



KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**DİYABETİK MAKÜLA ÖDEMİNDE
İNTRAVİTREAL BEVACİZUMAB TEDAVİSİNİN
ETKİNLİĞİ**

Dr. Betül DAĞHAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Gökhan ÖZDEMİR

KAHRAMANMARAŞ – 2023



KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**DİYABETİK MAKÜLA ÖDEMİNDE
İNTRAVİTREAL BEVACİZUMAB TEDAVİSİNİN
ETKİNLİĞİ**

Dr. Betül DAĞHAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Gökhan ÖZDEMİR

KAHRAMANMARAŞ – 2023

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, tecrübe ve cerrahi deneyimlerini benimle paylaşan sevgili danışman hocam Prof. Dr. Gökhan ÖZDEMİR'e,

Eğitimim süresince emeklerini benden hiç esirgemeyen Prof. Dr. Mete GÜLER'e, Doç. Dr. Ayşegül ÇÖMEZ'e, Doç. Dr. Selma URFALIOĞLU'na, Doç.Dr.Burak Bilgin'e, Doç.Dr.Abdullah BEYOĞLU'na, Dr. Öğr. Üyesi Ali MEŞEN'e,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire, sekreter ve personeline,

Tüm hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen ve bugünlere gelmemi sağlayan sevgili annem Emine DAĞHAN, sevgili babam Hasan DAĞHAN'a

İyi ve kötü her günümde yanımda olan kardeşlerim Şeyda ve Beyza DAĞHAN'a

Fakültemin bana kattığı ancak 6 Şubat Kahramanmaraş depremi ile genç yaşta aramızdan ayrılan, yeri bende hep ayrı olacak dostum Sevda KOLCA'ya,

20 yılı aşkın dostluğu ve desteği ile benim için kardeşten farksız olan meslektaşım Dr.Gizem Özge ÖZTÜRK'e

Mecburi hizmet sırasında tanıdığım ve meslektaş olmaktan gurur duyduğum dostum Dr.Sedat GÖKTAŞ'a,

Kahramanmaraş'ın beni tanıştırdığı, iyi ve kötü anlarımda hep yanımda olan dostum, depremten sonraki ev arkadaşım Dr. Öğr. Üyesi Aysel BÜLEZ'e teşekkür ederim.

Dr. Betül DAĞHAN

DİYABETİK MAKÜLA ÖDEMİNİNDE
İNTRAVİTREAL BEVACİZUMAB TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Betül DAĞHAN

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

AĞUSTOS – 2023

ÖZET

Amaç: Çalışmamızın amacı, son 5 yılda kliniğimizde Diyabetik Maküla Ödemi (DMÖ) nedeniyle uygulanan İntravitreal Bevacizumab (İVB) tedavisinin etkinliğini araştırmak, enjeksiyon sayılarını, aralıklarını saptamak ve elde ettiğimiz sonuçlar çerçevesinde DMÖ tedavisinde bevacizumab uygulanan hastalarda tedaviye yanıt oranlarımızı bulmaktır.

Gereç-Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya 2019-2022 yılları arasında kliniğimize başvuran nonproliferatif diyabetik retinopatisi beraberinde diyabetik maküler ödemi olan, başka tedavi veya lazer uygulanmamış, enjeksiyon aralıkları 5 haftayı geçmeyen, ardışık bevacizumab tedavisi alan hastalar dahil edildi. Hastaların demografik verileri, enjeksiyon sayıları, enjeksiyon öncesi, 3 ve 6 doz sonrası (6 doza ulaşmayanların son dozu 6. doz olarak kabul edilmiştir) En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinlikleri (EİDGK) ve Santral Maküla Kalınlıkları (SMK) incelendi. Ayrıca mevcut ek hastalıkları da araştırmaya dahil edildi.

Bulgular: Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları polikliniğine başvuran, 18 yaş ve üzeri, DMÖ nedeni ardışık intravitreal bevacizumab tedavisi alan toplam 24 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara yapılan intravitreal enjeksiyon sayılarının ortalaması 5,3 (4-6)'dür. Hastaların en son tedavi sonrası GK değerleri tedavi öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) artış göstermiştir. Benzer şekilde en son tedavi sonrası SMK değerleri tedavi öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir. Hastaların tedavi öncesi GK değerlerinin ortalaması $0,24 \pm 0,17$ iken , tedavi sonrası $0,32 \pm 0,21$ olarak yükselmiştir. Benzer şekilde hastaların SMK değerlerinin ortalaması tedavi öncesi $412,3 \pm 87,6$ iken tedavi sonrası $321,9 \pm 79,5$ değerlerine gerilemiştir. Hastaların İVB tedavisine yanıt durumunu değerlendirmek için çalışmamızda 3 ve 6 doz

İVB tedavisi sonrası ≥ 5 harf GK kazanımı ve/veya $\geq \%20$ SMK azalması olan gözleri duyarlı olarak kabul ettik. Hastaların $\%75$ 'i İVB tedavisine duyarlı olduğu bulundu. Kalan $\%25$ hasta tedaviye yanıtızsız olarak bulundu. Duyarlı ve yanıtızsız olan gruplar arasında yaş, cinsiyet dağılımı, lens durumu, DM süresi ve ek hastalık sayıları dağılımı anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$).

Sonuç: Çalışmamızda 3 ve 6 doz İVB tedavisi sonrası ≥ 5 harf GK kazanımı ve/veya $\geq \%20$ SMK azalması olan gözleri duyarlı olarak kabul ettiğimiz hastaların tedaviye yanıt durumları değerlendirildiğinde 24 hastanın 18'inin ($\%75$) tedaviye duyarlı olduğu bulunmuştur. Geri kalan 6 hasta ($\%25$) tedaviye yanıtızsız olarak kabul edilmiştir. Ayrıca çalışmamızda duyarlı grupta olan bazı hastaların (24 hastanın 5'i) ilk 3 doz sonrası tedaviye yanıt olmadığı görülürken, tedavi devamında bevacizumaba duyarlı duruma geldiği görülmüş olup geç yanıt veren bir hasta popülasyonunun da varlığı gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler : anti-VEGF, bevacizumab, kalıcı diyabetik maküler ödem, tedavi yanıtı

Sayfa Adedi : 77

Danışman : Prof. Dr. Gökhan ÖZDEMİR

EFFECTIVENESS OF INTRAVITREAL BEVACIZUMAB TREATMENT IN DIABETIC MACULA EDEMA

(Specialization Thesis)

MD, Betül DAĞHAN

KAHRAMANMARAS SUTCU İMAM UNIVERSITY

FACULTY OF MEDICINE

AUGUST– 2023

ABSTRACT

Purpose: The aim of our study is to investigate the Intravitreal Bevacizumab (IVB) treatment applied for Diabetic Macular Edema (DME) in our clinic for the last 5 years, to determine its costs, ranges and to find the response rates applied in DME treatment, including the results obtained.

Materials and methods: In this retrospective study, patients who applied to our clinic between 2019 and 2022 with nonproliferative diabetic retinopathy and diabetic macular edema, who did not receive any other treatment or laser treatment, whose injection intervals did not exceed 5 weeks, and who received sequential bevacizumab treatment were included. Demographic data, number of injections, pre-injection, 3 and 6 doses (the last dose for those who did not reach 6 doses was accepted as the 6th dose), Best Corrected Visual Acuity (BCVA) and Central Macular Thickness (CMT) were examined. In addition, existing additional diseases were also included in the study.

Results: A total of 24 patients aged 18 years and older who applied to Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine Ophthalmology outpatient clinic and received sequential intravitreal bevacizumab treatment for DME were included in the study. The average of the number of intravitreal injections made to the patients is 5.3 (4-6). The VA values of the patients after the last treatment showed a significant ($p < 0.05$) increase compared to the pre-treatment. Similarly, CMT values after the last treatment showed a significant ($p < 0.05$) decrease compared to pre-treatment. While the mean VA values of the patients were 0.24 ± 0.17 before the treatment, it increased to 0.32 ± 0.21 after the treatment. Similarly, while the mean CMT values of the patients were 412.3 ± 87.6 before the treatment, it decreased to 321.9 ± 79.5 after the treatment. To evaluate the response of

patients to IVB treatment, we considered eyes with ≥ 5 letters VA gain and/or $\geq 20\%$ CMT reduction after 3 and 6 doses of IVB treatment as susceptible. 75% of the patients were found to be sensitive to IVB treatment. The remaining 25% patients were found unresponsive to treatment. Age, gender distribution, lens status, duration of DM, and number of additional diseases did not differ significantly between the susceptible and unresponsive groups ($p > 0.05$).

Conclusion: In our study, when the response status of the patients, whom we considered as sensitive eyes with ≥ 5 letters VA gain and/or $\geq 20\%$ CMT reduction, after 3 and 6 doses of IVB treatment, 18 (75%) of 24 patients were found to be sensitive to treatment. The remaining 6 patients (25%) were considered unresponsive to treatment. In addition, while some patients in the susceptible group (5 out of 24) did not respond to the treatment after the first 3 doses, it was observed that they became sensitive to bevacizumab during the continuation of the treatment, and a late-responding patient population was also shown.

Key Words : anti-VEGF, bevacizumab, persistent diabetic macular edema, treatment response

Number of pages : 77

Advisor : Prof. Dr. Gökhan ÖZDEMİR

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
1. GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Göz Anatomisi	2
2.2. Retina Anatomisi.....	2
2.2.1. Retina pigment epitelı	4
2.2.2. Fotoreseptör tabaka	5
2.2.3. Dış limitan membran.....	5
2.2.4. Dış nükleer tabaka.....	5
2.2.5. Dış pleksiform tabaka	5
2.2.6. İç nükleer tabaka	5
2.2.7. İç pleksiform tabaka.....	6
2.2.8. Gangliyon hücreleri tabakası.....	6
2.2.9. Sinir lifi tabakası	6
2.2.10. İç limitan membran (İLM)	6
2.3. Üvea - Koroid Anatomisi	6
2.3.1. Bruch membranı.....	7
2.3.2. Kapiller katman.....	7
2.3.3. Damar katmanı	7

2.4. Retina Dolaşımı.....	7
2.4.1. Arterler	8
2.4.2. Kapillerler	8
2.4.3. Venler	8
2.5. Diyabet Mellitus ve Diyabetik Retinopati.....	8
2.5.1. Epidemiyoloji.....	8
2.5.2. Diyabetik retinopati (DRP)	9
2.5.3. Diyabetik retinopati risk faktörleri.....	10
2.5.4. Diyabetik retinopati patogenezi	11
2.5.4.1. Poliol yolu (Sorbitol yolu)	11
2.5.4.2. Nonenzimatik glikozilasyon ve ileri glikasyon son ürünleri	11
2.5.4.3. Protein kinaz C aktivasyonu	11
2.5.4.4. Renin anjiyotensin aldesteron sistemi (RAAS)	12
2.5.4.5. İnflamatuvar değişiklikler ve lökostaz	12
2.5.4.6. Oksidatif stres	12
2.5.5. Diyabetik retinopati sınıflandırması.....	13
2.5.6. Diyabetik retinopati bulguları	14
2.5.7. Diyabetik maküla ödemi (DMÖ)	15
2.5.7.1 Fokal maküla ödemi.....	16
2.5.7.2. Diffüz maküla ödemi.....	16
2.6. Retina Hastalıklarında Kullanılan Tanı Yöntemleri	16
2.6.1. Optik kohorens tomografi (OCT).....	17
2.7. Diyabetik Retinopati Tedavisi.....	18
2.7.1. Modifiye edilebilen risk faktörlerinin düzeltilmesi.....	18
2.7.2. Lazer fotokoagülasyon tedavisi.....	18

2.7.3. İntraokuler steroidler	19
2.7.4. Anti-VEGF ajanlar	19
2.7.4.1. Bevacizumab	23
2.7.4.2. Ranibizumab	24
2.7.4.3. Aflibercept.....	24
2.7.5. Vitreoretinal cerrahi	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. İstatistiksel Analiz.....	26
4.BULGULAR	27
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇ.....	49
7. KAYNAKÇA	50
8. ŞEKİLLER LİSTESİ.....	62
9. TABLOLAR LİSTESİ	63
10. GRAFİKLER LİSTESİ	64
11. EKLER LİSTESİ.....	65

SİMGELER VE KISALTMALAR

Mm	: mikrometre
kDa	: kilodalton
ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
AGE	: İleri glikasyon son ürünleri
ATO	: Arteriotrombotik Olay
DM	: Diabetes Mellitus
DMÖ	: Diyabetik maküla ödemi
DRP	: Diyabetik retinopati
EİDGK	: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği
ER	: Endoplazmik Retikulum
ETDRS	: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FAZ	: Foveal avasküler zon
FDA	: Food and Drug Administration
GDM	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
IDF	: International Diabetes Federation – Uluslararası Diyabet Federasyonu
HIF-1	: Hipoksi ile İndüklenebilir Faktör-1
İVB	: İntravitreal Bevacizumab
İVR	: İntravitreal Ranibizumab
İVTA	: İntravitreal Triamsinolon
İV-DEX	: İntravitreal Deksametazon İmplantı
KAMÖ	: Klinik Anlamlı Maküla Ödemi
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KRB	: Kan Retina Bariyeri
LFK	: Lazer Fotokoagülasyon
OCT	: Optik Kohorens Tomografi

OCTA	: Optik Kohorens Tomografi Anjiografi
PDRP	: Proliferatif Diyabetik Retinopati
PKC	: Protein Kinaz C
PRK	: Panretinal Fotokoagülasyon
RKÇ	: Randomize Kontrollü Çalışma
RPE	: Retine Pigment Epiteli
SD-OCT	: Spektral Domain Optik Kohorens Tomografi
TİTCK	: Türkiye İlaç Ve Tıbbi Cihaz Kurumu
TNF-α	:Tümör Nekroz Faktörü-alfa
VEGF	: Vasküler Endotelyal Growth Faktör

1. GİRİŞ

Diyabet Mellitus (DM), insülin sekresyonundaki bozukluktan, insülinin dokulara etkisindeki dirençten kaynaklanan veya her iki kusurun bir arada bulunduğu kronik ve ilerleyici bir hastalıktır (1). DM, dünyada sık rastlanan kronik hastalıkların başında yer almaktadır. Son bulgular, DM yükünün son on yılda önemli ölçüde arttığını ve DM'nin büyüyen bir salgın olarak kabul edilebileceğini göstermektedir (2).

Diyabetik Retinopati (DRP); insülin yetersizliği ve hiperglisemi durumu sonucunda oluşan, retinadaki prekapiller arteriyollerin, kapillerlerin ve venüllerin etkilenmekte olduğu bir mikroanjiyopati ve nöropati tablosu olarak tanımlanmaktadır. Ortaya çıkan bulgular mikrovasküler oklüzyon ve vasküler geçirgenlik artışı sonucu oluşmaktadır. DRP; DM hastalarında görme kaybı şikayetinin en önemli ve yaygın nedenidir. DRP, DM'nin oldukça sık görülen ancak tedavi edilebilir bir komplikasyonu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Diyabetik maküler ödem (DMÖ), sızıntı yapan mikroanevrizmalar ve artmış geçirgenliği olan dilate kapillerler ile kan-retina bariyerinin (KRB) bozulması sonucu oluşmaktadır (3). KRB hasarı sonucunda retinanın iç nükleer ve dış pleksiform tabakalarında sıvı birikimi yani ödem oluşur. DRP'nin herhangi bir aşamasında DMÖ ortaya çıkabilir. DRP'de hipoperfüzyon, kapiller oklüzyon sonucu gelişir. Ve bu gelişen hipoperfüzyon durumuna cevaben vazoproliferatif faktörler ortama salınır. Bu faktörlerin başında Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) gelir. Anti-VEGF tedavisi günümüzde DMÖ'nün ana tedavi seçeneği haline gelmiştir. Bevacizumab, VEGF-A'nın tüm izoformlarını inhibe eden rekombinant insan monoklonal antikorudur.

DRP tanı ve takibinde fundus muayenesi ve optik kohorens tomografi (OCT) büyük önem arz etmektedir. OCT, nonivaziv ve tekrarlanabilir bir yöntem olması sebebiyle DMÖ takibinde ön planda kullanılmaktadır.

Bu retrospektif çalışmada DMÖ tedavisi için intravitreal bevacizumab (İVB) uygulanan hastalarımızın enjeksiyon sayıları ve enjeksiyon öncesi ile 3 doz ve 6 doz enjeksiyon sonrası santral maküla kalınlıklarını ve görme düzeylerini araştırıp, bu bilgilerin ışığında bevacizumab tedavisindeki başarı ve direnç oranlarımızı bulmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Göz Anatomisi

Göz anatomik olarak ön ve arka segment olarak iki bölüme ayrılır. Ön segment konjonktiva, kornea, aköz hümör, iris, siliyer cisim ve kristalin lensten oluşur. Geriye kalan kısım yani arka segment sklera, koroid, Bruch Membranı, retina pigment epiteli (RPE), nöral retina ve vitreus hümörünü içerir (4). Küre benzeri bir yapıya sahip olan göz 3 katmandan oluşur. En dışta fibröz bağ doku tabakası bulunur. Bu tabakayı önde kornea arkada sklera oluşturur. Orta tabakada retinanın beslenmesini sağlayan koroid yer alır. Siliyer cisim ve iris koroidin ön segmentteki devamıdır. İç tabakada ışığı algılayan ve beyne ileten retina katmanı yer almaktadır (5).

2.2. Retina Anatomisi

Retina embriyolojik olarak, optik vezikülün distal bölümündeki nöral ektodermden köken alır. İntrauterin yaşamın ilk ayında lens vezikülü oluşmaya başlar ve optik vezikül yüzey ektodermine yaklaşır. Yine aynı zamanlarda yani intrauterin hayatın ilk ayında optik vezikül kendi içine gömülerek ikincil optik vezikül meydana gelir. İkincil optik vezikülün dış ince katmanı retina pigment epitelinin, içteki kalın katmanı ise nörosensöriyel retinayı oluşturur. Bu iki katman arasında kalan boşluk ise subretinal alanı meydana getirmektedir. Retinal farklılaşma yedinci hafta civarında başlar ve optik diskten periferi doğru gerçekleşir. Ancak makülanın gelişimi ayrı olarak ilk dördüncü ayda izlenir ve postnatal dördüncü aya kadar özelleşmeye devam eder (6).

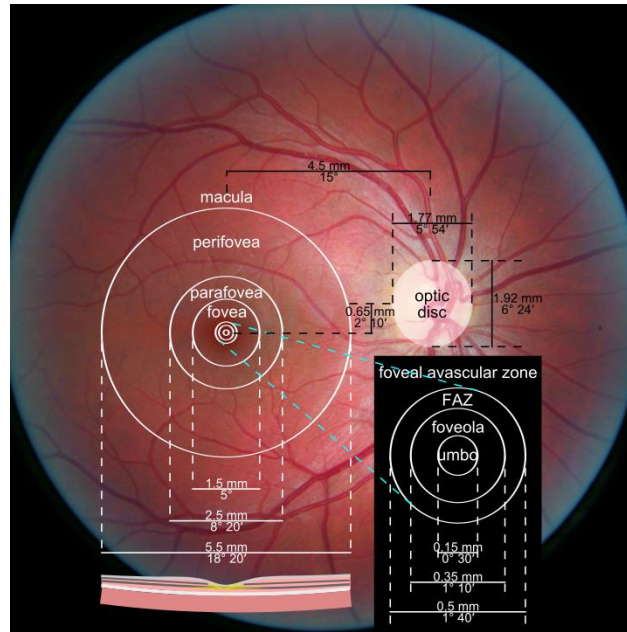
Retina gözün sinir tabakası olup ince ve saydam bir yapıya sahiptir. Retinanın kalınlığı optik disk yanında 0,56 mm, fovea kenarında 0,23-0,25 mm, ekvatorunda 0,18 mm ve ora serratada 0,11 mm'dir. Retinanın en ince yeri olan foveada kalınlığı 0,10 mm'dir (6).

Retinanın dış tarafında koroidin Bruch membranı, iç tarafında ise vitreus bulunur. Retina, sadece ora serrata ve optik disk kenarında sıkı yapışık olmakla beraber retina pigment epiteline (RPE) zayıf yapışır. Hatta sensoriyel retina ile RPE arasında anatomik bir bağlantı yoktur.

Retina, içte sensoriyel dışta ise pigmentli katman olarak nöroektodermden köken alan iki yapının birleşmesiyle oluşur. Optik çanağın dış katından pigmentli kat, iç katından ise sensoriyel retina gelişir. Retina arka tarafta optik sinir olarak devamlılık gösterir.

