynaklandığını bulmak için Bonferroni post-hoc testi yapıldı. Sayısal ölçümler için değişim yüzdesi (percent change) hesaplandı. Sayısal değişkenler arasında ilişki Spearman sıra korelasyon katsayısı ile incelendi. Kategorik değişkenler arasında ilişki Mann-Whitney U testi ile incelendi. İki iğne-türü anti-VEGF arasında kategorik değişkenler için farklılık olup olmadığı genelleştirilmiş farklılık denklemleri (Generalized Estimated Equations(GEE)) ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak alındı. İstatistiksel analizler SPSS 23 (IBM SPSS Statistics) paket programı kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya diyabetik makula ödemi tanılı 107 hastanın 143 gözü dahil edildi. Bunların 55'i (%51.4) erkek ve 52 (%48.6) kadındı.(Tablo 1)

50 hasta (65 göz) Grup 1'e (ranibizumab), 31 hasta (45 göz) Grup 2'ye (aflibercept) ve daha önce anti-VEGF tedavisi alan ancak fayda görmeyen dirençli diyabetik maküler ödemli 26 hastanın 33 gözü 26 hasta (33 göz) Grup 3'e (deksametazon implantı) dahil edildi.

Grup 1'de 25 hasta (%50) erkek ve 25 hasta (%50) kadın, Grup 2'de 15 hasta (%48.4) erkek ve 16 hasta (%51.6) kadın, Grup 3'de 12 hasta (%46.2) erkek ve 14 hasta (%53.8) kadındı. Cinsiyet dağılımı bakımından gruplar homojen olarak saptandı.($p=0.978$) (Tablo 1)

Tablo 1. Gruplar arasında hasta / cinsiyet dağılımı

Cinsiyet Dağılımı	Grup 1 (n50)	Grup 2 (n31)	Grup 3 (n26)	P-değeri
Kadın	25 hasta (%50.0)	15 hasta (%48.4)	12 hasta (%46.2)	0.978 ^c
Erkek	25 hasta (%50.0)	16 hasta (%51.6)	14 hasta(%53.8)	

n : Hasta sayısı

c : Ki-kare testi

Grup 1: Ranibizumab uygulanan hastalar

Grup 2: Aflibercept uygulanan hastalar

Grup 3: Deksametazon implant uygulanan hastalar

Yaş ortalaması total 60.6 ± 8.63 yıl, Grup 1'de 60 ± 8 yıl, Grup 2'de 63 ± 8 yıl, Grup 3'de 58 ± 9 yıl olarak saptandı. (Tablo 2) İstatistiksel olarak yaş değişkeni bakımından anlamlı farklılık yok idi. ($p= 0.082$)

Tablo 2. Gruplar arasında yaş dağılımı

	Grup 1 (n50)	Grup 2 (n31)	Grup 3 (n26)	P-değeri
Yaş Dağılımı Yıl \pm ss	60 ± 8	63 ± 8	58 ± 9	0.082 ^b

n : Hasta sayısı

b : Kruskal-Wallis testi

Grup 1: Ranibizumab uygulanan hastalar

Grup 2: Aflibercept uygulanan hastalar

Grup 3: Deksametazon implant uygulanan hastalar

ss : Standart Sapma

Grup 1’de HbA1c ortalama değeri 7.6 ± 1.6 mmol/l, Grup 2’de ise 7.4 ± 1.8 olarak hesaplandı ve arada anlamlı fark yok idi. ($p=0.33$) (Tablo 3)

Tablo 3. Grup 1 ve Grup’de ortalama HbA1c değerinin karşılaştırılması

HbA1c mmol/l	Grup 1 (n50)	Grup 2 (n31)	P-değeri
	8.05 ± 1.92	7.72 ± 1.49	0.089 ^b

n : Hasta sayısı

b : Kruskal-Wallis testi

Grup 1: Ranibizumab uygulanan hastalar

Grup 2: Aflibercept uygulanan hastalar

ss : Standart Sapma

Grup 1 de 12 aylık ortalama enjeksiyon sayısı 5.3 ± 1.2 , Grup 2’de ise 5.5 ± 0.9 idi, anlamlı fark yok idi. ($p=0.64$) (Tablo 4)

Tablo 4. Grup 1 ve Grup 2’de 12 ay sonunda ortalama enjeksiyon sayısının karşılaştırılması

Enjeksiyon sayısı	Grup 1 (n65)	Grup 2 (n45)	P-değeri
	5.3 ± 1.2	5.5 ± 0.9	0.64 ^b

n : Hasta göz sayısı

b : Kruskal-Wallis testi

Grup 1: Ranibizumab uygulanan hastalar

Grup 2: Aflibercept uygulanan hastalar

ss : Standart Sapma

ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) eşeli ile değerlendirilmiş en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EIDGK) hasta dosyalarından tarandı. (Tablo 5)

Grup 1’de tedavi öncesi görme keskinliğinin medyanı 60 (45-70), 3 enjeksiyon sonrası 65 (51-75), 6. ay kontrolünde 64 (50-74), 12. ay kontrolünde ise 64 (50-73) harf olarak hesaplandı. İstatistiksel olarak Grup 1’deki hastaların başlangıçta değerlendirilen görme keskinliği ile 3 enjeksiyon sonrası değerlendirilen görme keskinliği arasında anlamlı bir artış olduğu gözlemlendi. ($p < 0.001$) 3 enjeksiyon sonrası ve 6. ay kontrolleri, 6. ay ve 12. ay kontrollerinde değerlendirilen görme keskinlikleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmasa da hastaların görmesinde ikinci kontrole kıyasla giderek bir azalma olduğu gözlemlendi. (sırasıyla

$p > 0.05$, $p > 0.05$) Başlangıç ve 6. ayda bakılan görme keskinlikleri kıyaslandığında, hastaların görmesinde anlamlı bir farklılık olduğu saptansa da ($p = 0.006$), tedavi öncesi ve 12.ay kontrolleri arasında ise anlamlı farklılık yok idi. ($p = 0.270$)

Grup 2’de tedavi öncesi görme keskinliğinin medyanı 50 (31-66), 3 enjeksiyon sonrası 65 (45-65), 6. ay kontrolünde 70 (50-75), 12. ay kontrolünde ise 70 (50-75) harf olarak hesaplandı. Grup 2’deki hastaların başlangıçta değerlendirilen görme keskinliği ile 3 enjeksiyon sonrası değerlendirilen görme keskinliği arasında anlamlı bir artış olduğu gözlemlendi. ($p < 0.001$) 3 enjeksiyon sonrası ve 6. ay kontrolleri, 6.ay ve 12. ay kontrollerinde değerlendirilen görme keskinlikleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. (sırasıyla $p > 0.05$, $p > 0.05$) Ancak başlangıç ve 6. ay, başlangıç ve 12.ayda bakılan görme keskinlikleri kıyaslandığında, hastaların görme keskinliklerinde anlamlı bir iyileşme olduğu gözlemlendi. (sırasıyla $p < 0.001$, $p < 0.001$) Aflibercept grubunda hastaların görme keskinliğinde kademeli bir artış olduğu gözlemlendi.

Tablo 5. Grup 1 ve Grup 2’nin grup içi ve gruplar arası görme keskinliğine göre karşılaştırılması

Görme Keskinliği	Grup 1 (n65)		Grup 2 (n45)		P-değer	
	ETDRS Skorları Median değer	%	ETDRS Skorları Median değer	%		
Başlangıç	60(45-70)		50(31-66)		0.182 ^b	
3 enjeksiyon sonrası	65(51-75)	7.69	65(45-65)	16.67	>0.05 ^b	0.026 ^b
6. ay kontrol	64(50-74)	7.55	70(50-75)	16.67	>0.05 ^b	0.012 ^b
12.ay kontrol	64(50-73)	7.89	70(50-75)	17.07	>0.05 ^b	0.002 ^b
Başlangıç – 3.enj sonrası	$p < 0.001^f$		$p < 0.001^f$			
3.enj sonrası-6.ay	$p > 0.05^f$		$p > 0.05^f$			
6.ay -12.ay	$p > 0.05^f$		$p > 0.05^f$			
Başlangıç -6.ay	$p = 0.006^f$		$p < 0.001^f$			
Başlangıç -12.ay	$p = 0.270^f$		$p < 0.001^f$			
Tümel p değeri	$p < 0.001^f$		$p < 0.001^f$			

n : Hasta göz sayısı

b : Kruskal-Wallis testi

f : Friedman testi

Grup 1: Ranibizumab uygulanan hastalar

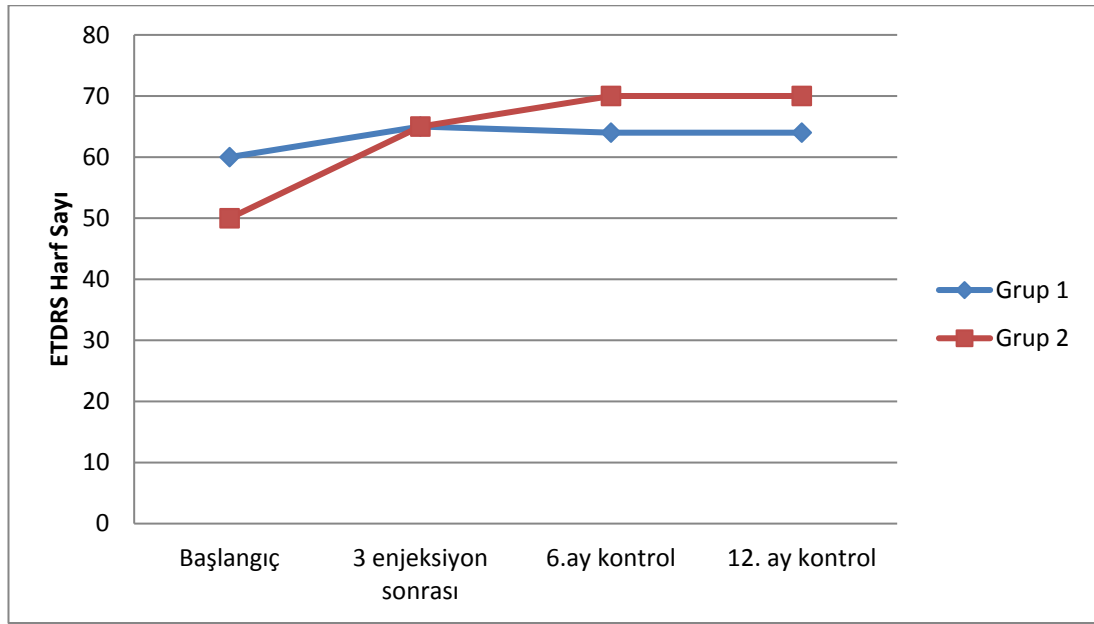
Grup 2: Aflibercept uygulanan hastalar

İki grup birbiri ile karşılaştırıldığında:(Grafik 1)

Grup 1’de 3 enjeksiyon sonrası kontrolde tedavi öncesi görme keskinliği ile kıyasta %7.69 (0.00-21.43), Grup 2’de ise % 16.67 (4.00-47.62) artış olduğu görüldü. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğu gözlemlendi.(p=0.026)

Grup 1’de 6.ay kontrolde tedavi öncesi görme keskinliği ile kıyasta %7.55 (-2.86-24.29), Grup 2’de ise %16.67 (5.88-70.00) artış olduğu olduğu gözlemlendi. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark var idi.(p=0.012)

Grup 1’de 12.ay kontrolde tedavi öncesi görme keskinliği ile kıyasta %7.89 (-7.69-20.00), Grup 2’de ise %17.07 (7.69-70.00) artış olduğu olduğu gözlemlendi. Yine iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark var idi. (p=0.002) Her üç kontrolde de Grup 2’de görme keskinliğindeki artışın daha belirgin olduğu saptandı.



Grafik 1. Grup 1 ve Grup 2’nin her kontroldeki EİDGK’nin başlangıca göre yüzde değişimlerinin karşılaştırılması

SRK’daki değişim DMÖ’lü hastaların tedavi ve takiplerinde anahtar rol oynadığı için tüm kontrollerde bakılarak grup içi ve gruplar arası kıyaslama yapıldı. (Tablo 6) Her kontrolde SRK medyan değerleri hesaplanarak kaydedildi. Öncelikle Grup 1 ve Grup 2 kendi içerisinde başlangıç, 3 enjeksiyon sonrası, 6. ay ve 12. ay kontrollerinde bakılan SRK medyan değerlerine göre kıyaslandı.

Grup 1’de tedavi öncesi SRK medyanı 519 (421-601), 3 enjeksiyon sonrası 346 (279-459), 6. ay kontrolünde 310 (256-414), 12. ay kontrolünde ise 284 (219-373) mikron olarak hesaplandı. Hastaların tedavi öncesi ve 3. enjeksiyon sonrası kontrolleri, 3 enjeksiyon sonrası ve 6.ay kontrollerinde bakılan SRK değerleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi.(sırasıyla $p < 0.001$, $p = 0.029$) 6.ay ve 12.ay kontrolleri arasında yapılan kıyaslamada SRK’da bir azalma görülse de istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. ($p = 0.576$) Ancak başlangıç ve 6.ay, başlangıç ve 12.ay kontrolleri arasında bir karşılaştırma yapıldığında anlamlı farklılık gözlemlendi.(sırasıyla $p < 0.001$, $p < 0.001$)

Grup 2’de tedavi öncesi SRK medyanı 534 (425-743), 3 enjeksiyon sonrası 370 (304-480), 6. ay kontrolünde 341(270-431), 12. ay kontrolünde ise 272 (227-402) mikron olarak hesaplandı.Tedavi öncesi ve 3.enjeksiyon sonrası kontrolleri arasında SRK’da belirgin bir azalma saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı idi.($p = 0.001$) Sonraki kontrollerde de SRK medyan değerinde azalma gözlemlense de 3.enjeksiyon sonrası ve 6.ay kontrolleri, 6.ay ve 12.ay kontrolleri arasında yapılan kıyaslamada istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.(sırasıyla $p = 0.133$, $p = 0.3$) Hastaların tedavi öncesi saptanan SRK değeri ile 6.ay ve 12.ay kontrollerindeki değer arasında daha belirgin bir fark olduğu gözlemlendi, istatistiksel olarak anlamlı fark var idi. (sırasıyla $p < 0.001$, $p < 0.001$)

Tablo 6. Grup 1 ve Grup 2’nin grup içi ve gruplar arası santral retinal kalınlığına göre karşılaştırılması

Santral Retinal Kalınlık	Grup 1 (n65)		Grup 2 (n45)		P-değer	
	Median değer	%	Median değer	%		
Başlangıç	519(421-601)		534(425-743)		0.204 ^b	
3 enjeksiyon sonrası	346(279-459)	-22.72 (-36.90) - (-7.19)	370(304-480)	-25.49 (-39.21)- (-12.58)	>0.05 ^b	0.407 ^b
6. ay kontrol	310(256-414)	-35.63 (-48.31)- (-19.24)	341(270-431)	-32.58 (-53.56)- (-15.37)	0.835 ^b	0.949 ^b
12.ay kontrol	284(219-373)	-38.58 (-52.51)- (-20.98)	272(227-402)	-47.53 (-58.54)- (-25.44)	>0.05 ^b	0.218 ^b
Başlangıç – 3.enj sonrası	$p < 0.001^f$		$p = 0.001^f$			
3.enj sonrası-6.ay	$p = 0.029^f$		$p = 0.133^f$			
6.ay -12.ay	$p = 0.576^f$		$p = 0.3^f$			
Başlangıç -6.ay	$p < 0.001^f$		$p < 0.001^f$			
Başlangıç -12.ay	$p < 0.001^f$		$p < 0.001^f$			
Tümel p değeri	$p < 0.001^f$		$p < 0.001^f$			

n : Hasta göz sayısı

b : Kruskal-Wallis testi

f : Friedman testi

Grup 1: Ranibizumab uygulanan hastalar

Grup 2: Aflibercept uygulanan hastalar

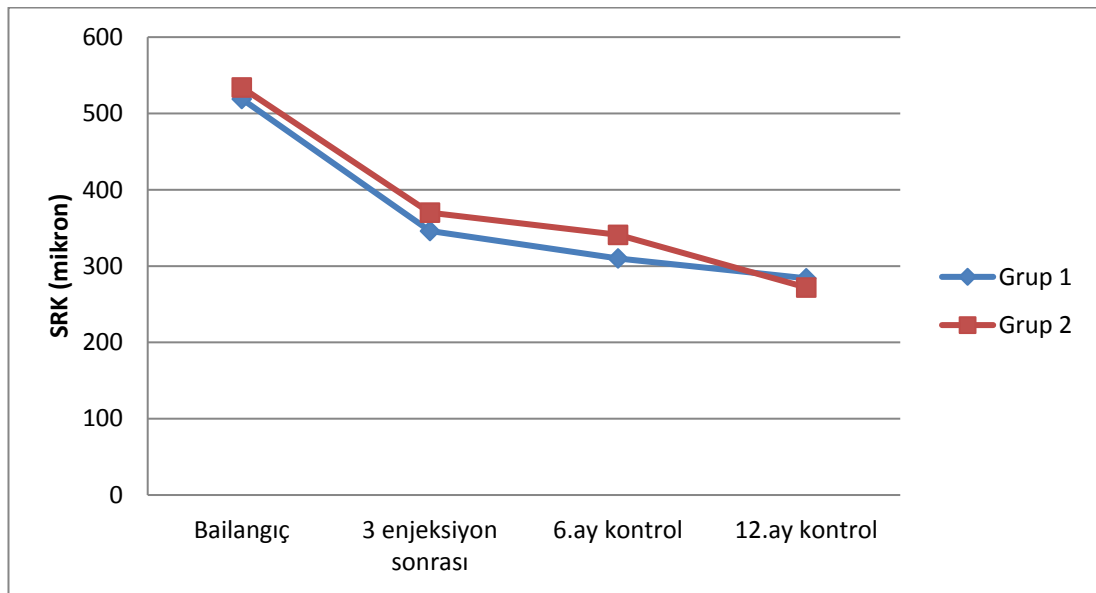
Her iki grupta hastaların tedavi başlangıcından 12.ay tamamına kadar bakılan SRK'da kademeli olarak azalma olduğu görüldü.

İki grup bir biri ile karşılaştırıldığında:(Grafik 2)

Grup 1'de 3 enjeksiyon sonrası kontrolde tedavi öncesi SRK ile kıyasta %22.72, Grup 2'de ise %25.49 azalma olduğu görüldü. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı. (p=0.407)

Grup 1'de 6.ay kontrolde tedavi öncesi SRK ile kıyasta %35.63, Grup 2'de ise %32.58 azalma olduğu izlendi. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yok idi. (p=0.949)

Grup 1'de 12.ay kontrolde tedavi öncesi SRK ile kıyasta %38.58, Grup 2'de ise %47.53 azalma olduğu görüldü. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yok idi.(p=0.218)



Grafik 2. Grup 1 ve Grup 2'nin her kontroldeki SRK'nın başlangıca göre yüzde değişimlerinin karşılaştırılması

Spektral domain optik koherens tomografide (SD-OKT) retina pigment epiteli (RPE) bandı ile eşit veya daha fazla yansıtıcılığa sahip, küçük ve iyi sınırlı nokta şekilli lezyonlar olan intra-retinal hiperreflektif odakların (IRHF) bir inflamatuvar biyobelirteç olarak DMÖ'lü hastaların tedavi ve takibi süresinde öngörücü

olabileceği düşünülmektedir. Çalışmaya dahil olan bütün hastaların tedavi öncesi, 3.enjeksiyon sonrası, 6.ay ve 12.ay kontrollerde alınan OKT görüntülerinde santral 1000µm santral alanda hiperreflektif odaklar manuel olarak sayıldı. Her grup içinde her kontrolde intraretinal hiperreflektif odakların medyan değerleri hesaplandı. (Tablo 7)

Grup 1’de tedavi öncesi intraretinal hiperreflektif odak sayısının medyanı 4 (2-7), 3 enjeksiyon sonrası 2 (1-4), 6. ay kontrolünde 2 (0-4), 12. ay kontrolünde ise 1 (0-3) olarak hesaplandı. Grup 1’deki hastaların başlangıçta bakılan intraretinal hiperreflektif odak sayısı ile 3 enjeksiyon sonrası değerlendirilen intraretinal hiperreflektif odak sayısı arasında anlamlı bir azalma olduğu görüldü ($p=0.001$). 3 enjeksiyon sonrası ve 6.ay kontrolleri, 6. ay ve 12.ay kontrolleri arasında karşılaştırma yapıldığında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmedi.(sırasıyla $p=0.343$, $p>0.05$) Ancak başlangıçla 6.ay ve 12.ay kontrolleri arasında kıyaslama yapıldığında intraretinal hiperreflektif odak sayısında istatistiksel açıdan anlamlı azalma olduğu saptandı.(sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$)

Grup 2’de tedavi öncesi intraretinal hiperreflektif odak sayısının medyanı 7 (4-9), 3 enjeksiyon sonrası 5(3-8), 6. ay kontrolünde 4 (2-6), 12. ay kontrolünde ise 2 (1-4) olarak hesaplandı. İntraretinal hiperreflektif odak sayısında bir azalma gözlemlense de tedavi öncesi ve 3.enjeksiyon sonrası, 3.enjeksiyon sonrası ve 6.ay, 6.ay ve 12.ay kontrolleri arasında anlamlı bir farklılık yok idi. (sırasıyla $p=0.096$, $p=0.068$, $p=0.475$) Ancak ilk kontrol ile 6.ay ve 12.ay kontrolleri kıyaslandığında intraretinal hiperreflektif odak sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma izlendi. (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$)

Tablo 7. Grup 1 ve Grup 2'nin grup içi ve gruplar arası santral 1000µm maküler alanda intraretinal hiperreflektif odak sayısına göre karşılaştırılması

Hiperreflektif Odak Sayısı	Grup 1 (n65)		Grup 2 (n45)		P-değer	
	Median değer	%	Median değer	%		
Başlangıç	4 (2-7)		7(4-9)		0.182 ^b	
3 enjeksiyon sonrası	2 (1-4)	-55.00 (-83.00)-(-0.00)	5(3-8)	-25.00 (-50.00)-(-0.00)	>0.05 ^b	0.008 ^b
6. ay kontrol	2 (0-4)	-60.00 (-100.00)-(-25.00)	4(2-6)	-50.00 (-66.67)-(-25.00)	>0.05 ^b	0.05 ^b
12.ay kontrol	1 (0-3)	-71.43 (-100.00)-(-44.44)	2(1-4)	-63.64 (-77.78)-(-33.33)	>0.05 ^b	0.239 ^b
Başlangıç – 3.enj sonrası	p = 0.001 ^f		p =0.096 ^f			
3.enj sonrası-6.ay	p = 0.343 ^f		p = 0.068 ^f			
6.ay -12.ay	p >0.05 ^f		p = 0.475 ^f			
Başlangıç -6.ay	p < 0.001 ^f		p < 0.001 ^f			
Başlangıç -12.ay	p < 0.001 ^f		p < 0.001 ^f			
Tümel p değeri	p < 0.001 ^f		p < 0.001 ^f			

n : Hasta göz sayısı

b : Kruskal-Wallis testi

f : Friedman testi

Grup 1: Ranibizumab uygulanan hastalar

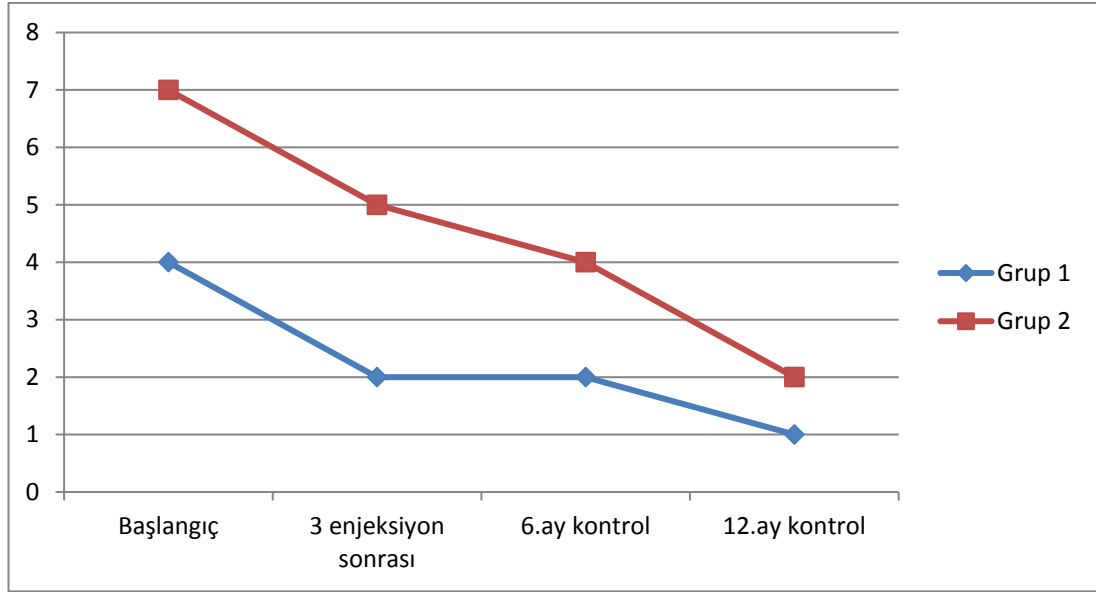
Grup 2: Aflibercept uygulanan hastalar

İki grup birbiri ile karşılaştırıldığında:(Grafik 3)

Grup 1'de 3 enjeksiyon sonrası kontrolde tedavi öncesi intraretinal hiperreflektif odak sayısı ile kıyasta %55.00, Grup 2'de ise %25.00 azalma olduğu görüldü. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark var idi. (p=0.008) Grup 1'de intraretinal odak sayısında azalma daha belirgin idi.