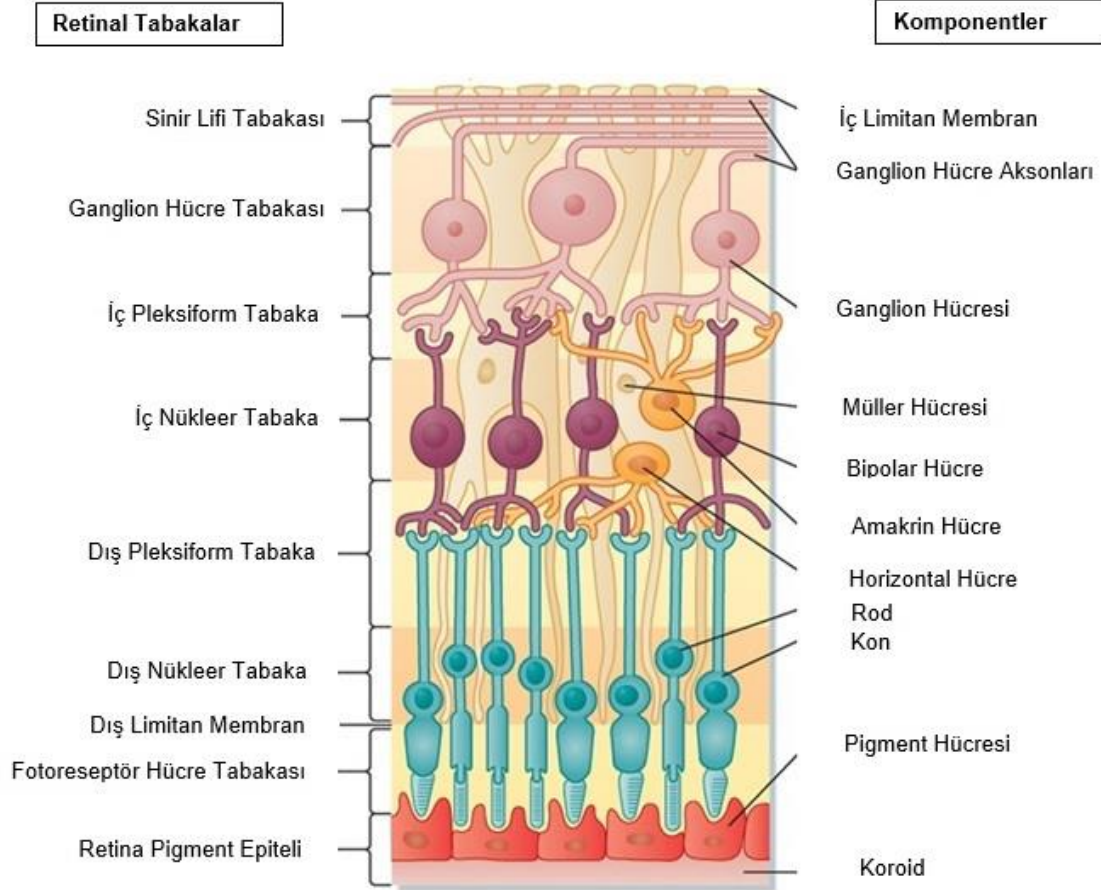
Retina topografik olarak santral, midperiferal ve periferal olmak üzere 3 ana bölüme ayrılmıştır. Santral retina, iki temporal retina arteri arasında kalan bölümdür. Vasküler arkadlar ve ekvator arasında mid periferal zon bulunur. Periferal zon veya diğer adı ile post-ekvatoryel retina ise önde ora serratada sonlanır (7). Posterior (santral) retina, maküla adı verilen ve klinik olarak retinanın en önemli bölümü olan yaklaşık 5-6 mm çaplı alanı içerir. Maküla, görmenin merkezindeki yaklaşık 15-18 derecelik alana karşılık gelir. Posterior retinanın merkezinde, santral 5 derecelik görme alanına denk gelen fovea (maküla lutea, sarı nokta) bulunur. Fovea renkli ve keskin görmeden sorumludur. Foveada sadece fotoreseptör hücreleri vardır, iç retina tabakalarına ait sinir hücreleri bulunmaz. Foveanın merkezinde bulunan çıkur alana foveola denir. Foveola görmenin merkezi 1 derecelik kısmına denk gelir. Foveolanın merkezindeki çukurluğa umbo adı verilir. Foveayı çevreleyen 0,5 mm genişliği olan halkaya parafovea; parafoveayı çevreleyen 1,5 mm genişlikteki halkaya ise perifovea denir.

Foveolada kapiller damarlar bulunmaz. Damarsız bölgenin çapı 0,25 - 0,6 mm arasında bulunabilir. Bu bölgeye foveal avasküler zon (FAZ) denir ve koryokapillaristen difüzyon ile beslenir.



Şekil 1. Santral retinanın anatomisi (8)

Retina, dıştan içe doğru on tabakadan meydana gelir. Retinayı oluşturan ana katmanlar RPE ve nörosensoriyel retinadır. RPE tek katlı bir hücreli yapıya sahiptir. Nörosensoriyel retina ise ışığı algılayan ve sinaptik uyarılarla beyne ileten çok katmanlı hücreli yapılardan meydana gelir. Nörosensoriyel retinadaki hücrelerin ve RPE'nin dizilimi on tabakalı retinayı oluşturur.



Şekil 2. Retina tabakaları ve hücrelerin dizilimi (9)

2.2.1. Retina pigment epiteli

RPE, nörosensoriyel retina ile koroid arasında bulunan en dış retina tabakasıdır. Optik sinirden ora serrata'ya kadar tek sıralı kuboidal hücrelerden meydana gelir. Hücreler kesit olarak hegzagonal (altıgen) şekildedir. Hücreler melanin pigmenti içerir ve bu pigment hücrelere kahverengi görünümü verir.

RPE'nin bazal kısmı koroidin bazal zarı ile temas halindedir. Apikal uçlarda ise 5-7 mikrometre uzunluğundaki mikrovillus uzantıları bulunur. Apikal bölgede zonula okludensle, bazal bölgede zonula adherens ile komşu hücre zarları arasında bağlantı kurar. Bu sıkı bağlantı sayesinde retina sistemik dolaşımdan ayrılır (6). RPE'yi koroidin en iç

katmanı olan koryokapilleristen Bruch membranı ayırır. Bruch membranı hem RPE'nin hemde koryokapillarisin bazal membranlarını içeren beş katlı bir membrandır.

RPE'nin başlıca işlevleri; kan-retina bariyerini oluşturmak, nörosensoriyal retinaya madde giriş-çıkışını sağlamak, atık maddeleri uzaklaştırmak, A vitamini depolamak, oksidatif hasara karşı korumak ve ışığı absorbe ederek görme keskinliğini arttırmaktır (6).

2.2.2. Fotoreseptör tabaka

Birinci nöron olarak da adlandırılan fotoreseptör hücrelerinin iç ve dış segmentlerinin bulunduğu tabakadır. Rodlar ve koniler olmak üzere iki tip fotoreseptör hücre bulunmaktadır. Rodlar loş ışıklı ortamda görmeden sorumludur ve yaklaşık 110-125 milyon sayıda bulunur. Foveada rodlar bulunmaz. Koniler ise parlak ışıklı ortamda, renkli görmeden sorumlu olan 6,3-7 milyon civarında bulunan hücrelerdir. Rodlarda duyarlı bir pigment olan rodopsin, konilerde ise iyodopsin bulunur.

2.2.3. Dış limitan membran

Fotoreseptör hücreler ile müller hücreleri arasındaki bağlantıları içeren bölgedir. Aslında gerçek bir zar değildir. 1 mikrometre kalınlığında ince ve delikli bir yapıdır.

Retinanın glial hücreleri makro ve mikroglia olarak ikiye ayrılır. Müller hücreleri ise nöral krestten köken alan makroglial hücrelerin içerisinde yer alır (6,10).

2.2.4. Dış nükleer tabaka

Fotoreseptör hücrelerin (rod ve koni) hücre gövdeleri ve çekirdeklerinden oluşur.

2.2.5. Dış pleksiform tabaka

Fotoreseptör hücrelerin aksonları, bipolar ve horizontal hücrelerin yaptığı sinapslardan meydana gelir.

2.2.6. İç nükleer tabaka

İç nükleer tabakada içten dışa sırasıyla amakrin hücreler, müller hücrelerinin çekirdekleri, bipolar hücreler ve horizontal hücreler bulunur. Bu hücrelerin yanısıra gangliyon hücreleri ve interpleksiform hücrelere de rastlanır. Foveada bu tabaka yer almaz.

2.2.7. İç pleksiform tabaka

Bu tabaka gangliyon hücreleri ile bipolar hücrelerinin yaptığı sinaptik bağlantılardan meydana gelir. Yani bir sinaps bölgesidir. Bu tabakada retina kan damararı yer alır. Ayrıca interpleksiform hücreler, amakrin hücreler ve müller hücrelerinin dentritlerini içerir. Bu tabaka foveolada yer almaz.

2.2.8. Gangliyon hücreleri tabakası

Bu katmanda gangliyon hücrelerinin gövde ve çekirdekleri yer almaktadır. Çekirdekler makülada 6-8 kat, perifer retinada ise tek katlı olarak görülmektedir ve foveolaya doğru yaklařtıķa bu hücreler azalıp kaybolur (6). Bu tabakada Müller hücre uzantıları ve retina damar dallanmaları da gözlenir.

2.2.9. Sinir lifi tabakası

Sinir lifi tabakasını, gangliyon hücre aksonları optik diske doğru uzanarak meydana getirirler. Bu hücreler lamina kribrozaya ulaşana kadar myelin içermezler. Bu tabakada müller hücrelerinin dentritleri de bulunur. Sinir liflerinin en kalın olduğu yer optik disk kenarıdır. Perifer retinada ise en ince hallerinde bulunurlar.

2.2.10. İç limitan membran (İLM)

Retinadaki gerçek olan tek bazal membran, iç limitan membrandır. İLM'nin i tarafını mukopolisakkaritler ve vitreus fibrilleri oluştururken dış tarafını müller hücrelerinin bazal membranı meydana getirir. İLM foveada dahil olmak üzere retinanın tamamının dış yüzeyinde bulunur.

2.3. vea - Koroid Anatomisi

Gzn damar katmanı olan pigmentli yapıya vea denir. vea nden arkaya doğru iris, siliyer cisim ve koroid olarak adlandırılan üç bölümden meydana gelir. Koroid arka vea olarak isimlendirilmektedir. Koroid yoğun damar yapısına sahiptir ve bu damarların etrafında melanositler bulunmaktadır.

Koroid içten dışa doğru Bruch membranı, kapiller katmanı ve damar katmanı olmak üzere 3 tabakadan meydana gelmektedir.

2.3.1. Bruch membranı

Bu katman koryokapillaris ve retina pigment epitelinden köken almaktadır. Bruch membranı birbirine sıkıca bağlı olan 5 katmandan oluşur ve bu katmanlar normal bir gözde birbirinden ayrılamazlar. Maküladaki Bruch membranının yaşla birlikte kalınlığı artarken, total koroid kalınlığı azalmaktadır.

2.3.2. Kapiller katman

Kapiller ağlarından oluşan bu katman, koryokapillaris olarak da bilinmektedir. Tek sıra kapillerlerden oluşan bu ağ, kesintisizdir. Kapiller ağda delikler bulunur ve bu delikler maküla bölgesinde daha geniştir.

Bu katman yani koryokapillaris, Bruch membranı ve retinanın dış 1/3'lük kısmının beslenmesi ve oksijenizasyonundan sorumludur. Yaş ile birlikte koryokapillaris dansitesi azalır ve damar çapları küçülür. Buna bağlı olarak koroid kan akımı azaldığı için koroid incelir.

2.3.3. Damar katmanı

Bu katman melanositleri içeren gevşek bağ dokusundan oluşan, koroid stroması da denilen katmandır. Bu katmada fazla sayıda kan damarları yer almaktadır. Damar katı iki ayrı katmandan meydana gelir. Haller katı, dışta bulunur ve büyük damarlar bu bölümde bulunur. İçte bulunan Sattler katında ise orta boyutlu damarlar yer almaktadır (6).

2.4. Retina Dolaşımı

Retina damar oluşumu intrauterin hayatın 14-15. haftalarında başlayıp, postnatal 3. ayda tamamlanır. Vücutta birim doku ağırlığına bakıldığında oksijen tüketimi en fazla olan yapı, retinadır. İki farklı dolaşımdan destek alır. 1/3'lük dış retina koroidden difüzyonla beslenir. 2/3'lük iç retinanın ise santral retinal arter ve ven aracılığıyla dolaşımı sağlanır (5,6).

Retina venleri genelde arterleri takip ederler. Çaprazlaşma bölgelerinde ortak adventisyal kılıfa sahiptirler ve çoğunlukla arterler venlerin önünde yer alırlar.

2.4.1. Arterler

Santral retinal arter, oftalmik arterin ilk dalıdır. Anastomoz yapmaz ve uç arter özelliğindedir. Optik sinirden ayrılırken inferior ve süperior papiller artere ayrılırlar ve sonrasında 4 retina kadranına uyacak şekilde nazal ve temporal dallara ayrılırlar. Arterler sinir lifi katında İLM'ye yakın olarak seyrederek.

Arterler ekvator önünde arteriyol şeklini alır ve retinanın farklı katmanlarında dağılarak iç nükleer tabakaya kadar ulaşırlar. Arteriyoller arasında anastomoz bulunmaz.

Ora serratada damar yapısı bulunmaz ve retina periferinde ise damarlar daha az sayıda bulunmaktadır. Kapiller ağların en yoğun olarak bulunduğu yer maküla olmasında rağmen merkezi 0,4-0,5 mm çapındaki foveal avasküler zon (FAZ) denilen bölgede damar yapısı bulunmaz.

2.4.2. Kapillerler

Retinada arter ve venler birbirine kapillerler aracılığıyla bağlanır. Kapiller duvarında bulunan endotel hücrelerinin arasındaki sıkı bağlantılar sayesinde kan retina bariyeri oluşur.

Retinanın kapiller içermeyen üç bölgesi vardır: FAZ, büyük arter ve venlerin komşuluğundaki retinal alanlar ve periferik retinanın, ora serrataya uzanan 1,5 mm'lik kısmı.

2.4.3. Venler

Santral retinal ven, artere göre dural kılıftan daha uzak bir mesafeden çıkarak üst oftalmik vene veya doğrudan kavernoöz sinüse drene olur.

2.5. Diyabet Mellitus ve Diyabetik Retinopati

2.5.1. Epidemiyoloji

Küresel olarak 10 yetiştikenden biri hayatına diyabet ile beraber devam etmektedir. *International Diabetes Federation* (IDF) 2021 Diyabet Atlası verilerine göre 2000 yılından bu yana, 20-79 yaş arası yetiştiklerde tahmin edilen diyabet prevalansı üç kattan fazla artarak tahminen 151 milyondan (o tarihte dünya nüfusunun %4,6'sı), 2021 yılında 537

milyona (%10,5) yükselmiştir. Durumu ele almak için yeterli önlem alınmazsa, 2030 yılına kadar 643 milyon kişinin (nüfusun %11,3'ü) diyabet hastası olacağı tahmin edilmektedir. Eğilimler devam ederse, sayının 2045 yılına kadar şaşırtıcı bir şekilde 783 milyona (%12,2) sıçrayacağı düşünülmektedir (11).

2.5.2. Diyabetik retinopati (DRP)

Diabetes Mellitus (DM), kan glukoz seviyelerinin anormal derecede yüksek seyrettiği ve oldukça sık görülen metabolik bir bozukluktur. DM'nin en yaygın alt tipleri, pankreas β hücrelerinin immünolojik yıkımı ile belirgin olan Tip 1 Diabetes Mellitus (T1DM) ve insülin empedansı ve insülin kodlamasında göreceli eksiklik ile tanımlanan ve insülin yetersizliği ile sonuçlanan Tip 2 Diabetes Mellitus'tur (T2DM). T1DM çocuklarda veya gençlerde ortaya çıkarken, T2DM'nin sağlıksız yaşam tarzı ve beslenme seçiminin bir sonucu olarak uzun süreli hiperglisemisi olan orta yaşlı ve yaşlı kişileri etkilemesi muhtemeldir. T1DM ve T2DM büyük ölçüde farklıdır ve her türün farklı etiyolojileri, sunumları ve tedavileri vardır. T2DM, hastaların %90'ından fazlasını etkileyen diyabetin en yaygın türüdür (12).

Hipergliseminin, diyabetik patolojilerin ilerlemesine birincil katkı sağladığı bilinmekle beraber mikrovasküler yapıların uzun vadeli komplikasyonları ile bağlantılı olarak da diyabetik patolojilerin ilerlediği görülmektedir. T2DM'nin genel mikrovasküler komplikasyonları retinopati, nefropati ve nöropatidir. Diyabet, diyabetik retinopati ve makula ödemi gibi görme kaybı sorununa yol açabilecek, birbiriyle örtüşen ve birbirine bağlı birçok yolu içerir. Özellikle gelişmiş ülkelerde üretim çağındaki bireylerde ileri derecede görme kaybının başlıca nedenleri olan diyabetik makula ödemi veya proliferatif diyabetik retinopatiye (PDRP) yol açabilen veya stabil kalabilen retinal mikrovaskülatürde spesifik morfolojik defekt gelişiminin artması olarak tanımlanmaktadır. DRP, proliferatif olmayan ve pre-proliferatiftir, anormal damar gelişiminin meydana geldiği en şiddetli proliferatif diyabetik retinopatiye kadar bir şiddet aralığına sahiptir. DRP'nin gelişimi, risk faktörünün erken tespiti ve optimal tedavisi ile yavaşlatılabilir. DRP prevalansı, popülasyonlardaki farklılıklar ve DRP için risk faktörlerinin yönetimi nedeniyle ülkelere göre değişmektedir (12).

2.5.3. Diyabetik retinopati risk faktörleri

En önemli risk faktörü diyabetin süresidir. Süre ile orantılı olarak risk artar. 20 yılın üzerindeki diyabet süresine sahip kişilerde DRP riski %50 ile %90 arasında değişmektedir (13).

DMÖ'nün prevalansı, diyabetik popülasyonda değişiklik gösterir ve bu durum tip 1 DM hastalarının %14,3'ünü, tip 2 DM hastalarının %5,6'sını etkiler. DMÖ için risk faktörlerinde biri de diyabetin süresidir ve diabet süresi 10 yılın altında olanların %3,2'si etkilenirken, diyabet süresi 20 yılın üzerinde olanların %20'si etkilenir. DMÖ prevalansının; daha yüksek HbA1c, düzensiz hipertansiyon ve serum kolesterolü > 4.0 mmol/l olanlarda daha yüksek olduğu bulunmuştur (14). Bu korelasyona rağmen, prospektif olarak tasarlanmış Diyabette Kardiyovasküler Riski Kontrol Etmeye Yönelik Eylem (ACCORD) çalışmasında kan şekeri, kan basıncı ve lipid kontrolünün DMÖ prognozunu değiştirmede hiçbir faydası olmadığı gösterilmiştir (15). Ancak kontrolsüz diyabeti olan hastalarda DRP riski artmaktadır. Yapılan bir çalışmada, HbA1c'nin her %1'lik artışında DMÖ görülme sıklığının 1,44 kat arttığı gösterilmiştir (13).

Gebelikte dalgalanma gösteren kan glukoz seviyeleri, diyabet dolayısıyla DRP riskinde artışa aracılık eder. Hipertansiyon, preeklampsi, hiperdinamik dolaşım durumu gibi gebeliğe bağlı diğer sistemik faktörler de mevcut riski arttırmaktadır (13). Gebelik döneminde tanı alan DM hastaları gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) tanısı alır ve GDM tanısı almış olan hastaların 10 yıl içerisinde T2DM görülme riski %50 oranında artmaktadır (16).

Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sistemi ile kan şekeri kontrol mekanizması arasında yakın ilişki bulunmasından dolayı DM ve hipertansiyon arasında da ikili bir ilişki mevcuttur. Hipertansiyon, damar duvarlarına olumsuz etki yapması nedeniyle DRP komplikasyonlarını attırmaktadır. Bu yüzden hedef arteriyel tansiyon 140/90 mmHg'nın altında olmalıdır (17).

Hiperlipidemi, DRP hastalarında uzun dönemde görme kaybında artış ile ilişkili bulunmuştur. Vücut kitle indeksi 40'ın üzerinde olanlarda normal insanlara kıyasla diyabet gelişme riski 5 kat fazladır (18).

Oküler risk faktörü olarak ise katarakt cerrahisi geçirmenin DRP gelişimi ve DMÖ riskini arttırdığı klinik bir çalışma ile kanıtlanmıştır (19).

2.5.4. Diyabetik retinopati patogenezi

DRP, hipergliseminin sebep olduğu retinal hasara bağlı ortaya çıkan küçük kan damarlarının etkilendiği bir mikroanjyopatidir. Diyabette hiperglisemi tarafından tetiklenen poliol ve hekzosamin yolları, protein kinaz C tarafından diasilgliserolün de-novo sentezi, serbest radikallerin ve ileri glikozilasyon son ürünlerinin (AGE'ler) üretimi gibi metabolik yollar, DRP gelişim mekanizmasının merkezinde yer alıyor gibi görünmektedir. Ek olarak; nörodejenerasyon, nöroinflamasyon ve renin-anjiyotensin sistemi (RAS) aktivasyonunun da DRP gelişiminde önemli rollere sahip olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, mitokondri kaynaklı reaktif oksijen türlerinin anormal üretimi (oksidatif stres) ve endoplazmik retikulum (ER) stresi de DRP'nin patogenezinde rol oynar (13,20).

2.5.4.1. Poliol yolu (Sorbitol yolu)

Aldoz redüktaz enzimi glukozu sorbitole, sorbitol dehidrogenaz enzimi ise sorbitolü fruktoza dönüştürür. Aldoz redüktaz enziminin kofaktörü nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH)'dır. Hiperglisemi durumunda NADPH fazla tüketilir ve aşırı sorbitol ile beraber miyoinozitol de ortaya çıkmaktadır. Oluşan miyoinozitol ise vasküler disfonksiyona neden olur. Aşırı sorbitol birikimi ve NADPH'nin fazlaca tüketilmesi, sorbitol dehidrogenazı inhibe ederek sorbitol-fruktoz dönüşümünü bloke eder. Böylece daha da artan sorbitol birikimi sonucu kısır döngü oluşur. Fazlaca sorbitol ve miyoinozitol birikmesi ve NADPH tüketilmesi sonucunda, yaygın vasküler disfonksiyon ve beraberinde hücre içi sorbitol birikimi sonucu osmotik hasar ve hücre ölümü ile sonuçlanır (1,21).

2.5.4.2. Nonenzimatik glikozilasyon ve ileri glikasyon son ürünleri

Uzun süreli hiperglisemi durumunda glikoz, proteinlere nonenzimatik olarak yapışır ve bu durum bozulmaya dirençli bazı maddelerin ortaya çıkmasıyla sonuçlanır. Bu maddeler bazı reaksiyonlara uğrayarak AGE dediğimiz ileri glikasyon son ürünlerinin ortaya çıkmasına sebep olur. AGE denilen bu ürünler ise vasküler komplikasyonlara neden olmaktadır (21).

2.5.4.3. Protein kinaz C aktivasyonu

Protein kinaz C (PKC) büyüme faktörlerinin, hormonların, nörotransmitterlerin sinyal iletiminde önemli bir rolü olan, kinaz ailesinden bir izoenzimidir. Kan glukoz seviyeleri yükseldiği zaman diaçil gliserol (DAG) üretimi artar. DAG'ın PKC'yi aktive etmesi sonucunda retina endotel hücrelerinde geçirgenliği artırır, retinal hemodinamiği değiştirir,

retinada VEGF salınımını ve lökostatı düzenlenme yeteneğine sahiptir. Artmış PKC seviyeleri sonucunda vasküler disfonksiyonlar meydana gelir (21).

2.5.4.4. Renin anjiyotensin aldesteron sistemi (RAAS)

Diyabetik retinopatide sistemik kan basıncından bağımsız olarak, renin-anjiyotensin dönüştürücü enzimler (ACE) ve anjiyotensin reseptörleri dahil olmak üzere retinadaki bazı reseptörlerin ve sinyal moleküllerinin ekspresyonunda artış vardır. RAAS'nin hedeflenmesinin yani ACE inhibitörü kullanımının retinopati insidansını azalttığını, neovaskülarizasyonu engellediğini gösteren deneysel çalışmalar vardır (21).

2.5.4.5. İnflamatuvar değişiklikler ve lökostat

DRP gelişiminde inflamasyonun önemi, karmaşık olmasına rağmen oldukça fazladır. Hiperglisemik durum, oksidatif stres, AGE üretimi ve hipertansiyonun tümü inflamasyona katkıda bulunur. Ayrıca inflamasyon, bazı moleküller ve aktivasyonlar ile kendi kendine yayılır. Bu subklinik retinal inflamasyon, endotelyal nitrik oksit sentazın (eNOS) dahil olması, yeni fakat zayıf damarların oluşumu ve bunların artmış VEGF geçirgenliğiyle göz içi kan basıncını artırır. Lökostat kapiller oklüzyon, reaktif oksijen ürünleri ile ilişkili hücrel ölüm ve inflamatuvar aktivitelerin lokal retinal artışı ile sonuçlanır ve DRP patogenezinde çok önemlidir (21).

2.5.4.6. Oksidatif stres

Oksidatif stres; oksijen radikallerinin veya reaktif oksijen ürünlerinin seviyesinin, antioksidan savunmaların başa çıkamayacağı bir dereceye yükselmesi ile ortaya çıkar. Hipergliseminin oluşturduğu oksidatif stres, mikrovasküler komplikasyonlarda oldukça önemlidir. Artan reaktif oksijen ürünlerinin DRP'nin hem gelişimi hem de ilerlemesinde rol oynamasının muhtemel olduğu düşünülmektedir. Oksidatif stresin, DRP'deki hiperglisemik durumun neden olduğu bazı zararlı yolları birbirine bağlayan birleştirici bir mekanizma olabileceği öne sürülmüştür (21).

2.5.5. Diyabetik retinopati sınıflandırması

DRP sınıflandırılmasında çoğunlukla 1968 Airlie House klasifikasyonunun düzenlenmiş hali olan Diyabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışması (ETDRS) sınıflandırması kullanılmaktadır. Bu sınıflamaya göre DRP, proliferatif olmayan diyabetik retinopati (NPDRP) ve proliferatif diyabetik retinopati (PDRP) olarak iki sınıfta incelenmektedir. Tablo 1’de ETDRS – modifiye Airlie House kısaltılmış hali sadeleştirilerek sunulmuştur (22).

Tablo 1. ETDRS’nin (modifiye edilmiş Airlie House) kısaltılmış diyabetik retinopati sınıflaması (Salmon, 2019)

Nonproliferatif Diyabetik Retinopati (NPDRP)	
Diyabetik retinopati yok	Bulgu yok
Çok Hafif NPDRP	Sadece mikroanevrizmalar
Hafif NPDRP	Herhangi biri veya hepsi: mikroanevrizmalar, retinal hemorajiler, eksudalar, cotton-wool spotlar
Orta NPDRP	• 1-3 kadranda şiddetli retinal hemorajiler veya hafif İRMA (İntraretinal mikrovasküler anomaliler) • 1 kadranda venöz boncuklanma • Genellikle cotton-wool spotlar mevcuttur
Şiddetli NPDRP	4-2-1 kuralı: biri veya daha fazlası • 4 kadranda da şiddetli hemorajiler • 2 veya daha fazla kadranda belirgin venöz boncuklanma • 1 veya daha fazla kadranda orta İRMA
Çok Şiddetli NPDRP	Şiddetli NPDRP kriterlerinden 2 veya daha fazlasının varlığı
Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDRP)	
Hafif-Orta PDRP	NVD veya NVE ancak yüksek risk kriterlerini karşılamak için yetersiz
Yüksek Riskli PDRP	• NVD (1/3 disk alanından büyük) • NVD + Vitreus hemorajisi (VİH) • NVE (1/2 disk alanından büyük) + VİH
İleri Diyabetik Göz Hastalığı	Traksiyonel retina dekolmanı, ciddi persiste eden VİH, neovasküler glokom

2.5.6. Diyabetik retinopati bulguları

Mikroanevrizmalar: DRP'nin en erken bulgusu olarak tanımlanır. Damar duvarındaki perisit kaybı sonucu oluşan sakküler formda lokalize çıkıntılardır. Küçük kırmızı noktalar şeklinde görülürler ve klinikte hemorajilerden ayırt edilemezler.

Retinal hemorajiler: Bulundukları retina katmanına göre farklı şekillerde görülebilirler. Retina sinir lifi tabakası hemorajileri yüzeysel büyük prekapiller arteriyollerden köken alırlar. İntraretinal hemorajiler, retinanın orta katmanlarında yer alıp venöz son kapillerlerden köken alırlar ve nokta/leke şeklinde görünüm alırlar.

Eksudalar: Kronik lokal retina ödem sonucu meydana gelirler. İçi lipoprotein ve lipid dolu makrofajlardan oluşurlar. Mumsu sarı renkli, sınırları nisbeten belirgin halka veya kümeler şeklinde görülürler.

Diyabetik maküla ödemi: Kapillerlerden veya mikroanevrizmalardan sızıntı sonucu meydana gelen retinal sıvı birikimi sonucu oluşur.

Cotton-wool spotlar: Sinir lifi tabakası içerisinde, aksonların iskemik hasarı sonucu ortaya çıkan, keskin sınırları olmayan gri renkli nöronal debris birimleridir.

Venöz boncuklanma: Ven duvarında incelme sonucu ortaya çıkan lokal venöz dilatasyon alanlarıdır. Venöz boncuklanma görülmesi, yavaş retinal dolaşımın önemli bir bulgusudur.

İntraretinal mikrovasküler anomaliler (İRMA): İRMA'lar arteriovenüller şantlardır. Kapillerler bypas edildiği için genellikle hipoperfüzyon alanlarına komşu yerlerde görülürler.

NVD (Optik diskte yeni damar oluşumu): Optik sinir üzerinde veya bir disk çapı mesafede neovaskülarizasyon olmasıdır.

NVE (Disk harici bölgede yeni damar oluşumu): Diskten uzak mesafedeki yeni damar oluşumlarıdır.

NVİ (İris üzerinde yeni damar oluşumu): Rubeozis iridis olarak da bilinen, iris üzerinde neovaskülarizasyon oluşumudur ve glokoma ilerleme riski oldukça yüksektir (22).

2.5.7. Diyabetik maküla ödemi (DMÖ)

Retina iç ve dış kan-retina bariyeri (KRB) sayesinde plazmadan ayrılır. Retinal vasküler endotel hücreleri arasında sıkı bağlantılar iç kan-retina bariyerini oluştururken; RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar ise dış kan-retina bariyerini meydana getirir. İç ve dış kan-retina bariyerleri sayesinde retina mevcut işlevlerini sürdürebileceği ortama sahip olur (23).

Retinanın toplam hacminin küçük bir bölümünü oluşturan ekstraselüler boşluk, iç ve dış kan-retina bariyer hasarı durumunda plazmanın artan geçisi ile genişler. Maküladaki gevşek lif çatısı ve parafoveal bölgedeki retina tabakalarının kalınlığı sebebiyle dış pleksiform ve iç nükleer tabakalarda sıvı birikmesi kolaylaşmaktadır. Maküla bölgesindeki damarlanmanın zayıf olması ise bu biriken sıvının emilimini zorlaştırarak maküla ödemi oluşturur (3,24).

DMÖ, perisit kaybının neden olduğu retina kapillerlerinden sıvı sızıntısına bağlı olarak makulanın kalınlaşmasını, bazal membranın kalınlaşmasını ve kronik hiperglisemi nedeniyle retinal endotelyumun sıkı bağlantılarının kaybını içeren çok faktörlü bir durumdur (25,26).

DMÖ'nün patofizyolojisindeki biyokimyasal yollar; VEGF, plasental büyüme faktörü (PGF), anjiyopoietin-2 (Ang-2), hücreler arası adezyon molekülü (ICAM-1), interlökinler, pigment epitelyumdan türetilmiş faktör, matris metalloproteinazlar, prostaglandinler ve diğer sitokinlerin upregülasyonunu içerir. Artan VEGF, özellikle hastalığın erken evrelerinde, DMÖ gelişiminde anahtar faktörlerden biri olarak ortaya çıkar. VEGF'nin aktivasyonu, endotelial sıkı bağlantı noktaları ve adherans bağlantı noktaları üzerinde doğrudan etki yaparak retinal vasküler geçirgenliği indükler. Dirençli DMÖ ile kronik inflamasyon daha önemli bir rol üstlenir ve ödemi yayar. Monosit kemoatraktan protein-1, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-8 (IL-8) gibi inflamatuvar mediatörler, kronik DMÖ'de daha önemli hale gelir (26). DMÖ hastalarının aköz hümörünün yüksek seviyelerde inflamatuvar sitokinler içerdiğini gösteren bir çok çalışma vardır (27).

Wisconsin Diyabetik Retinopati Epidemiyolojik Çalışması, T1DM tanılı hastaların %20'sinde ve T2DM tanılı hastaların %25'inde 10 yıllık takipten sonra DMÖ gelişeceğini bulmuştur (28).

Uluslararası Oftalmoloji Konseyi (International Council of Ophthalmology –ICO) tarafından diyabetik gözler; DMÖ'süz, merkezi olmayan DMÖ (makulada merkezi alt alan bölgesini içermeyen, 1 mm çapındaki retina kalınlaşması) ve merkezi tutulumlu DMÖ (maküla merkezi alt alan bölgesini içeren 1 mm çapında retina kalınlaşması) olarak sınıflandırılmaktadır (29).

DMÖ'nün fokal, diffüz ve mikst tip olmak üzere üç farklı klinik tipi vardır.

2.5.7.1 Fokal maküla ödemi

Merkeze makülayı içine almak üzere bir disk çapındaki (1500 mikron) alanda retina kalınlaşması veya sert eksudaların varlığı fokal DMÖ olarak tanımlanır. Mikroanevrizma ve dilate kapillerlerden kaynaklanan sızıntılara bağlı olarak maküler ödem meydana gelir. Zamanla sıvı komponent rezorbe olarak serumdaki lipidler iç ve dış pleksiform tabakada çökerek sert eksudaları oluşturur (30).

Fokal makula ödemi görmeyi tehdit etmeyen yani klinik olarak anlamsız ve görmeyi tehdit eden yani klinik olarak anlamlı makula ödemi (KAMÖ) olmak üzere ikiye ayrılır. KAMÖ, ETDRS'deki tanımına göre yarık lambda biyomikroskopisinde :

- (1) makulanın merkezinde veya 500 µm içinde retina kalınlaşması; veya
- (2) bitişik retinanın kalınlaşmasıyla ilişkili makula merkezinde veya 500 µm içinde sert eksuda; veya
- (3) herhangi bir kısmı makula merkezinin 1 disk çapı içinde olan 1 disk alanı veya daha büyük bir retinal kalınlaşma bölgesi bulunması olarak tanımlanmaktadır (31).

2.5.7.2. Diffüz maküla ödemi

Diffüz DMÖ, maküla santralini de içeren, iki veya daha fazla disk çapındaki alanı içine alan retina kalınlaşması olarak tanımlanır. Diffüz maküler ödem iç kan retina bariyerinin bozulmasından kaynaklanır. Sadece mikroanevrizmalardan değil retinal kapillerler ve arteriyollerden de sızıntı vardır. Genellikle makülada kistoid değişiklikler izlenir (24,30).

2.6. Retina Hastalıklarında Kullanılan Tanı Yöntemleri

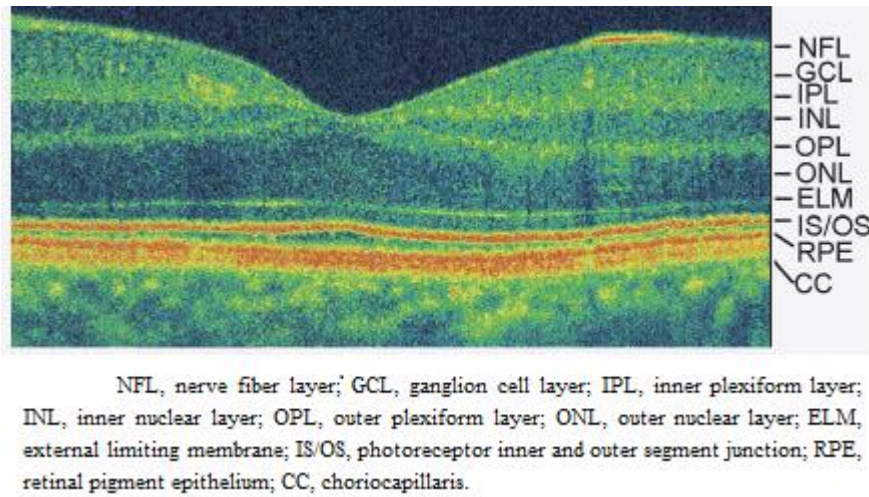
1. Oftalmoskopi ile direk bakı

2. Fundus Fotoğraflama
3. Ultrasonografi
4. Optik Koherens Tomografi (OCT)
5. Optik Koherens Tomografi Anjiografi (OCTA)
6. Fundus Floresein Anjiografisi (FFA)

2.6.1. Optik kohorens tomografi (OCT)

OCT, dokuların katmanlarından yansıyan veya geri saçılan ışığın şiddetini ölçüp, gecikmesini hesaplayarak dokunun yüksek çözünürlüklü, kesitsel tomografik görüntülemesini elde eder (32). Görüntüleme derinliği, doku saçılması ve absorpsiyondan kaynaklanan optik zayıflama ile sınırlıdır. Bununla birlikte, çoğu dokuda 2 ila 3 mm derinliğe kadar görüntüleme elde edilebilir. Bu, tipik olarak geleneksel biyopsi ve histoloji tarafından görüntülenen ölçekle aynıdır (32).

OCT, ilk kez 1991 yılında geliştirilip yayınlanmış olup, retinanın in vitro görüntülenmesini sağlamasıyla hala önemini korumakta olan bir teknolojidir. Klinik uygulamalarda kullanılmasını sağlayan en önemli gelişme ise OCT’de spektral domain teknolojisinin gelişmesidir (SD-OCT). Bu teknoloji sayesinde çözünürlüğü daha yüksek bir OCT ortaya çıkmıştır (33).



Şekil 3. SD-OCT’de Retina Katmanları (33)

OCT, retina hastalıklarının tanı ve takibinde önemli ve vazgeçilmez bir teknoloji olmuştur. Modern anti-VEGF tedavilerin, OCT sayesinde bu kadar etkili ve başarılı olduğu

gösterilmiştir. DRP'li hastaların santral maküla kalınlıklarının (SMK) ölçülmesi, DMÖ'nün takibinde kullanılmaktadır.

2.7. Diyabetik Retinopati Tedavisi

2.7.1. Modifiye edilebilen risk faktörlerinin düzeltilmesi

Sıkı glisemik kontrol ve HbA1c'nin düşürülmesinin DRP gelişmesi ve ilerlemesinin azaltılmasında ciddi etkisinin olduğuna dair bir çok çalışma vardır.

Kan basıncının kontrol altında olması da DRP tedavisinde vazgeçilmezdir. Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması (UKPDS) T2DM hastalarında kan basıncının 150/85 mmHg altında tutulmasının DRP progresyonu riskini %33 oranında azalttığını göstermiştir (34).

2.7.2. Lazer fotokoagülasyon tedavisi

Lazer fotokoagülasyon, PDRP ve DMÖ için standart oküler tedavilerin başında yer almaktadır. Lazer fotokoagülasyonun etki mekanizması tam olarak anlaşılamamakla beraber iki yolla açıklanmaktadır. İlki oluşan hasar sonucu RPE ve endotel hücre proliferasyonuna bağlı kısmi kan-retina bariyeri tamiridir. İkincisi ise lazer skarına bağlı oluşan koroidden iç retinal katmanlara oksijen geçişinin artmasına bağlı oluşan arteriyel daralmanın sızıntıyı azaltması olarak açıklanır (22). Lazer tedavisi alan çoğu hasta için birincil hedef, mevcut görmeyi korumak ve körlüğü önlemektir ancak görme kaybının geri döndürülmesi nadirdir (13).

İki çalışma, DRP için lazer fotokoagülasyon kullanımına dair kanıtlar sağlamıştır. Diyabetik Retinopati Çalışması (DRS), panretinal lazer fotokoagülasyonun, PDRP veya şiddetli NPDRP hastalarında 5 yılda ciddi görme kaybı riskini %33,0'dan %13,9'a düşürdüğünü göstermiştir (35). Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması (ETDRS), fokal lazer fotokoagülasyonun klinik olarak anlamlı DMÖ (KAMÖ) olan hastalarda görme kaybı riskini %24'ten %12'ye düşürdüğünü, ancak bu riski ortadan kaldırmadığını göstermiştir. Bununla birlikte, hastaların sadece %3'ünde görme keskinliğinde önemli bir iyileşme olmuştur, bu kısmen çalışma popülasyonundaki nispeten iyi temel görmenin neden olduğu tavan etkisi ile açıklanmaktadır (36). Ayrıca, lazer fotokoagülasyonun

kendisi yıkıcı doğası nedeniyle skotom, lazer skarlarının büyümesi ve sekonder neovaskülarizasyon gibi önemli yan etkilerle ilişkilidir.

2.7.3. İntraoküler steroidler

Kortikosteroidler DMÖ patogenizindeki mekanizmalardan biri olduğu düşünülen inflamatuvar yolların aktivasyonunu baskılayarak DMÖ tedavisinde kullanılır. Ayrıca steroidler, VEGF ekspresyonunu ve indüklenmesini de azaltmaktadır (37). Triamsinolon, fluosinolon astenoid ve deksametazon implantı DMÖ tedavisinde kullanılmaktadır.

Uzun etkili bir steroid olan triamsinolonun DMÖ'yü azalttığı ve kısa vadeli olarak görme keskinliğinde iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Ancak katarakt ve glokom gibi önemli yan etkileri ve triamsinolon preparatındaki katkı maddelerinden dolayı endoftalmi riski nedeni endişeler bulunmaktadır (13,38).

Deksametazon ve fluosinolon asetonid olmak üzere iki sürekli salınımlı intravitreal implant DMÖ için kullanılmaktadır. Deksametazon imlantı, 120-180 gün boyunca 0,7 mg deksametazon salan, biyolojik olarak parçalanabilen bir implanttır. Diğer implant ise sürekli mikrogram altı seviyelerde fluosinolon asetonid vererek 36 aya kadar terapötik etki sağlar. İki implantın da görme düzeyini arttırdığı çalışmalarla gösterilmiştir (39,40).