Grup 1'de 6.ay kontrolde tedavi öncesi intraretinal hiperreflektif odak sayısı ile kıyasta %60.00, Grup 2'de ise %50.00 azalma olduğu görüldü. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark izlendi.(p=0.05)

Grup 1'de 12.ay kontrolde tedavi öncesi intraretinal hiperreflektif odak sayısı ile kıyasta %71.43, Grup 2'de ise %63.64 azalma olduğu görüldü. İki grup arasında 12.ayın sonistatistiksel açıdan anlamlı bir fark yok idi. (p=0.239)



Grafik 3. Grup 1 ve Grup 2'nin her kontroldeki Hiperreflektif odak sayısının başlangıca göre yüzde değişimlerinin karşılaştırılması

Diyabetik retinal ödemli hastalarda diğer önemli enflamatuvar OKT parametresi olan ve esas olarak dış pleksiform tabakada lipoprotein ve lipid dolu makrofajlardan oluşan, mumsu sarı lezyon olarak görülen diğer biyobelirteç sert eksudalardır. Çalışmamıza dahil ettiğimiz bütün hastaların tedavi öncesi, 3.enjeksiyon sonrası, 6.ay ve 12.ay kontrollerde alınan OKT görüntülerinde santral 1000µm maküler alandaki sert eksudalar manuel olarak sayıldı. Her grup içinde her kontrolde sayılan sert eksudaların medyan değerleri hesaplandı. (Tablo 8)

Grup 1'de tedavi öncesi sert eksuda sayısının medyanı 0 (0-2), 3 enjeksiyon sonrası 0 (0-1), 6. ay kontrolünde 0 (0-0), 12. ay kontrolünde ise 0 (0-0) olarak hesaplandı. Başlangıç ve 3.enjeksiyon sonrası, 3 enjeksiyon sonrası ve 6.ay, 6.ay ve 12.ay kontrolleri arasındaki kıyaslamada sert eksuda sayısında istatistiksel açıdan anlamlı azalma görülmedi.(sırasıyla $p=0.23$, $p>0.05$, $p>0.05$) Ancak tedavi öncesi ile 6.ay ve 12.ay kontrolleri karşılaştırıldığında sert eksuda sayısında belirgin azalma olduğu görüldü, istatistiksel olarak anlamlı idi.(sırasıyla $p=0.013$, $p=0.001$)

Grup 2'de tedavi öncesi sert eksuda sayısının medyanı 1 (0-2), 3 enjeksiyon sonrası 0 (0-1), 6. ay kontrolünde 0 (0-1), 12. ay kontrolünde ise 0 (0-1) olarak hesaplandı. Bütün kontrollerde sert eksuda sayısına göre alınan değerler arasında

anlamli bir fark saptanmadı, anlamli azalma izlenmedi.(sırasıyla $p=0.435$, $p>0.05$, $p>0.05$, $p=0.054$, $p=0.3$)

Tablo 8. Grup 1 ve Grup 2'nin grup içi ve gruplar arası santral 1000 μ m maküler alanda sert eksuda sayısına göre karşılaştırılması

Sert Eksuda Sayısı	Grup 1 (n65)		Grup 2 (n45)		P-değer	
	Median değer	%	Median değer	%		
Başlangıç	0(0-2)		1(0-2)		0.619 ^b	
3 enjeksiyon sonrası	0(0-1)	-100 (-100.00)-(-33.33)	0(0-1)	-100 (-100.00)-(-33.33)	0.195 ^b	0.959 ^b
6. ay kontrol	0(0-0)	-100 (-100.00)-(-58.33)	0(0-1)	-100 (-100.00)-(-66.67)	0.239 ^b	0.556 ^b
12.ay kontrol	0(0-0)	-100 (-100.00)-(-100.00)	0(0-1)	-100 (-100.00)-(-50.00)	0.001 ^b	0.011 ^b
Başlangıç - 3.enj sonrası	$p = 0.230^f$		$p = 0.435^f$			
3.enj sonrası-6.ay	$p >0.05^f$		$p >0.05^f$			
6.ay -12.ay	$p >0.05^f$		$p >0.05^f$			
Başlangıç -6.ay	$p=0.013^f$		$p=0.009^f$			
Başlangıç -12.ay	$p = 0.001^f$		$p = 0.3^f$			
Tümel p değeri	$p < 0.001^f$		$p = 0.003^f$			

n : Hasta göz sayısı

b : Kruskal-Wallis testi

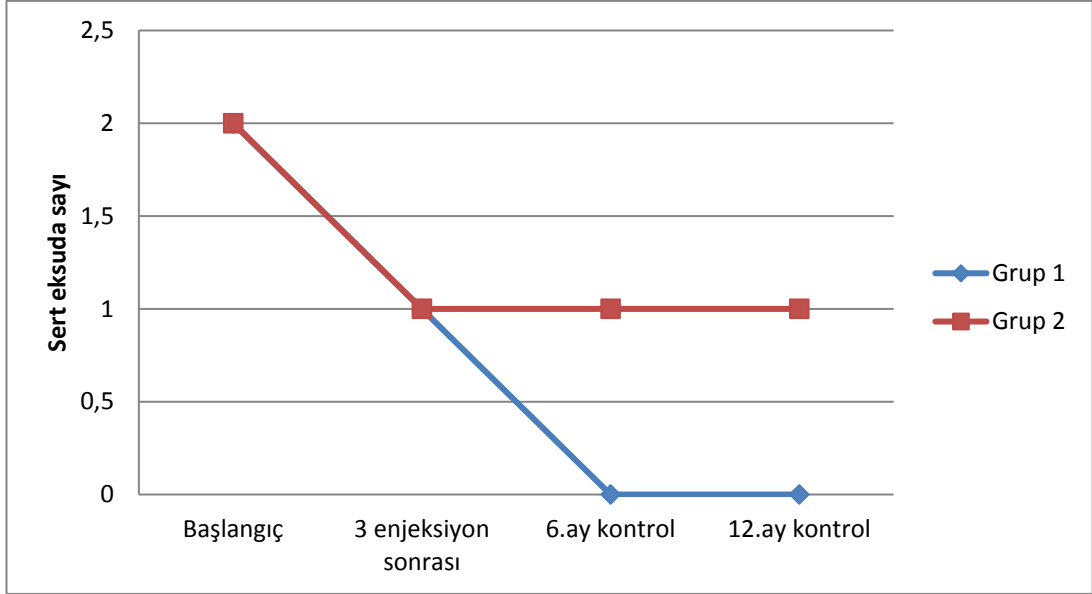
f : Friedman testi

Grup 1: Ranibizumab uygulanan hastalar

Grup 2: Aflibercept uygulanan hastalar

İki grup bir biri ile karşılaştırıldığında:(Grafik 4)

Grup 1 ve Grup 2 arasında 3 enjeksiyon sonrası ve 6.ayda anlamli fark izlenmedi.(sırasıyla $p=0.959$, $p=556$). Ancak 12.ay sonunda iki grup arasında anlamli fark var idi. Grup 1'de sert eksuda sayısında azalma daha belirgin idi ($p=0.011$).



Grafik 4. Grup 1 ve Grup 2'nin her kontroldeki sert eksuda sayısının başlangıca göre yüzde değişimlerinin karşılaştırılması

DMÖ'lü hastaların tedavi ve takip süresince öngörücü biobelirteçlerden biri olduğu düşünülen diğer parametre intraretinal kistik ödemdir. Çalışmamıza dahil olan bütün hastaların tedavi öncesi, 3.enjeksiyon sonrası, 6.ay ve 12.ay kontrollerde alınan OKT görüntülerinde santral 1000 μ m alanda mevcut olan kist sayısı manuel olarak sayıldı. Her grup içinde her kontrolde sayılan kistik ödem medyan değerleri hesaplandı. (Tablo 9)

Grup 1'de tedavi öncesi kist sayısının medyanı 0 (0-2), 3 enjeksiyon sonrası 0 (0-1), 6. ay kontrolünde 0 (0-1), 12. ay kontrolünde ise 0 (0-1) olarak hesaplandı.Tedavi öncesi ve 3.enjeksiyon sonrası, 3.enjeksiyon sonrası ve 6.ay, 6.ay ve 12.ay, başlangıç ve 6.ay kontrolleri arasında yapılan kıyaslamada kist sayısında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmadığı izlendi. (sırasıyla $p=0.709$, $p>0.05$, $p>0.05$, $p=0.105$) Tedavi öncesi ve 12.ay kontrollerde bakılan kist sayısında ise anlamlı bir azalma gözlemlendi.($p=0.007$)

Grup 2'de tedavi öncesi kist sayısının medyanı 1 (0-3), 3 enjeksiyon sonrası 0 (0-1), 6. ay kontrolünde 0 (0-1), 12. ay kontrolünde ise 0 (0-1) olarak hesaplandı.Başlangıç ve 3.enjeksiyon sonrası kontrolleri arasında kıyaslama yapıldığında kist sayısında anlamlı azalma olduğu görüldü.($p=0.007$) 3.enjeksiyon ve

6.ay, 6. ay ve 12.ay kontrolleri arasında kist sayısı bakımından anlamlı fark izlenmedi.(sırasıyla $p=0.438$, $p>0.05$) İlk kontrol ile 6.ay ve 12.ay kontrol arasındaki kıyaslamada ise kist sayısında azalma yönünde anlamlı fark var idi. (sırasıyla <0.001 , $p<0.001$)

Tablo 9. Grup 1 ve Grup 2'nin grup içi ve gruplar arası santral 1000 μm maküler alanda kist sayısına göre karşılaştırılması

Kist sayısı	Grup 1 (n65)		Grup 2 (n45)		P-değer	
	Median değer	%	Median değer	%		
Başlangıç	0(0-2)		1(0-3)		0.107 ^b	
3 enjeksiyon sonrası	0(0-1)	-40 (-100) - (0.00)	0(0-1)	-80.71 (-100) - (0.00)	0.266 ^b	0.329 ^b
6. ay kontrol	0(0-1)	-66.67 (-100) - (0.00)	0(0-1)	-100 (-100) - (-50.00)	0.186 ^b	0.146 ^b
12.ay kontrol	0(0-1)	-81.67 (-100) - (0.00)	0(0-1)	-100 (-100) - (-50.00)	0.710 ^b	0.261 ^b
Başlangıç -3.enj sonrası	$p = 0.709^f$		$p = 0.007^f$			
3.enj sonrası-6.ay	$p >0.05^f$		$p = 0.438^f$			
6.ay -12.ay	$p >0.05^f$		$p >0.05^f$			
Başlangıç -6.ay	$p=0.105^f$		$p < 0.001^f$			
Başlangıç -12.ay	$p = 0.007^f$		$p < 0.001^f$			
Tümel p değeri	$p < 0.001^f$		$p < 0.001^f$			

n : Hasta göz sayısı

b : Kruskal-Wallis testi

f : Friedman testi

Grup 1: Ranibizumab uygulanan hastalar

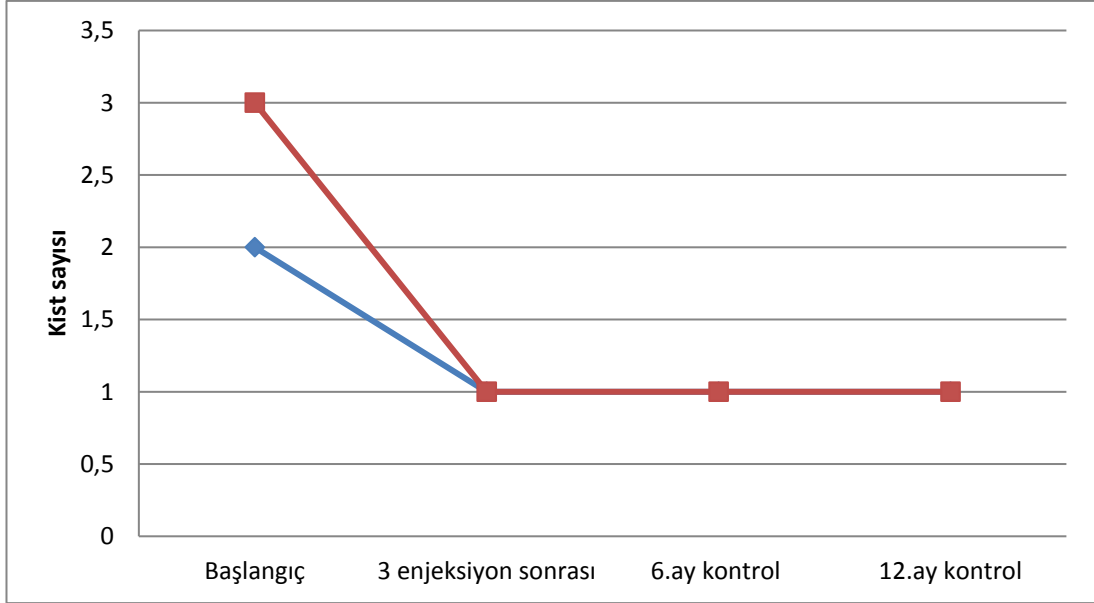
Grup 2: Aflibercept uygulanan hastalar

İki grup bir biri ile karşılaştırıldığında:(Grafik 5)

Grup 1'de 3 enjeksiyon sonrası kontrolde tedavi öncesi kist sayısı ile kıyasta %40.00, Grup 2'de ise %80.71 azalma olduğu görüldü. Ancak iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yok idi.($p=0.329$)

Grup 1'de 6.ay kontrolde tedavi öncesi kist sayısı ile kıyasta %66.67, Grup 2'de ise %100 azalma olduğu görüldü. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yok idi.($p=0.146$)

Grup 1'de 12.ay kontrolde tedavi öncesi kist sayısı ile kıyasta %81.67, Grup 2'de ise %100 azalma olduğu görüldü. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yok idi. ($p=0.261$)



Grafik 5. Grup 1 ve Grup 2'nin her kontroldeki kist sayısının başlangıca göre yüzde değişimlerinin karşılaştırılması

OKT'de 1000µm santral alanda saptanan intraretinal en büyük kistin yatay ve dikey çap ölçümleri hesaplanarak ortalama ve medyan değerleri bulundu. Grup 1 ve Grup2'de her kontrolde intraretinal en büyük kistin dikey çap ölçümleri ve grupların bu ölçümlere göre kendi içinde ve birbiri ile karşılaştırılması Tablo 10'da verilmiştir.

Grup 1'de tedavi öncesi intraretinal en büyük kistin dikey çapının ortalama değeri 235±119 mikron olarak hesaplandı. Sonraki kontrollerde en büyük kistin dikey çapının medyanı hesaplandı. İntraretinal en büyük kistin dikey çap ölçümünün medyan değeri 3 enjeksiyon sonrası 166 (110-220), 6. ay kontrolünde 175 (91-296), 12. ay kontrolünde ise 163 (100-290) mikron olarak hesaplandı. Grup 1'de 12. ayın sonuna kadar anlamlı bir azalma olmadı. (p=0.067)

Grup 2'de tedavi öncesi intraretinal en büyük kistin dikey çapının ortalama değeri 215±101, 3 enjeksiyon sonrası medyan değeri 136 (81-315), 6. ay kontrolünde 118 (80-209), 12. ay kontrolünde ise 77 (65-148) mikron olarak hesaplandı. Başlangıç ve 3. enjeksiyon sonrası, 3 enjeksiyon ve 6.ay, 6.ay ve 12.ay, başlangıç ve 6.ay kontrolleri arasında kıyaslama yapıldığında anlamlı farklılık çıkmasa da (sırasıyla p>0.05, p>0.05, p>0.05, p=0.488) kademeli olarak dikey çap ölçümünde

azalma izlendi. Başlangıç ile son kontrol arasında anlamlı fark gözlemlendi.($p=0.022$)

Tablo 10. Grup 1 ve Grup 2'nin grup içi ve gruplar arası santral 1000 μ m maküler alanda intraretinal en büyük kistin dikey çapına göre karşılaştırılması

Dikey Çap (mikron)	Grup 1 (n65)		Grup 2 (n45)		P-değer	
	Median değer	%	Median değer	%		
Başlangıç	235±119		215±101		0.540 ^a	
3 enjeksiyon sonrası	166(110-220)	-11.48 (-46.59)-24.54	136(81-315)	-6.25 (-60.13)-3.50	0.691 ^b	0.888 ^b
6. ay kontrol	175(91-296)	-32.18 (-59.11)-7.98	118(80-209)	-44.94 (-51.93)-(-23.44)	0.496 ^b	0.441 ^b
12.ay kontrol	163(100-290)	-12.66 (-56.68)-38.26	77(65-148)	-56.98 (-71.29)-(-39.02)	0.009 ^b	0.011 ^b
Başlangıç -3.enj sonrası			p >0.05 ^f			
3.enj sonrası-6.ay			p >0.05 ^f			
6.ay -12.ay			p >0.05 ^f			
Başlangıç -6.ay			p = 0.488 ^f			
Başlangıç -12.ay			p = 0.022 ^f			
Tümel p değeri	p = 0.067 ^f		p = 0.024 ^f			

n : Hasta göz sayısı

a : Anova testi

b : Kruskal-Wallis testi

f : Friedman testi

Grup 1: Ranibizumab uygulanan hastalar

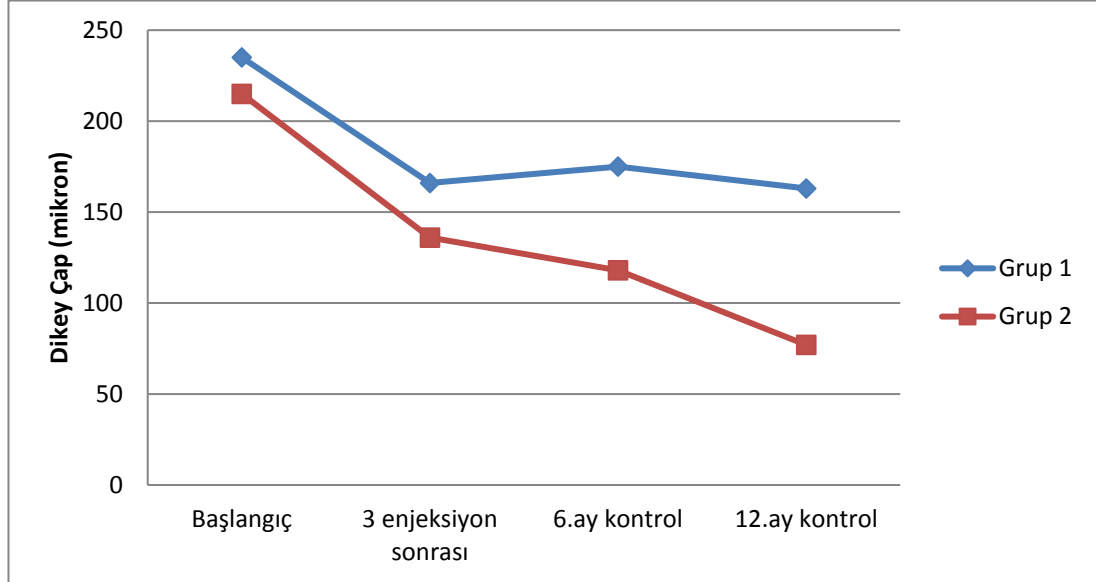
Grup 2: Aflibercept uygulanan hastalar

İki grup birbiri ile karşılaştırıldığında:(Grafik 6)

Grup 1'de 3 enjeksiyon sonrası kontrolde tedavi öncesi intraretinal en büyük kistin dikey çapı ölçümünün medyanı ile kıyasta %11.48, Grup 2'de ise %6.25 küçülme olduğu görüldü. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yok idi.($p=0.888$)

Grup 1'de 6.ay kontrolde tedavi öncesi intraretinal en büyük kistin dikey çapı ölçümünün medyanı ile kıyasta %32.18, Grup 2'de ise %44.94 küçülme olduğu görüldü. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yok idi.($p=0.441$)

Grup 1’de 12.ay kontrolde tedavi öncesi intraretinal en büyük kistin dikey çapı ölçümünün medyanı ile kıyasta %12.66, Grup 2’de ise %56.98 küçülme olduğu görüldü. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark var idi.(p=0.011)



Grafik 6. Grup 1 ve Grup 2’nin her kontroldeki en büyük kistin dikey çapının başlangıca göre yüzde değişimlerinin karşılaştırılması.