Bununla birlikte, anti-VEGF ajanlarının kullanıma girmesi kortikosteroidlerin kullanımını mevcut yan etkilerinden dolayı, önceden katarakt ameliyatı geçirmiş ve kronik DMÖ'lü hastalar gibi seçilmiş hastalarla sınırlandırmıştır.

2.7.4. Anti-VEGF ajanlar

Embriyolojik hayat ve doğum sonrası iki farklı yeni damar oluşumu söz konusudur. Bunlardan ilki vaskülogenezde anjiyoblast adı verilen öncül hücrelerden yeni damarlar oluşur. İkincisi ise anjiyogenezdir ve anjiyogenez mevcut olan damarlardan yeni damar oluşumudur. Anjiyogenez ile perikapiller arteriyoller ve kapillerler meydana gelir. Anjiyogenez damarlarda vazodilatasyon ve vasküler geçirgenlik artışı ile başlar. Büyüme faktörleri, inflamatuvar faktörler ve plazma proteinleri bu vasküler geçirgenlik artışı ile çevre alana geçer. Büyüme faktörleri ve inflamatuvar faktörler ekstrasellüler matriksi (ECM) yıkan enzimleri aktive ederken, plazma proteinleri endotel hücre göçü için destek yapıları meydana getirir. ECM yıkılırken VEGF, fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve

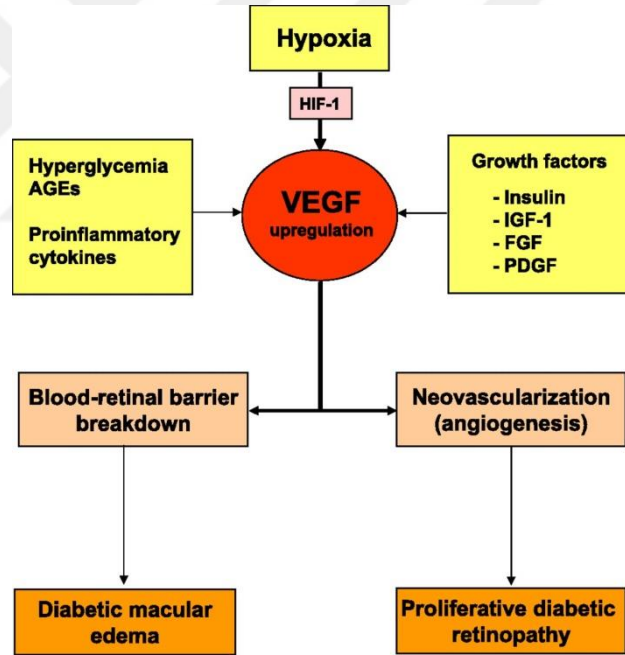
insülin benzeri büyüme faktörü gibi anjiyogenik faktörler salınır. Bu büyüme faktörleri endotel hücrelerinin aktivasyonunu sağlayarak damar oluşumunu sağlar (41).

VEGF, ilk kez 1983 yılında izole edilmiştir. Embriyolojik vaskülogenez ve patolojik anjiyogeneze rol oynar. VEGF protein ailesi, VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, Plazental Büyüme Faktörü (PlGF), virüs kodlu VEGF-E ve yılan zehirinden türetilen VEGF-F'yi içerir. VEGF-A, anjiyogenik süreçlerin en güçlü uyarıcısı olarak en iyi karakterize edilen aile üyesidir ve bu nedenle çok sayıda anti-kanser terapötik maddenin hedefidir. RPE hücreleri, endotel hücreleri, perisitler, glial hücreler, ganglion hücreleri ve müller hücrelerini içeren çok sayıda retinal hücre VEGF sentezi yapar. Hipoksi VEGF düzeylerini yükselterek patolojik anjiyogenezi başlatmaktadır. Neoplastik, inflamatuvar ve vasküler göz hastalıklarında VEGF-A düzeyleri artarak anjiyogeneze sebep olur. VEGF-A, VEGF Reseptörlerinin (VEGFR'ler) sınıf IV tirozin kinaz reseptör ailesi aracılığıyla sinyal gönderen anjiyogenezin ana aracısıdır. VEGF-A ligandları hem VEGFR1'e hem de VEGFR2'ye bağlansa da, esas olarak VEGFR2 yoluyla endotel hücre proliferasyonu, hayatta kalma, göç ve vasküler geçirgenliğe yol açan sinyalleri göndererek hem fizyolojik hem de patolojik anjiyogenezi yönlendirir (42).

İnsan VEGF-A geni 6p21.1 kromozomu üzerinde, sekiz ekzon ve yedi introndan oluşan yaklaşık 14 kilobazlık bir kodlama bölgesi olarak bulunur. Pre-mRNA'nın alternatif eklenmesi, intron bölgelerini seçici olarak açığa çıkarır ve farklı VEGF-A izoformları oluşturmak için eksonların spesifik kombinasyonlarını birleştirir. Alternatif ekleme, tek bir genden üretilen olası VEGF-A izoformlarının repertuarını genişletmede avantajlıdır. Bu izoformlar, uzunluklarına göre farklılık gösterirler ve VEGF_{xxx} olarak adlandırılırlar ; burada xxx, nihai protein sekansında bulunan amino asitlerin sayısını temsil eder. Bugüne kadar 16 farklı VEGF-A izoformu tanımlanmıştır. VEGF_{165a} , karakterize edilen ilk izoformdur ve işlevi, sinyali, ekspresyonu ve patolojik rolleri açısından en kapsamlı şekilde araştırılan izoform olmaya devam etmektedir. Güçlü bir anjiyogeneze uyarıcısı olarak VEGF_{165a} , prototipik pro-anjiyogenik VEGF-A izoformu olarak kabul edilir. Değiştirilmiş VEGF-A izoformu ekspresyonu, fizyolojik ve/veya patolojik koşullar sırasında dokularda iyi belgelenmiştir. Daha kısa serbestçe yayılabilen VEGF-A izoformu olan VEGF_{121a} için, gözlemlenen sinyal yolağına bağlı olarak VEGF_{165a}'ya kıyasla bunun hem kısmi hem de tam agonizm gösterdiğine dair kanıtlar mevcuttur. Hem in vivo anjiyogeneze hem de in vitro sinyalleşme ölçümlerinde, VEGF_{121a}, VEGF_{165a} ile karşılaştırıldığında kısmi bir agonist gibi davranır. Daha uzun

izoformlardan olan VEGF₁₈₉, heparin sülfat glikoproteinlerine yüksek affinite ile bağlanabilir. VEGF_{189a}, VEGF_{165a} ile karşılaştırıldığında, VEGFR2 bağlanma affinitesinin daha düşük olduğu yapılan çalışmalarda bulunmuştur. VEGF izoformlarında a izoformlar pro-anjiyogenik etki gösterirken, b izoformlar anti-anjiyogenik özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir (42).

Şekil 4'te VEGF upregülasyonu mekanizması ve bunun DRP patogenezindeki sonuçları şematize edilmiştir. Hipoksi, VEGF upregülasyonu için en önemli tetikleyicidir ve bunu Hipoksi ile İndüklenebilir Faktör-1 (HIF-1) aracılığıyla sağlar. Hiperglisemi, yüksek ileri glikasyon ürünleri (AGE), proinflamatuvar sitokinler ve büyüme faktörleri aracılığıyla retinanın VEGF üretimi artar. VEGF aşırı ekspresyonu sonucu neovaskülarizasyon gelişir ve KRB bozulur (43). KRB hasarı sonucu intraretinal ve subretinal alanlarda sıvı birikerek DMÖ ile sonuçlanır.



Şekil 4. VEGF upregülasyonu (43)

Diyabetik retinopatisi ve proliferatif diyabetik retinopatisi olan hastalardan alınan vitreus sıvısının analizleri, sürekli olarak anormal şekilde artan VEGF konsantrasyonlarını göstermektedir (44).

DMÖ'de anti-VEGF tedavisinin lazer fotokoagülasyona üstün olduğunu gösteren bir çok çalışma vardır (38,45–51). DMÖ tedavisinin yanında, anti-VEGF ajanlar ayrıca PDRP için potansiyel bir tedavi olarak kullanılmaktadır. Diyabetik Retinopati Klinik

Araştırma Ağı (DRCR.net) 2015 yılında PDRP’li hastalarda panretinal fotokoagülasyon (PRK) ile intravitreal ranibizumab tedavisini karşılaştırdıkları iki yıllık bir çalışmada görme keskinliğinde iyileşme oranını iki tedavi yöntemi arasında benzer olarak bulmuşlardır (52).

Levin ve arkadaşlarının (53) yaptığı retrospektif bir çalışmada, ultra geniş alan flöresin anjiyografide anti-VEGF tedavisi (bevacizumab ve ranibizumab) sonrası DRP’li gözlerde retinal reperfüzyon bildirmişlerdir. Bu retrospektif vaka serisinde, diyabetik retinopatinin anti-VEGF enjeksiyonları ile tedavisinin ultra geniş alan flöresin anjiyografide görüldüğü üzere retinal iskemiyi tersine çevirme potansiyeline sahip olduğu gösterilmektedir. Bu bulgular, retinal iske mi alanlarının reperfüzyon potansiyeline sahip canlı, kurtarılab ilir doku içerebileceğini düşündürmektedir.

Çoğu klinik araştırma, anti-VEGF ajanları için olumlu bir güvenlik profili bildirmişlerdir. Özellikle endoftalmi ve travmatik katarakt gibi prosedürle ilgili ciddi yan etki oranları düşüktür. Bununla birlikte, anti-VEGF ajanlarının uzun süreli intravitreal enjeksiyonları, kalan sağlıklı retinanın nörodejenerasyonuna ve koryokapillariste dolaşım bozuklukları riskinin artmasına yol açabilir (13,43).

Diyabetik hastalarda, kardiyovasküler olay riski sağlıklı deneklere kıyasla iki ila dört kat arttığından, kardiyovasküler olay nedeniyle ölüm oranı %50’leri bulmaktadır (54). Ayrıca, DMÖ veya PDRP’si olan diyabetik hastalar, DMÖ veya PDRP’si olmayan hastalara kıyasla daha da fazla inme ve kardiyovasküler hastalık riskine sahiptir (55). Bu nedenle, DMÖ’sü olan ve arteriotrombotik olay (ATO) öyküsü olan diyabetik bir hasta, kalıcı olarak yüksek bir kardiyovasküler riske sahiptir. Bazı yazarlar, anti-VEGF ile tedavi edilen hastalarda ATO riskinin arttığını bildirmiş olsa da, iyi bir güvenlik indeksine sahip olduğunu gösteren sağlam meta-analiz çalışmaları da vardır (54). Anti-VEGF tedavilerinin gözden sistemik dolaşıma karışması nedeniyle, intravitreal enjeksiyonlardan sonra dolaşımdaki VEGF seviyelerinde bir azalma gözlenmiştir ve bu da sistemik etkiler için biyolojik olarak etkileme olasılığını arttırmaktadır (56). Anti-VEGF ile tedavi edilen DMÖ hastalarında kardiyovasküler riski değerlendiren bir meta-analiz, bu riskin 2 yıl boyunca aylık anti-VEGF tedavisi alan hastalarda arttığını, ölüm riskinde ve potansiyel olarak inme riskinde önemli bir artış olduğunu bulmuşlardır (57). DMÖ nedenli anti-VEGF tedavi alan hastaların bulunduğu 15 denemeyi analiz eden bir Cochrane meta-analizinde, hastalar için ölüm veya ATO riskinde artış olmadığı bulunmuştur (58). Tüm sonuçlar değerlendirildiğinde, anti-VEGF tedavisinden sonra, DMÖ hastaları için ek artmış

kardiyovasküler riskin ne kadar yüksek olduğu şu anda belirsizdir. ATO açısından yüksek risk taşıyan hastalarda (DMÖ ve miyokard enfarktüsü veya inme öyküsü olan diyabetik hastalar, aylık anti-VEGF enjeksiyonları olan hastalar) bu karışık sonuçlar göz önüne alındığında, fayda-risk oranını dikkatli bir şekilde değerlendirmenin önemli olduğu görülmektedir.

Diyabetik hastaların genellikle birden fazla komorbiditesi olduğundan ve kardiyovasküler hastalıkları açısından yüksek riskli olduklarından, intravitreal anti-VEGF tedavisinin sistemik güvenliğine ilişkin endişeler de vardır. Bu konuda yapılan klinik çalışmalardan endişe edici sonuçlar çıkmasa da, daha güçlü ve geniş çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Günümüzde kullanımda olan anti-VEGF ajanlar bevacizumab, ranibizumab ve aflibercepttir.

2.7.4.1. Bevacizumab

Bevacizumab, VEGF-A'nın izoformlarının hepsini inhibe eden rekombinant insan monoklonal antikordur. Aynı zamanda klinik olarak kullanıma giren ilk anjiyogenik ilaçtır. Bevacizumab VEGF'in endotel hücreleri üzerinde bulunan VEGF reseptörlerine bağlanmasını bloke ederek reseptör dimerizasyonunu engeller ki bu durum endotel hücrelerinin proliferasyonunun engellenmesi ile sonuçlanır. Bunların sonucunda endotel hücrelerinin transfosforilasyon yoluyla aktivasyonunu ve hücre içi aktivasyonu engellenmiş olur. Üzerinde Fab ve Fc olmak üzere iki tane antijen bağlanma bölgesine sahiptir ve molekül ağırlığı 140 kDa'dur. Molekül ağırlığının büyük olması sebebiyle monoklonal antikor parçasının, intravitreal olarak uygulanmasının etkisinin daha büyük olacağı düşünülmüştür (59).

Bevacizumab, metastatik kolorektal kanser tedavisinde FDA (Food and Drug Administration) onaylı olarak, oftalmolojide ise Türkiye İlaç Ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) onayı ile endikasyon dışı olarak kullanılmaktadır.

Haftada bir, 2 veya 3 haftada bir 1–20 mg/kg bevacizumab alan 491 hastanın farmakokinetik analizlerine dayanarak, bevacizumabın serumdaki tahmini yarı ömrü 11 ila 50 gün arasında değişen yaklaşık 20 gündür. Oküler hastalık için endikasyon dışı kullanıldığında, intraoküler bevacizumabın standart dozu 0,05 mL'de 1,25 mg'dır (60). Bevacizumab ile intravitreal tedaviden sonra sistemik retansiyonu gösteren, tek bir

bevacizumab enjeksiyonundan sonra 4 haftaya kadar VEGF'nin sistemik plazma düzeylerini önemli ölçüde düştüğü DMÖ hastalarında ölçülmüştür (61).

2.7.4.2. Ranibizumab

Rekombinant, humanize edilmiş anti-VEGF antikorudur. Oküler kullanıma özel olarak geliştirilmiş olup, tüm VEGF-A izoformlarını inhibe eder. Retinal penetrasyonu arttırmak amacıyla antikor parçası olarak geliştirilmiştir. Düşük molekül ağırlığı (48 kDa) sayesinde retina katlarına geçebilmektedir (59).

2.7.4.3. Aflibercept

VEGF-A'nın tüm izoformlarına, VEGF-B'ye ve Plasental büyüme faktörüne (PlGF) yüksek afinite ile bağlanan insan rekombinant füzyon proteinidir. Molekül ağırlığı 115 kDa'dur. FDA onayı ile oküler olarak kullanılmaktadır (62).

Tablo 2. Anti-VEGF ilaçların özellikleri (Bahrami & Zhu, 2016)

İlaç adı	DMÖ için dozlar (mg)	Yapı	Etki mekanizması	Moleküler boyut (kDa)	İntravitreal yarı ömür (gün)
Bevacizumab	1.25, 2.5	Monoklonal antikor	Tüm VEGF-A izoformlarını bağlar	140	7.0
Ranibizumab	0.3, 0.5, 2.0	Monoklonal antikor Fab fragmanı	Tüm VEGF-A izoformlarını bağlar	48	2.5
Aflibercept	2.0	İnsan rekombinant füzyon proteini, Fc kısmı içerir.	VEGF-A, VEGF-B ve PlGF'nin tüm izoformları için sahte reseptör	115	3.6

2.7.5. Vitreoretinal cerrahi

İntravitreal anti-VEGF tedavisine ve panretinal fotokoagülasyona yanıt vermeyen şiddetli PDRP'si olanlar veya kalıcı vitreus kanaması ve/veya traksiyonel retina dekolmanı olan kişiler gibi ilerlemiş retina patolojileri olan kişilerde vitreoretinal cerrahinin fayda sağladığı gösterilmiştir. Vitreoretinal yüzeydeki traksiyonel güçler, DMÖ patogenezinde rol almaktadır ve kalıcı DMÖ tedavisinde pars plana vitrektomi (PPV) ile traksiyonların serbesleştirilmesi sonucu DMÖ'de gerileme ve görme keskinliğinde artış bildiren çalışmalar vardır (13,63).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma retrospektif gözlemsel bir ilaç araştırmasıdır. Bu çalışmada, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi klinik araştırmalar etik kurulu onayı (05/10/2022 Karar no:02) alındığı tarihten itibaren, geriye dönük olarak, 5 yıl süresince Göz Hastalıkları kliniğine başvuran DMÖ nedeniyle intavitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulanan hastalar taranmıştır.

Fakültemiz Göz Hastalıkları polikliniğine başvuran, 18 yaş ve üzeri, DMÖ nedeni ardışık intravitreal bevacizumab tedavisi alan hastaların verileri incelenmiş, tedavi öncesi, 3 doz İVB tedavisinden sonra ve 6 doz İVB tedavisi sonrası görme keskinlikleri, Optik Kohorens Tomografi (OCT) verilerinden alınan santral maküla kalınlıkları değişimi toplanıp analiz edilmiştir. 6 dozu tamamlamayan hastaların son dozu 6. doz olarak kabul edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18 yaş ve üzerinde olmak
- Tip 1 veya Tip 2 DM tanılı olmak
- Klinik olarak anlamlı maküla ödemeine sahip olmak
- En az 3 doz İVB tedavisi almak

Çalışma dışlanma kriterleri:

- Proliferatif diyabetik retinopati hastaları
- Ek retinal patoloji (YBMD, RVO, ERM..)
- İntravitreal ranibizumab, aflibercept enjeksiyonu veya dexametazon implantı uygulanan hastalar
- Laser uygulanan hastalar
- Vitreoretinal cerrahi öyküsü olanlar

İntravitreal bevacizumab enjeksiyonları aseptik koşullarda uygulandı. İşlem öncesi topikal anestezi %0,5 proparakain HCl oftalmik solüsyon (Alcaine, NOVARTIS) damlatıldı. Topikal anestezi sonrası göz kapakları ve göz çevresi 2 defa %10 povidin iyot çözeltisi ile temizlendi. Steril delikli yeşil örtü serilmesi sonrasında kapak spekulumu yerleştirildi. Konjonktivaya bire bir sulandırılmış %5 povidin iyot solüsyonu damlatılarak 3 dakika beklenmesi sonrası ringerli laktat solüsyonu ile povidin iyot temizlendi. Fakik

gözlerde 4.0 mm, psö dofakik gözlerde 3.5 mm steril pergelle limbustan işaretlenerek superotemporal den pars plana bölgesinden 27 gauge iğne ile vitreusa doğru dik girilerek 1,25 mg / 0,05 ml bevacizumab (Altuzan, ROCHE) enjeksiyonu uygulandı. Enjeksiyon sonrası, enjeksiyon bölgesine steril pamuk uçlu çubuk ile bası uygulandı. Bası sonrasında topikal antibiyotik damla damlatılarak göz steril göz kapama pedi ile kapatıldı.

Hastaların verileri dosyaları taranarak alındı. Ardışık intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulanan hastaların yaş, cinsiyet, komorbid hastalık, diyabet tanı süresi, lens durumu (fakik, pseudofakik), enjeksiyonlara başlanmadan önceki, 3 ve 6 doz enjeksiyon sonrası görme keskinlikleri (Snellen eşeli kullanılarak en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ölçölüp ondalık değ er olarak kaydedilerek) ve enjeksiyonlara başlamadan önceki, 3 ve 6 doz enjeksiyon sonrası SMK değ erleri toplandı. Hastalar 0, 3 ve 6. doz sonrası ayrı ayrı değ erlendirilerek İVB tedavisine duyarlı ve yanı tsız olarak gruplandırıldı.

3.1. İstatistiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değ erleri kullanılmış tır. Değ işkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov test ile ölçölüdü. Bağımlı nicel verilerin analizinde Wilcoxon Testi kullanıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde frekans ve oran değ erleri kullanılmış tır. Duyarlı ve yanı tsız gruplar için nitel bağımsız verilerin analizinde Ki-kare test, Ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fisher test kullanıldı. İstatistiksel hesaplama için Statistical Package for Social Science (SPSS) 28.0 paket programı kullanılmış tır. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş tir.