Grup 1 ve Grup2’de her kontrolde intraretinal en büyük kistin yatay çap ölçümleri ve bu ölçümlere göre kendi içinde ve birbiri ile karşılaştırılması Tablo 11’de verilmiştir.

Grup 1’de tedavi öncesi intraretinal en büyük kistin yatay çap ölçümünün medyan değeri 256 (135-364), 3 enjeksiyon sonrası 200 (115-260), 6. ay kontrolünde 194 (76-320), 12. ay kontrolünde ise 231(112-371) mikron olarak hesaplandı. Grup 1’de tedavi öncesi kontrol ile 6.ay kontrolü arasında intraretinal en büyük kistin yatay çap ölçümünde istatistiksel olarak anlamlı azalma var idi.(p=0.043) 6.aydan sonra yatay çap ölçümü medyanında tekrar artış olduğu görüldü. Başlangıç ile 12.ay arasında intraretinal en büyük kistin yatay çap ölçümünde anlamlı fark yok idi.(p=0.143)

Grup 2’de tedavi öncesi intraretinal en büyük kistin yatay çap ölçümünün medyan değeri 269 (153-360), 3 enjeksiyon sonrası 179 (86-269), 6. ay kontrolünde 116 (86-236), 12. ay kontrolünde ise 78 (45-159) mikron olarak hesaplandı.

Intraretinal en büyük kistin yatay ölçümünde 12.ayın sonuna kadar kademeli olarak küçülme olsa da anlamlı fark saptanmadı.(p=0.062)

Tablo 11. Grup 1 ve Grup 2'nin grup içi ve gruplar arası santral 1000µm maküler alanda intraretinal en büyük kistin yatay çapına göre karşılaştırılması

Yatay Çap (mikron)	Grup 1 (n65)		Grup 2 (n45)		P-değer	
	Median değer	%	Median değer	%		
Başlangıç	256(135-364)		269(153-360)		0.263 ^b	
3 enjeksiyon sonrası	200(115-260)	-7.2 (-35.06)-16.67	179(86-269)	-33.08 (-51.96)-4.88	0.815 ^b	0.276 ^b
6. ay kontrol	194(76-320)	-36.67 (-50.40)-(-7.78)	116(86-236)	-39.34 (-62.96)-(-14.29)	0.409 ^b	0.484 ^b
12.ay kontrol	231(112-371)	-8.2 (-49.61)-8.66	78(45-159)	-72.73 (-87.43)-(-23.70)	0.026 ^b	0.009 ^b
Başlangıç -3.enj sonrası	p >0.05 ^f					
3.enj sonrası-6.ay	P=0.538 ^f					
6.ay -12.ay	p >0.05 ^f					
Başlangıç -6.ay	p=0.043 ^f					
Başlangıç -12.ay	p=0.143 ^f					
Tümel p değeri	p = 0.028 ^f		p = 0.062 ^f			

n : Hasta göz sayısı

b : Kruskal-Wallis testi

f : Friedman testi

Grup 1: Ranibizumab uygulanan hastalar

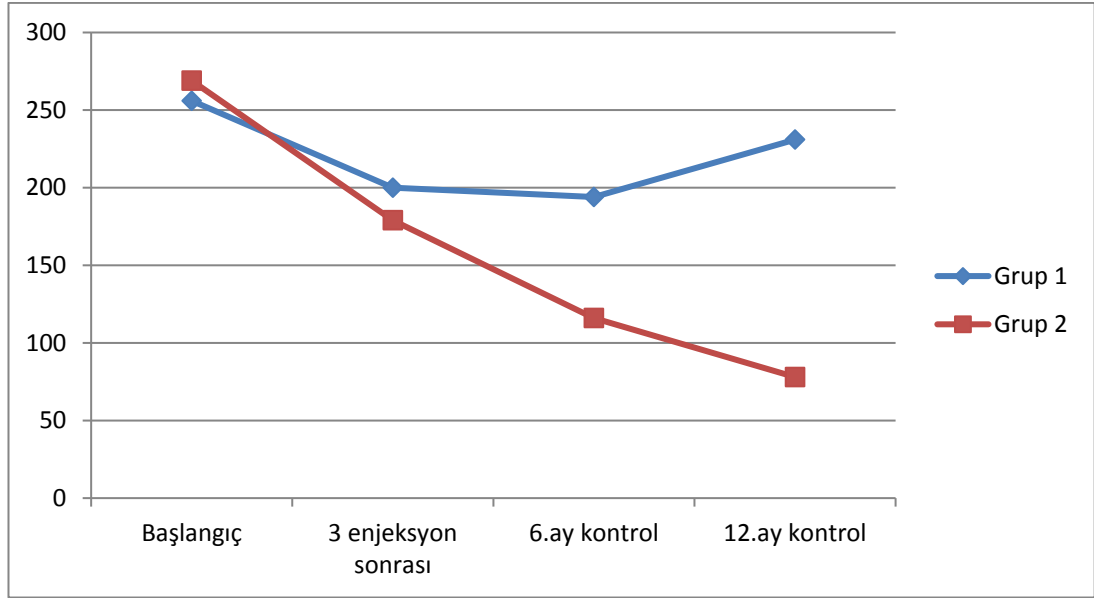
Grup 2: Aflibercept uygulanan hastalar

İki grup birbiri ile karşılaştırıldığında:(Grafik 7)

Grup 1'de 3 enjeksiyon sonrası kontrolde tedavi öncesi intraretinal en büyük kistin yatay çap ölçümünün medyanı ile kıyasta %7.2, Grup 2'de ise %4.88 küçülme olduğu görüldü. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yok idi.(p=0.276)

Grup 1'de 6.ay kontrolde tedavi öncesi intraretinal en büyük kistin yatay çap ölçümünün medyanı ile kıyasta %36.67, Grup 2'de ise %39.34 küçülme olduğu görüldü. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yok idi.(p=0.404)

Grup 1'de 12.ay kontrolde tedavi öncesi en büyük kistin dikey çapı ölçümünün medyanı ile kıyasta %8.2, Grup 2'de ise %72.73 küçülme olduğu görüldü. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark var idi.(p=0.009)



Grafik 7. Grup 1 ve Grup 2'nin her kontroldeki en büyük kistin yatay çapının başlangıca göre yüzde değişimlerinin karşılaştırılması

Diyabetik retinopatinin diğer OKT biyobelirteçlerinden biri olan DRIL oluşumunun grup içinde ve gruplar arası karşılaştırılması Tablo 12'de verilmiştir.

Grup 1'de tedaviye başlamadan önce DRIL varlığı 13 gözde (%20), 3.enjeksiyon sonrası 17 gözde (%26.2), 6.ay kontrolde 20 gözde (%30.8), 12.ayın sonunda 25 gözde (%38.5) izlendi. Tedavi başlangıcından 12.ay sonuna kadar takip süresince Grup 1'de DRIL oluşumunda artış olduğu gözlemlendi. Başlangıç ve 2.kontrol, başlangıç ve 3.kontrol, 2. ve 3.kontrol, 3. ve 4. sonuçları bir biri ile kıyaslandığında anlamlı fark çıkmasa da (sırasıyla $p=0.918$, $p=0.074$, $p>0.05$, $p=0.444$), tedavi öncesi ve 12.ay sonuçları arasında belirgin artış gözlemlendi ve bu istatistiksel açıdan anlamlı idi. ($p<0.001$)

Grup 2'de tedaviye başlamadan önce DRIL varlığı 4 gözde (%8.9), 3.enjeksiyon sonrası 4 gözde (%8.9), 6.ay kontrolde 5 gözde (%11.1), 12.ayın sonunda 10 gözde (%22.2) izlendi. Başlangıç ve 3.enjeksiyon sonrası kontrollerde DRIL saptanan göz sayısında artış olmadığı görüldü ($p>0.05$). 3 enjeksiyon sonrası ve 6.ay kontrolleri arasında kıyaslama yapıldığında da istatistiksel açıdan anlamlı fark yok idi. ($p>0.05$) DRIL oluşumunda 6. aydan sonra kayda değer bir artış olduğu gözlemlendi. Başlangıç ve 6.ay kontrolleri arasında anlamlı fark çıkmasa da ($p>0.05$),

6. ay ve 12. ay kontrolleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık var idi.($p=0.03$)
Başlangıç ve 12. ay kontrolleri arasında da anlamlı farklılık gözlemlendi.($p=0.004$)

Tablo 12. Grup 1 ve Grup 2'nin grup içi ve gruplar arası Drill oluşumuna göre karşılaştırılması

DRİL Varlığı	Grup 1 (n65)	Grup 2 (n45)	P-değer
Başlangıç	Ölçümler	Ölçümler	0.283 ^c
	13(%20)	4(%8.9)	
3 enjeksiyon sonrası	17(%26.2)	4(%8.9)	0.070 ^c
6. ay kontrol	20(%30.8)	5(%11.1)	0.051 ^c
12.ay kontrol	25(%38.5)	10(%22.2)	0.076 ^c
Başlangıç -3.enj sonrası	$p = 0.918^d$	$p > 0.05^d$	
3.enj sonrası-6.ay	$p > 0.05^d$	$p > 0.05^d$	
6.ay -12.ay	$p = 0.444^d$	$p = 0.03^d$	
Başlangıç -6.ay	$p = 0.074^d$	$p > 0.05^d$	
Başlangıç -12.ay	$p < 0.001^d$	$p = 0.004^d$	
Tümel p değeri	$p < 0.001^d$	$p = 0.001^d$	

n : Hasta göz sayısı

c : Ki –kare testi

d : Cogran's Q testi

Grup 1: Ranibizumab uygulanan hastalar

Grup 2: Aflibercept uygulanan hastalar

İki grup arasında 12 ay sonunda DRIL gelişimi riski katsayısı GEE (Generalized Estimated Equations) testi ile değerlendirildi.Grup 2'de Grup 1'e kıyasta bir yılda DRIL gelişme riski 0.88 kat daha azdı.($p=0.04$)

Parameter Estimates							
Parameter	B	Std. Error	95% Wald Confidence Interval		Hypothesis Test		
			Lower	Upper	Wald Chi-Square	Df	Sig.
(Intercept)	-1.405	0.2929	-1.979	-0.830	22.998	1	0.0000
[Grup=1]	0	-	-	-	-	-	-
[Grup=2]	-0.880	0.4281	-1.719	-0.041	4.222	1	0.04

Dependent Variable: Drill Varlığı

Model: (Intercept), Grup

Diyabetik maküler ödemli hastalarda tanı ve tedavide prognostik değeri olduğu düşünülen diğer OKT parametrelerinden biri olan retina yüzeyindeki iç limitan membran (ILM) üzerinde grimsi yarı saydam avasküler bir zar olarak tanımlanan ERM oluşumu grup içinde ve gruplar arasında karşılaştırıldı. (Tablo 13) Çalışmamızda görme keskinliğini tehdit etmeyen, fundus bakıda retinal kontraksiyon oluşturmeyen, herhangi bir klinik semptomlara sebebiyet vermeyen erken evre ERM'ler de kaydedildi ve sayı olarak daha fazla idi.

Grup 1'de başlangıç aşamada ERM varlığı 17 gözde (%26.2), 3.enjeksiyon sonrası 21 gözde (%32.3), 6.ay kontrolde 28 gözde (%43.1), 12.ayın sonunda 45 gözde (%69.2) izlendi. Başlangıç ve 3.enjeksiyon sonrası, 3.enjeksiyon sonrası ve 6.ay kontroller arasında kıyaslama yapıldığında ERM oluşumunda artış olsa da anlamlı fark izlenmedi.(sırasıyla $p>0.05$, $p=0.434$) Bu artım 6.aydan sonra daha da belirginleşti. 6.ay ve 12.ay kontrolleri arasında anlamlı fark görüldü.($p<0.001$) Tedavi öncesi ile 6.ay ve 12.ay kontrolleri arasında anlamlı fark var idi. (sırasıyla $p=0.028$, $p<0.001$)

Grup 2 'de başlangıç aşamada ERM varlığı 22 gözde (%48.2), 3.enjeksiyon sonrası 23 gözde (%51.1), 6.ay kontrolde 25 gözde (%55.6), 12.ayın sonunda 32 gözde (%71.1) izlendi.Tedavi öncesi ve 3.enjeksiyon sonrası, 3.enjeksiyon sonrası ve 6.ay, başlangıç ve 6.ay kontrolleri karşılaştırıldığında ERM oluşumundaki artışta istatistiksel olarak fark çıkmadı. (sırasıyla $p>0.05$, $p>0.05$, $p>0.05$) 6.ay ve 12. ay, başlangıç ve 12. Ay kontrolleri arasındaki kıyaslamada ERM artışında anlamlı fark var idi. (sırasıyla $p=0.015$, $p<0.001$)

Tablo 13. Grup 1 ve Grup 2'nin grup içi ve gruplar arası ERM oluşumuna göre karşılaştırılması

ERM	Grup 1 (n65)	Grup 2 (n45)	P-değer
Başlangıç	Ölçümler	Ölçümler	
	17(%26.2)	22(%48.2)	0.031 ^c
3 enjeksiyon sonrası	21(%32.3)	23 (%51.1)	0.030 ^c
6. ay kontrol	28(%43.1)	25(%55.6)	0.077 ^c
12.ay kontrol	45(%69.2)	32(%71.1)	0.796 ^c
Başlangıç – 3.enj sonrası	p >0.05 ^d	p >0.05 ^d	
3.enj sonrası-6.ay	p = 0.434 ^d	p >0.05 ^d	
6.ay -12.ay	p < 0.001 ^d	p = 0.015 ^d	
Başlangıç -6.ay	p =0.028 ^d	p >0.05 ^d	
Başlangıç -12.ay	p < 0.001 ^d	p < 0.001 ^d	
Tümel p değeri	p < 0.001 ^d	p < 0.001 ^d	

n : Hasta göz sayısı

c : Ki-kare testi

d : Cogran's Q testi

Grup 1: Ranibizumab uygulanan hastalar

Grup 2: Aflibercept uygulanan hastalar

İki grup arasında 12 ay sonunda ERM gelişimi riski katsayısı GEE (Generalized Estimated Equations) testi ile değerlendirildi. İki grup arasında bir yıl sonunda ERM gelişme riskinde anlamlı bir farklılık yok idi. (p=0.118)

Parameter Estimates							
Parameter	B	Std. Error	95% Wald Confidence Interval		Hypothesis Test		
			Lower	Upper	Wald Chi-Square	Df	Sig.
(Intercept)	-0.819	0.2360	-1.282	-0.357	12.057	1	0.001
[Grup=1]	0	-	-	-	-	-	-
[Grup=2]	0.570	0.3646	-0.145	1.285	2.444	1	0.118

Dependent Variable: ERM

Model: (Intercept), Grup

Seröz makula dekolmanı varlığının grup içinde ve gruplar arası karşılaştırılması Tablo.14'de verilmiştir. Grup 1'de başlangıç aşamada seröz makula dekolmanı varlığı 10 gözde (%15.4), 3.enjeksiyon sonrası 6 gözde (%9.2), 6.ay kontrolde 2 gözde (%3.1), 12.ayın sonunda 3 gözde (%4.6) izlendi. Başlangıç ve 3.enjeksiyon sonrası, 3 enjeksiyon sonrası ve 6.ay kontroller arasında kıyaslama yapıldığında gözlerde seröz makula dekolmanı varlığında azalma izlendi,ancak

anlamli fark gorulmedi.(sirasıyla p=0.811, p=0.811) 6.ay ve 12. ay kontrolleri karšılařtırıldıđında artış olduğu goruldu ancak istatistiksel ağıdan anlamli fark gozlenmedi.(p>0.05) Tedavi oncesi kontrol ile 6.ay karšılařtırıldıđında anlamli bir azalma olduğu gozlemlendi.(p=0.017) Ancak 6.aydan sonra seroz dekolman varlığında bir artış olduğu goruldu ve başlangıç ve 12 ay kontrolleri karšılařtırıldıđında seroz makuler dekolman varlığında anlamli fark yok idi.(p=0.054)

Grup 2’de tedavi oncesi seroz makula dekolmanı varlığı 15 gozde (%33.3), 3.enjeksiyon sonrası 1 gozde (%2.2), 6.ay kontrolde 1 gozde (%2.2), 12.ay kontrolde 2 gozde (%4.4) izlendi. Başlangıç kontrol ve 3.enjeksiyon sonrası kontrol arasında seroz makula dekolmanı varlığında belirgin azalma goruldu, anlamli fark var idi.(p<0.001) 3 enjeksiyon sonrası ve 6.ay kontrolleri kıyaslandığında herhangi azalma veya artış saptanmadı (p>0.05). 6.ay ve 12.ay kontroller arasında kıyaslama yapıldığında minimal artış olduğu saptandı ancak istatistiksel ağıdan anlamli bulunmadı.(p>0.05) Tedavi oncesi ile 6.ay ve 12. ay sonunda yapılan karšılařtırmada anlamli azalma izlendi. (sirasıyla p<0.001, p<0.001)

Tablo 14. Grup 1 ve Grup 2’nin grup içi ve gruplar arası seroz makuler dekolman varlığına gore karšılařtırılması

Seröz makuler dekolman varlığı	Grup 1 (n65)	Grup 2 (n45)	P-değer
Başlangıç	Ölçümler 10(%15.4)	Ölçümler 15(%33.3)	0.015 ^c
3 enjeksiyon sonrası	6(%9.2)	1(%2.2)	0.323 ^c
6. ay kontrol	2(%3.1)	1(%2.2)	>0.05 ^c
12.ay kontrol	3(%4.6)	2(%4.4)	0.608 ^c
Başlangıç -3.enj sonrası	p = 0.811 ^d	p < 0.001 ^d	
3.enj sonrası-6.ay	p = 0.811 ^d	p >0.05 ^d	
6.ay -12.ay	p >0.05 ^d	p >0.05 ^d	
Başlangıç -6.ay	p =0.017 ^d	p < 0.001 ^d	
Başlangıç -12.ay	p =0.054 ^d	p < 0.001 ^d	
Tümel p değer	p =0.013 ^d	p < 0.001 ^d	

n : Hasta göz sayısı

c : Ki-kare testi

d : Cogan’s Q testi

Grup 1: Ranibizumab uygulanan hastalar

Grup 2: Aflibercept uygulanan hastalar

İki grup arasında 12 ay sonunda seröz maküler dekolman gelişimi riski katsayısı GEE (Generalized Estimated Equations) testi ile değerlendirildi. Her iki grup karşılaştırıldığında bir yılda seröz maküler dekolman gelişimi arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi. ($p=0.137$)

Parameter Estimates							
Parameter	B	Std. Error	95% Wald Confidence Interval		Hypothesis Test		
			Lower	Upper	Wald Chi-Square	Df	Sig.
(Intercept)	1.527	0.3032	0.933	2.122	25.365	1	0.0000
[Grup=1]	0	-	-	-	-	-	-
[Grup=2]	-0.644	0.4331	-1.493	0.205	2.211	1	0.1374

Dependent Variable: Seröz Maküler Dekolman

Model: (Intercept), Grup

Diyabetik retinopatide prognostik değeri olduğu düşünülen diğer bir OKT bulgu EZ'de bozulmadır. Grup içinde ve gruplar arasında ellipsoid zonda bozulma karşılaştırılması Tablo 15'de gösterilmiştir.

Grup 1'de başlangıç aşamada EZ'de düzensizlik 4 gözde (%6.2), 3 enjeksiyon sonrası 7 gözde (%10.8), 6.ay kontrolde 12 gözde (%18.5), 12.ayın sonunda 25 gözde (%38.5) izlendi. Başlangıç ve 3.enjeksiyon sonrası, 3.enjeksiyon sonrası ve 6.ay, başlangıç ve 6.ay kontrolleri karşılaştırıldığında anlamlı fark yok idi. (sırasıyla $p>0.05$, $p=0.825$, $p=0.105$) Ancak 6.ay ve 12.ay kontrolleri arasındaki kıyaslamada anlamlı artış var idi. ($p=0.001$) Tedavi öncesi ve 12.ay kontrolleri arasında da istatistiksel açıdan belirgin anlamlı fark izlendi. ($p<0.001$)

Grup 2 'de başlangıç aşamada EZ'de düzensizlik 7 gözde (%15.6), 3 enjeksiyon sonrası 11 gözde (%24.4), 6.ay kontrolde 14 gözde (%31.1), 12.ayın sonunda 19 gözde (%42.2) izlendi. Ellipsoid zonda bozulmanın kademeli olarak artış gösterdiği görüldü. Başlangıç ve 3.enjeksiyon sonrası, 3 enjeksiyon sonrası ve 6.ay, başlangıç ve 6.ay, 6.ay ve 12.ay kontrolleri arasında karşılaştırma yapıldığında anlamlı fark izlenmedi. (sırasıyla $p=0.811$, $p>0.05$, $p=0.054$, $p=0.371$) Ancak tedavi öncesi ve 12.ay kontrolleri arasındaki kıyaslamada anlamlı fark var idi ($p<0.001$)

Tablo 15. Grup 1 ve Grup 2'nin grup içi ve gruplar arası ellipsoid zonda bozulma oluşumuna göre karşılaştırılması

Ellipsoid Zonda Bozulma	Grup 1 (n65)	Grup 2 (n45)	P-değer
Baseline	Ölçümler	Ölçümler	0.258 ^c
	4(%6.2)	7(%15.6)	
3 enjeksiyon sonrası	7(%10.8)	11(%24.4)	0.080 ^c
6. ay kontrol	12(%18.5)	14(%31.1)	0.289 ^c
12.ay kontrol	25(%38.5)	19(%42.2)	0.923 ^c
baseline – 3.enj sonrası	p >0.05 ^d	p = 0.811 ^d	
3.enj sonrası-6.ay	p = 0.825 ^d	p >0.05 ^d	
6.ay -12.ay	p =0.001 ^d	p = 0.371 ^d	
Baseline-6.ay	p =0.105 ^d	p =0.054 ^d	
baseline-12.ay	p < 0.001 ^d	p < 0.001 ^d	
Tümel p değeri	p < 0.001 ^d	p < 0.001 ^d	

n : Hasta göz sayısı

c : Ki-kare testi

d : Cogran's Q testi

Grup 1: Ranibizumab uygulanan hastalar

Grup 2: Aflibercept uygulanan hastalar

İki grup arasında 12 ay sonunda EZ'de bozulma riski katsayısı GEE (Generalized Estimated Equations) testi ile değerlendirildi. İki grup arasında bir yıl sonunda EZ'de bozulma riskinde anlamlı bir farklılık yok idi. (p=0.325)

Parameter Estimates							
Parameter	B	Std. Error	95% Wald Confidence Interval		Hypothesis Test		
			Lower	Upper	Wald Chi-Square	Df	Sig.
(Intercept)	-2.356	0.3326	-3.007	-1.704	50.171	1	0.0000
[Grup=1]	0	-	-	-	-	-	-
[Grup=2]	0.370	0.3757	-0.366	1.106	0.970	1	0.325

Dependent Variable: Ellipsoid Zonda Bozulma

Model: (Intercept), Grup

Diyabetik retinopatinin enflamatuar biobelirteçleri ile her grubun nihai EİDGK ve SRK değişimi arasında korelasyona bakıldı.