4. BULGULAR

Çalışmaya Ekim 2022 tarihinden itibaren retrospektif olarak taranıp, belirlenen şartları sağlayan 24 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 24 hastanın %50'si (12 hasta) kadın iken %50'si (12 hasta) erkektir. Hastaların yaş ortalaması $62 \pm 8,5$ (44 – 82) yıl olarak bulunmuştur. Hastaların 13'ünde (%54,2) çalışmaya dâhil edilen göz sağ tarafta iken 11'inde (%45,8) sol taraftadır. Hastaların lens durumu olarak %79,2'si (19) fakik, %20,8'i (5) pseudofakiktir. 24 hastanın 20'sinde (%83,3) komorbid hastalık bulunurken 4'ünde (%16,7) ek hastalık görülmemiştir. Komorbid hastalık olarak hastaların 16'sında (%66,7) hipertansiyon, 15'inde (%62,5) hiperkolesterolemi, 2'sinde (%8,3) astım, 2'sinde (%8,3) kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) ve 1'inde (%4,2) bypas öyküsü bulunmaktadır (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların demografik verilerinin ortalama değerleri

	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Yaş (yıl)	44,0 - 82,0	62,0	62,0 ± 8,5
Göz Taraf	Sağ	13	54,2%
	Sol	11	45,8%
Lens Durumu	Fakik	19	79,2%
	Psödofakik	5	20,8%
Cinsiyet	Kadın	12	50,0%
	Erkek	12	50,0%
Komorbid Hastalık	(-)	4	16,7%
	(+)	20	83,3%
	<i>HT</i>	16	66,7%
	<i>Hiperkolesterolemi</i>	15	62,5%
	<i>Astım</i>	2	8,3%
	<i>KOAH</i>	2	8,3%
	<i>TİROİD</i>	2	8,3%
	<i>BYPAS</i>	1	4,2%

Hastaların ortalama diyabet hastalığı süreleri $11,6 \pm 4,1$ (1-16) yıldır. Hastaların tedavi öncesi ortalama görme keskinlikleri (GK) ondalık sistem ile $0,24 \pm 0,17$ (0,01-0,6) olup, tedavi öncesi ortalama SMK değerleri ise $412,3 \pm 87,6$ (177-540) olarak bulunmuştur (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların diyabet süreleri ve tedavi öncesi GK ve SMK değerleri

	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Diyabet Süresi	1,0 - 16,0	12,5	11,6 ± 4,1
Görme Keskinliği	0,01 - 0,60	0,20	0,24 ± 0,17
Santral Makula Kalınlığı	177,0 - 540,0	424,0	412,3 ± 87,6

Hastalara yapılan intravitreal enjeksiyon sayılarının ortalaması 5,3 (4-6)'dır (Tablo 5). 5 haftadan fazla enjeksiyon aralığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmeyip 5 hafta maksimum süre olarak belirlenmiştir.

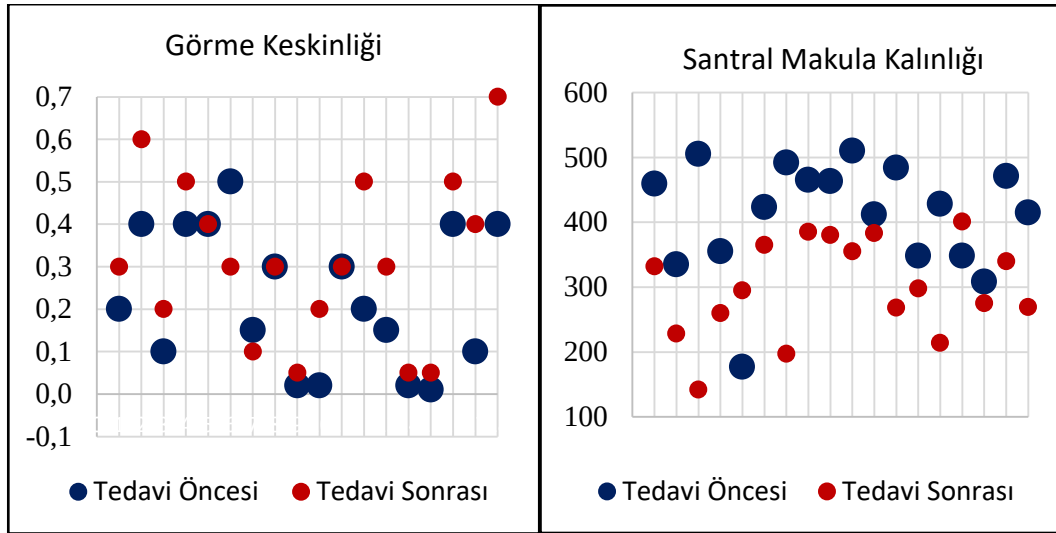
Tablo 5. Hastaların enjeksiyon sayıları

	Min-Mak	Medyan	Ort.
Enjeksiyon Sayıları	4,0 - 6,0	6,0	5,3

Tablo 6'da ve Grafik 1'de 24 hastanın tedavi öncesi ve en son tedavi sonrası GK ve SMK değerleri gösterilmiştir. Hastaların tedavi sonrası GK değerleri tedavi öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) artış göstermiştir. Tedavi sonrası SMK tedavi öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir (Tablo 7). Hastaların tedavi öncesi GK değerlerinin ortalaması $0,24 \pm 0,17$ iken , tedavi sonrası $0,32 \pm 0,21$ olarak yükselmiştir. Benzer şekilde hastaların SMK değerlerinin ortalaması tedavi öncesi $412,3 \pm 87,6$ mikron iken tedavi sonrası $321,9 \pm 79,5$ mikron değerlerine gerilemiştir. Hastaların tedavi öncesi ve en son tedavi sonrası GK ve SMK değerlerinin Box Plot Grafiği karşılaştırması Grafik 2'de gösterilmiştir.

Tablo 6. Hastaların tedavi öncesi ve en son tedavi sonrası GK ve SMK değerleri

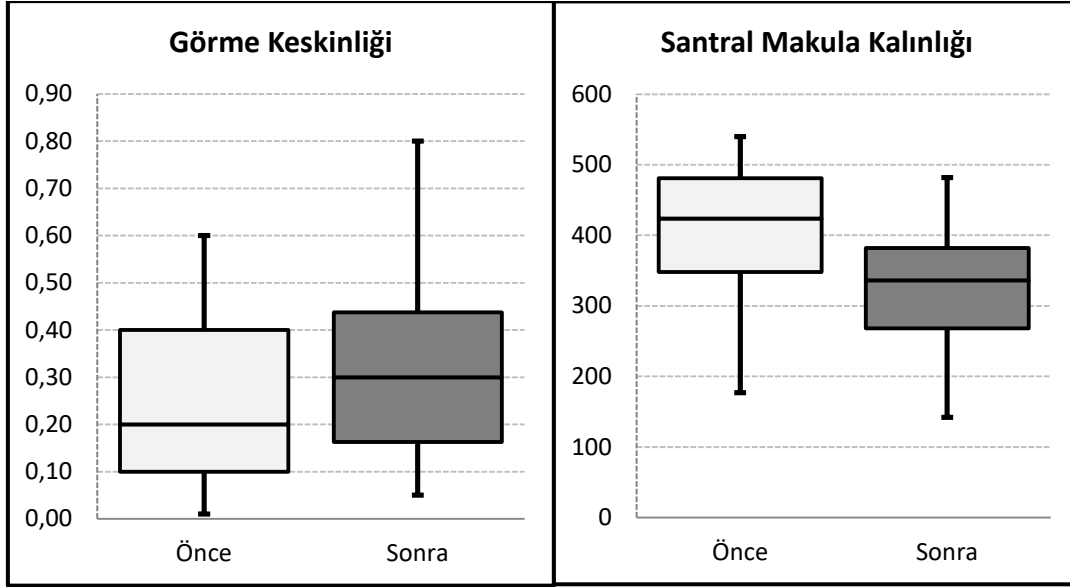
	Görme Keskinliği			Santral Maküla Kalınlığı	
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası		Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası
1	0,20	0,30	1	459,00	332,00
2	0,40	0,60	2	335,00	228,00
3	0,10	0,20	3	505,00	142,00
4	0,40	0,50	4	355,00	260,00
5	0,40	0,40	5	177,00	295,00
6	0,50	0,30	6	423,00	365,00
7	0,15	0,10	7	492,00	197,00
8	0,30	0,30	8	465,00	385,00
9	0,02	0,05	9	463,00	380,00
10	0,02	0,20	10	510,00	355,00
11	0,30	0,30	11	412,00	383,00
12	0,20	0,50	12	484,00	268,00
13	0,15	0,30	13	348,00	298,00
14	0,02	0,05	14	428,00	214,00
15	0,01	0,05	15	348,00	401,00
16	0,40	0,50	16	308,00	275,00
17	0,10	0,40	17	471,00	340,00
18	0,40	0,70	18	415,00	269,00
19	0,20	0,80	19	425,00	327,00
20	0,10	0,15	20	408,00	415,00
21	0,30	0,40	21	540,00	400,00
22	0,50	0,05	22	292,00	482,00
23	0,60	0,20	23	314,00	370,00
24	0,10	0,30	24	517,00	344,00



Grafik 1. Hastaların tedavi öncesi ve en son tedavi sonrası GK ve SMK değerleri

Tablo 7. Hastaların tedavi öncesi ve en son tedavi sonrası GK ve SMK değerlerinin karşılaştırması

	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss	p
<i>Görme Keskinliği</i>				
Tedavi Öncesi	0,01 - 0,60	0,20	0,24 ± 0,17	0,045 ^w
Tedavi Sonrası	0,05 - 0,80	0,30	0,32 ± 0,21	
<i>Santral Makula Kalınlığı</i>				
Tedavi Öncesi	177,0 - 540,0	424,0	412,3 ± 87,6	0,003 ^w
Tedavi Sonrası	142,0 - 482,0	336,0	321,9 ± 79,5	
^w Wilxocon test				



Grafik 2. Hastaların tedavi öncesi ve en son tedavi sonrası GK ve SMK değerlerinin Box Plot Grafiği karşılaştırması

Hastalar tedaviye duyarlı ve yanıtızsız olarak iki gruba ayrıldı. GK değerlerinde 3 ve 6 doz enjeksiyon sonrası ayrı ayrı 5 harf ve üzeri kazanımı olan hastalar duyarlı kabul edildi. SMK ölçümlerinde 3 ve 6 doz enjeksiyon sonrası ayrı ayrı %20 ve üzerinde incelmeye olanlar duyarlı kabul edildi. Çalışmamızda 3 ve 6 doz İVB tedavisi sonrası ≥ 5 harf GK kazanımı ve/veya $\geq$ %20 SMK azalması olan gözleri duyarlı olarak kabul ettik. 24 hastanın her birinin 3 ve 6 doz sonrası ve genel olarak tedaviye yanıt durumları Tablo 8’de gösterilmiştir. Hastaların %75’i İVB tedavisine duyarlı bulunurken, %25’inin tedaviye yanıtızsız olduğu bulundu (Tablo 9). 6 dozun altında enjeksiyon yapılan hastaların son dozu 6. doz olarak alınmıştır.

Tablo 8. Hastaların tedaviye yanıt durumları

	Görme Keskinliği			Santral Maküla Kalınlığı		TEDAVİYE
	3 Doz Sonrası	6 Doz Sonrası		3 Doz Sonrası	6 Doz Sonrası	YANIT DURUMU
1	Yanıtsız	Duyarlı	1	Duyarlı	Duyarlı	DUYARLI
2	Yanıtsız	Duyarlı	2	Yanıtsız	Duyarlı	DUYARLI
3	Duyarlı	Duyarlı	3	Duyarlı	Duyarlı	DUYARLI
4	Duyarlı	Duyarlı	4	Duyarlı	Duyarlı	DUYARLI
5	Duyarlı	Duyarlı	5	Yanıtsız	Yanıtsız	DUYARLI
6	Yanıtsız	Yanıtsız	6	Duyarlı	Duyarlı	DUYARLI
7	Yanıtsız	Yanıtsız	7	Duyarlı	Duyarlı	DUYARLI
8	Duyarlı	Duyarlı	8	Duyarlı	Duyarlı	DUYARLI
9	Yanıtsız	Yanıtsız	9	Yanıtsız	Yanıtsız	YANITSIZ
10	Duyarlı	Duyarlı	10	Duyarlı	Duyarlı	DUYARLI
11	Yanıtsız	Yanıtsız	11	Yanıtsız	Yanıtsız	YANITSIZ
12	Duyarlı	Duyarlı	12	Duyarlı	Duyarlı	DUYARLI
13	Duyarlı	Duyarlı	13	Yanıtsız	Yanıtsız	DUYARLI
14	Yanıtsız	Yanıtsız	14	Duyarlı	Duyarlı	DUYARLI
15	Yanıtsız	Yanıtsız	15	Yanıtsız	Yanıtsız	YANITSIZ
16	Yanıtsız	Duyarlı	16	Yanıtsız	Duyarlı	DUYARLI
17	Yanıtsız	Duyarlı	17	Duyarlı	Duyarlı	DUYARLI
18	Duyarlı	Duyarlı	18	Duyarlı	Duyarlı	DUYARLI
19	Yanıtsız	Duyarlı	19	Yanıtsız	Duyarlı	DUYARLI
20	Yanıtsız	Yanıtsız	20	Yanıtsız	Yanıtsız	YANITSIZ
21	Duyarlı	Duyarlı	21	Duyarlı	Duyarlı	DUYARLI
22	Yanıtsız	Yanıtsız	22	Yanıtsız	Yanıtsız	YANITSIZ
23	Yanıtsız	Yanıtsız	23	Yanıtsız	Yanıtsız	YANITSIZ
24	Duyarlı	Duyarlı	24	Duyarlı	Duyarlı	DUYARLI

Tablo 9. Hastaların tedaviye yanıt sayıları ve yüzdeleri

		3. Doz Sonrası		6. Doz Sonrası		Tedavi Yanıt Durumu		
GK Yanıt Durumu	Duyarlı	10	41,66%	15	62,50%	Duyarlı	18	75%
	Yanıtsız	14	58,34%	9	37,50%			
SMK Yanıt Durumu	Duyarlı	13	54,17%	16	66,67%	Yanıtsız	6	25%
	Yanıtsız	11	45,83%	8	33,33%			

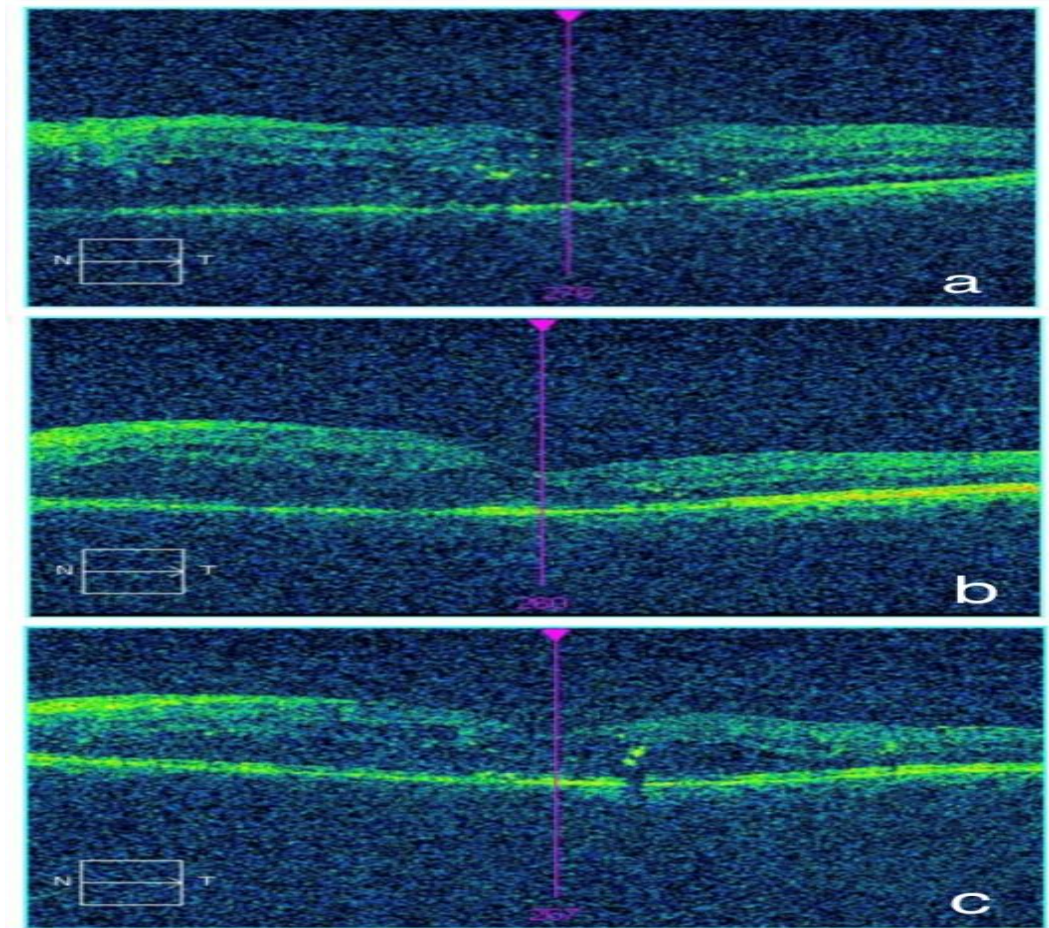
Hastaların yaş, cinsiyet, lens durumu, DM süresi, ek hastalık sayılarının duyarlı ve tedaviye yanıtsız gruplar arasındaki dağılımına bakıldı (Tablo 10). Duyarlı ve tedaviye yanıtsız olan gruplar arasında yaş, cinsiyet dağılımı, lens durumu, DM süresi ve ek hastalık sayıları dağılımı anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$) (Tablo 11).

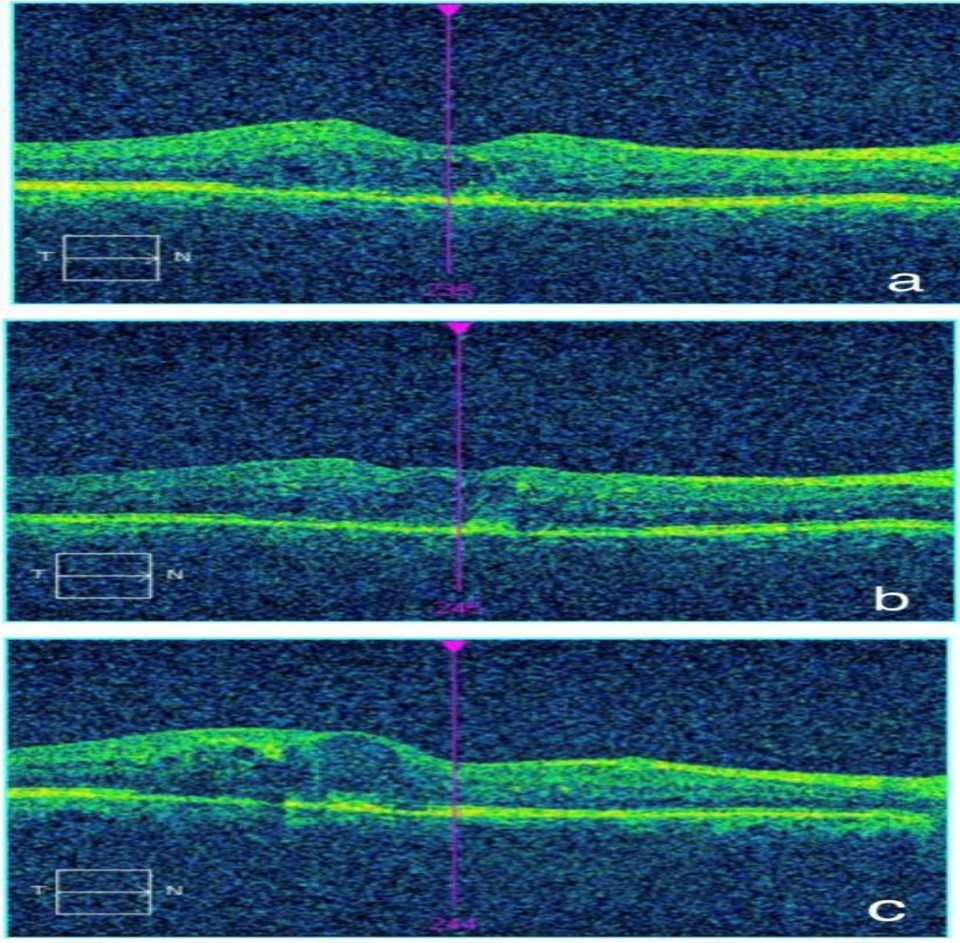
Tablo 10. Hasta verilerinin dağılımı

		n	%
Yaş	≤ 60	10	41.7%
	>60	14	58.3%
Cinsiyet	Kadın	12	50.0%
	Erkek	12	50.0%
Lens	Fakik	19	79.2%
	Pseudofakik	5	20.8%
DM Süresi	≤ 10	7	29.2%
	> 10	17	70.8%
Ek Hastalık	< 2 Hastalık	8	33.3%
	≥ 2 Hastalık	16	66.7%
GK Yanıt Durumu	Duyarlı	16	66.7%
	Yanıtsız	8	33.3%
SMK Yanıt Durumu	Duyarlı	15	62.5%
	Yanıtsız	9	37.5%

Tablo 11. Tedaviye duyarlı ve yanıtız gruplar arasındaki veri dağılımı

		Duyarlı		Yanıtız		p
		n	%	n	%	
Yaş	≤ 60	8	46.2%	2	33.3%	1.000 ^{X²}
	>60	10	53.8%	4	66.7%	
Cinsiyet	Kadın	10	46.2%	2	33.3%	0.640 ^{X²}
	Erkek	8	53.8%	4	66.7%	
Lens	Fakik	14	76.9%	5	83.4%	0.634 ^{X²}
	Pseudofakik	4	23.1%	1	16.6%	
DM Süresi	≤ 10	5	30.8%	2	33.3%	1.000 ^{X²}
	> 10	13	69.2%	4	66.7%	
Ek Hastalık	< 2 Hastalık	7	38.5%	1	16.6%	0.621 ^{X²}
	≥ 2 Hastalık	11	61.5%	5	83.4%	

^{X²} Ki-kare test**Şekil 5.** İntravitreal bevavizumab tedavisine duyarlı olan hastalardan birinin OCT görüntüleri. (a) enjeksiyon öncesi (b) 3 doz enjeksiyon sonrası (c) 6 doz enjeksiyon sonrası.



Şekil 6. İntravitreal bevavizumab tedavisine yanıtısz olan hastalardan birinin OCT görüntüleri. (a) enjeksiyon öncesi (b) 3 doz enjeksiyon sonrası (c) 6 doz enjeksiyon sonrası.

5. TARTIŞMA

DM, ciddi morbiditeye sahip küresel bir epidemidir. DRP, diyabetin mikrovasküler bir komplikasyonudur ve günümüzde gelişmiş ülkelerde, başta gelen önlenebilir körlük nedenlerinden biridir (13). Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), 2019 yılında 463 milyon olan diyabet hastası nüfusunun 2045 yılında 700 milyon olacağını tahmin etmektedir (64). Bu bağlamda uzayan yaşam süresi, hızla yaşlanan ve artan küresel nüfusun sonucu olarak diyabetik hasta sayısı ve DRP'li hastaların artacağı öngörülebilir. Diyabetik maküler ödem (DMÖ), diyabetik gözlerde görme kaybının en yaygın nedenidir ve diyabetli birey sayısındaki hızlı artış nedeniyle tedavi yükü katlanarak artmaktadır (26). Bu yüzden DM hastalarının takibi ile beraber DRP tanı ve tedavisi için gereken kaynakların tahsis edilmesinin önemli olduğu görülmektedir.

DMÖ, orta derecede görme kaybına neden olan en yaygın DRP formudur ancak DMÖ'nün küresel prevalansı ile ilgili yeterli veri yoktur. DMÖ hakkındaki veriler, küresel sağlık hizmetleri ve kaynak planlaması için, özellikle de artan intravitreal anti-VEGF kullanımı bağlamında önem arz etmektedir (64,65).

Tedavi etkinliğini ölçmek için yaygın olarak kullanılan göstergeler GK, santral maküla kalınlığı (SMK) ve intraretinal ve/veya subretinal bölgede ortaya çıkan rezidüel ödem ile bağlantılı olarak tedavilerin süresi, sayısı ve bunlara verilen yanıttır. Klinik çalışma verileri, bu kriterlere dayalı olarak farmakoterapi ile tedaviye direnç prevalansını yönlendirse de, bu göstergelerin sınırlamaları vardır. Örneğin, görme keskinliği daha iyi olan bir hastada kaybedilen görmenin geri kazanılması daha az olur veya SMK değerleri ile GK harf değişimleri arasında korelasyon olmayabilir (66).

DMÖ'de uygulanan intravitreal tedaviye yanıtı değerlendirmede fonksiyonel ve anatomik sonuçlar kullanılır. Fonksiyonel sonuç için görme keskinliği kıstas alınırken, anatomik sonuç için santral maküla kalınlığı ve morfolojisini gösteren OCT bulguları değerlendirilir.

DMÖ için uygun tedavi, görme kaybı potansiyeli nedeniyle çok önemlidir. Mevcut klinik kılavuzlar yeni olmasına rağmen, tanı ve tedavideki ilerlemeler ve pratikteki yeni deneyimler dahil edilmeli ve sonuç olarak tedavi algoritmaları hastalara göre uyarlanmalıdır (29,67).

Bazı ilaçların uzun süre devamlı kullanımı sonucu, başlangıçtaki dozun etkisinin giderek azaldığı görülür. Aynı etkiyi devam ettirmek için dozu kademeli olarak artırmak gerekir. Bu durum “Tolerans” olarak adlandırılır. Toleransın ilk dozdan sonra, hızlı oluşan şekline ise “Taşiflaksi veya Akut Tolerans” denmektedir. Taşiflaksinın toleranstan farkı ilacın dozu arttırılsa bile etkisinin değişmemesidir.

Makula ödemi olan diyabetik hastaların bir kısmı bevacizumab veya diğer anti-VEGF tedavilerine yanıtı olamaz. Taşiflaksi, hastaların bir kısmında ortaya çıkar, yani başlangıçta intravitreal enjeksiyona anlamlı bir yanıt verilir ancak birkaç enjeksiyondan sonra hastalar bu ilaçlara dirençli hale gelebilir. Taşiflaksinın tam tersi olarak da başlangıçta tedaviye yanıt veremeyip, dirençli olan ancak tedaviye devam edildiğinde anlamlı etkinin ortaya çıktığı görülebilir. Bu durum tedaviye geç yanıt veren bir hasta grubunun da varlığını bize göstermektedir (68).

Hastalar 0, 3 ve 6. doz sonrası ayrı ayrı değerlendirilerek İVB tedavisine duyarlı ve yanıtı olamaz olarak gruplandırıldı. Ancak tedaviye yanıtın ve başarılı tedavinin tek bir tanımına veya kriterlerine ulaşmak mümkün değildir. Farklı çalışmalarda benzer fonksiyonel ve anatomik yanıtlar temel alınarak farklı sınıflandırmalar yapılmıştır. Protokol T ve Protokol I, tedavinin tanımını "başarı", "iyileşme", "iyileşme olmaması" ve "başarısızlık" olarak önermiştir. "Başarı", EİDGK skoru ≥ 84 ETDRS harfi (20/20 Snellen eşdeğeri) ve SMK $< 250 \mu\text{m}$ ile karakterize edildi. “İyileştirme”, en az 5 harfli bir görsel kazanç ve SMK'da en az %10'luk bir azalma ile tanımlandı. "İyileşme yok", son sahte olmayan enjeksiyondan veya temel ziyaretten bu yana EİDGK değişikliğini $\pm < 5$ ETDRS harfi ve SMK $\pm \%10$ değişimi içeriyordu. "Başarısızlık", EİDGK'nın başlangıç vizitinden 10 ETDRS harfi daha kötü olduğu, SMK'nın > 250 mikron olduğu ve DMÖ'nün "sonrasında iyileşme olmayan tam lazer"den en az 13 hafta sonra görme kaybının nedeni olarak değerlendirildiği bir klinik durum olarak tanımlandı (52,69). Layana ve arkadaşlarının (70) paylaştığı, 37 göz uzmanının görüşlerini içeren Delphi yaklaşımında uzmanlar, anatomik bir yanıtın SMK'da $\geq \%10$ 'luk bir azalma olarak ve fonksiyonel bir yanıtın GK'da ≥ 5 harf gelişimi olarak tanımlanabileceği konusunda hemfikir olmuşlardır. Busch ve arkadaşları (71) ise 3 doz anti-VEGF tedavisi sonrası ≤ 5 harf GK kazanımı ve/veya $\leq \%20$ SMK azalması olan gözleri, refrakter DMÖ'lü gözler olarak tanımlamışlardır. Ashraf ve arkadaşları (72) yaptıkları bir çalışmada DMÖ için İVB tedavisi alan ve tedavi sonrası ≤ 5 harf GK kazanımı ve/veya $\leq \%10$ SMK azalması olan gözleri, bevacizumab refrakter olarak tanımlayıp ranibizumaba geçiş yapmışlardır. Başka bir çalışmada ise refrakter veya kalıcı

DMÖ'yü, en az 6 ay boyunca aylık anti-VEGF enjeksiyonlarına rağmen, optik koherens tomografide (OCT) SMK değerinin 250 µm'yi (Stratus eşdeğeri) aşması ve bununla ilişkili görme kaybıyla birlikte tanımlamışlardır (25). Biz de yapılan çalışmalardan yola çıkarak kendi çalışmamızda 3 ve 6 doz İVB tedavisi sonrası ≥ 5 harf GK kazanımı ve/veya $\geq \%20$ SMK azalması olan gözleri duyarlı olarak kabul ettik.

Anti-VEGF tedavisine klinik yanıt oldukça değişken olabilir ve kalıcı yani dirençli DMÖ prevalansının $\%50$ 'ye kadar çıktığı tahmin edilmektedir (25,73).

Düzenli tedaviye rağmen, anti-VEGF ilaçlara hiç yanıt vermeyen bir kısım hasta popülasyonu da vardır. Kullanılan etkene dirençli kabul edilen bu hastalar için tedavi protokolleri yeniden değerlendirilerek, alternatif anti-VEGF ilaç veya intravitreal deksametazon implantı (İV-DEX) ile uygun hastalarda tedavide araya girmenin olumlu sonuçlar gösterebileceği bir çok çalışmada gösterilmiştir (66). Hastaların tedaviye cevap durumlarında farklı çalışmalarda farklı kriterler kullanmıştır. Genellikle tedaviye rağmen SMK değerlerinin 300 mikron ve üzerinde seyretmesinin, hastaları tedaviye yanıtız olarak kabul edilerek alternatif tedavi protokollerine geçilmesine neden olduğu görülmektedir (74–82).

Anti-VEGF ajanların görme keskinliğini iyileştirme ve ödemi azaltmadaki etkinliğine rağmen, DMÖ için anti-VEGF tedavi alan gözlerin yaklaşık $\%40$ 'ında en az 6 aylık anti-VEGF enjeksiyonlarından sonra direçli DMÖ görüldüğü ve bunların $\%32$ 'sinde eşlik eden görme kaybı olduğunu gösteren yayınlar vardır (26,68). Bressler ve arkadaşlarının (83) yaptığı bir analizde, çalışma protokolüne göre 24 haftada ranibizumab enjeksiyonları yapılan (en az 4 doz) 296 gözün 117'sinde ($\%40$) kalıcı DMÖ kaydedilmiştir. Başka bir çalışmada, 1 yılda sırasıyla aflibercept tedavisi alan gözlerin $\%34$ 'ünde, bevacizumab yapılan gözlerin $\%64$ 'ünde ve ranibizumab ile tedavi edilen gözlerin $\%42$ 'sinde kalıcı DMÖ kaydedilmiştir (52). DRCR.net Protokol I'nın bir alt analizinde, 2 yıllık aylık tedaviden sonra, iki ranibizumab grubundaki hastaların $\%40$ 'ından fazlasında OCT'de SMK'nın 250 µm'yi aşması olarak tanımlanan kalıcı maküler ödem varlığı gösterilmiştir ve bu çalışmada gözlerin $\%50$ 'den fazlasının 2 yılda başlangıca göre elde edilen görme kazanımı 10 harfin altında kalmıştır (46). RISE/RIDE birleşik verileri, OCT'de aylık ranibizumab ile tedavi edilen gözlerin en az $\%26$ 'sında ve FFA'da gözlerin yaklaşık $\%74$ 'ünde 2 yılda kalıcı DMÖ olduğunu göstermiştir (51). Bizim çalışmamızda 24 hastanın 18'i yani $\%75$ 'i İVB tedavisine duyarlı bulunurken, 6'sı yani $\%25$ 'i tedaviye yanıtız olarak bulundu.

DRCR.net Protokol I'nın bir alt analizinde, 12 haftalık en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) yanıtının 3 yıllık takipteki EİDGK ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu ve ranibizumab yükleme dozuna zayıf yanıt verenlerin (yani, aylık olarak uygulanan üç intravitreal ranibizumab enjeksiyonundan sonra <5 harf kazanan gözler) olduğu gösterilmiştir ve sürekli ranibizumab enjeksiyonları ile daha fazla iyileşme şansının sınırlı olduğu hatta hiç olmadığı bulunmuştur. Analiz popülasyonunda (340 göz), 12. haftada gözlerin sırasıyla %39,7'sinde <5 harf, %23,2'sinde 5-9 harf ve %37,1'inde ≥ 10 harf EİDGK iyileşmeleri olduğu bulunmuştur (84). Uzun süredir devam eden maküler ödem, retina pigment epiteline ve fotoreseptörlere kalıcı hasar vererek retinal fibrozis ve maküler atrofiye yol açabileceğinden, anti-VEGF tedavisine zayıf yanıt veren hastaların hızlı bir şekilde belirlenmesinin, alternatif anti-DMÖ tedavilerine erken geçiş için çok önemli olduğu görülmektedir (85).

Goyal ve arkadaşları (86) 2011 yılında bevacizumabın DMÖ'de etikisini araştıran bir derleme ve meta analiz sonuçlarını sunmuşlardır. Hastalar İVB, kombine İVB (İVTA ve LFK) ve kontrol grubu olarak gruplara ayrılmış. Hastaların bazal EİDGK ve SMK değerleri alınarak, tedavi sonrası sonrası 6, 12 ve 24. hafta sonuçları değerlendirilmiş. Sonuç olarak, kontrol grubuna kıyasla bevacizumab ile tedavi edildiğinde 6 haftada SMK'da istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğu ancak İVB tedavisinin 12. ve 24. haftalarda önemini yitirdiği görülmüştür. Kontrol grubuna kıyasla İVB grubu için EİDGK'daki ortalama fark, yalnızca 6 ve 24. haftalarda anlamlılığa ulaşmıştır. İVB ve İVTA'nın kombinasyon tedavisi, herhangi bir zamanda tek başına İVB ile tedaviye kıyasla SMK'da anlamlı herhangi bir azalmaya veya görme kazancına yol açmadığı görülmüştür. Mevcut veriler, İVB'nin diyabetik makula ödemi için etkili bir tedavi olduğunu ancak etkinliğinin 6 hafta sonra azaldığını göstermektedir. Biz de kendi çalışmamızda enjeksiyon aralıklarının tavan değerini 5 hafta olarak belirleyip, 5 haftayı aşan hastaları çalışma dışı bıraktık.

Bevacizumab veya ranibizumab tedavisine yanıtı DMÖ nedeniyle aflibercepte geçiş yapılan çalışmalar bildirilmiştir (87–91). Wood ve (90) arkadaşlarının yaptığı, 1 aylık takip ile yayınlanan prospektif çalışmada, 14 gözde SMK'da anlamlı bir azalma olmuş ancak EİDGK'da anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Üç retrospektif seride bevacizumab veya ranibizumaba yanıtı DMÖ hastalarında aflibercepte geçiş sonrası SMK'nın azaldığı gösterilmiştir. Bu çalışmalardan Rahimy ve arkadaşlarının (89) yaptığı

37 hastanın 50 gözünü içeren, diğer iki araştırmadan daha büyük olan çalışmalarında görsel fonksiyonda anlamlı bir iyileşme gösterilmemiştir (88,91).

Chen ve arkadaşları (92), 2017 yılında bevacizumab veya ranibizumab tedavisine yanıtı olmayan DMÖ hastalarında aflibercept tedavisinin etkinliğini araştırmışlardır. Bevacizumab veya ranibizumab'a yanıtı olmayan DMÖ'lü katılımcıları saptamak için, bevacizumab veya ranibizumab uygulaması öncesine kıyasla en az 3 aylık sürekli tedaviden sonra SMK'daki paradoksal bir artış ve EİDGK'da 1 ayda 1 sıradan (5 harf) daha az kazanç olanları yanıtı olmayan olarak tanımlayıp, belirlemişlerdir. Tedaviye yanıtı olmayan 72 hastanın toplam 72 gözünden 42'sinin (%58,3) aflibercept enjeksiyonlarına yanıt verdiği görülmüş. Aflibercept'e yanıtı olmazlık, tedaviden 1 ay sonra, aflibercept uygulanmadan önceki duruma kıyasla SMK'daki paradoksal bir artış ve EİDGK'da 1 ayda 1 sıradan (5 harf) daha az kazanç olarak belirlenmiştir. Aflibercept tedavisinden önce yaş, cinsiyet, HbA1c, serum kreatinin, toplam kolesterol, lens durumu, diyabetik retinopati dereceleri ve SMK/EİDGK gibi temel özelliklerde yanıt verenler ve yanıtı olmayan hastalar arasında hiçbir fark gözlenmemiştir (tümü için $P > 0.05$). Tedaviye yanıtı olmayan 30 hasta arasında 17 (%56.7) vitrektomi uygulanmış göz olduğu bulunmuş ve bu, yanıt veren 42 kişiden önemli ölçüde daha yüksek bir oran olduğu görülmüştür (%0; $P = 0.00001$). Bizim çalışmamızda da Chen ve arkadaşlarının çalışması ile benzer şekilde duyarlı ve yanıtı olmayan gruplar arasında yaş, cinsiyet dağılımı, lens durumu, DM süresi ve ek hastalık sayıları dağılımında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Laiginhas ve arkadaşları (93), 2017 yılında bevacizumab tedavisine yanıtı olmayan DMÖ hastalarında aflibercept tedavisinin sonuçlarını paylaşmışlardır. En az 3 doz İVB tedavisi alan ve tedavi sonrası SMK $> 300 \mu\text{m}$ olan hastaları yanıtı olmayan kabul ederek aflibercept tedavisine geçiş yapmışlar. Dirençli DMÖ hastalarında aflibercepte geçiş, fonksiyonel (GK) ve anatomik (SMK) iyileşmelerle sonuçlandığı gösterilmiştir. Ebrahimiadib ve arkadaşları (94), 2020 yılında yaptığı benzer bir çalışmada da Laiginhas ve arkadaşlarını destekleyen sonuçlar bulmuşlardır.

Cicinelli ve arkadaşlarının (95) yaptığı, 12 haftalık 3 doz anti-VEGF (ranibizumab) tedavi sonrası dexametazon implantı yapılan çalışmalarında, toplam hastaların yarısından fazlası (%66.7), ranibizumab yükleme dozundan sonra zayıf görsel yanıt bildirmişler ve az harf kazanımı olan yanıtı olmayan hastalarda, 12. haftada daha zayıf SMK gelişimi ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu bulmuşlardır.

Mehta ve arkadaşları (96) tarafından yapılan çok merkezli randomize klinik araştırma olan BEVORDEX çalışmasında intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun ve dexametazon implantının 12 haftalık kısa vadeli ve 2 yıllık uzun vadeli sonuçları karşılaştırılmış. Her iki gruptan çalışma gözleri birleştirilmiş ve ilk 12 haftadaki görme keskinliği (GK) değişikliğine göre üç gruba ayrılmış: (a) yetersiz kazanç: <5 harf kazancı (GK azalmasını da içerir), (b) orta derecede kazanç: 5– 9 harf kazancı, (c) belirgin kazanç: ≥ 10 harf kazancı. BEVORDEX randomize klinik çalışmasında 2 yıllık takibi tamamlayan 47 hastanın 68 gözü (%77) bulunmaktadır. 32 göze bevacizumab ve 35 göze deksametazon implantları uygulanmış. Gözlerin, tedavi tahsisi ve temel lens durumu dikkate alınarak 12. haftadaki kısa vadeli sonuçlar ile 104. haftadaki GK sonuçları arasında anlamlı ilişki olduğu bulunmuş ($p < 0,001$). Tedavi tahsisine (bevacizumab veya deksametazon implantları; $p = 0,353$) veya başlangıçtaki lens durumuna (fakik veya psödo fakik; $p = 0,593$) göre görsel sonuçlarda anlamlı bir fark bulunmamış. 12. haftadaki SMK ile 2. yıldaki görsel sonuçlar arasında korelasyon olmadığı bulunmuş ($p = 0,847$).

BEVORDEX çalışması (96) da Protokol I alt analizini destekler şekilde, erken 12 haftalık GK kazancı ile uzun vadeli 2 yıllık GK kazancı arasında tanımlanan güçlü korelasyon, hasta beklentilerine rehberlik etmek için tedavi yolculuğunun başlarında yararlı prognostik bilgiler sağladığı görülmektedir (85,96). Bizim çalışmamızda da takip süreleri kısa olmasına rağmen sonuçlarımız ileriye dönük uzun vadeli görsel beklentilere ışık tutmaktadır. Ancak hem BEVORDEX çalışmasında hem de daha önceki DMÖ çalışmalarında, kısa dönem SMK değişikliklerinin uzun dönem görsel sonuçların öngörücüsü olmadığı görülmektedir (96–98).