Grup 1'de Tablo 16 ve Tablo 17'de gösterildiği gibi, nihai EİDGK ile hiperreflektif odak sayısı, intraretinal en büyük kistin yatay çapı, DRIL varlığı ile korelasyon görüldü.(sırasıyla p=0.004, p=0.002, p=0.036) Başlangıçta DRIL olmayan gözlerde EİDGK'de DRIL görülen gözlere kıyasla daha anlamlı iyileşme

olduğu izlendi.(p=0.036) Başlangıçta tespit edilen intraretinal en büyük kistin yatay çapı ile görme keskinliğinde iyileşme arasında anlamlı bir korelasyon görüldü, başlangıç ölçüm büyüdükçe 12. ayın sonunda görme keskinliğinde iyileşmenin anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü.(p=0.002) Başlangıçta hiperreflektif odak sayısı daha fazla olan gözlerde 12.ayın sonunda EİDGK’de artış anlamlı olarak daha fazla idi.(p=0.004) Başlangıç SRK ile nihai EİDGK arasında negatif korelasyon saptandı.(rs:-0.284,p=0.022)

SRK ile ise başlangıç kist sayısı, seröz maküler dekolman parametreleri arasında anlamlı korelasyon saptandı. (sırasıyla p=0.016, p=0.050) Başlangıçta intraretinal kist sayısı fazla olanlarda 12.ay sonunda SRK’da azalma daha az idi. Başlangıçta seröz maküler dekolman olan hastalarda 12.ayın sonunda SRK’da azalmanın anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü.

Tablo 16. Grup 1’de nihai EİDGK ve SRK ile sayısal değişenler arasında korelasyon tablosu (Spearman sıra katsayısı ile incelenmiştir)

		Santral Retinal Kalınlık	Hiperreflektif Odak Sayısı	Sert Eksuda Sayısı	Kist Sayısı	Dikey Çap	Yatay Çap
Görme Keskinliği	Rs	-0,284	0.365	0.301	-0.218	-0.383	-0,646
	P	0,022	0.004	0.120	0.201	0.096	0.002
Santral Retinal Kalınlık	Rs	-	0.151	0.258	0.397	0.323	0.287
	P	-	0.255	0.186	0.016	0.164	0.220

Tablo 17. Grup 1’de nihai EİDGK ve SRK ile kategorik değişenler arasında korelasyon tablosu (Mann- Whitney U testi ile incelenmiştir)

		Ölçümler	p – değeri
ERM	<i>Görme Keskinliğindeki Değişiklik*</i>	8.81 (-6.90) - 20.19	0.366
	<i>Görme Keskinliğindeki Değişiklik**</i>	6.00 (-23.08) -14.29	
	<i>Santral Retinal Kalınlık Değişiklik*</i>	-38.94 (-56.37) - (-21.39)	0.387
	<i>Santral Retinal Kalınlık Değişiklik**</i>	-36.86 (-44.51) - (-19.79)	
DRİL Varlığı	<i>Görme Keskinliğindeki Değişiklik*</i>	9.03 (-5.96) - (25.36)	0.036
	<i>Görme Keskinliğindeki Değişiklik**</i>	-7.69 (-22.22) - (8.57)	
	<i>Santral Retinal Kalınlık Değişiklik*</i>	-38.94 (-55.78) - (-22.11)	0.302
	<i>Santral Retinal Kalınlık Değişiklik**</i>	-36.58 (-44.51) - (-11.94)	
Seröz Maküler Dekolman	<i>Görme Keskinliğindeki Değişiklik*</i>	8.06 (-6.67) - (20.00)	0.579
	<i>Görme Keskinliğindeki Değişiklik**</i>	-3.57 (-9.09) - (28.33)	
	<i>Santral Retinal Kalınlık Değişiklik*</i>	-35.17 (-51.87) - (-19.79)	0.050
	<i>Santral Retinal Kalınlık Değişiklik**</i>	-43.82 (-62.56) - (-40.03)	
Ellipsoid Zonda Bozulma	<i>Görme Keskinliğindeki Değişiklik*</i>	8.06 (-6.67) - (20.37)	0.157
	<i>Görme Keskinliğindeki Değişiklik**</i>	-10.80 (-17.36) - (2.60)	
	<i>Santral Retinal Kalınlık Değişiklik*</i>	-38.14 (-51.72) - (-20.98)	0.293
	<i>Santral Retinal Kalınlık Değişiklik**</i>	-59.93 (-72.90) - (-18.82)	

(*- başlangıçta bahsedilen kategorik değişen yoktur, **- başlangıçta bahsedilen kategorik değişen var)

Grup 2’de Tablo 18 ve Tablo 19’da gösterildiği üzere başlangıçta intraretinal en büyük kistin yatay çapı daha büyüdükçe nihai görme keskinliğinde iyileşme anlamlı olarak daha az idi. (p=0.05) Başlangıçta DRİL varlığı ve EZ’de bozulma olan gözlerde de olmayanlara kıyasla anlamlı olarak daha kötü görsel sonuçlar elde edildi. (sırasıyla p=0.001, p=0.019) Başlangıç SRK ile nihai görme keskinliği arasında negatif korelasyon saptandı. (rs:-0.416, p=0.004)

SRK ile ise DRİL varlığı ve EZ’de bozulma arasında anlamlı korelasyon var idi, başlangıçta bu OKT belirteçleri olan gözlerde SRK’da azalma belirgin olarak daha az idi.(sırasıyla p=0.006, p=0.042)

Tablo 18. Grup 2’de nihai EİDGK ve SRK ile sayısal değişenler arasında korelasyon tablosu (Spearman sıra katsayısı ile incelenmiştir)

Görme Keskinliği		Santral Retinal Kalınlık	Hiperreflektif Odak Sayısı	Sert Eksuda Sayısı	Kist Sayısı	Dikey Çap	Yatay Çap
	Rs	-0.416	-0.053	-0.015	-0.162	0.082	-0.600
P	0.004	0.729	0.948	0.375	0.811	0.050	
Santral Retinal Kalınlık	Rs	-	-0.076	0.053	0.080	-0.096	-0.027
	P	-	0.622	0.809	0.663	0.780	0.937

Tablo 19. Grup 2’de nihai EİDGK ve SRK ile sayısal değişenler arasında korelasyon tablosu. (Mann-Whitney U testi ile incelenmiştir)

		Ölçümler	p – değeri
		ERM	<i>Görme Keskinliğindeki Değişiklik*</i>
	<i>Görme Keskinliğindeki Değişiklik**</i>	20.20 (0.00) - (75.00)	
	<i>Santral Retinal Kalınlık Değişiklik*</i>	-49.72 (-59.07) - (32.78)	0.340
	<i>Santral Retinal Kalınlık Değişiklik**</i>	-44.26 (-55.62) - (-19.86)	
DRIL Varlığı	<i>Görme Keskinliğindeki Değişiklik*</i>	19.05 (10.29) - (75.00)	0.001
	<i>Görme Keskinliğindeki Değişiklik**</i>	-11.25 (-45.29) - (0.00))	
	<i>Santral Retinal Kalınlık Değişiklik*</i>	-49.72 (-59.07) - (-32.78)	0.006
	<i>Santral Retinal Kalınlık Değişiklik**</i>	-7.06 (-23.42) - (11.10)	
Seröz Maküller Dekolman	<i>Görme Keskinliğindeki Değişiklik*</i>	15.48 (7.69) - (60.00)	0.639
	<i>Görme Keskinliğindeki Değişiklik**</i>	19.05 (4.05) - (88.89)	
	<i>Santral Retinal Kalınlık Değişiklik*</i>	-49.58 (-55.48) - (24.87)	0.665
	<i>Santral Retinal Kalınlık Değişiklik**</i>	-46.73 (-65.49) - (25.44)	
Ellipsoid Zonda Bozulma	<i>Görme Keskinliğindeki Değişiklik*</i>	19.52 (10.00) - (88.89)	0.019
	<i>Görme Keskinliğindeki Değişiklik**</i>	0.00 (-55.88) - (17.07)	
	<i>Santral Retinal Kalınlık Değişiklik*</i>	-49.58 (-59.30) - (-32.78)	0.042
	<i>Santral Retinal Kalınlık Değişiklik**</i>	-24.87 (-49.77) - (7.86)	

(*- başlangıçta bahsedilen kategorik değişen yoktur, **- başlangıçta bahsedilen kategorik değişen var)

Grup 3'e daha önce diğer anti-VEGF tedavisi alan ancak fayda görmeyen 26 hasta (33 göz) dahil edildi. 12 hasta (%46.2) erkek ve 14 hasta (%53.8) kadındı. Ortalama HbA1c 9.0 ± 1.6 mmol/l idi. Hastaların ortalama yaşı 58 ± 9 idi. Grup 3'e dahil edilen hastaların steroid tedavisine başlamadan önce, 12.ayda (2 doz deksametazon implantı tedavisi sonrası kontrol) ve 18.aydaki (3 doz deksametazon implantı tedavisi sonrası kontrol) bulguları gözden geçirildi.(Tablo 20)

Grup 3'te intravitreal deksametazon implantı tedavisi öncesi görme keskinliğinin medyanı 35 (35-50) harf, 12.ay kontrolünde 50 (31-66) harf, 18.ay kontrolünde ise 51 (35-65) harf olarak hesaplandı. Hastaların intravitreal deksametazon implantı tedavisi sonrası 12.ayda görme keskinliğinde bir artış olsa da tedavi öncesi değerlendirme ile 12.ay kontrolü arasında görme keskinliğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık çıkmadı. 12. ay ve 18.ay kontrolleri arasında da anlamlı farklılık yoktu. Ancak başlangıç ve 18.ay kontrollerinde bakılan görme keskinliği arasında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme izlendi.(sırasıyla $p=0.216$, $p>0.05$, $p=0.039$) 12.ay ile 18.ay arasında 33 gözden 8'ine katarakt ameliyatı yapıldı. Ancak katarakt ameliyatı yapılan gözlerde 18 ay sonunda EİDGK'de anlamlı değişim saptanmadı.($p=0.397$)

Intravitreal deksametazon implantı tedavisi öncesi SRK medyanı 602 (475-712), 12.ay kontrolünde 444 (317-500), 18.ay kontrolünde ise 399 (275-440) mikron olarak hesaplandı. 2. ve 3. kontrollerde, başlangıç kontrole kıyasta anlamlı azalma izlendi. (sırasıyla $p=0.001$, $p>0.001$) 2. ve 3. kontroller arasında da anlamlı olarak fark var idi.($p=0.01$)

Intravitreal deksametazon implantı tedavisi öncesi hiperreflektif odak sayısı medyanı 5 (3-9), 12.ay kontrolünde 3(1-5), 18.ay kontrolünde ise 2 (0-4) olarak hesaplandı. 2.ve 3. kontrollerde tedavi öncesi kontrole kıyasta hiperreflektif odak sayısında anlamlı azalma var idi. ($p=0.001$, $p<0.001$). 2. ve 3. takipler arasında anlamlı fark yok idi. ($p=0.63$)

Intravitreal deksametazon implantı tedavisi öncesi sert eksuda sayısı medyanı 0 (0-2), 12.ay kontrolünde 0 (0-1), 18.ay kontrolünde ise 0 (0-0) olarak hesaplandı. Başlangıç ve 2. kontrol arasında sert eksuda sayısında anlamlı azalma görülmedi.($p=0.378$) Ancak başlangıç ve son kontrol arasında sert eksuda sayısında

istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi.($p=0.025$) 2. ve 3.kontroller arasında anlamlı azalma yok idi.($p>0.05$)

İntravitreal deksametazon implantı tedavisi öncesi kist sayısı medyanı 2 (1-3), 12.ay kontrolünde 1 (0-2), 18.ayın sonunda 0 (0-1) olarak hesaplandı.Başlangıç kontrole kıyasta 2.kontrolde anlamlı fark izlenmese de, 1. ve 3. kontrol arasında karşılaştırılmada istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü.($p=0.304$, $p=0.029$) 2. ve 3. kontroller arasında ise kist sayısında anlamlı azalma yok idi.($p>0.05$)

Tedavi öncesi mevcut olan santral 1000 μ m alanda intraretinal en büyük kistin dikey çapında başlangıca kıyasta 12.ay sonunda anlamlı küçülme görülmesi de, 18.ay sonunda anlamlı küçülme mevcut idi.(sırasıyla $p>0.05$ $p=0.021$)

Santral 1000 μ m alanda intraretinal en büyük kistin yatay çapında ise başlangıca kıyasta 12.ay ve 18.ay sonunda anlamlı küçülme yok idi.($p=0.073$)

Deksametazon implantı öncesi 33 gözün 5'inde (%15.2) DRIL saptandı, 12 ay sonunda 9 gözde (%27.3), 18 ay sonunda ise 15 gözde (%45.5) DRIL oluşumu izlendi.(sırasıyla $p=0.471$, $p<0.001$) 18.ay sonunda DRIL oluşumunda anlamlı artış var idi.

Tedavi öncesi ERM varlığı 15 gözde (%45.5), 12.ay sonunda 22 gözde (%66.7), 18.ay sonunda 25 gözde (%75.8) tespit edildi.(sırasıyla $p=0.017$, $p<0.001$)

EZ'de bozulma tedavi öncesi 3 gözde (%9.1), 12.ay sonunda 9 gözde (%27.3), 18.ay sonunda 13 gözde (%39.4) izlendi.(sırasıyla $p=0.086$, $p<0.001$)

Seröz makula dekolmanı ise tedavi öncesi 3 gözde (%9.1) mevcut idi. 12.ay sonunda sadece 1 gözde (%3) seröz makula dekolmanı izlendi, 18.ay sonunda ise seröz makula dekolmanı hiç bir gözde gözlemlenmedi.($p=0.096$)

Tablo 20. Deksametazon implantı tedavisi öncesi ve sonrasında EİDGK, SRK ve enflamatuar OKT biyobelirteçleri değişim tablosu

Deksametazon İmplant	Baseline	P	12. ay Kontrol		P	18. ay Kontrol		P	P
<i>Görme Keskinliği</i>	35 (35-50)	0.216 ^f	50 (31-66)	%4.29 (0.00-44.68)	>0.05 ^f	51 (35-65)	%5.45 (0.00-53.19)	0.039 ^f	0.006 ^f
<i>Santral Retinal Kalınlık</i>	602 (475-712)	0.001 ^f	444 (317-500)	%29.78 (-37.42)-(-10.54)	0.01 ^f	399 (275-440)	%37.55 (-48.85)-(-15.98)	<0.001 ^f	<0.001 ^f
<i>Hiperreflektif Odak Sayısı</i>	5 (3-9)	0.001 ^f	3 (1-5)	%50.00 (-63.64)-(-20.00)	0.63 ^f	2 (0-4)	%64.29 (-85.71)-(-40.00)	<0.001 ^f	<0.001 ^f
<i>Sert Eksuda Sayısı</i>	0 (0-2)	0.378 ^f	0 (0-1)	%100.00 (-100.00)-(-83.33)	>0.05 ^f	0 (0-0)	%100.00 (-100.00)-(-100.00)	0.025 ^f	0.001 ^f
<i>Kist Sayısı</i>	2 (1-3)	0.304 ^f	1 (0-2)	%55.00 (-100.00)-(-100.00)	>0.05 ^f	0 (0-1)	%100.00 (-100.00)-0.00	0.029 ^f	0.004 ^f
<i>Dikey Çap</i>	312 ± 172	0.602 ^f	200 (81-314)	%30.22 (-51.89)-47.27	>0.05 ^f	120 (74-164)	%58.98 (-73.48)-40.07	0.021 ^f	0.028 ^f
<i>Yatay Çap</i>	351 (177-478)		202 (152-261)	%30.79 (-58.67)-12.02		125 (90-296)	%60.49 (-72.20)-0.74		0.073 ^f
<i>DRİL Varlığı</i>	5 (%15.2)	0.471 ^d	9 (%27.3)		0.05 ^d	15 (%45.5)		<0.001 ^d	<0.001 ^d
<i>Seröz Maküler Dekolman</i>	3 (%9.1)		1 (%3)			0 (%0.0)			0.096 ^f
<i>Ellipsoid Zonda Bozulma</i>	3 (%9.1)	0.086 ^d	9 (%27.3)		0.615 ^d	13 (%39.4)		<0.001 ^d	<0.001 ^d
<i>ERM</i>	15 (%45.5)	0.017 ^d	22 (%66.7)		>0.05 ^d	25 (%75.8)		<0.001 ^d	<0.001 ^d

n : Hasta göz sayısı

d : Cogan's Q testi

f : Friedman testi

Başlangıç SRK ile nihai EİDGK arasında negatif korelasyon saptandı.(rs:-0.399, p=0.022) Ancak deksametazon implantı tedavi öncesi saptanan enflamatuar OKT biyobelirteçleri ile nihai EİDGK ve SRK arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 21 ve 22).

Tablo 21. Grup 3'te nihai EİDGK ve SRK ile sayısal değişkenler arasında korelasyon tablosu (Spearman sıra katsayısı ile incelenmiştir)

Görme Keskinliği		Santral Retinal Kalınlık	Hiperreflektif Odak Sayısı	Sert Eksuda Sayısı	Kist Sayısı	Dikey Çap	Yatay Çap
	Rs	-0.399	-0.136	0.007	-0.332	0.529	0.423
P	0.022	0.482	0.981	0.098	0.077	0.170	
Santral Retinal Kalınlık	Rs	-	-0.107	-0.129	0.004	-0.343	-0.441
	P	-	0.580	0.633	0.984	0.780	0.152

Tablo 22. Grup 3'de nihai EİDGK ve SRK ile kategorik değişkenler arasında korelasyon tablosu (Mann-Whitney U testi ile incelenmiştir)

ERM	Ölçümler	p-değeri
Görme Keskinliğindeki Değişiklik**	2.00 (-3.23) - (71.43)	
Santral Retinal Kalınlık Değişiklik*	-39.59 (-56.74) - (-17.43)	0.135
	Santral Retinal Kalınlık Değişiklik**	
DRİL Varlığı	Görme Keskinliğindeki Değişiklik*	0.715
	Görme Keskinliğindeki Değişiklik**	
	Santral Retinal Kalınlık Değişiklik*	0.00 (0.00) - (21.95)
	Santral Retinal Kalınlık Değişiklik**	-38.28 (-55.61) - (-16.71)
Seröz Maküler Dekolman	Santral Retinal Kalınlık Değişiklik*	0.142
	Santral Retinal Kalınlık Değişiklik**	
	Görme Keskinliğindeki Değişiklik*	4.87 (0.00) - (56.00)
	Görme Keskinliğindeki Değişiklik**	33.58 (-42.86) - (23.26)
Ellipsoid Zonda Bozulma	Santral Retinal Kalınlık Değişiklik*	0.701
	Santral Retinal Kalınlık Değişiklik**	
	Görme Keskinliğindeki Değişiklik*	-39.19 (-58.27) - (-7.21)
	Görme Keskinliğindeki Değişiklik**	5.85 (0.00) - (56.00)
Ellipsoid Zonda Bozulma	Görme Keskinliğindeki Değişiklik*	0.211
	Görme Keskinliğindeki Değişiklik**	
	Santral Retinal Kalınlık Değişiklik*	-37.94 (-55) - (-15.95)
	Santral Retinal Kalınlık Değişiklik**	-24.68 (-32.45) - (-1.68)

(*- başlangıçta bahsedilen kategorik değişken yoktur, **- başlangıçta bahsedilen kategorik değişken var)

5. TARTIŞMA

Diyabetik retinopati (DR) diyabetin komplikasyonlarından biri olup,dünya çapında görme kaybının önde gelen nedenlerindedir.(154) Patofizyolojisi diyabetik maküla ödemi (DMÖ) ve retina kanamasıyla sonuçlanabilen retinal mikrovasküler sızıntıyı içermektedir. Diyabetik retinopati şiddetine göre ise, proliferatif olmayan diyabetik retinopati ve proliferatif retinopati olarak alt bölümlere ayrılmaktadır.(155)

Diyabetik maküler ödemin yönetimi başlıca: kortikosteroid tedavisini, intravitreal antivasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF) enjeksiyonlarını ve retinal fotokoagülasyonu içerir. İntravitreal enjeksiyon tedavilerinin görmeyi iyileştirdiği ve diyabetik retinopati komplikasyonlarını önlediği gösterilmiştir.(156)

Optik koherens tomografi (OKT) retina kalınlığı ve hacminin kantitatif ölçümlerine olanak tanıyan, noninvaziv, temassız bir tıbbi görüntüleme yöntemidir.OKT, başka hiçbir invazif olmayan tanı tekniğiyle elde edilemeyen vitreus, retinal ve koroid yapısının da görüntülerini sağlar ve taramaları, ışık mikroskopuyla görülen histolojik kesitlerle karşılaştırılmıştır.(157-159) OKT görüntüleme vasıtasıyla, merkezi retina kalınlığı (SRT), retina iç katmanlarının düzensizliği (DRIL), elipsoid bölge bozulması (EZD), sert eksüda (HE), hiperreflektif odaklar (HRF), subretinal sıvı (SRF), retina altı sıvının varlığı, epiretinal membran (ERM) ve vitreomaküler arayüzün (VMI) bozulması gibi diyabetik retinopati enflamatuvar biyobelirteçleri araştırılmış ve parametrelerin tedavi alan DMÖ'lü hastaların nihai prognozu arasındaki öngörücü değerleri öğrenilmeye çalışılmıştır.(160-175)Klinisyenlerin DMÖ'lü hastalar için tedavi planlarını planlamada ve bireyselleştirmede terapötik yanıtı öngörebilen bu OKT parametrelerinden hangisinin bilinmesi daha yararlı olacaktır diye bir sıra çalışmaları mevcuttur. (163-166, 171- 175)

Fouda ve ark. DMÖ'nün tedavisinde intravitreal aflibercept ve ranibizumabın karşılaştırılmasını yapmışlardır.(176) Bu prospektif randomize çalışmada42 hastanın toplam 70 gözüne intraoküler aflibercept enjeksiyonu (grup I, 35 göz) veya intraoküler ranibizumab enjeksiyonu (grup II, 35 göz) uygulanmıştır.aflibercept ile tedavi edilen gözlerin ortalama başlangıç EİDGK ve SRK değerleri sırasıyla