Kodjikian ve arkadaşları (99) 2018 yılında, literatürdeki DMÖ tedavisinde gerçek yaşamsal verilerin bir özetini içeren incelemelerini yayınlamıştır. Anti-VEGF tedavi kullanılan 32 gözlemsel çalışma için, 15,6 ay (6-48 ay) takip süresi boyunca ortalama 5,8 (1,3-17) intravitreal anti-VEGF tedavi için, +4,7 (-5; +8,5) harfli ortalama GK artışı gözlemlendiği bulunmuştur. Bu anti-VEGF alt grup sonuçları, anti-VEGF ile daha fazla kazanç bildiren ana randomize kontrollü çalışmalarla (RKÇ) çelişmektedir: RESOLVE (ilk yılda 10.2 intravitreal enjeksiyon için +10.3 harf kazancı), RISE/RIDE (10.7 intravitreal enjeksiyon için +11.1 harf), VIVID (8.7 intravitreal enjeksiyon grubu 2q8 için +10.7 harf kazancı) ve VISTA (8.4 intravitreal enjeksiyon grubu 2q8 için +10.7 harf kazancı) (47,49,51). GK harf kazancındaki bu fark, muhtemelen intravitreal enjeksiyon sayısı ile doğrudan ilişkilidir. Gözlemsel çalışmalarda ortalama enjeksiyon sayısı 5,8 iken,

RKÇ'lerdeki ortalama enjeksiyon sayısı 8'dir. Bizim çalışmamızda ise hastalara yapılan intravitreal enjeksiyon sayılarının ortalaması 5,3 (4-6) olup tedavi sonrası ortalama GK artışı ondalık sistemle 0,08 olarak bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır ($p=0,045$).

DRCR.net tarafından yapılan faz 2 klinik çalışmada DMÖ hastalarında tek başına veya lazer ile kombine İVB tedavisinin kısa süreli etkisi araştırılmış. Hastalar rastgele 5 gruba ayrılmış. Grup A başlangıçta fokal fotokoagülasyon; grup B başlangıçta ve 6. haftada 1.25 mg İVB enjeksiyonu; grup C başlangıçta ve 6. haftada 2.5 mg İVB enjeksiyonu; grup D başlangıçta 1.25 mg İVB enjeksiyonu ve 6. haftada sahte enjeksiyon; ve grup E başlangıçta 1.25 mg İVB enjeksiyonu, 3. haftada fokal fotokoagülasyon ve 6. haftada 1.25 mg İVB enjeksiyon (bevacizumab lazer grubu). Çalışmanın 12. haftasında gruplara göre tedavi devam edilmiş. 18. haftada ise SMK değişimine göre tedavi düzenlenmiş. Takiplerde B ve C grubunda A grubu karşılaştırıldığında SMK ve GK değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzelme izlenmiş. B ve C grubu arasında fark görülmemiştir (100). Bizim çalışmamızı destekler nitelikte İVB tedavisinin anlamlı olarak GK ve SMK değişimi ile sonuçlandığı gösterilmiştir.

Rajendram ve arkadaşlarının (38) yaptığı iki yıllık prospektif randomize kontrollü çalışmada (BOLT – bevacizumab or laser therapy) DMÖ'de İVB ile lazer tedavisinin karşılaştırma sonuçları sunulmuş. İVB tedavisinin lazere üstün olduğu, anlamlı görme artışı sağladığı gösterilmiştir. 24 aylık takipte bevacizumab kolunda görme keskinliğinde artış (ortalama 8 ETDRS harfi kazanımı) ve SMK değerlerinde anlamlı gerileme (501'den 355'e) olduğu bulunmuştur. Lazer kolunda ise görme keskinliğinde azalma (ortalama 0,5 harflik kayıp) ve SMK değerlerinde ortalama 118 μ m azalma (bevacizumab kolunda 146 μ m azalma) olduğu görülmüştür.

Paccola ve arkadaşlarının (101) yaptığı, tedaviye yanıtız DMÖ'ye sahip olan 26 hastayı içeren çalışmalarında hastalar intravitreal triamsinolon (İVTA) ve İVB tedavisi olmak üzere iki gruba ayrılmış. Her iki grupta da SMK'da anlamlı azalma ve EİDGK'da anlamlı artış saptanmış. İVTA tedavisinin sonuçları İVB'den üstün bulunmuş ancak İVTA grubunda göz tansiyonunda anlamlı yükselme tespit edilmiş olup intravitreal steroid tedavisinin glokom ve katarakt gibi yan etkileri göze alındığında anti-VEGF tedaviye öncelik vermek daha uygun görünmektedir.

Arevalo ve arkadaşlarının (102) diffüz DMÖ'sü olan 115 hastanın 139 gözünü içeren retrospektif, çok merkezli çalışmalarında, hastaları iki gruba ayırarak; 1. gruba 1,25 mg ve 2. gruba 2,5 mg İVB enjeksiyonu uygulanmış ve 24 ay takip sonunda hastaların enjeksiyon öncesi ve sonrası EİDGK ve SMK değişimlerini incelemişlerdir. Hastalara ortalama 5.8 (1-15) enjeksiyon uygulanmıştır. Takipler boyunca olgularda GK'da istatistiksel olarak anlamlı artışı ve SMK'da istatistiksel olarak anlamlı düşüşü her iki doz grubunda da gösterilmiştir ve sonuçlara bakıldığında 1,25 mg veya 2,5 mg doz uygulama arasında fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda hastalara 1,25 mg dozunda İVB tedavisi uygulanmıştır. Yine Arevalo ve arkadaşlarının bulunduğu Pan-Amerikan İşbirlikçi Retina Çalışması Grubunun (PACORES) yaptığı bir araştırma sonucuna göre, yılda en az 3 doz İVB tedavisi uygulanarak 12 ayda görme keskinliğinde stabilite veya iyileşme sağlanabileceğini bulunmuştur (103).

Soheilian ve arkadaşlarının (104) yaptığı bir randomize kontrollü çalışmada İVB, İVTA ve Grid LFK karşılaştırılmış. İVB tedavisinin GK ve SMK değerlerinde hem İVTA hemde Grid LFK tedavisine göre üstün bir iyileşme sağladığı saptanmıştır. Daha fazla GK düzelmesi görülen İVB grubunda olguların %72'sinde sadece 1 enjeksiyon gerekmiştir.

Lam ve arkadaşları (105), diffüz DMÖ'sü olan 52 gözü içeren çalışmalarında 1,25 mg veya 2,5 mg dozda İVB 'yi toplam 3 doz olacak şekilde 1 ay ara ile uygulamışlar ve hastaları 6 ay boyunca takip etmişler. Enjeksiyon sonrasında 1. hafta dışındaki tüm kontrollerde GK'da istatistiksel olarak anlamlı artış tespit etmişlerdir. Ayrıca tüm vizitlerde SMK'da düşüş izlenirken, 3. enjeksiyon sonrası 3. ve 4. aylarda SMK'da daha belirgin düşüş saptamışlar ve tekrar enjeksiyonlar sonrası SMK'da düşüşün daha çok olabileceğini savunmuşlardır. Ayrıca 1,25 mg/0,05 ml veya 2,5 mg/0,1ml uygulanan İVB tedavisinin EİDGK'ı düzeltmede ve santral maküla kalınlığını azaltmada benzer etkinlikte olduğunu saptamışlardır.

Haritoglou ve arkadaşlarının (106) yaptığı prospektif bir çalışmada, persiste eden diffüz DMÖ mevcut 51 hastaya 1,25 mg/0,05ml İVB enjeksiyonu uygulanmış. Hastaların tümü 6 hafta takip edilmiş, hastaların % 45'i (23 hasta) ise 12 hafta takip edilmiştir. Hastaların 16'sına (% 70) en az 2 doz enjeksiyon yapılmıştır. Tüm hastaların daha önceden % 37'si panretinal lazer tedavisi, % 35'i fokal lazer tedavisi, % 33'ü İVTA enjeksiyonu ve % 12'si vitrektomi gibi değişik tedaviler aldığı belirtilmiştir. Ortalama GK başlangıçta $0,86 \pm 0,38$ logMAR iken, tedavi sonrası 6. haftada $0,75 \pm 0,37$ logMAR'a artmış, tedavi sonrası 12. haftada $0,84 \pm 0,41$ logMAR bir miktar gerileme olduğu görülmüştür. 6 haftalık

izlemde % 29’unda, 12 haftalık izlemde ise % 26’sında en az 3 sıralık görme artışı sonucu elde etmişlerdir. SMK değerlerinin ortalaması başlangıçta $501 \pm 163 \mu$ iken, tedavi sonrası 2. haftada $425 \pm 180 \mu$, 6. haftada $416 \pm 180 \mu$ ve 12. haftada $377 \pm 117 \mu$ olarak istatistiksel olarak anlamlı düşüş göstermiştir. Retinal kalınlık ve görme keskinliğindeki değişiklikler zayıf olarak korele bulunmuştur. Sonuç olarak daha önceki tedavilere yanıt vermeyen persistan diffüz DMÖ’ye sahip olgularda bile İVB enjeksiyonu tedavisinin görme keskinliğinde düzelme ve beraberinde retinal kalınlıkta yani DMÖ’de azalma sağladığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da hastaların tedavi öncesi GK değerlerinin ortalaması $0,24 \pm 0,17$ iken , tedavi sonrası $0,32 \pm 0,21$ olarak anlamlı artış olduğu ve benzer şekilde hastaların SMK değerlerinin ortalaması tedavi öncesi $412,3 \pm 87,6$ iken tedavi sonrası $321,9 \pm 79,5$ değerlerine gerileyerek istatistiksel olarak anlamlı düzelme olduğu bulunmuştur.

Nagasawa ve arkadaşları (107), 19 hastanın 20 gözünün içeren retrospektif bir çalışma yapmışlardır. Hastalara DMÖ için 1.25 mg İVB enjeksiyonu uygulamışlardır. Ortalama retina kalınlığını $411 \pm 170 \mu$, enjeksiyondan bir hafta sonra $349 \pm 102 \mu$ ve 4. haftada $380 \pm 159 \mu$ tespit etmişlerdir. Çalışmalarının sonucunda İVB tedavisinden sonra 1. haftada SMK’da en belirgin düşüşün görüldüğünü ve 1. ay sonunda ise rekürrens geliştiğini saptamışlardır.

Kook ve arkadaşları (108), daha önceki tedavilere rağmen devam eden kronik diffüz DMÖ’sü olan 126 hastayı içeren prospektif bir çalışma yapmışlardır. Çalışmada tedaviye yanıtız kronik DMÖ’sü olan hastalara tekrarlayan 1,25 mg İVB tedavisi uygulamışlardır. Hastalar 4-12 haftalık aralıklarla toplamda 6-12 ay takip edilmiştir. SMK ortalaması başlangıçta 463μ iken, 6. ayda 374μ ’a ($p < 0,001$), 12. ayda ise 357μ ’a ($p < 0,001$) düşmüştür. Olguların en az % 48 ‘ine 3 doz İVB tedavisi uygulamışlar. 6.ay sonunda değerlendirildiğinde GK’da anlamlı artış saptamamışlar ancak 12 aylık takip sonunda GK’da anlamlı artış saptamışlardır. Sonuç olarak önceki tedavilere yanıtız olan kronik diffüz DMÖ olan hastalarda bile tekrarlayan İVB tedavisi ile SMK’da uzun süreli düşüş sağlandığını bildirmişlerdir.

Seo ve arkadaşları, (109) yaptıkları bir çalışmada DMÖ’sü olan 28 hastanın 30 gözüne 1,25mg/0,05ml İVB tedavisi uygulamışlardır. Gözlerin İVB tedavisi öncesi ve sonrası EİDGK (logMAR), OKT ile SMK ölçümü de dahil olmak üzere tam göz muayenelerini preoperatif ve 1. hafta, 1. ay ve 3. ayda tekrar etmişler. Başlangıç ortalama GK 0.73 ± 0.36 logMAR, 1. hafta 0.63 ± 0.41 logMAR, 1. ay 0.58 ± 0.36 logMAR ve 3.

ayda 0.61 ± 0.40 logMAR olarak istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir. Ortalama SMK, enjeksiyon öncesi $498.96 \pm 123,99 \mu$ ve tedavi sonrası 1. hafta $359,06 \pm 105,97 \mu$, 1. ay $334,40 \pm 121,76 \mu$, 3. ayda $421,40 \pm 192,76 \mu$ olarak ölçülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı azalma göstermiştir. Sonuç olarak İVB enjeksiyonunun erken dönemde GK ve SMK üzerine olumlu etkileri olduğunu ama bu etkinin süresinin 3 ay kadar olduğunu belirtmişlerdir. Bu etkinin 3. aydan sonra azalmasıyla enjeksiyon tekrarına ihtiyaç olabileceğini savunmuşlardır.

Do ve arkadaşlarının (45) yaptığı randomize, çift kör, çok merkezli, faz 2 klinik araştırma olan DA VINCI çalışmasında DMÖ hastalarında lazer terapi ile İVB tedavisi karşılaştırılmış olup, İVB lazere üstün bulunmuştur. Hastalar rastgele 5 tedavi kolundan birine atanmışlardır: her 4 haftada bir 0.5 mg anti-VEGF tedavisi (0.5 q4), 4 haftada bir 2 mg anti-VEGF tedavisi (2q4), 3 aylık ilk anti-VEGF tedavilerinden sonra 8 haftada bir 2 mg (2q4), 3 aylık ilk anti-VEGF tedavilerinden sonragerektiğinde 2 mg dozda (2PRN) veya maküler lazer fotokoagülasyon tedavisi. 24. haftada VEGF gruplarında ortalama EİDGK'daki iyileşmeler, lazer grubu için 2.5 harfe karşılık 0.5q4, 2q4, 2q8 ve 2PRN rejimleri için sırasıyla 8.6, 11.4, 8.5 ve 10.3 harf olarak bulunmuştur (lazere karşı $P \leq 0.0085$). 52. haftada VEGF gruplarında ortalama EİDGK'daki iyileşmeler, 0.5q4, 2q4, 2q8 ve 2PRN rejimleri için sırasıyla +11.0, +13.1, +9.7 ve +12.0 harf, lazer grubu için -1.3 harf idi (lazere karşı $P \leq 0.0001$). 52. haftada VEGF gruplarında ortalama SMK azalmaları, lazer için $\geq 58,4 \mu\text{m}$ 'ye karşı sırayla $\geq 165,4 \mu\text{m}$, $\geq 227,4 \mu\text{m}$, $\geq 187,8 \mu\text{m}$ ve $\geq 180,3 \mu\text{m}$ idi (lazere karşı $P \leq 0,0001$).

Forte ve arkadaşlarının (110) yaptığı retrospektif bir çalışmada dirençli diffüz DMÖ olan hastalarda İVB ile grid LFK ve İVTA tedavisini karşılaştırmışlardır. İVB grubunda 32 hastanın 43 gözü dahil iken kombine grid LFK ve İVTA grubunda 52 hastanın 96 gözü çalışmaya dahil edilmiş. Her iki grupta da 1 ve 3. aylarda GK ve SMK değerlerinde anlamlı düzelme izlenmiş. İVB grubunda tedaviden 6 ve 12 ay sonra da GK ve SMK değerleridne anlamlı iyileşme görülmüş. Kombine tedavi grubunda 96 gözden 10'unda (%10.4) göz içi basıncı (GİB) yüksekliği tespit edilmiş ve topikal tedaviden fayda görmeyen iki hastaya trabekülektomi uygulanması gerekmiş. Sonuç olarak İVB tedavisinin GK ve SMK değerlerinde düzelme sağladığı ve yan etki açısından daha güvenli olduğu gösterilmiştir.

Mart 2015'te DRCR.net, Protokol T çalışmasının birinci yıl sonuçlarını yayınlamıştır. Protokol T; intravitreal aflibercept, bevacizumab ve ranibizumab'ın görme

kaybı ile birlikte makula merkezini tutan DMÖ'nün tedavisinde etkinlik ve güvenilirliğini karşılaştıran, randomize bir klinik çalışmadır. Çalışmaya ortalama yaşları 61 ± 10 olan ve %90'ında tip 2 diyabet bulunan 660 hasta dahil edilmiş olup başlangıçtaki ortalama görme keskinliği $64,8 \pm 11,3$ harf (Snellen eşdeğeri, yaklaşık 20/50) ve ortalama SMK 412 ± 130 mikrondur. 1 yıllık ziyaretin tamamlanma oranı %96'dır. Protokol T çalışmasına dahil edilen 660 hasta randomize olarak 3 eşit gruba ayrılmıştır. 1 yılda, ortalama EİDGK harf skoru aflibercept ile tedavi edildiğinde 13.3 harf, bevacizumab ile 9.7 harf ve ranibizumab ile 11.2 harf artışı olduğu bulunmuştur. Başlangıç EİDGK skoru 69 harf veya daha fazla olduğunda (Snellen eşdeğeri, 20/40 veya daha iyi), ortalama EİDGK harf skoru aflibercept için $8,0 \pm 7,6$, bevacizumab için $7,5 \pm 7,4$ ve ranibizumab için $8,3 \pm 6,8$ arttı ve tedavi grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış. Başlangıç EİDGK skoru 69 harften az (Snellen eşdeğeri 20/50 veya daha kötü) olan çalışma gözleri için ortalama iyileşme aflibercept için $18,9 \pm 11,5$, bevacizumab için $11,8 \pm 12,0$ ve ranibizumab için $14,2 \pm 10,6$ olup başlangıç EİDGK 'sı daha düşük olan tedavi grupları arasında, bevacizumab ve ranibizumab ile karşılaştırıldığında aflibercept lehine net bir anlamlı fark bulunmuş (aflibercept'e karşı bevacizumab için $p = 0,0001$, aflibercept'e karşı ranibizumab için $p = 0,0003$, bevacizumab'a karşı ranibizumab için $p = 0,21$). EİDGK kazancı elde etmek için gereken ortalama intravitreal enjeksiyon sayısı aflibercept grubunda 9 (8-11), bevacizumab grubunda 10 (8-12) ve ranibizumab grubunda 10'dur (8-11). SMK'daki en büyük ortalama azalma aflibercept ile tedavi edilen gözler için 169 ± 139 μm iken, bevacizumab için 101 ± 121 μm ve ranibizumab için 147 ± 134 μm 'dir. Sonuç olarak 3 ajanın da etkili olduğu ancak afliberceptin istatistiksel olarak daha etkili olduğunu bulmuşlardır (52).

Protokol T çalışmasının 2 yıllık takip sonuçları için bulgular biraz değişmiştir. 2 yıllık takip sonuçlarında görme kazanımı açısından değerlendirildiğinde başlangıç görme keskinliği iyi olanlarda görme kazanımları benzerken; başlangıç görme keskinliği kötü olanlarda aflibercept ve ranibizumab görme kazanımı açısından benzer ve bevacizumaba üstün olarak bulunmuşlardır. 2 yılda EİDGK kazancı aflibercept'te 12,8 harf, bevacizumab'da 10,0 harf ve ranibizumab grubunda 12,3 harf olmuştur (ikili karşılaştırmalar: aflibercepte karşı bevacizumab için $p = 0,02$, aflibercepte karşı ranibizumab için $p = 0,47$ ve bevacizumaba karşı ranibizumab $p = 0,11$). Bu sonuçlar da ranibizumabın aflibercept ile karşılaştırıldığında BCVA kazancındaki genel farkını yakaladığını, ancak bevacizumabın yakalayamadığı anlamına gelir. EİDGK kazancını

sürdürmek için ikinci yılda ihtiyaç duyulan ortalama intravitreal enjeksiyon sayısı aflibercept grubunda 5 (2-7), bevacizumab grubunda 6 (2-9) ve ranibizumab grubunda 6'dır (2-9). SMK'daki en büyük ortalama azalma aflibercept ile tedavi edilen gözler için 171 ± 141 μm iken, bevacizumab için 126 ± 143 μm ve ranibizumab için 149 ± 141 μm azalma olduğu bulunmuştur ve bevacizumab ile diğer iki ilaç arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (111). Bizim çalışmamızda da hastaların tedavi sonrası GK ve SMK değerleri tedavi öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) iyileşme göstermiştir. Hastaların tedavi öncesi GK değerlerinin ortalaması $0,24 \pm 0,17$ iken , tedavi sonrası $0,32 \pm 0,21$ 'e yükselmiştir. Benzer şekilde hastaların SMK değerlerinin ortalaması tedavi öncesi $412,3 \pm 87,6$ iken tedavi sonrası $321,9 \pm 79,5$ değerlerine gerilemiştir.

Protokol T çalışmasında, tedavi başarısızlığı, OCT ile belirlenen kalıcı SMK artışı ve/veya 4 haftalık intravitreal enjeksiyonlara rağmen görmede 10 ETDRS harfinin kaybı olarak tanımlanmıştır. 24 haftalık tedavinin ardından, İVB tedavisi alan hastaların %41'i, aflibercept kolundaki hastaların %27'si bu kriterleri karşılamıştır (111). Bizim çalışmamızda ise tedaviye yanıtız olan gözlerin oranı %25 olarak bulunmuştur.

Heier ve arkadaşları (112), VISTA ve VIVID çalışmalarında araştırılan DMÖ hastalarında aflibercept tedavisinin 148 haftalık sonuçlarını gösteren verileri yayınlamışlardır. VISTA Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 54 tesiste ve VIVID Avrupa, Japonya ve Avustralya'da 73 kurumda gerçekleştirilmiştir. Aflibercept gruplarındaki gözler, hem 52. hem de 100. haftalarda lazer kontrolü ile karşılaştırıldığında fonksiyonel ve anatomik olarak önemli ölçüde daha fazla iyileşme elde ettiği bulunmuştur.

Çalışmamızın güçlü yönü hastaların hepsinin 3 doz düzenli enjeksiyon olması, hastaların çoğunun ise 6 doz enjeksiyon sayısını tamamlaması ve 6 ay gibi yeterli bir takip süresine sahip olmasıdır.