0,17±0,05 µm ve 465,29±33,7 µm, ranibizumab ile tedavi edilen gözlerin ise 0,18±0,04 µm ve 471,5±34,4 µm idi. Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi.(sırasıyla $p=0,9$ ve $p= 0,65$) EİDGK, son yükleme enjeksiyonundan sonra 1 yıl boyunca aylık olarak kaydedilmiştir. Takip süresinin sonunda aflibercept ile tedavi edilen gözlerde ortalama EİDGK 0,42±0,28'e, ranibizumab ile tedavi edilen gözlerde ise 0,37±0,23'e yükselmiştir ve iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu. ($p =0,27$) SRK her iki grupta da sırasıyla 360,8±85,7 µm ve 387,3±87,8 µm'ye kadar azalmıştır ve gruplar arasında anlamlı fark yok idi.($p =0,2$) İlaçlar çalışma gözlerine başlangıçta ve daha sonra 3. aya kadar her 1 ayda bir (üç enjeksiyonluk yükleme dozu) enjekte edilmiştir. Takip döneminde maküla ödeminin devam etmesi veya önceki muayeneye göre kötüleşmesi ve görme keskinliğinin önceki muayeneye göre kötüleşmesi durumunda aylık olarak ilaç yeniden enjeksiyonu yapılmasına karar verilmiştir. Art arda iki ziyarette maküla kalınlığında veya görme keskinliğinde herhangi bir değişiklik olmazsa tedavi durdurulmuş, ancak görme veya maküla ödemi tekrar kötüleştiğinde tedavi yeniden başlatılmıştır. Maküla ödeminin iyileşmesi veya kötüleşmesi, son muayeneye göre SRK 'da %10'luk bir değişiklik olarak tanımlanırken, görme keskinliğinde son muayeneye göre 0,1'lik bir değişiklik anlamlı bir değişiklik olarak kabul edilmiştir. Grup I'de (aflibercept) enjeksiyon sayısı 2 ile 5 arasında değişmekte olup ortalama 2,62±0,68, grup II'deki gözlerde ise ranibizumab reenjeksiyon sayısı 3 ila 6 arasında değişmekte olup ortalama 3,03±0,95 idi. Bu sonuçlar anlamlı ölçüde farklıydı.($p=0.02$)

Bizim çalışmamızda hastaların 12. ay sonunda enjeksiyon sayısında anlamlı fark çıkmadı. (Grup 1'de 5.3±1.2,Grup 2'de ise 5.5±0.9, $p=0.64$) 12. ayın sonunda Grup 2'de Grup 1 e göre görme keskinliğinde iyileşmede belirgin fark var idi.($p=0.002$) SRK değişiminde ise 12 ay sonunda gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi.($p=0.218$)

Shimizu ve ark.diyabetik makular ödemli gözlerde intravitreal aflibercept ve ranibizumab etkinliğinin karşılaştırılmasını araştırmışlardır.(177) Retrospektif olan bu çalışmada Chiba Üniversitesi Hastanesi'nde Mart-Aralık 2014 tarihleri arasında DMÖ tanısı alan ve IVR tedavisi gören 36 hastanın 49 gözünün ve 2014 yılı Aralık ayından itibaren DMÖ tanısı alıp IVA tedavisi gören 40 hastanın 46 gözünün tıbbi kayıtları 2014'ten Ekim 2015'e kadar olan dönemde gözden geçirilmiştir.SRK'lar

dışında yaş, cinsiyet, HbA1c, EİDGK ve enjeksiyon süreleri gibi tüm parametreler iki grupta anlamlı farklılık göstermemiştir.(sırasıyla $p=0.039$, $p=0.239$, $p=0,231$, $p=0.735$, $p=0.507$) SRK ve EİDGK, başlangıçta IVR veya IVA'dan 1, 3 ve 6 ay sonra ölçülmüştür. Ortalama IVR enjeksiyon sayısı $2,6 \pm 1,1$ ve IVA enjeksiyon sayısı $2,7 \pm 1,4$ idi.Başlangıç EİDGK ranibizumab grubunda 0.48 ± 0.31 logmar idi.Ortalama EİDGK, yalnızca 1. ve 3. ayda IVR'den sonra başlangıca göre anlamlı derecede daha iyiydi.(sırasıyla 0.41 ± 0.30 , $p=0.0175$; 0.39 ± 0.30 $p=0.0077$) Aflibercept grubunda ise başlangıç EİDGK 0.39 ± 0.29 logmar idi. Aflibercept grubunda EİDGK'ler IVA'dan 1. ve 6. ay sonra anlamlı derecede daha iyiydi. (sırasıyla 0.33 ± 0.29 , $p = 0,0108$ ve 0.30 ± 0.33 , $p = 0,0413$) EİDGK 'deki iyileşmenin 6 ay boyunca devam ettiği, bunun IVR'den sonra olduğundan anlamlı derecede daha uzun olduğu gösterilmiştir, çünkü IVR'den sonra EİDGK 'deki iyileşme sadece 3 ay sürmüştür.Bizim çalışmamızda iyileşme 6 ay sürdü, 12.ayda ise başlangıca kıyasta anlamlı iyileşme saptanmadı. (sırasıyla $p=0.006$, $p=0.270$) Aflibercept grubunda ise bütün kontrollerde başlangıç EİDGK'ye kıyasta bütün kontrollerde anlamlı iyileşme var idi ve 12 ay sonunda da bu anlamlı iyileşme devam ediyordu.(her vizitte $p<0.001$)

Başlangıç SRK ise her iki iğne grubunda 1, 3 ve 6 ay sonra önemli ölçüde azalmıştır.(sırasıyla Ranibizumab grubunda 536 ± 141 ; 412 ± 104 , $p<0.0001$; 421 ± 149 $p<0.0001$; 466 ± 177 , $p=0.0053$) (sırasıyla aflibercept grubunda 482 ± 106 ; 367 ± 96 , $p<0.0001$; 379 ± 116 , $p<0.0001$; 400 ± 120 , $p<0.0001$). Aynı şekilde bizim çalışmamızda da bütün vizitlerde her iki grupta başlangıç SRK'ye kıyasta anlamlı azalma var idi. (Grup 1'de her üç vizitte $p<0.001$,Grup 2'de sırasıyla $p=0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$)

Meng Ju Tsai ve ark. DMÖ'de intravitreal ranibizumab ve aflibercept tedavisinin karşılaştırılmasına yönelik yaptıkları retrospektif araştırmaya 194 hastanın 194 gözünü dahil etmişlerdir.($n=95$ aflibercept grubu, $n=99$ ranibizumab grubu) (178) Snellen eşeline göre EİDGK istatistiksel amaçlı ETDRS harflerine dönüştürülmüştür. SRK OKT ile kaydedilmiştir. Hem EİDGK hem de SRK başlangıçta, 1 ay, 3 ay, 6 ay ve 12 ay sonra gözden geçirilmiştir. Hastalar arasında yaş, cinsiyet, DR şiddeti, maküler iskemi, HbA1c seviyeleri, başlangıçtaki EİDGK, SRK ve OKT biyobelirteçleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark

bulunmamıştır. Ranibizumab ve aflibercept ile tedavi edilen gözler arasında başlangıçta EİDGK'te istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.($p = 0,17$) 1. ayda (9,1'e karşı 6,3 harf, $p = 0,13$), 3.ayda (11,0'a karşı 5,8 harf, $p = 0,08$) ve 6. ayda (10,6'ya karşı 7,2 harf, $p = 0,42$) olmakla aflibercept ve ranibizumab grupları arasında görme keskinliği değişiklikleri açısından anlamlı düzeyde farklı bulunmamıştır.Ancak 12.ayda aflibercept ranibizumab'a göre belirgin bir iyileşme göstermiştir.(11,7'ye karşı 3,7 harf, $p = 0,005$) Bizim çalışmamızda ise daha önce belirttiğimiz gibi görme keskinliğindeki iyileşme bütün vizitlerde aflibercept grubunda anlamlı olarak daha fazla idi.(sırasıyla $p=0.026,p=0.012,p=0.002$)

Tedavi süresince merkezi SRK'daki değişiklikler açısından ranibizumab ve aflibercept arasında herhangi bir zaman noktasında fark yoktur (tümü $p > 0,05$). Bu çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da SRK değişimi açısından gruplar arasında fark saptanmadı.(sırasıyla $p=0.407$, $p=0.949$, $p=0.218$)

Başlangıçta ERM'si olmayanlar için hem ranibizumab hem de aflibercept gruplarında yeni ERM gelişimi açısından karşılaştırılabilir bir oran olsa da bu istatistiksel anlamlı çıkmamıştır. (sırasıyla %7,0'a karşı %5,6, $p = 0,59$) Çalışmamızda da iki grup arasında 12. ay sonunda ERM gelişimi riski karşılaştırıldığında iki grup arasında bir yıl sonunda ERM gelişme riskinde anlamlı bir farklılık yok idi.($p=0.118$)

Subretinal sıvıya gelince, hem ranibizumab hem de aflibercept gruplarında başlangıçta benzer oranlardadır.($p = 0,26$) 12 ayda toplam 6 enjeksiyonla birlikte 3 yükleme aflibercept enjeksiyonu aldıktan sonra, takip süresince subretinal sıvı tekrarlama olmaksızın tamamen düzelmiştir. Üç yükleme ranibizumab enjeksiyonu aldıktan sonra subretinal sıvı tamamen düzelmiş, ancak 6. ayda sıvının tekrarladığı gözlenmiştir. Daha sonra üç ranibizumab enjeksiyonu daha yapılmış ve subretinal sıvı 12 ayda çözülmüştür. Sonuç olarak başlangıçta ranibizumab ile tedavi edilenlerde, aflibercept ile tedavi edilenlere kıyasla retina altı sıvının tekrarlama oranı daha yüksek olarak çıkmıştır.(sırasıyla %26,3'e karşı %0, $p = 0,016$) Çalışmamızda seröz makula dekolmanı varlığı açısından gruplar arasında başlangıçta anlamlı fark var idi ($p=0.015$). Aflibercept grubunda başlangıç kontrole kıyasta 3.enjeksiyon sonrası,6. ay ve 12.aylarda seröz makula dekolmanı varlığında anlamlı azalma var idi. ($p<0.001$) Ancak ranibizumab grubunda başlangıca kıyasta seröz

makula dekolmanı varlığında anlamlı azalma 6.ayın sonunda görülmüştür,12.ay sonunda anlamlı fark yok idi.(sırasıyla $p=0.017$, $p=0.054$) İki grup arasında 12 ay sonunda seröz maküler dekolman gelişimi riski kıyaslandığında bir yılda seröz maküler dekolman gelişimi riski arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi.($p=0.137$)

Nihai iç ve dış retina katmanlarındaki hiperreflektif odakların çözünürlüğü hem ranibizumab hem de aflibercept gruplarında (sırasıyla $p = 0,44$ ve $p = 0,19$) benzer oranlarda çıkmıştır.Bizim çalışmada 12. ay sonunda her iki grupta 12.ay sonunda tedavi öncesi kontrole kıyasta anlamlı düzeyde hiperreflektif odak sayısında azalma görüldü (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$) ve gruplar arasında hiperreflektif odak çözünürlüğü açısından anlamlı fark yok idi.($p=0.239$)

Gu ve ark. DMÖ'nin OKT sınıflandırılması,aflibercepte yanıt ve bir yıllık takip sonuçlarını araştırmışlardır.(179) Bu retrospektif çalışmaya DMÖ'sü olan 95 hasta (130 göz) dahil edilmiştir.Çalışmada üç grup tanımlanmıştır: yaygın retinal kalınlaşma, kistik makula ödemi ve seröz retina dekolmanı.Bütün gözlere ardışık beş ayda aylık intravitreal Aflibercept enjeksiyonu yapılmıştır. Enjeksiyonlardan sonraki 1, 2, 3, 4, 6 ve 12. aylarda EİDGK ve OKT'de SRK kaydedilmiştir.Üç grup arasında başlangıç EİDGK ve SRK açısından fark yok idi.($p=0.273$, $p=0.115$) 12 ay sonunda diffüz retinal kalınlaşma grubunun EİDGK değeri başlangıca göre anlamlı düzeyde iyileşme göstermiştir.($p = 0,018$) Kistoid makula ödemi ($p= 0,062$) ve seröz retina dekolmanı gruplarının ($p= 0,073$) EİDGK değeri başlangıca göre anlamlı iyileşme göstermemiştir. Diffüz retinal kalınlaşma grubunda diğer iki gruba kıyasta nihai EİDGK değerinde anlamlı fark var idi.($p=0.021$) 12 ay sonunda, her 3 grubun SRK 'ları başlangıca göre önemli ölçüde azalmıştır.($p = 0,001$, $p = 0,004$, $p = 0,009$) Ancak SRK, diffüz retinal kalınlaşma grubunda diğer 2 gruba göre daha fazla azalmıştı ($p = 0,009$) ve SRK değişiklikleri en çok diffüz retinal kalınlaşma grubunda belirgindi.($p= 0,022$) Bununla birlikte EZ,ELM bozulması ve DRIL varlığı merkezi foveanın yatay tarama çizgisinin 1 mm'si içinde değerlendirilmiştir. DMÖ hastalarının aflibercept tedavisine yanıtını etkileyen risk faktörleri ikili lojistik regresyon kullanılarak analiz edilmiştir ve bu analizde DRIL, EZ bozulması ve ELM bozulması DMÖ'lü hastalarda aflibercept tedavisinin görme keskinliğine etkisini öngören bağımsız faktörler olduğu gösterilmiştir ve nihai görme keskinliği iyileşmesi ile negatif korele olarak bildirilmiştir.($p = 0,002$, $p = 0,004$ ve $p = 0,001$)

Bizim çalışmamızda aflibercept grubunda 12.ayın sonunda hem görme keskinliğinde hem de SRK'da anlamlı iyileşme oldu.(sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$) Başlangıçta seröz makula dekolmanı varlığı nihai görme keskinliği ve SRK değişimi ile anlamlı korele değildi.(sırasıyla $p=0.639$, $p=0.665$) Ancak Gu ve ark. çalışmasına benzer şekilde başlangıçta tespit edilmiş DRIL ve EZ bozukluğu ile nihai SRK ve EİDGK arasında negatif korelasyon saptandı.Tedavi öncesi DRIL ve EZ düzensizliği olan gözlerde 12.ay sonunda görme keskinliği ve SRK'daki iyileşme anlamlı düzeyde daha az idi. (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.006$; $p=0.019$, $p=0.042$)

Chang ve arkadaşları intravitreal ranibizumab tedavisinden sonra DMÖ tedavi sonuçlarını öngörmeye OKT biyobelirteçlerini araştırmışlardır.(180) Bu retrospektif çalışmada yalnız ranibizumab ile tedavi edilen ve daha önce hiç tedavi görmemiş 35 DMÖ tanılı hastanın 65 gözü dahil edilmiştir. EİDGK, SRK, göz içi basıncı (GİB) ve OKT taramaları tedaviden önce başlangıçta ve tedaviden 3 ay, 6 ay ve 12 ay sonra retrospektif olarak kaydedilmiştir. Başlangıçtaki ortalama EİDGK $0,5 \pm 0,4$ logMAR, başlangıçtaki ortalama SRK $361,4 \pm 99,7$ μm idi. IVR tedavilerinden sonraki 12 aylık takipteki ortalama SRK $300,02 \pm 47,03$ μm idi ve tüm gözlerde istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0,0001$) Başlangıç EİDGK değeri $0,51 \pm 0,41$ iken, 12 aylık EİDGK değeri $0,38 \pm 0,48$ 'di. Son takipte önemli bir iyileşme ($p < 0,005$) gösterilmiştir. OKT 'de hiperreflektif odak sayısı,retinaaltı sıvı,intraretinal kist, büyük dış nükleer tabaka kisti, EZ bozulması, retina iç katmanlarının düzensizliği,sert eksuda, ERM'ye bakılmıştır.SRK ve EİDGK ile bu biyometreler arasında korelasyon olup-olmadığını araştırmak için çoklu regresyon analizleri yapılmıştır.Sonuç olarak bu biyobelirteçlerden başlangıçta DRIL,retinaaltı sıvı ve büyük dış nükleer tabakada kist ile başvuran gözlerin son takipte $50\mu\text{m}$ 'den fazla SRK iyileşmesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.($p = 0,0016$) Bu parametrelerden başka çalışmada başlangıçta IVR tedavisinden sonra görme keskinliğinde iyileşmeyi öngören hiç bir OKT biyobelirteci bulunamamıştır.(hiperreflektif odak sayısı, intraretinal kist sayısı, EZ bozulması, sert eksuda, ERM)

Bizim çalışmada ise ranibizumab grubunda başlangıçta DRIL olmayan gözlerde EİDGK'de DRIL görülen gözlerle kıyasta daha anlamlı iyileşme olduğu izlendi. ($p=0.036$) Başlangıçta tespit edilen intraretinal en büyük kistin yatay ölçümü ile EİDGK 'de iyileşme arasında anlamlı negatif bir korelasyon görüldü,başlangıç

ölçüm büyüdükçe 12. ayın sonunda görme keskinliğinde iyileşmenin anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü.(p=0.002) Başlangıçta hiperreflektif odak sayısı daha fazla olan gözlerde 12.ayın sonunda EİDGK'de artış anlamlı olarak daha fazla idi. SRK ile kist sayısı, seröz maküler dekolman biyobelirteçleri arasında korelasyon saptandı. Başlangıçta intraretinal kist sayısı daha çok olan gözlerde 12.ay sonunda SRK'da anlamlı olarak azalma daha düşük idi.(p=0.016) Başlangıçta seröz maküler dekolman olan hastalarda 12.ayın sonunda SRK'da azalmanın anlamlı olarak daha belirgin olduğu görüldü.(p=0.050)

Huang ve arkadaşları anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) tedavisinden sonra DMÖ'de hiperreflektif odakların tedavi yanıtı ile ilişkisini değerlendirmiştir.(181) Retrospektif olan bu araştırmada DMÖ'lü 106 hastanın oftalmolojik muayeneleri ve OKT görüntülerini içeren tıbbi kayıtlar incelenmiştir. Kaydedilen 106 vakanın tamamından 65 göze ranibizumab ve 41 göze aflibercept uygulanmıştır.EİDGK ile hiperreflektif odak ve diğer OKT biyobelirteci arasında korelasyona bakılmıştır.Başlangıçta dış retinada daha fazla sayıda hiperreflektif odak, 12 aylık takipte daha iyi nihai EİDGK ile ilişkili olmuştur.(p=0.037) Bizim çalışmamızda da Grup 1'de başlangıçta daha fazla hiperreflektif odak olan gözlerde görme keskinliğinde daha fazla iyileşme görüldü.(p=0.004) Grup 2 ve Grup 3'de ise başlangıç hiperreflektif odak ile görme keskinliği değişimi arasında korelasyon izlenmedi.

Hwang ve arkadaşları da makula ödeminde OKT'de hiperreflektif nodaklar ile tedaviye yanıt arasındaki ilişkiye bakmışlar.(182) Retrospektif olan çalışmaya 86 DMÖ'lü göz dahil edilmiştir.İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapılan bu hastalarda,tedaviye yanıt verenler 46 göz (%56.10) ve yanıt vermeyenler 36 göz (%43.90) olarak iki gruba ayrılmıştır.Bevacizumaba yanıt vermeyen gözlerde başlangıç hiperreflektif odak sayısı (16.06±6.60) yanıt verenlerdekinden önemli ölçüde fazlaydı.(11.26±3.64,p<0.001) Sonrasında bevacizumab'a yanıt vermeyen hastalara deksametazon implantı tedavisi uygulanmıştır.Bevacizumab'a verilen yanıtın aksine, deksametazon implantına yanıt veren gözlerde hiperreflektif odak sayısı (19.56±6.75), yanıt vermeyenlere (11.50±3.78) kıyasta daha fazla idi.(p=0.006) Bizde ise Dekzametazon grubunda bu fark izlenmedi.(p=0.482)

Sophie ve ark. yaptıkları çalışmada aylık ranibizumab (n=502) ve sham (n=257) ile tedavi edilen DMÖ'lü hastalarda 24. aydaki EİDGK ve SRK temel belirleyicilerini araştırmışlardır.(183) Bu prospektif randomize çalışmada ranibizumab ile tedavi edilen hastalarda başlangıçta seröz makula dekolmanı varlığı ile 20/40 ve daha iyi nihai EİDGK ve 250µm ve daha düşük SRK ile pozitif korelasyon bulunmuştur.(p <0.0001,p=0.03)

Bizim çalışmada da Grup 1'de nihai SRK'da tedavi öncesi seröz makula dekolmanı olan gözlerde olmayanlara kıyasta anlamlı olarak daha belirgin azalma var idi.(p=0.05) Grup 2 ve Grup 3'te korelasyon izlenmedi.(sırasıyla p=0.065,p=0.701) Hiç bir grupta başlangıç seröz makula dekolmanı ile nihai EİDGK arasında korelasyon saptanmadı.

Gerendas ve ark. diyabetik maküler ödemin ranibizumab tedavisi sırasında fonksiyonel ve anatomik sonuçlarla ilgili öngörücü görüntüleme biyobelirteçlerini araştırmışlardır.(184) Bu çalışma randomize, prospektif 1 yıllık RESTORE ve 2 yıllık takip RESTORE uzatma çalışmalarının araştırma amaçlı post hoc analizinden ibarettir. Çalışmada 115 hasta ranibizumab tedavisi,118'i kombine tedavi,111'i lazer tedavi koluna ayrılmıştır. Bu araştırmada intraretinal kist (İRK) yüksekliğine göre tüm hastalar iki gruba ayrılmıştır: küçük İRK ≤ 380 µm ve büyük İRK >380 µm. Toplam popülasyon için, başlangıçtaki İRK >380 µm ile karşılaştırıldığında İRK ≤ 380 µm anlamlı derecede daha iyi başlangıç EİDGK harf skorları gösterdi (64,8±10,63'e karşı 61,7±9,92, p=0,0071) ve İRK >380 µm olan hastalara göre anlamlı derecede daha iyi EİDGK harf skorlarını sürdürdü. Başlangıç İRK >380 µm olan hastalarla 12. ay sonundaki EİDGK arasında anlamlı negatif korelasyon var idi (70,5±12,33 vs 67,0±14,09, p=0.0252) ve 36. ay sonunda da anlamlılığa doğru eğilim gösterdi. (73,2±11,49 ve 70,4±11,27, p=0,0871)

Bizim çalışmada her iki grupta santral 1000 µm'de en büyük kistin başlangıç yatay ölçüleri ile 12. ay sonunda nihai EİDGK arasında negatif korelasyon var idi.(rs=-0.646, p=0.002: rs=-0.600, p=0.05) Dikey çaplar ile EİDGK değişimi arasında korelasyon yok idi.(p=0.096,p=0.164)

Hong Kong kentinde Szeto ve ark. yaptığı bir retrospektif kohort çalışmaya 1 Ocak 2011 ile 30 Haziran 2018 tarihleri arasında anti-VEGF (ranibizumab ve

aflibercept) enjeksiyonu alan DMÖ'lü 196 göz alınmıştır.(185) Katılımcıların başlangıç, 6, 12 ve 24 aydaki EİDGK ve anti-VEGF tedavisine başlamadan önce ve tedavi tamamlandıktan sonra SD-OKT görüntüleri araştırılmıştır.12. ayda görme için tek değişkenli analizde DRIL varlığı ($p=0,008$), intraretinal hiperreflektif odak sayısı ($p=0,001$), koroidal hiperreflektif odak sayısı ($p=0,001$) ve EZ bozulması varlığı ($p<0,001$) daha zayıf EİDGK ile ilişkiliydi.Tedavi sonrasında SRK'daki daha büyük azalma başlangıçta kistik maküler ödem ve seröz makula dekolmanı varlığıyla ilişkilendirildi.($p=0,001$, $p=0,001$)

Bizim çalışmamızda ise Grup 1'de 12.ayın sonundaki görme keskinliği değişimi ile başlangıç hiperreflektif odak sayısı arasında pozitif korelasyon görüldü ($r_s=0.365$, $p=0.004$), Grup 2'de ise başlangıç hiperreflektif odak sayısı ile korelasyon görülmedi.($p=0.729$) Benzer olarak,12.ay sonunda Grup 1'de DRIL varlığı görsel sonuçta daha az iyileşme ($p=0.036$), Grup 2'de ise hem DRIL varlığı, hem de EZ'de bozulma görsel sonuçta daha az iyileşme ve SRK'da daha düşük azalma için anlamlı belirleyici idi.(sırasıyla $p=0.001$, $p=0.006$: $p=0.019$, $p=0.042$) Çalışmamızda Grup 1'de başlangıç seröz dekolman varlığı olan gözlerde tedavi sonunda SRK'da daha büyük azalma var idi.($p=0.05$) Başlangıçta intraretinal kist sayısı daha çok olan gözlerde nihai SRK 'da azalma anlamlı olarak daha az idi.($p=0.016$) Grup 3'te tedavi sonrası EİDGK ve SRK'daki değişim ile OKT biyobelirteçleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı.

Tsai ve ark. anti- VEGF tedavi alan DMÖ'lü hastalarda görsel yanıtın belirleyicisi olarak foveal kistlerdeki morfolojik değişiklikleri araştırmışlardır.(186) Bu retrospektif çalışmaya, anti-VEGF enjeksiyonlarını takiben DMÖ'sü olan, daha önce tedavi görmemiş 105 hastanın 105 gözü dahil edilmiştir. Tüm hastalara en az bir intravitreal ranibizumab veya aflibercept enjeksiyonu ve ardından 1 yıllık takip süresi boyunca pro re nata (PRN) uygulanmıştır. EİDGK ve OKT verileri başlangıçta, 1, 3, 6 ve 12. ayda elde edilmiştir.En büyük intraretinal kistin yükseklik ve genişlik ölçüleri alınan bu hastalarda intraretinal kistlerin daha büyük genişliği ve yüksekliği, son ziyaretlerdeki zayıf EİDGK ile daha güçlü bir şekilde ilişkiliydi.($r = - 0,367$, $p < 0,001$ ve $r = - 0,383$, $p < 0,001$) Bizim çalışmamızda da Grup 1 ve Grup 2'de santral 1000 μ m'deki intraretinal en büyük kistin genişlik ölçüsü ile nihai

EİDGK arasında güçlü negatif korelasyon izlendi.(sırasıyla $r=-0.646,p=0.002$; $r=-0.600,p=0.05$)

Cao ve ark. OKT tabanlı makine öğrenme yöntemi kullanarak DMÖ'de anti-VEGF tedaviye yanıtın tahminine dair araştırma yapmışlardır.(187) Bu prospektif çalışmaya toplam 712 DMÖ hastası dahil edilmiş ve art arda üç enjeksiyondan sonra SRK'daki azalmaya göre zayıf ve iyi yanıt veren gruplara ayrılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar üç ayda bir ardışık olarak intravitreal conbercept (0,5 mg) enjeksiyonu ile tedavi edilmiştir. *İyi yanıt veren: anti-VEGF tedavisinden sonra SRK 'da 50 μ m'den fazla azalma olan hasta olarak tanımlanırken, zayıf yanıt veren: tedavi sonrasında SRK'da <50 μ m azalma olan, azalma olmayan veya artış olan hasta olarak tanımlanmıştır.* Farklı retina katmanlarındaki zayıf yanıt verenlerin OKT'sinde daha fazla hiperreflektif odak bulunmuştur.($p < 0.001$) Zayıf yanıt veren grupta ELM ve EZ'nin bozulma oranının da iyi yanıt veren gruba göre bizim de çalışmamızda olduğu gibi (Grup 1 ve Grup 2) önemli ölçüde daha yüksek olduğu (her üç parametre için $p < 0,001$) ortaya çıkmıştır.

Zur ve ark. İntravitreal deksametazon implantı ile tedavi edilen DMÖ'lü gözlerde biyobelirteç olarak DRIL'i araştırmışlardır.(188) Deksametazon implantı ile tedavi edilen DMÖ'lü gözlerin ilk enjeksiyondan sonraki 12 aylık takibini içeren çok merkezli, retrospektif bu çalışmada OKT taramaları DRIL ve diğer yapısal özelliklerin varlığı açısından değerlendirilmiştir. EİDGK ve SRK başlangıçta ve tedaviden 2, 4, 6 ve 12 ay sonra kaydedilmiş ve başlangıçtaki DRIL ile deksametazon tedavisi sonrası sonuçlar arasındaki sonuçlar analiz edilmiştir. Analize 177 hastanın toplam 177 gözü dahil edilmiştir. Başlangıçta DRIL'i olmayan hastalar, 12 ay boyunca önemli ölçüde daha fazla görme kazanmış ve SRK'da daha fazla azalma yaşamıştır.(her ikisi için de $p=0.003$) Başlangıçtan 12. aya kadar EİDGK DRIL olan hastalar yalnızca $0,75 \pm 0,40$ 'tan $0,58 \pm 0,50$ logMAR'a iyileşirken, DRIL olmayan hastalarda $0,79 \pm 0,39$ 'dan $0,47 \pm 0,41$ 'e iyileşme olmuştur.($p = 0,03$, $p < 0,001$) Tüm kohortta SRK'da anlamlı bir iyileşme bulunurken ($p = 0,003$), DRIL olmayan hastalarda SRK 113 ± 244 μ m daha fazla azalmıştır.($p < 0,001$)

Bizim çalışmamızda da ranibizumab tedavisi alan grupta başlangıçta DRIL olan hastalarda yılın sonunda görmede daha az iyileşme olduğu izlendi.($p=0.036$)

aflibercept grubunda ise hem EİDGK, hem de SRK'da iyileşme ile başlangıç DRIL oluşumu arasında negatif korelasyon var idi.($p=0.001$, $p=0.006$) Deksmetazon grubunda ise başlangıç DRIL varlığı ile nihai EİDGK ve SRK arasında korelasyon görülmedi.($p=0.715$, $p=0.142$)

Domalpalli ve ark DMÖ'lü hastalarda ranibizumab tedavisinin retinal sert eksuda üzerine etkileri çalışmasında, aylık intravitreal ranibizumabın sert eksuda alanı üzerindeki etkisini ve sert eksudanın EİDGK sonuçları üzerindeki etkisini 2 faz III klinik çalışmanın verilerini kullanarak değerlendirmişlerdir.(189) Retrospektif olan bu çalışma için 739 gözden elde edilen veriler kullanılmıştır. Çalışmaya 0.3mg ranibizumab enjeksiyonu tedavisi, 0.5mg ranibizumab enjeksiyonu tedavisi alan ve sham olarak 3 grup dahil edilmiştir.Ranibizumab ile tedavi edilen gözlerde sert eksuda çözünürlüğü 6. aydan bir süre sonra belirgin hale gelmiştir. Başlangıçta EİDGK ile sert eksuda varlığı veya yokluğu arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Başlangıçtan sonra da sert eksuda varlığı veya yokluğu ile zaman içinde EİDGK'deki değişiklik arasında tutarlı bir negatif korelasyon sadece 0.3mg ranibizumab tedavisi alan grupta var idi,diğer gruplarda anlamlı korelasyon yok idi. Aynı şekilde bizim çalışmamızda da her üç grupta da sert eksuda sayısında azalma 6.ayda anlamlı olarak izlendi.(sırasıyla $p=0.013$, $p=0.009$, $p=0.025$) Çalışmamızda başlangıç sert eksuda sayısı ile nihai EİDGK ve SRK arasında korelasyon bulunmadı. (sırasıyla Grup1: $p=0.12$, $p=0.186$. Grup 2: $p=0.729$, $p=0.622$. Grup: $p=0.981$, $p=0.633$)

Ar ve ark. DMÖ'lü gözlerde intravitreal anti-VEGF tedavisine yönelik ilk EİDGK yanıtı için OKT temel öngörücülerini araştırmışlardır.(190) Prospektif yapılan bu çalışmaya 67 hasta dahil edilmiş, tüm hastalara 3 ay boyunca aylık intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapılmış ve ardından PRN tedavisi uygulanmıştır.Başlangıçta, 1, 2, 3 ve 6. aylarda EİDGK ölçümleri ve SD-OKT görüntüleri alınmıştır. ≥ 10 harf iyileşme iyi, 5-10 harf orta, < 5 veya harf kaybı kötü görsel tedavi yanıtı olarak kabul edilmiştir.EZ bozulması DRIL varlığı, anti-VEGF tedavisine zayıf görsel iyileşme için önemli bir riski temsil eden öngörücüler olarak bulunmuştur.(sırasıyla $r=10.96$, $p < 0.001$; $r=7.05$, $p=0.034$) Kistoid boşlukların ölçüsü de zayıf anti-VEGF yanıtı ile ilişkili görünmekte idi.Tedaviye kötü yanıt veren grupta orta düzeyde kistoid boşluk yüzdesi daha yüksek (%57.14) bulunurken, iyi

yanıt veren grupta daha yüksek oranda hafif düzeyde (%23.08) kistoid boşluk görülmüştür. Ancak bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde Grup 1’de başlangıçta DRIL varlığı kötü görsel sonuçla anlamlı korelasyon gösterdi. (p=0.036) Grup 2’de ise başlangıçta hem DRIL varlığı, hem de EZ’de bozulma hem kötü görsel sonuçla (sırasıyla p=0.001, p=0.006), hem de SRK’daki daha az iyileşme ile korelasyon gösterdi. (sırasıyla p=0.019, p=0.042) Bizim çalışmamızda da Grup 1 ve Grup 2’de en büyük kistik boşluk genişliği ile nihai EİDGK arasında negatif korelasyon mevcut idi, başlangıçta genişliği daha büyük olan hastalarda daha kötü görsel sonuç izlendi. (sırasıyla p=0.002, p=0.50)

Yalçın ve ark. da DMÖ’de kistoid maküla dejenerasyonu ve tedavi sonucuna etkisini araştırmışlardır. (191) Bu retrospektif çalışma, Gazi Üniversitesi’nde Kasım 2011 ile Mart 2015 tarihleri arasında takip edilen hastaların OKT görüntüleri kullanılarak yapılmıştır. OKT’de kistik değişiklik saptanan toplam 259 göz (187 hasta) çalışmaya dahil edilmiştir. FFA’da maküler iskemi, periferik iskemi ve ödem tipi belirlenmiştir. OKT görüntülerinden vitreomaküler arayüz anormallikleri, fovea kontur bütünlüğü, kistlerin iç yansımaları ve dış retina tabakası defektleri analiz edilmiştir. Foveal merkezden 1000 µm uzaklıktaki en büyük kistin yatay ve dikey çapları ölçülmüştür. Sonuç olarak bu çalışmada en büyük kistin 450 µm’lik yatay çapı, görme keskinliği kaybını %58 duyarlılık ve %73 özgüllükle öngörmüştür. (p<0,001) Yani yatay kist çapı ≥ 450 µm olan gözlerde görme keskinliğinin <20/60 olma ihtimali %58 idi. Yatay kist çapı <450 µm olan gözlerde ise görme keskinliğinin $\geq 20/60$ olmasını öngörmeye %73 özgüllüğe sahipti. Vertikal kist çapı ≥ 300 µm olan gözlerde görme keskinliğinin <20/60 olma olasılığı %62 idi, en büyük kistin 300 µm’deki dikey çapı görme keskinliği kaybını %62 duyarlılık ve %69 özgüllük ile orta derecede anlamlı öngörme gücü ile bildirilmiştir. (p<0,001) Aynı şekilde bizim çalışmada da Grup 1 ve Grup 2’de santral 1000 µm’lik alanda intraretinal en büyük kistin yatay çapı ile nihai görme keskinliği arasında negatif korelasyon mevcut idi. (sırasıyla p=0.002, p=0.50) Ancak en büyük kistin dikey çapı ile nihai görme keskinliği arasında korelasyon saptanmadı. (sırasıyla p=0.096, p=0.811)

Koç ve ark.asimetrik anti-VEGF yanıtı olan bilateral DMÖ'sü olan hastalarda OKT biyobelirteçlerini araştırmışlardır.(192) Anti-VEGF (ranibizumab/aflibercept) tedavisinin yükleme dozuna asimetrik yanıt veren iki taraflı DMÖ hastaları retrospektif olarak incelenmiştir. Morfolojik yanıt kriteri SRK $\leq 300 \mu\text{m}$ idi; asimetrik yanıt, gözler arasında SRK azalmasında $\geq 10\%$ fark olarak tanımlanmıştır.Fonksiyonel yanıt kriteri, logMAR keskinliğinde ≥ 3 satırlık bir artışı; diğer gözde bu eşiğin altındaki bir artış asimetrik yanıt olarak kabul edilmiştir. Anti-VEGF tedavisine verilen nihai morfolojik ve fonksiyonel yanıtlar ile OKT'den türetilen biyobelirteçlerin başlangıç değerleri arasındaki ilişkiler değerlendirilmiştir.(DMÖ alt tipi,SRK,vitreoretinal arayüz anomalileri,DRIL,ELM,EZ bozulması ve subretinal sıvı) Anti-VEGF yükleme dozundan sonra hem morfolojik hem de fonksiyonel yanıt kriterlerini karşılayan 31 göz yanıt veren (RR) olarak ve tanımlanan kriterlere göre morfolojik veya işlevsel olarak yanıt vermeyen 27 göz dirençli (RT) olarak sınıflandırılmıştır. Bu çalışmada subretinal sıvı veya basit ERM varlığı, tedavi yanıtlarında herhangi bir farkla ilişkili değildi. ($p > 0,05$) Ama traksiyonel ERM, yaygın DRIL ($\geq 500 \mu\text{m}$) ve fovea merkezli ELM ve EZ bozulmaları direnci öngörmede önemli OKT biyobelirteçleri idi. ($p < 0.001$) Nihai EİDGK ve SRK iyileşmesi ile başlangıç DRIL ve EZ defekti arasındaki korelasyon sonuçları bizim çalışmamız ile benzer şekilde olmuştur.Ancak bizim çalışmamızda Grup 2 ve Grup 3'te başlangıç subretinal sıvı oluşumu ile nihai EİDGK arasında korelasyon görülmesi de Grup 1'de subretinal sıvı varlığı ile nihai SRK iyileşmesi arasında pozitif korelasyon görüldü.($p=0.05$) Bizim çalışmamızda da her 3 grupta başlangıç ERM ile nihai EİDGK ve SRK değişimi ile korelasyon görülmedi.(sırasıyla Grup 1: $p=0.366$, $p=0.387$, Grup 2: $p=0.982$, $p=0.340$, Grup 3: $p=0.486$, $p=0.135$)

Nagai ve ark.makula ödeminde intravitreal ranibizumab monoterapisi sonrası intraretinal kistoid boşlukların alanı ve sayısı görme sonucununa etkisini araştırmışlardır.(193) Bu çalışmada 12 ay boyunca pro re nata rejimiyle intravitreal ranibizumab (IVR) monoterapisi uygulanan DMÖ'lü 46 hastanın (29 erkek, 17 kadın; ortalama yaş $65,5 \pm 1,6$ yıl; aralık, 40 ila 80 yıl) tedavi görmemiş 46 gözünün klinik kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. İntraretinal kistoid boşluğun retina alanına ortalama alan oranı $19,7 \pm 1,9\%$, ortalama kistoid boşluk sayısı ise $3,7 \pm$

0,3. Ortalama SRK, DRIL boyutları ve ELM ve EZ kesintileri sırasıyla $418 \pm 21 \mu\text{m}$, $1056 \pm 51 \mu\text{m}$, $273 \pm 80 \mu\text{m}$ ve $580 \pm 95 \mu\text{m}$ idi. Başlangıçta 16 gözde (%34,8) hiperreflektif odak mevcuttu ve dokuz gözde (%19,6) seröz retina dekolmanı vardı. Tüm gözlerde (%100) kistoid maküler ödem görülmüştür, 37 göz (%80,4) seröz retina dekolmanı olmayan kistoid maküler ödem grubuna kategorize edilmiştir, dokuz göz (%19,6) seröz makula dekolmanı olan kistoid maküler ödem grubuna dahil edilmiştir. 12 aylık takip döneminde ortalama enjeksiyon sayısı $3,9 \pm 0,4$ olmuştur. 12 ay sonunda ortalama EİDGK'de anlamlı iyileşme görülmüştür. (başlangıçta $0,287 \pm 0,038$; 12 ayda $0,217 \pm 0,044$, $p = 0,009$) Bizim çalışmamıza dahil edilen ranibizumab grubunda EİDGK 'de 3.enjeksiyon sonrası ve 6.ayda anlamlı iyileşme oldu.(sırasıyla $p < 0,001$, $p=0,006$) Ancak 12.ayın sonunda başlangıca kıyasta anlamlı fark yok idi.($p=0,270$)

Bu çalışmada 12 ay sonunda ortalama SRK'da anlamlı azalma olmuştur.(başlangıçta $418 \pm 21 \mu\text{m}$; 12 ayda $276 \pm 20 \mu\text{m}$, $p < 0,001$) Aynı şekilde bizim çalışmada da 12 ay sonunda SRK'da anlamlı azalma gözlemlendi.($p < 0,001$) Tek değişkenli analizler sonucunda kistik boşlukların alan oranı ($R = 0,688$, $p < 0,001$) ve sayısı ($R = 0,557$, $p < 0,001$), DRIL genişliği ($R = 0,593$, $p < 0,001$) ve EZ bozukluğu ($R = 0,405$, $p = 0,005$) ile nihai daha kötü EİDGK arasında anlamlı korelasyon olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda başlangıç kist sayısı ve en büyük kistin dikey çapı ile nihai EİDGK arasında korelasyon izlenmedi.($p=0,201$, $p=0,096$) Ancak intraretinal en büyük kistin yatay çapı ile son EİDGK arasında anlamlı korelasyon saptandı.Yatay çapın ölçüm artışı daha kötü nihai EİDGK için bir öngörücü idi.($rs;-0,646$, $p=0,002$) Başlangıçta DRIL varlığı da nihai daha kötü EİDGK ile anlamlı korele idi.($p=0,036$) Ancak başlangıç EZ bozukluğu ile nihai EİDGK arasında anlamlı korelasyon yok idi.($p=0,157$)

Matonti ve ark. diyabetik makula ödemi tedavisinde deksametazon tedavisinin uzun dönem etkinliği ve güvenilirliğini araştırmışlardır.(194) Bu retrospektif çalışmaya en az 12 ay takip edilen 23 DMÖ'lü hasta dahil edilmiştir.Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı $66 \text{ yıl} \pm 7,3$ idi. Hastaların ortalama diyabet süresi $17,3 \pm 13,2$ yıldır. Periferik retinopatinin derecelendirme özellikleri, 3 hasta (%13) için hafif proliferatif olmayan diyabetik retinopati (DR), 5 hasta için (%21,7) orta derecede proliferatif olmayan DR, 14 hasta için (%60,9)

şiddetli proliferatif olmayan DR ve 1 hasta için proliferatif DR idi (%4,4). 23 hastadan 5'i daha önce tedavi görmemiş (%21,7), 10'u (%43,5) anti-VEGF, 9'u (%39,1) triamsinolon asetonid ve 10'u (%43,5) grid lazer ile tedavi edilmiştir. Bu hastalara takip sırasında en az 2 defa intravitreal deksametazon implantı tedavisi uygulanmıştır. Ortalama EİDGK $49,6 \pm 16,9$ ETDRS harfi olan hastaların 12. ayda ise $58,3 \pm 14,9$ harfe kadar yükselmiştir. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı idi. ($p=0.003$). Başlangıç SRK $701,6 \pm 189,9$ μm idi ve 12. ay sonunda ortalama $385,7 \pm 172,8$ μm olarak ölçülmüştür. ($p=0.0006$) Bizim çalışmamızda 12. ay sonunda EİDGK 'de anlamlı fark yok idi, 18. ayın sonunda anlamlı fark gözlemlendi. (sırasıyla $p=0.216$, $p=0.039$) SRK'da ise hem 12. ay sonunda hem de 18. ay sonunda anlamlı azalma var idi. ($p=0.001$, $p<0.001$)

Chou ve ark. Deksametazon implantı ile tedavi edilen DMÖ'de sonuç belirleyici olarak OKT ve görüntüleme biyobelirteçlerini araştırmışlardır. (195) Bu retrospektif, çok merkezli çalışmada, deksametazon implant(lar)ını takiben DMÖ sonuçlarında görüntüleme biyobelirteçlerinin öngörücü değeri belirlenmiştir. 47 hastanın 67 gözü, intravitreal DEX implantasyonu öncesi ve sonrası EİDGK ve OKT ile SRK açısından değerlendirilmiştir. Temel görüntüleme biyobelirteçleri, fundus fotoğrafı ve OKT kullanılarak derecelendirilmiştir ve biyobelirteçlerin 6 ayda önemli tedavi etkileri için öngörü değeri analiz edilmiştir. 6 ayda gözlere ortalama $2,0 \pm 0,8$ DEX implantı uygulanmıştır. SRK DEX implantasyonu öncesi $459,9 \pm 146,3$ μm 'den tedavi sonrasında $360,5 \pm 127,4$ μm 'ye anlamlı bir azalma göstermiştir ($p < 0,001$) ve 35 gözde başlangıca göre $\geq \%10$ 'luk SRK'da azalma görülmüştür. 16 gözde altı ay sonra SRK'da ≤ 300 μm değer elde edilmiştir. Her ne kadar EİDGK'de genel olarak anlamlı bir iyileşme izlenmese de ($p = 0,35$), 15 gözde (%22) üç satır veya daha fazla iyileşme görülmüştür ve 38 gözde (%57) görüş stabil kalmıştır. 6 aylık sonuçlarla ilişkili faktörlerin daha fazla çok değişkenli analizi yapıldı. Şiddetli intraretinal kist, bol hiperreflektif odak ve orta veya şiddetli sert eksuda gibi enflamatuvar biyobelirteçlerin SRK'yı $\geq \%10$ iyileştirme şansı önemli ölçüde daha yüksek olduğu görülmüştür. (sırasıyla $p = 0,04$, $p = 0,02$, $p < 0,001$) Ayrıca, başlangıçta bol miktarda hiperreflektif odağa sahip gözlerin 6 ay sonunda SRK'nın < 300 μm son noktasına ulaşma olasılığı daha yüksekti. ($p = 0,02$) Bununla birlikte, yukarıdaki

biyobelirteçlerle EİDGK'deki nihai değişim arasında anlamlı düzeyde korelasyon göstermemiştir.

Bizim çalışmamızda hem nihai EİDGK hem de SRK'daki değişim ile başlangıç enflamatuvar biyobelirteçler arasında korelasyon görülmedi.

Lacono ve ark. intravitreal deksametazon implantasyonu tedavisi sonrası dirençli diyabetik maküler ödeminde morfolojik ve fonksiyonel değişiklikleri araştırmışlardır.(196) Bu prospektif çalışmaya daha önce panretinal fotokoagülasyon,fokal/grid lazer tedavisi ve anti -VEGF tedavisi alan ancak herhangi bir iyileşme belirtisi görülmeyen 13 hastanın 19 gözü dahil edilmiştir.(6 erkek,7 kadın,yaş ortalaması 60 ± 9).12 ay sonunda EİDGK ve SRK'daki değişiklikler gözden geçirilmiştir.12 aylık takipte deksametazon implantının ortalama sayısı 2.2 ± 0.2 idi.Başlangıçta EİDGK ortalama değeri 0.99 ± 0.31 logmar, 6 ay sonra 0.83 ± 0.27 logmar ve 12 ay sonunda 0.77 ± 0.25 logmar'a kadar artmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı iyileşme görülmüştür.(sırasıyla $p=0.004$, $p<0.001$) Bizim çalışmamızda 12. ay kontrollerinde EİDGK düzeylerinde iyileşme görülsede istatistiksel anlamlı sonuç 18.ay takiplerinde elde edilmiştir. Başlangıçta SRK ortalama değeri 510 ± 169 idi.6.ayda 480 ± 190 'a kadar azalsa da anlamlı fark yok idi.($p=0.46$) 12. ayda SRK ortalama değeri 423 ± 171 'e kadar azalmıştır ve bizim çalışmamızı da doğrular nitelikte anlamlı iyileşme saptanmıştır.($p=0.018$)

6. SONUÇLAR

- DMÖ olgularında ranibizumab grubunda 6.ayın sonunda EİDGK'de anlamlı artış olsa da,12. ayın sonunda anlamlı fark izlenmedi.(p=0.006,p=0.270)
- DMÖ olgularında aflibercept grubunda 3.enjeksiyon sonrası,6. ve 12. ay sonunda EİDGK'de anlamlı artış gözlemlendi.(p<0.001)
- DMÖ olgularında EİDGK'de artış bütün takiplerde aflibercept grubunda ranibizumab grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek idi.(p=0.026,p=0.012,p=0.002)
- DMÖ olgularında ranibizumab grubunda SRK'da her üç kontrolde anlamlı azalma görüldü.(p <0.001)
- DMÖ olgularında aflibercept grubunda da SRK'da her üç kontrolde anlamlı azalma görüldü.(p =0.001, p <0.001, p <0.001)
- DMÖ olgularında iki grup arasında tüm kontrollerde SRK'da iyileşme açısından anlamlı fark yok idi.(p=0.407,p=0.949,p=0.218)
- DMÖ olgularında enflamatuar önemli biyobelirteçlerden biri olan hiperreflektif odak sayısında ranibizumab grubunda her üç vizitte anlamlı azalma görüldü.(p =0.001, p <0.001, p <0.001) Aflibercept grubunda ise 6. ve 12. ay sonunda anlamlı azalma gözlemlendi.(p <0.001, p <0.001) Her iki grup arasında hiperreflektif odak sayısında azalma görüldü. Ancak 3. enjeksiyon sonrası ve 6.ay sonrası ranibizumab grubunda anlamlı olarak daha belirgin azalma gözlemlendi,12.ay sonunda gruplar arasında fark yok idi.(p=0.008,p=0.05,p=0.239)
- DMÖ olgularında ranibizumab grubunda sert eksuda sayısında 6. ve 12.ay sonunda anlamlı azalma olduğu görüldü.(p=0.230,p=0.013, p =0.001)
- DMÖ olgularında aflibercept grubunda sert eksuda sayısında 6.ay sonunda anlamlı azalma var idi,ancak 12.ay sonunda anlamlı azalma saptanmadı. (p=0.435,p=0.009,p=0.3)
- DMÖ olgularında iki grup karşılaştırıldığında 12.ay sonunda sert eksuda sayısında azalma ranibizumab grubunda anlamlı olarak daha belirgin idi.(p=0.959,p=0.556,p=0.011)

- DMÖ olgularında ranibizumab grubunda kist sayısında 12.ay sonunda anlamlı azalma var idi.(p=0.007)
- DMÖ olgularında aflibercept grubunda kist sayısında her üç vizitte anlamlı azalma görüldü.(p=0.007, p <0.001, p <0.001)
- DMÖ olgularında iki grup arasında kist sayısında azalmada hiç bir vizitte anlamlı fark yok idi.(p=0.329,p=0.146,p=0.261)
- DMÖ olgularında intraretinal en büyük kistin yatay çapın ölçümünde ranibizumab grubunda 6.ayda anlamlı azalma görüldü,ancak 12.ay sonunda anlamlı azalma yok idi.(p=0.043,p=0.143) Aflibercept grubunda 12.ay sonuna kadar yatay çap ölçümünde anlamlı azalma yok idi.(p=0.062) İntraretinal en büyük kistin dikey ölçümünde 12.ayın sonunda ranibizumab grubunda anlamlı azalma olmadı.(p=0.067) Aflibercept grubunda ise 12.ayın sonunda en büyük kistin dikey ölçümünde anlamlı azalma var idi.(p=0.022) 12.ayın sonunda aflibercept grubunda ranibizumab grubuna kıyasta intraretinal en büyük kistin hem dikey hem de yatay çapın ölçümünde anlamlı düzeyde azalma var idi.(p=0.011,p=0.009)
- DMÖ olgularında ranibizumab grubunda seröz maküler dekolman oluşumunda anlamlı azalma 6. ayda var idi, 12. ay sonunda da başlangıca göre azalma olsa da anlamlı fark yok idi.(p=0.017,p=0.054) Aflibercept grubunda her üç vizitte seröz maküler dekolman varlığında anlamlı azalma var idi.(p <0.001)
- DMÖ olgularında ranibizumab grubunda başlangıçta seröz maküler dekolman olan gözlerde nihai SRK'daki azalma anlamlı olarak daha belirgin idi. (p=0.050)
- DMÖ olgularında hem aflibercept grubunda hem de ranibizumab grubunda en büyük intraretinal kistin tedavi öncesi yatay çap ölçümü ile nihai görme keksinliği arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu.(sırasıyla:rs:-0.646,p=0.002,rs:-0.600,p=0.050)
- DMÖ olgularında her üç grupta başlangıç SRK ile nihai EİDGK arasında negatif korelasyon mevcut idi.(rs= -0.284,p=0.022:rs= -0.416,p=0.004: rs= -0.399,p=0.022)

- DMÖ olgularında ranibizumab grubunda başlangıç hiperreflektif odak sayısı ile nihai görme keskinliği iyileşmesi arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu.(rs:0.365,p=0.004)
- DMÖ olgularında ranibizumab grubunda başlangıç kist sayısı ile nihai SRK'daki azalma arasında negatif korelasyon saptandı.(rs=0.397,p=0.016) Başlangıç kistin sayısı arttıkça nihai SRK'da azalma daha düşük idi.
- DMÖ olgularında ranibizumab grubunda başlangıç DRIL varlığı ile nihai EİDGK arasında anlamlı negatif korelasyon var idi.(p=0.036)
- DMÖ olgularında aflibercept grubunda başlangıçta DRIL varlığı olan gözlerde ile nihai EİDGK ve SRK'da iyileşme sonuçları daha kötü idi.(p=0.001, p=0.006)
- DMÖ olgularında aflibercept grubunda tedavi öncesi EZ'de bozulma olan gözlerde ile EİDGK ve SRK'daki değişimi arasında anlamlı korelasyon izlendi.(p=0.019,p=0.042) Başlangıçta EZ'de bozulma olan gözlerde EİDGK ve SRK'da nihai sonuçlar daha kötü idi.
- DMÖ olgularında 12.ayın sonunda aflibercept grubunda DRIL oluşma riski ranibizumab grubuna göre 0.88 kat daha az olduğu görüldü. (p=0.04)
- DMÖ olgularında 12.ayın sonunda ERM oluşma riski açısından gruplar arasında anlamlı fark yok idi.(p=0.118)
- DMÖ olgularında 12.ayın sonunda EZ'de bozulma riski açısından da gruplar arasında anlamlı fark yok idi.(p=0.325)
- DMÖ olgularında 12.ayın sonunda seröz makuler dekolman oluşma riski açısından gruplar arasında anlamlı fark yok idi.(p=0.1374)
- Dekametazon implantı tedavisi alan dirençli DMÖ'lü grupta 12.ay sonunda görme keskinliğinde iyileşme olsa da 18.ayın sonunda (3enjeksiyon sonrası) anlamlı iyileşme görüldü.(p=0.039)
- Dekametazon implantı tedavisi alan dirençli DMÖ'lü grupta SRK'da ise hem 12.ay sonunda (2 enjeksiyon sonrası), hem 18.ayda (3 enjeksiyon sonrası) anlamlı azalma var idi.(p=0.001,p<0.001)
- Dekametazon implantı tedavisi alan dirençli DMÖ'lü grupta başlangıç OKT enflamatuar parametreleri arasında anlamlı korelasyon görülmedi.

KAYNAKLAR

1. Fong DS,Aiello L,Gardner TW,King GL,Blankenship G,Cavalerrano JD et al;American Diabetes Association.Retinopathy in diabetes.Diabetes Care 2004;27:84-87.
2. Cheung N,Mitchel P,Wong TY.Diabetic retinopathy.Lancet 2010;376:124-36.
3. Lin KY, Hsih WH, Lin YB, Wen CY, Chang TJ. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy. J Diabetes Investig. 2021 Aug;12(8):1322-1325.
4. Kempen JH, O'Colmain BJ, Leske MC, Haffner SM, Klein R, Moss SE, et al. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. Arch Ophthalmol. 2004;122(4):552-63.
5. Karadeniz Ş. Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi ve Patogenezi. Tıbbi Retina. Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları: Epsilon; 2009. p. 151-6.
6. Yanko L, Goldbourt U, Michaelson IC, Shapiro A, Yaari S. Prevalence and 15-year incidence of retinopathy and associated characteristics in middle-aged and elderly diabetic men. Br J Ophthalmol. 1983;67(11):759-65
7. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin –dependent diabetes mellitus.The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.N Engl J Med 1993;329:997-86.
8. The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus.The The Diabetes Control and Complications Trial.Arch Ophthalmol 1995;113:36-51.
9. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial.Arch Ophthalmol 1998;116:874-86.
10. Intensive blood –glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2

- diabetes (UKPDS33).UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)Group.Lancet 1998;352(9131):837-53.
11. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34).UK Prospective Diabetes Study(UKPDS) Group.Lancet 1998;352(9131):854-65.
 12. Patel A,MacMahon S,Chalmers J,Neal B,Billot L,Woodward M,et al.Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes.N Engl J Med 2008;358(24):2560-72.
 13. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group; Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008 Jun 12;358(24):2545-59.
 14. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes:UKPDS 38.UK Prospective Diabetes Study Group.BMJ 1998;317:703-13.
 15. Stratton IM,Kohner EM, Aldington SJ,Turner RC,Holman RR,Manley SE et al.UKPDS 50:risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type 2 diabetes over 6 years from diagnosis.Diabetologia 2001;44:156-63.
 16. Zheng Y,Lamoureux EL,Lavanya R,Wu R,Ikram MK,Wang JJ et al.Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in migrant Indians in an urbanized society in Asia:the Singapore Indian eye study.Ophthalmology.2012;119(10):2119-24.
 17. Klein R,Klein BE,Moss SE,Cruickshanks KJ.The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes.Ophthalmology 1998;105(10):1801-15.
 18. Sen K, Misra A, Kumar A, Pandey RM. Simvastatin retards progression of retinopathy in diabetic patients with hypercholesterolemia. Diabetes Res Clin Pract. 2002;56(1):1-11.

19. Klein BE, Moss SE, Klein R, Surawicz TS. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology*. 1991;98(8):1261-5
20. Price SA, Gorelik A, Furlanos S, Colman PG, Wentworth JM. Obesity is associated with retinopathy and macrovascular disease in type 1 diabetes. *Obes Res Clin Pract*. 2014;8(2):e178-82.
21. Hawkins RI. Smoking, platelets and thrombosis. *Nature* 1972;236(5348):450-2.
22. Loprinzi PD, Brodowicz GR, Sengupta S. Risk factors for incident retinopathy in a diabetic and nondiabetic population: the Hoorn study *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(8):1017-9.
23. Munli RH, Kohly RP, Lee EQ, Manson JEE, Semba RD, Schaumberg DA. Prospective study of inflammatory biomarkers and risk of diabetic retinopathy in the diabetes control and complications trial. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(4):514-21.
24. LIM LS, Tai ES, Mitchell P, Wang JJ, Tay WT, Lamoureux E, Wong TY. C-reactive protein, body mass index, and diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(9):4458-63.
25. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*. 1984;102(4):520-6
26. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1994;112(9):1217-28.
27. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. X. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 years or more. *Arch Ophthalmol*. 1989;107(2):244-9.
28. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXII the twenty-five-year

- progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 2008;115(11):1859-68.
29. Skrivarhaug T, Fosmark DS, Stene LC, Bangstad HJ, Sandvik L, Hanssen KF, et al. Low cumulative incidence of proliferative retinopathy in childhood-onset type 1 diabetes: a 24-year follow-up study. *Diabetologia*. 2006;49(10):2281-90.
 30. Sastre J, Pines PJ, Moreno J, Aguirre M, Blanco B, Calderon D, et al. Metabolic control and treatment patterns in patients with type 1 diabetes in Castilla-La Mancha: the DIAbetes tipo 1 in Castilla La Mancha study. *Endocrinol Nutr*. 2012;59(9):539-46.
 31. LeCaire TJ, Palta M, Klein R, Klein BE, Cruickshanks KJ. Assessing progress in retinopathy outcomes in type 1 diabetes: comparing findings from the Wisconsin Diabetes Registry Study and the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. 2013;36(3):631-7.
 32. Klein BE, Moss SE, Klein R, Surawicz TS. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology*. 1991;98(8):1261-5.
 33. Katakami N, Kaneto H, Takahara M, Matsuoka TA, Imamura K, Ishibashi F, et al. Aldose reductase C-106 T gene polymorphism is associated with diabetic retinopathy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;92(3):57-60.
 34. Xu M, Chen X, Yan L, Cheng H, Chen W. Association between (AC)_n dinucleotide repeat polymorphism at the 5'-end of the aldose reductase gene and diabetic nephropathy: a meta-analysis. *J Mol Endocrinol*. 2008 May;40(5):243-51.
 35. Kim HW, Ko GJ, Kang YS, Lee MH, Song HK, Kim HK, et al. Role of the VEGF 936 C|T polymorphism in diabetic microvascular complications in type 2 diabetic patients. *Nephrology (Carlton)* 2009;14(7):681-8.
 36. Beranek M, Kankova K, Benes P, Izakovicova –Holla L, Znojil V, Hajek D, et al. Polymorphism R25P in the gene encoding transforming growth factor –beta

(TGF-beta 1) is a newly identified risk factor for proliferative diabetic retinopathy. *Am J Med Genet* 2002;109(4):278-83.

37. Kumaramanickavel G, Ramprasad VL, Sripriya S, Upadyay NK, Paul PG, Sharma T. Association of Gly82Ser polymorphism in the RAGE gene with diabetic retinopathy in type II diabetic Asian Indian patients. *J Diabetes Complications*. 2002 Nov-Dec;16(6):391-4.
38. Zhou JB, Yang JK, Angiotensin-Converting enzyme gene polymorphism is associated with proliferative diabetic retinopathy: a meta-analysis. *Acta Diabetol* 2010;47(1):187-93.
39. Emanuele N, Sacks J, Klein R, Reda D, Anderson R, Duckworth W, Abaira C; Veterans Affairs Diabetes Trial Group. Ethnicity, race, and baseline retinopathy correlates in the veterans affairs diabetes trial. *Diabetes Care*. 2005 Aug;28(8):1954-8.
40. Raymond NT, Varadhan L, Reynold DR, Bush K, Sankaranarayanan S, Bellary S, et al. Higher prevalence of retinopathy in diabetic patients of South Asian ethnicity compared with white Europeans in the community: a cross-sectional study. *Diabetes Care*. 2009;32(3):410-5.
41. Klein BE, Moss SE, Klein R. Is menarche associated with diabetic retinopathy? *Diabetes Care*. 1990;13(10):1034-8.
42. Zhang H, Wang J, Ying GS, Shen L, Zang Z. Diabetic retinopathy and renal function in Chinese type 2 diabetic retinopathy patients. *Int Urol Nephrol* 2014;46(7):1375-81.
43. Olsen BS, Sjolie AK, Hougaard P, Johannesen J, Marinelli K, Jacobsen BB, et al. The significance of the prepubertal diabetes duration for the development of retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2004;18(3):160-4.
44. Chauhan MZ, Rather PA, Samarah SM, Elhusseiny AM, Sallam AB. Current and Novel Therapeutic Approaches for Treatment of Diabetic Macular Edema. *Cells*. 2022 Jun 17;11(12):1950.

45. Ling R, Ramsewak V, Taylor D, Jacob J. Longitudinal study of a cohort of people screened by the Exeter Diabetic Retinopathy Programme. *Eye (Lond)*. 2002; 16(2):140-5.
46. Luty GA. Effect of diabetes on the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(14):81-7.
47. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86.
48. Mohammed-Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *JAMA* 2007;298(8):902-16.
49. Cohen MP, Jasti K, Rye DL. Somatomedin on insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1977;45(2):236-9.
50. Orledge A, D'Amore PA. Inhibition of capillary endothelial cell growth by pericytes and smooth muscle cells. *J Cell Biol*. 1987;105(3):1455-62.
51. Kohner EM, Henkind P. Correlation of fluorescein angiogram and retinal digest in diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1970;69(3):403-14.
52. Klaassen I, Van Noorden CJ, Schlingemann RO. Molecular basis of the inner blood-retinal barrier and its breakdown in diabetic macular edema and other pathological conditions. *Prog Retin Eye Res*. 2013 May;34:19-48.
53. Gardner TW. Histamine, ZO-1 and increased blood-retinal barrier permeability in diabetic retinopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1995;93:583-621.
54. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol*. 2009;54(1):1-32.
55. Aroca PR, Salvat M, Fernandez J, Mendez I. Risk factors for diffuse and focal macular edema. *J Diabetes Complications*. 2004;18(4):211-5.
56. Crawford TN, Alfaro DV, 3rd, Kerrison JB, Jablon EP. Diabetic retinopathy and angiogenesis. *Curr Diabetes Rev*. 2009;5(1):8-13.

57. Wang W, Lo ACY. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *Int J Mol Sci.* 2018;19(6)
58. Bhisitkul RB. Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatments. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(12):1542-7. 85
59. Byrne AM, Bouchier-Hayes DJ, Harmey JH. Angiogenic and cell survival functions of vascular endothelial growth factor (VEGF). *J Cell Mol Med.* 2005;9(4):777-94.
60. Adamis AP, Shima DT. The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. *Retina.* 2005;25(2):111-8.
61. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 1984 Dec;91(12):1464-74.
62. Bresnick GH. Diabetic macular edema. A review. *Ophthalmology.* 1986 Jul;93(7):989-97.
63. Hwang TS, Gao SS, Liu L, Lauer AK, Bailey ST, Flaxel CJ, et al: Automated quantification of capillary nonperfusion using optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2016;134(4):367-373.
64. Menean M, Sacconi R, Tombolini B, Fantaguzzi F, Bandello F, Querques G. Combined wide-field imaging in grading diabetic retinopathy. *Eye (Lond).* 2023 Jul 31.65. Wiley HE, Ferris III FL. Nonproliferative diabetic retinopathy and diabetic macular edema. In: Ryan SJ, ed. "Retina" 5. Baski. Los Angeles, CA: Elsevier;2013:940-68.
66. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology.* 1991;98(5 Suppl):786-806.
67. International Council of Ophthalmology Guidelines for Diabetic Eye Care 2017 [Available from: <http://www.icoph.org/downloads/ICOGuidelinesforDiabeticEyeCare.pdf>.

68. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IX. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*. 1989;107(2):237-43.
69. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991 May;98(5 Suppl):766-85.
70. C.P.Wilkinson,F.L.Ferris 3rd,R.E.Klein et al.Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales,*Ophthalmology*,110(9):1677-1682.,2003.
71. Do carmo A, Ramos P, Reis A, Proença R, Cunha-vaz JG. Breakdown of the inner and outer blood retinal barrier in streptozotocin-induced diabetes. *Exp Eye Res*. 1998 Nov;67(5):569-75.
72. Grimes PA, McGlenn A, Laties AM, Naji A. Increase of basal cell membrane area of the retinal pigment epithelium in experimental diabetes. *Exp Eye Res*. 1984 Jun;38(6):569-77
73. Sakata K, Funatsu H, Harino S, Noma H, Hori S. Relationship between macular microcirculation and progression of diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2006 Aug;113(8):1385-91.
74. Lund-Andersen H. Mechanisms for monitoring changes in retinal status following therapeutic intervention in diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol*. 2002 Dec;47 Suppl 2:S270-7.
75. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001 Dec 13;414(6865):813-20.
76. Ferris FL, 3rd, Podgor MJ, Davis MD. Macular edema in Diabetic Retinopathy Study patients. Diabetic Retinopathy Study Report Number 12. *Ophthalmology*. 1987;94(7):754-60.
77. Diabetic Retinopathy Clinical Research N. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2008;115(9):1447-9, 9 e1-10.

78. Muraly P, Limbad P, Srinivasan K, Ramasamy K. Single session of Pascal versus multiple sessions of conventional laser for panretinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy: a comparative study. *Retina*. 2011;31(7):1359-65
79. Bhisitkul RB. Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatments. *Br J Ophthalmol*. 2006 Dec;90(12):1542-7.
80. Funatsu H, Yamashita H, Noma H, Mimura T, Yamashita T, Hori S. Increased levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in the aqueous humor of diabetics with macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2002 Jan;133(1):70-7.
81. Shiba T, Inoguchi T, Sportsman JR, Heath WF, Bursell S, King GL. Correlation of diacylglycerol level and protein kinase C activity in rat retina to retinal circulation. *Am J Physiol*. 1993 Nov;265(5 Pt 1):E783-93.
82. Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, Nakanishi Y, Kitano S, Hori S. Angiotensin II and vascular endothelial growth factor in the vitreous fluid of patients with diabetic macular edema and other retinal disorders. *Am J Ophthalmol*. 2002 Apr;133(4):537-43.
83. Giebel SJ, Menicucci G, McGuire PG, Das A. Matrix metalloproteinases in early diabetic retinopathy and their role in alteration of the blood-retinal barrier. *Lab Invest*. 2005 May;85(5):597-607.
84. Lopes de Faria JM, Jalkh AE, Trempe CL, McMeel JW. Diabetic macular edema: risk factors and concomitants. *Acta Ophthalmol Scand*. 1999 Apr;77(2):170-5.
85. Jumper JM, Embabi SN, Toth CA, McCuen BW II, Hatchell DL. Electron immunocytochemical analysis of posterior hyaloid associated with diabetic macular edema. *Retina*. 2000;20(1):63-8.
86. Stefánsson E. The therapeutic effects of retinal laser treatment and vitrectomy. A theory based on oxygen and vascular physiology. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001 Oct;79(5):435-40..

87. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol.* 1985;103(12):1796-806.
88. Brown JC, Solomon SD, Bressler SB, Schachat AP, DiBernardo C, Bressler NM. Detection of diabetic foveal edema: contact lens biomicroscopy compared with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol.* 2004 Mar;122(3):330-5.
89. Bandello F, Battaglia Parodi M, Lanzetta P, Loewenstein A, Massin P, Menchini F, Veritti D. Diabetic Macular Edema. *Dev Ophthalmol.* 2017;58:102-138.
90. Chew EY, Klein ML, Ferris FL 3rd, Remaley NA, Murphy RP, Chantry K, Hoogwerf BJ, Miller D. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Arch Ophthalmol.* 1996 Sep;114(9):1079-84.
91. Kiri A, Dyer DS, Bressler NM, Bressler SB, Schachat AP. Detection of diabetic macular edema: Nidek 3Dx stereophotography compared with fundus biomicroscopy. *Am J Ophthalmol.* 1996;122(5):654-62.
92. Venkatesh R, Reddy N, Jayadev C, Pulipaka RS, Yadav NK, Basavaraj TM. Proliferative diabetic retinopathy detection: Comparison of clinical examination, optomap photographs and fluorescein angiography. *Nepal J Ophthalmol.* 2022 Jul;14(28):86-96.
93. Wu L, Fernandez-Loaiza P, Sauma J, Hernandez-Bogantes E, Masis M. Classification of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *World J Diabetes.* 2013 Dec 15;4(6):290-4
94. Kang SW, Park CY, Ham DI. The correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2004 Feb;137(2):313-22.
95. Takase N, Nozaki M, Kato A, Ozeki H, Yoshida M, Ogura Y. ENLARGEMENT OF FOVEAL AVASCULAR ZONE IN DIABETIC EYES EVALUATED BY EN FACE OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY. *Retina.* 2015 Nov;35(11):2377-83.

96. Otani T, Kishi S. Tomographic assessment of vitreous surgery for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2000;129(4):487-94.
97. Hee MR, Puliafito CA, Duker JS, Reichel E, Coker JG, Wilkins JR, et al. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1998;105(2):360-70.
98. L.Sikorski,G.Malukiewicz,J.Stafiej,et al.”The diagnostic function of OCT in diabetic maculopathy “,Mediators Inflamm,2013;2013:434560.
99. Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 1999 Jun;127(6):688-93.
100. Gaucher D,Tadayoni R,Erginay A,Haouchine B,Gaudric A,Massin P.Optical coherence tomography assessment of the vitreoretinal relationship in diabetic macular edema.*Am J Ophthalmol*.2005;139(5):807-13.
101. Koleva-Georgieva DN, Sivkova NP. Types of diabetic macular edema assessed by optical coherence tomography. *Folia Med (Plovdiv)*. 2008 Jul-Sep;50(3):30-8.
102. Helmy YM, Atta Allah HR. Optical coherence tomography classification of diabetic cystoid macular edema. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:1731-7.
103. Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE, Barton F, Aiello LM, Chew EY, Ferris FL 3rd, Knatterud GL. Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report #18. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998 Feb;39(2):233-52.
104. Nakano E, Ota T, Jingami Y, Nakata I, Hayashi H, Yamashiro K. Correlation between metamorphopsia and disorganization of the retinal inner layers in eyes with diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019 Sep;257(9):1873-1878.
105. Shin YJ, Park KH, Hwang JM, Wee WR, Lee JH, Lee IB, Hyon JY. A novel color vision test for detection of diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014 Jan 2;55(1):25-32.

106. Özdemir H. Diyabetik retinopati. Özdemir H, Arf S, Karaçorlu M. Maküla hastalıklarında optik koherens tomografi. Ankara, Güneş Tıp Kitabevi. 2015; 51-77.
107. Arf S, Sayman Muslubas I, Hocaoglu M, Ersoz MG, Ozdemir H, Karacorlu M. Spectral domain optical coherence tomography classification of diabetic macular edema: a new proposal to clinical practice. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020 Jun; 258(6):1165-1172..
108. Koleva-Georgieva D, Sivkova N. Assessment of serous macular detachment in eyes with diabetic macular edema by use of spectral-domain optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009 Nov; 247(11):1461-9.
109. Özdemir H, Karaçorlu M, Karaçorlu S. Serous macular detachment in diabetic cystoid macular edema. *Acta Ophthalmol Scand*. 2005; 83(1):63-6.
110. Shereef H, Comyn O, Sivaprasad S, Hykin P, Cheung G, Narendran N, Yang YC. Differences in the topographic profiles of retinal thickening in eyes with and without serous macular detachment associated with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2014 Feb; 98(2):182-7.
111. Vujosevic S, Torresin T, Berton M, Bini S, Convento E, Midena E. Diabetic Macular Edema With and Without Subfoveal Neuroretinal Detachment: Two Different Morphologic and Functional Entities. *Am J Ophthalmol*. 2017 Sep; 181:149-155.
112. Otani T, Kishi S. Tomographic findings of foveal hard exudates in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2001; 131(1):50-4.
113. Coscas G, De Benedetto U, Coscas F, Li Calzi CI, Vismara S, Roudot-Thoraval F, Bandello F, Souied E. Hyperreflective dots: a new spectral-domain optical coherence tomography entity for follow-up and prognosis in exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmologica*. 2013; 229(1):32-7.
114. Bolz M, Schmidt-Erfurth U, Deak G, Mylonas G, Kriechbaum K, Scholda C; Diabetic Retinopathy Research Group Vienna. Optical coherence tomographic hyperreflective foci: a morphologic sign of lipid extravasation in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2009 May; 116(5):914-20.

115. Uji A, Murakami T, Nishijima K, Akagi T, Horii T, Arakawa N et al. Association between hyperreflective foci in the outer retina, status of photoreceptor layer and visual acuity in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2012;153(4):710-7.
116. Ruia S, Saxena S, Cheung CMG, Gilhotra JS, Lai TYY. Spectral domain optical coherence tomography features and classification systems for diabetic macular edema: a review. *Asia Pac J Ophthalmol.* 2016;5(5):360-7.
117. Shah SP, Patel M, Thomas D, Aldington S, Laidlaw DAH. Factors predicting outcome of vitrectomy for diabetic macular edema: results of a retrospective study. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(1):33-6.
118. Staurenghi G, Sadda S, Chakravarthy U, Spaide RF. Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2014;121(8):1572-8.
119. Saxena S, Srivastav K, Akduman L. Spectral domain optical coherence tomography alterations in macular thickness and inner segment ellipsoid are associated with severity of diabetic retinopathy. *Int J Ophthalmol Clin Res.* 2015;2(1):1-5.
120. Maheshwary AS, Oster SF, Yuson RM, Cheng L, Mojana F, Freeman WR. The association between percent disruption of the photoreceptor inner segment-outer segment junction and visual acuity in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2010 Jul;150(1):63-67.e1.
121. Sun JK, Lin MM, Lammer J, Prager S, Sarangi R, Silva PS, Aiello LP. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol.* 2014 Nov;132(11):1309-16.
122. Chou TH, Wu PC, Kuo JZ, Lai CH, Kuo CN. Relationship of diabetic macular oedema with glycosylated haemoglobin. *Eye (Lond).* 2009 Jun;23(6):1360-3.
123. Atchison E, Barkmeier A. The Role of Systemic Risk Factors in Diabetic Retinopathy. *Curr Ophthalmol Rep.* 2016;4(2):84-89.

124. Gülipek Tigrel, Aydın O'Dwyer P, Aydın Akova Y, Retinanın Vasküler Hastalıkları, Temel Göz Hastalıkları 3. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi 2015: 655-676
125. Mathew C, Yunirakasiwi A, Sanjay S. Updates in the management of diabetic macular edema. *J Diabetes Res.* 2015;2015:794036
126. Erdöl H. Diyabetik Retinopati ve Diaybetik Maküla Ödeminde Konvansiyonel ve Pattern Lazer Uygulamaları. *Güncel Retina.* 2018;2(2):170-176
127. Küçümen RB, Yenerel NM. Diyabetik Makula Özemi ve Tedavi Yaklaşımları. *TJO* 2012; 42; 1: 53-60
128. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network.: The course of response to focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema *Retina.* 2009;29:1436-1443
129. Tang, J. and Kern, T.S. (2011) Inflammation in Diabetic Retinopathy. *Progress in Retinal and Eye Research*, 30, 343-358.
130. Nehme A, Edelman J. Dexamethasone inhibits high glucose-, TNFalpha-, and IL-1beta-induced secretion of inflammatory and angiogenic mediators from retinal microvascular pericytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49:2030-8.
131. Gillies MC, Sutter FK, Simpson JM, Larsson J, Ali H, Zhu M. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Ophthalmology.* 2006 Sep;113(9):1533-8.
132. Ip MS, Bressler SB, Antoszyk AN, Flaxel CJ, Kim JE, Friedman SM, Qin H, Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema: baseline features. *Retina.*2008;28(7):919-30.
133. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, Ciulla T, Boyer D, Holz FG et al. Longterm benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. *Ophthalmology.*2011;118(4):626-635.e2.

134. Kwak HW, D'Amico DJ. Evaluation of the retinal toxicity and pharmacokinetics of dexamethasone after intravitreal injection, *Arch Ophthalmol.* 1992;110:259-66.
135. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, Li XY, Cui H, Hashad Y, Whitcup SM; Ozurdex MEAD Study Group. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2014;121:1904-14.
136. Gillies MC, Lim LL, Campain A, Quin GJ, Salem W, Li j, Goodwin S, Aroney C, McAllister IL, Bell SF. A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema: the BEVORDEX study. *Ophthalmology.* 2014;121:2463-81.
137. Kerimoğlu H, Türk HB. Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Maküla Ödeminde Patagonez. *Güncel Retina* 2018;2(2):94-101
138. Aiello LP, Avery RL, Arring PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Eng J Med.* 1994;331(22):1480-7
139. Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006;113:1695.
140. Arevalo JF, Sanchez JG, Fromow-Guerra J, Wu L, Berrocal MH, Farah ME, et al. Comparison of two doses of primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diffuse diabetic macular edema: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES) at 12-month follow-up. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie.* 2009;247(6):735-43.
141. Sivaprasad S, Crosby-Nwaobi R, Esposti SD, Peto T, Rajendram R, Michaelides M, Hykin P. Structural and functional measures of efficacy in response to bevacizumab monotherapy in diabetic macular oedema: exploratory analyses of the BOLT study (report 4). *PLoS One.* 2013 Aug 27;8(8):72755

142. Ip MS, Domalpally A, Hopkins J, et al. Long-term effects of ranibizumab on diabetic retinopathy severity and progression. *Arch Ophthalmol* 2012;130:1145-52
143. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, Gibson A, Sy J, Rundle AC, Hopkins JJ, Rubio RG, Ehrlich JS; RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119:789-801.
144. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al; RESTORE study group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118:615-25.
145. Do DV, Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH, et al. The DA-VINCI Study: phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118:1819-26.
146. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, et al. One-year outcomes for of the DA VINCI study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012;119:1658-65
147. Korobelnik J-F, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2247-54
148. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, et al. Aflibercept, bevacizumab or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015;372(13): 1193-1203.
149. Tolentino M. Systemic and ocular safety of intravitreal anti-VEGF therapies for ocular neovascular disease. *Surv Ophthalmol*. 2011; 56:95-113.
150. SooHoo JR, Seibold LK, Kahook MY. The link between intravitreal antivascular endothelial growth factor injections and glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2014; 25(2):127-33.

151. Kuiper EJ, Van Nieuwenhoven FA, de Smet MD, et al. The angio-fibrotic switch of VEGF and CTGF in proliferative diabetic retinopathy. *Plos One* 2008; 3(7):2675.
152. Kamba T, McDonald DM. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *Br J Cancer* 2007; 96(12): 1788–95.
153. A.K.Patel.Surgical treatment of diabetic macular edema.*Retinal Phycsian*,10:16-24,2013.
154. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, Chen SJ, Dekker JM, Fletcher A, Grauslund J, Haffner S, Hamman RF, Ikram MK, Kayama T, Klein BE, Klein R, Krishnaiah S, Mayurasakorn K, O'Hare JP, Orchard TJ, Porta M, Rema M, Roy MS, Sharma T, Shaw J, Taylor H, Tielsch JM, Varma R, Wang JJ, Wang N, West S, Xu L, Yasuda M, Zhang X, Mitchell P, Wong TY; Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012 Mar;35(3):556-64.
155. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, Mitchell P, Sharp D, Wolf-Schnurrbusch UE, Gekkieva M, Weichselberger A, Wolf S. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010 Nov;33(11):2399-405.
156. Mitchell, P.; Wong, T.Y. Management paradigms for diabetic macular edema. *Am. J. Ophthalmol*. 2014, 157, 505–513.e8.
157. Aumann S, Donner S, Fischer J, Müller F. Optical Coherence Tomography (OCT): Principle and Technical Realization. 2019 Aug 14. In: Bille JF, editor. *High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology: New Frontiers in Biomedical Optics* [Internet]. Cham (CH): Springer; 2019. Chapter 3.
158. Toth CA, Narayan DG, Boppart SA, *et al*. A comparison of retinal morphology viewed by optical coherence tomography and by light microscopy. *Arch Ophthalmol* 1997; 115:1425–1428.

159. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, *et al.* Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol* 1995; 113:325–332.
160. Radwan SH, Soliman AZ, Tokarev J, *et al.* Association of disorganization of retinal inner layers with vision after resolution of center-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol* 2015; 133: 820–825.
161. Nicholson L, Ramu J, Triantafyllopoulou I, *et al.* Diagnostic accuracy of disorganization of the retinal inner layers in detecting macular capillary non-perfusion in diabetic retinopathy. *Clin Exp Ophthalmol* 2015; 43: 735–741.
162. Balaratnasingam C, Inoue M, Ahn S, *et al.* Visual acuity is correlated with the area of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy and retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2016; 123: 2352–2367.
163. Das R, Spence G, Hogg RE, *et al.* Disorganization of inner retina and outer retinal morphology in diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol* 2018; 136: 202–208.
164. Joltikov KA, Sesi CA, de Castro VM, *et al.* Disorganization of retinal inner layers (DRIL) and neuroretinal dysfunction in early diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59: 5481–5486.
165. Uji A, Murakami T, Nishijima K, *et al.* Association between hyperreflective foci in the outer retina, status of photoreceptor layer, and visual acuity in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2012; 153: 710–717.
166. Bolz M, Schmidt-Erfurth U, Deak G, *et al.* Optical coherence tomographic hyperreflective foci: a morphologic sign of lipid extravasation in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009; 116: 914–920.
167. Ota M, Nishijima K, Sakamoto A, *et al.* Optical coherence tomographic evaluation of foveal hard exudates in patients with diabetic maculopathy accompanying macular detachment. *Ophthalmology* 2010; 117: 1996–2002.
168. Lee H, Jang H, Choi YA, *et al.* Association between soluble CD14 in the aqueous humor and hyperreflective foci on optical coherence tomography in patients with diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59: 715–721.

169. Midena E, Pilotto E, Bini S. Hyperreflective intraretinal foci as an OCT biomarker of retinal inflammation in diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59: 5366–5366.
170. Hwang TS, Jia Y, Gao SS, et al. Optical coherence tomography angiography features of diabetic retinopathy. *Retina* 2015; 35: 2371–2376.
171. Kim KT, Kim DY, Chae JB. Association between hyperreflective foci on spectral-domain optical coherence tomography and early recurrence of diabetic macular edema after intravitreal dexamethasone implantation. *J Ophthalmology* 2019; 2019: 3459164,
172. Roy R, Saurabh K, Shah D, et al. Choroidal hyperreflective foci: a novel spectral domain optical coherence tomography biomarker in eyes with diabetic macular edema. *Asia Pac J Ophthalmol* 2019; 8: 314–318
173. Fine BS, Brucker AJ. Macular edema and cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 1981; 92: 466–481.
174. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, et al. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 1019–1029.
175. Yanoff M, Fine BS, Brucker AJ, et al. Pathology of human cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol* 1984; 28: 505–511.
176. Fouda SM, Bahgat AM. Intravitreal aflibercept versus intravitreal ranibizumab for the treatment of diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol*. 2017 Mar 23;11:567-571.
177. Shimizu N, Oshitari T, Tatsumi T, Takatsuna Y, Arai M, Sato E, Baba T, Yamamoto S. Comparisons of Efficacy of Intravitreal Aflibercept and Ranibizumab in Eyes with Diabetic Macular Edema. *Biomed Res Int*. 2017;2017:1747108.
178. Tsai MJ, Cheng CK. Intravitreal Aflibercept versus Ranibizumab for Diabetic Macular Edema in a Taiwanese Health Service Setting. *Semin Ophthalmol*. 2021 Apr 3;36(3):132-138.

179. Gu Z, Xi T, Zhang C, Yang G. Optical coherence tomography classifications of diabetic macular edema and response to aflibercept: One-year follow-up outcomes in a Chinese population. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Jan 27;102(4):e32815.
180. Chang YC, Huang YT, Hsu AY, Meng PP, Lin CJ, Lai CT, Hsia NY, Chen HS, Tien PT, Lin JM, Chen WL, Tsai YY. Optical Coherence Tomography Biomarkers in Predicting Treatment Outcomes of Diabetic Macular Edema after Ranibizumab Injections. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Mar 21;59(3):629.
181. Huang CH, Yang CH, Hsieh YT, Yang CM, Ho TC, Lai TT. Hyperreflective foci in predicting the treatment outcomes of diabetic macular oedema after anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Sci Rep*. 2021 Mar 3;11(1):5103.
182. Hwang, H.S.; Chae, J.B.; Kim, J.Y.; Kim, D.Y. Association between Hyperreflective Dots on Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in Macular Edema and Response to Treatment. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2017, 58, 5958–5967.
183. Sophie, R.; Lu, N.; Campochiaro, P.A. Predictors of Functional and Anatomic Outcomes in Patients with Diabetic Macular Edema Treated with Ranibizumab. *Ophthalmology* 2015, 122, 1395–1401.
184. Gerendas BS, Prager S, Deak G, Simader C, Lammer J, Waldstein SM, Guerin T, Kundi M, Schmidt-Erfurth UM. Predictive imaging biomarkers relevant for functional and anatomical outcomes during ranibizumab therapy of diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2018 Feb;102(2):195-203.
185. Szeto SK, Hui VWK, Tang FY, Yang D, Sun ZH, Mohamed S, Chan CKM, Lai TYY, Cheung C. OCT-based biomarkers for predicting treatment response in eyes with centre-involved diabetic macular oedema treated with anti-VEGF injections: a real-life retina clinic-based study. *Br J Ophthalmol*. 2023 Apr;107(4):525-533.
186. Tsai MJ, Cheng CK. Morphological changes of foveal cysts as a predictor for visual response to anti-vascular endothelial growth factor treatments in diabetic

- macular edema: Degenerative cyst in DME. *Int Ophthalmol.* 2023 Aug;43(8):2751-2762.
187. Cao J, You K, Jin K, Lou L, Wang Y, Chen M, Pan X, Shao J, Su Z, Wu J, Ye J. Prediction of response to anti-vascular endothelial growth factor treatment in diabetic macular oedema using an optical coherence tomography-based machine learning method. *Acta Ophthalmol.* 2021 Feb;99(1):e19-e27
188. Zur D, Igllicki M, Sala-Puigdollers A, Chhablani J, Lupidi M, Fraser-Bell S, Mendes TS, Chaikitmongkol V, Cebeci Z, Dollberg D, Busch C, Invernizzi A, Habot-Wilner Z, Loewenstein A; International Retina Group (IRG). Disorganization of retinal inner layers as a biomarker in patients with diabetic macular oedema treated with dexamethasone implant. *Acta Ophthalmol.* 2020 Mar;98(2):e217-e223.
189. Domalpally A, Ip MS, Ehrlich JS. Effects of intravitreal ranibizumab on retinal hard exudate in diabetic macular edema: findings from the RIDE and RISE phase III clinical trials. *Ophthalmology.* 2015 Apr;122(4):779-86.
190. Santos AR, Costa MÂ, Schwartz C, Alves D, Figueira J, Silva R, Cunha-Vaz JG. OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY BASELINE PREDICTORS FOR INITIAL BEST-CORRECTED VISUAL ACUITY RESPONSE TO INTRAVITREAL ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR TREATMENT IN EYES WITH DIABETIC MACULAR EDEMA: The CHARTRES Study. *Retina.* 2018 Jun;38(6):1110-1119.
191. Yalçın G, Özdek Ş, Baran Aksakal FN. Defining Cystoid Macular Degeneration in Diabetic Macular Edema: An OCT-Based Single-center Study. *Turk J Ophthalmol.* 2019 Dec 31;49(6):315-322.
192. Koc F, Güven YZ, Egrilmez D, Aydın E. Optical Coherence Tomography Biomarkers in Bilateral Diabetic Macular Edema Patients with Asymmetric anti-VEGF Response. *Semin Ophthalmol.* 2021 Aug 18;36(5-6):444-451.
193. Nagai N, Suzuki M, Uchida A, Kurihara T, Ban N, Minami S, Shinoda H, Tsubota K, Ozawa Y. The Area and Number of Intraretinal Cystoid Spaces

Predict the Visual Outcome after Ranibizumab Monotherapy in Diabetic Macular Edema. *J Clin Med*. 2020 May 8;9(5):1391.

194. Matonti F, Pommier S, Meyer F, Hajjar C, Merite PY, Parrat E, Rouhette H, Rebollo O, Guigou S. Long-term efficacy and safety of intravitreal dexamethasone implant for the treatment of diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol*. 2016 Aug 4;26(5):454-9.
195. Chou HD, Wu CH, Chiang WY, Chen NN, Hwang YS, Chen KJ, Lai CH, Wu PC, Chen YH, Yeung L, Shao SC, Lai CC, Wu WC. Optical coherence tomography and imaging biomarkers as outcome predictors in diabetic macular edema treated with dexamethasone implant. *Sci Rep*. 2022 Mar 9;12(1):3872.7.
196. Iacono P, Parodi MB, Scaramuzzi M, Bandello F. Morphological and functional changes in recalcitrant diabetic macular oedema after intravitreal dexamethasone implant. *Br J Ophthalmol*. 2017 Jun;101(6):791-795.