Çalışmamızın eksik yönleri; hasta sayımızın az olması, enjeksiyon aralıklarının beklenen düzende olamaması, çalışmamızın retrospektif doğası nedeniyle hastaların metabolik kontrolleri (HbA1c, hipertansiyon regülasyonu, beden kitle indeksi) hakkında yeterli bilgiye sahip olmamamız, diğer tedavilerin etkinlikleri ile karşılaştırılmaması olarak sıralanabilir. Ancak Zur ve arkadaşlarının hazırladığı bir raporda, glisemik kontrolün DMÖ'de görsel sonuç üzerine herhangi bir etkisini bulunmamıştır (113). Hastaların lens durumunda tedavi öncesi ve sonrası arasındaki katarakt ilerlemesi ile ilgili verilerimizin olmaması ve DMÖ'nün morfolojisinin (diffüz, kistoid, seröz retina dekolmanı gibi) analiz

edilip sınıflandırılmamış olması da çalışmamızın eksik yönleri arasındadır. Maliyet-etkinlik bakımından daha üstün olduğu görülen ve bu yüzden klinik pratikte sıkça kullanılan İVB tedavisinin daha geniş ve ayrıntılı olarak araştırılmasına ihtiyaç olduğu görülmektedir.



6. SONUÇ

Çalışmamızda DMÖ için İVB tedavisi alan 24 hasta retrospektif olarak incelenmiş olup, hastalara yapılan intravitreal enjeksiyon sayılarının ortalaması 5,3 (4-6)'dır. Hastaların en son aldığı tedavi sonrası GK değerleri tedavi öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) artış göstermiştir. Aynı şekilde hastaların en son aldığı tedavi sonrası SMK değerleri tedavi öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir.

Hastalar 3 ve 6 doz enjeksiyon sonrası ayrı ayrı değerlendirildiğinde, 24 hastanın 18(%75)'inin tedaviye duyarlı olduğu bulunmuştur. Tedaviye duyarlı hastalar 3 ve 6 doz İVB tedavisi sonrası ≥ 5 harf GK kazanımı ve/veya $\geq \%20$ SMK azalması olan gözler olarak kabul edilmiştir. Geri kalan 6 hasta (%25) tedaviye yanıtız olarak kabul edilmiştir.

Duyarlı ve yanıtız olan gruplar arasında yaş, cinsiyet dağılımı, lens durumu, DM süresi ve ek hastalık sayıları dağılımı anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$).

Ayrıca çalışmamızda 24 hastanın 5'i (%20.8) ilk 3 doz sonrası tedaviye cevap vermediği görülürken, tedavi devamında bevacizumaba geç de olsa yanıt verdiği saptanmıştır. Bu bize tedaviye geç yanıt veren bir hasta popülasyonu olduğunu da göstermektedir. Geç yanıt veren bazı hastalarda aynı tedaviyi sürdürerek GK ve SMK'da ilerleyici bir iyileşme kaydedilebilir.

7. KAYNAKÇA

1. Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2009;32(SUPPL. 1).
2. Gülhan C. Diyabet: Küresel Bir Salgın Hastalık. *Med J Okmeydani Train Res Hosp*. 2015;31(1):1–8.
3. Browning DJ, Stewart MW, Lee C. Diabetic macular edema: Evidence-based management. *Br J Ophthalmol*. 2018;17(1):1.
4. Cholkar K, Dasari SR, Pal D, Mitra AK. Eye: Anatomy, physiology and barriers to drug delivery. *Ocular Transporters and Receptors: Their Role in Drug Delivery*. 2013. 1–36 p.
5. Evangelou N, Alrawashdeh OSM. Anatomy of the Retina and the Optic Nerve. *Opt Coherence Tomogr Mult Scler Clin Appl*. 2016;
6. Recep ÖF. Göz Anatomisi. Ankara: Dünya Tıp Kitapevi; 2016. 145 p.
7. Bechrakis NE, Luthert PJ, Wilson DJ. Retina. In: Heegaard S, Grossniklaus H, editors. *Eye Pathology: An Illustrated Guide*. eBook. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2015. p. 307–401.
8. Hope D. 720px-Macula [Internet]. 2014. Available from: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Macula.svg>
9. Müstakim H. Farklı Yöntemler İle Retina Dekolmanı Tedavisi Yapılan Hastalarda Maküla Segment Kalınlıklarının Optik Kohorens Tomografi İle Değerlendirilmesi. 2017.
10. Patel M, Herzlich AA, Chan C. Retinal Anatomy and Pathology. *Dev Ophthalmol Basel*, Karger. 2016;55:7–17.
11. IDF Diabetes Atlas. 10th editi. 2021.
12. Hussein MM, Mohammed HS. Pathophysiological and Biochemical Association with Diabetic Retinopathy in Patients with type 2 Diabetic Mellitus. *J Kufa Chem Sci Year*. 2022;2(9).
13. Wong TY, Cheung CMG, Larsen M, Sharma S, Simó R. Diabetic retinopathy. *Nat Rev Dis Prim*. 2016;2(March).

14. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL. Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35.
15. Chew EY, Davis MD, Danis RP, Lovato JF, Perdue LH, Greven C, et al. The Effects of Medical Management on the Progression of Diabetic Retinopathy in Persons with Type 2 Diabetes The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Eye Study. *Am Acad Ophthalmol* [Internet]. 2014;1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.opthta.2014.07.019>
16. Mihranlı VMM. Diabetes Mellitus ve Gebelik. *Okmeydanı Tıp Derg* [Internet]. 2015;31(2):17–22. Available from: [file:///C:/Users/Remzi/OneDrive/Masaüstü/alan semineri final ödevi/hamilelikte kan şekeri.pdf](file:///C:/Users/Remzi/OneDrive/Masaüstü/alan%20semineri%20final%20ödevi/hamilelikte%20kan%20şekeri.pdf)
17. Ding J, Wong TY. Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Curr Diab Rep*. 2012;12(4):346–54.
18. Atchison E, Barkmeier A. The Role of Systemic Risk Factors in Diabetic Retinopathy. *Curr Ophthalmol Rep*. 2016;4(2):84–9.
19. Hong T, Mitchell P, de Loryn T, Rochtchina E, Cugati S, Wang JJ. Development and Progression of Diabetic Retinopathy 12 Months after Phacoemulsification Cataract Surgery. *Ophthalmology* [Internet]. 2009;116(8):1510–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.opthta.2009.03.003>
20. Wilkinson-Berka JL, Agrotis A, Deliyanti D. The retinal renin-angiotensin system: Roles of angiotensin II and aldosterone. *Peptides* [Internet]. 2012;36(1):142–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2012.04.008>
21. Tah V, Mall S, Myerscough J, Saha K, Emsley E, Swampillai A, et al. Diabetic Retinopathy – An Update on Pathophysiology , Classification , Investigation and Treatment. *Ophthalmol - Curr Clin Res Updat*. 2014;249–85.
22. Salmon JF. Kanski's Clinical Ophthalmology. 9th ed. Vol. 22. 2019.
23. Cunha-Vaz JG. The Blood-Retinal Barriers. *Doc Ophthalmol*. 1976;(1933):287–327.
24. Bandello F, Pognuz R, Polito A, Pirracchio A, Menchini F, Ambesi M. Diabetic macular edema: Classification, medical and laser therapy. *Semin Ophthalmol*. 2003;18(4):251–8.

25. Shah SU, Maturi RK. Therapeutic Options in Refractory Diabetic Macular Oedema. *Drugs*, Springer. 2017;77(5):481–92.
26. Kuroiwa DAK, Malerbi FK, Regatieri CVS. New Insights in Resistant Diabetic Macular Edema. *Ophthalmologica*. 2021;244(6):485–94.
27. Kwon J, Jee D. Aqueous humor cytokine levels in patients with diabetic macular edema refractory to anti-VEGF treatment. *PLoS One*. 2018;13(9):1–9.
28. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, Demets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1984;
29. Wong TY, Aiello LP, Ferris F. International Council of Ophthalmology (ICO) Guidelines for Diabetic Eye Care Updated 2017. *Int Counc Ophthalmol | Guidel Diabet Eye Care*. 2017;
30. O'dwyer PA, Akova YA. Temel Göz Hastalıkları Bölüm 52 : Retinanın Vasküler Hastalıkları. 3rd ed. Güneş Tıp Kitapevleri; 2015. 655–660 p.
31. Wu L. Classification of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *World J Diabetes*. 2013;4(6):290.
32. Fujimoto JG, Pitris C, Boppart SA, Brezinski ME. Optical Coherence Tomography: An Emerging Technology for Biomedical Imaging and Optical Biopsy 1. Neoplasia [Internet]. 2000;2(1–2):9–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.neo.7900071>
33. Yaqoob Z, Wu J, Yang C. Spectral domain optical coherence tomography : a better OCT imaging strategy. *Biotechniques*. 2005;13(December).
34. Intensive Blood-Glucose Control with Sulfonylureas or Insulin Compared with Conventional Treatment and Risk of Complications in Patients with Type 2 Diabetes. *Lancet*. 1998;9(2):149.
35. Group TDRSR. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy Clinical Application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) Findings, DRS Report Number 8 [Internet]. Vol. Vol. 197, American Academy of Ophthalmology. American Academy of Ophthalmology, Inc; 1981. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420\(81\)34978-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420(81)34978-1)

36. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early Photocoagulation for Diabetic Retinopathy: ETDRS Report Number 9. *Am Acad Ophthalmol* [Internet]. 1991;98(5):766–85. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420\(13\)38011-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420(13)38011-7)
37. Nauck M, Karakiulakis G, Perruchoud AP, Papakonstantinou E, Roth M. Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol*. 1998;341(2–3):309–15.
38. Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, Michaelides M, Hamilton RD, Esposti SD, et al. A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24-Month data: Report 3. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(8):972–9.
39. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* [Internet]. 2014;121(10):1904–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.04.024>
40. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, Ciulla T, Boyer D, Holz FG, et al. Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. *Ophthalmology* [Internet]. 2011;118(4):626-635.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.12.028>
41. Witmer AN, Vrensen GFJM, Van Noorden CJF, Schlingemann RO. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Retin Eye Res*. 2003;22(1):1–29.
42. Peach CJ, Mignone VW, Arruda MA, Alcobia DC, Hill SJ, Kilpatrick LE, et al. Molecular pharmacology of VEGF-A isoforms: Binding and signalling at VEGFR2. *Int J Mol Sci*. 2018;19(4).
43. Simó R, Sundstrom JM, Antonetti DA. Ocular anti-VEGF therapy for diabetic retinopathy: The role of VEGF in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2014;37(4):893–9.
44. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD. Vascular Endothelial Growth Factor in Ocular Fluid of Patients with Diabetic Retinopathy and Other

- Retinal Disorders. *N Engl J Med*. 1994;
45. Do D V., Nguyen QD, Boyer D, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Vitti R, et al. One-year outcomes of the da VINCI study of VEGF trap-eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2012;119(8):1658–65.
 46. Elman MJ, Bressler NM, Qin H, Beck RW, Ferris FL, Friedman SM, et al. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Am Acad Ophthalmol* [Internet]. 2011;118(4):609–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.opthta.2010.12.033>
 47. Korobelnik JF, Do D V., Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2247–54.
 48. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, Channa R, Hatef E, Do D V., et al. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the mAcula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* [Internet]. 2010;117(11):2146–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.opthta.2010.08.016>
 49. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE study): A 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2399–405.
 50. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al. The RESTORE study: Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* [Internet]. 2011;118(4):615–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.opthta.2011.01.031>
 51. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: Results from 2 phase iii randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119(4):789–801.
 52. Network DRCR, Wells JA, Glassman AR. Aflibercept, Bevacizumab or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *N Engl J Med*. 2015;372(13):1193–203.

53. Levin AM, Rusu I, Orlin A, Gupta MP, Coombs P, Levin AM, et al. Retinal reperfusion in diabetic retinopathy following treatment with anti-VEGF intravitreal injections Retinal reperfusion in diabetic retinopathy following treatment with anti-VEGF intravitreal injections. Clin Ophthalmol [Internet]. 2017; Available from: <https://doi.org/10.2147/OPTH.S118807>
54. Kodjikian L, Bellocq D, Bandello F, Loewenstein A, Chakravarthy U, Koh A, et al. First-line treatment algorithm and guidelines in center-involving diabetic macular edema. Eur J Ophthalmol. 2019;
55. Nguyen-Khoa B-A, Goehring Jr EL, Werther W, Fung AE, Do D V, Apte RS, et al. Hospitalized cardiovascular events in patients with diabetic macular edema. BMC Ophthalmol. 2012;0–6.
56. Avery RL, Castellarin AA, Steinle NC, Dhoot DS, Pieramici DJ, See R, et al. Systemic pharmacokinetics following intravitreal injections of ranibizumab, bevacizumab or aflibercept in patients with neovascular AMD. Br J Ophthalmol. 2014;1636–41.
57. Avery RL, Gordon GM. Systemic Safety of Prolonged Monthly Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Diabetic Macular Edema A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Ophthalmol. 2016;93103(1):21–9.
58. Virgili G, Parravano M, Menchini F, Jr E. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema (Review). Cochrane Collab. 2014;
59. Karaçorlu M, Karaçorlu SA, Özdemir H. Göz Hastalıkları ve Anti-VEGF Tedavi. 1st ed. İstanbul Retina Enstitüsü; 2010.
60. Krohne TIMU, Eter N, Holz FG, Meyer CH. Intraocular Pharmacokinetics of Bevacizumab After a Single Intravitreal Injection in Humans. Am J Ophthalmol. 2008;
61. Matsuyama K, Ogata N, Matsuoka M, Wada M, Takahashi K, Nishimura T. Plasma levels of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor before and after intravitreal injection of bevacizumab. Br J Ophthalmol. 2010;
62. Fogli S, Del Re M, Rofi E, Posarelli C, Figus M, Danesi R. Clinical pharmacology of intravitreal anti-VEGF drugs. Eye. 2018;32(6):1010–20.
63. Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo R V. Vitrectomy for Diabetic

- Macular Traction and Edema Associated with Posterior Hyaloidal Traction. *Ophthalmology*. 1992;99(5):753–9.
64. Teo ZL, Tham YC, Yu M, Chee ML, Rim TH, Cheung N, et al. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. *Am Acad Ophthalmol* [Internet]. 2021;128(11):1580–91. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2021.04.027>
 65. Tan GS, Cheung N, Simó R, Cheung GCM, Wong TY. Diabetic macular oedema. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(2):143–55.
 66. Bahrami B, Zhu M, Hong T, Chang A. Diabetic macular oedema : pathophysiology , management challenges and treatment resistance. *Diabetologia* [Internet]. 2016;1594–608. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-016-3974-8>
 67. Schmidt-erfurth U, Garcia-arumi J, Bandello F. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017;185–222.
 68. Parravano M, Costanzo E, Querques G. Profile of non-responder and late responder patients treated for diabetic macular edema: systemic and ocular factors. *Acta Diabetol* [Internet]. 2020;57(8):911–21. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01496-7>
 69. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, Edwards AR, et al. Randomized Trial Evaluating Ranibizumab Plus Prompt or Deferred Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema. *Am Acad Ophthalmol* [Internet]. 2010;117(6):1064-1077.e35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.02.031>
 70. Layana AG, Adán A, Ascaso FJ, Cabrera F, Donate J, Juan J, et al. Use of intravitreal dexamethasone implants in the treatment of diabetic macular edema: Expert recommendations using a Delphi approach. *Eur J Ophthalmol* [Internet]. 2019; Available from: <https://doi.org/10.1177/1120672119861623>
 71. Busch C, Zur D, Fraser S, Inês B, Santos AR, Lupidi M. Shall we stay , or shall we switch ? Continued anti-VEGF therapy versus early switch to dexamethasone implant in refractory diabetic macular edema. *Acta Diabetol* [Internet]. 2018;0(0):0. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00592-018-1151-x>

72. Ashraf M, Souka AA, Varela MD, Kayal H, Schlottmann PG. Artículo original Cambio a ranibizumab en edema macular diabético refractario al tratamiento con bevacizumab. Arch Soc Esp Oftalmol [Internet]. 2018;93(11):523–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.oftal.2018.04.001>
73. Sadiq MA, Halim MS, Hassan M, Onghanseng N, Karaca I, Agarwal A, et al. Pharmacological agents in development for diabetic macular edema. Int J Retin Vitre [Internet]. 2020;6(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s40942-020-00234-z>
74. Alshahrani ST, Dolz-Marco R, Gallego-Pinazo R, Diaz-Llopis M, Arevalo Jf. Intravitreal Dexamethasone Implant For The Treatment Of Refractory Macular Edema In Retinal Vascular Diseases. Retina. :131–6.
75. Bansal P, Gupta V, Gupta A, Dogra MR, Ram J. Efficacy of Ozurdex implant in recalcitrant diabetic macular edema — a single-center experience. Int Ophthalmol. 2015;
76. Dhoot D, Pieramici D, Nasir, MCastellarin AA, Couvillion S, See RF, Steinle N. Residual edema evaluation with formulations for diabetic macular edema (REEF study). Eye. 2015;534–41.
77. Escobar-Barranco JJ, Pina-Marín B, Fernández-Bonet M. Dexamethasone Implants in Patients with Naïve or Refractory Diffuse Diabetic Macular Edema. Ophthalmologica. 2015;
78. Hanhart J, Chowers I. Evaluation of the Response to Ranibizumab Therapy following Bevacizumab Treatment Failure in Eyes with Diabetic Macular Edema. Case Rep Ophthalmol. 2015;91120:44–50.
79. Kim JH, Lee TG, Lew J. Short-term efficacy of intravitreal triamcinolone acetonide for bevacizumabresistant diabetic macular oedema. Acta Ophthalmol. 2014;1–2.
80. Kim YT, Kang SW, Kim SJ. Combination of vitrectomy , IVTA , and laser photocoagulation for diabetic macular edema unresponsive to prior treatments ; 3-year results. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2012;679–84.
81. Yuksel E, Ozdek S, Yuksel N, Hasanreisoglu B. Intravitreal bevacizumab treatment for refractory diabetic macular edema. Int Ophthalmol. 2013;659–63.

82. Zhioua I, Semoun O, Lalloum F, Souied EH. Intravitreal Dexamethasone Implant In Patients With Ranibizumab Persistent Diabetic Macular Edema. *Retina*. :1429–35.
83. Bressler SB, Ayala AR, Bressler NM, Melia M, Qin H, Iii FLF, et al. Persistent Macular Thickening After Ranibizumab Treatment for Diabetic Macular Edema With Vision Impairment. *JAMA Ophthalmol*. 2016;33647(3):278–85.
84. Gonzalez VH, Campbell J, Holekamp NM, Kiss S, Loewenstein A, Augustin AJ, et al. Early and Long-term Responses to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Diabetic Macular Edema: Analysis of Protocol I Data. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2016.09.012>
85. Murakami T, Yoshimura N. Diabetic Macular Edema. *J Diabetes Res*. 2013;2013.
86. Goyal S, Lavalley M, Subramanian ML. Meta-analysis and review on the effect of bevacizumab in diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011;15–27.
87. Bahrami B, Hong T, Zhu M, Schlub TE, Chang A. Switching therapy from bevacizumab to aflibercept for the management of persistent diabetic macular edema. Springer-Verlag Berlin Heidelb. 2017;
88. Lim LS, Ng WY, Mathur R, Wong D, Ym E, Yeo I, et al. Conversion to aflibercept for diabetic macular edema unresponsive to ranibizumab or bevacizumab. *Clin Ophthalmol* [Internet]. 2015; Available from: <https://doi.org/10.2147/OPTH.S81523>
89. Rahimy E, Shahlaee A, Khan MA, Ying G, Maguire JJ, Ho AC, et al. Conversion to aflibercept after prior anti-VEGF therapy for persistent diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2015.12.030>
90. Wood EH, Karth PA, Moshfeghi DM, Leng T. Short-Term Outcomes of Aflibercept Therapy for Diabetic Macular Edema in Patients With Incomplete Response to Ranibizumab and/or Bevacizumab. *Ophthalmic Surgery, Lasers Imaging Retin* [Internet]. 2015;46(9):950–4. Available from: <https://journals.healio.com/doi/abs/10.3928/23258160-20151008-08>

91. Shah CP, Heier JS. Aflibercept for Diabetic Macular Edema in Eyes Previously Treated With Ranibizumab and/or Bevacizumab May Further Improve Macular Thickness. *Ophthalmic Surgery, Lasers Imaging Retin* [Internet]. 2016;47(9):836–839. Available from: <https://journals.healio.com/doi/abs/10.3928/23258160-20160901-06>
92. Chen Y, Chang P, Wang J. Intravitreal Aflibercept for Patients With Diabetic Macular Edema Refractory to Bevacizumab or Ranibizumab: Analysis of Response to Aflibercept. *Asia-Pacific Acad Ophthalmol*. 2017;6(3):250–5.
93. Laiginhas R, Silva MI, Rosas V, Penas S, Fernandes VA, Rocha-sousa A, et al. Aflibercept in diabetic macular edema refractory to previous bevacizumab: outcomes and predictors of success. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;
94. Ebrahimiadib N, Lashay A, Riazi-Esfahani H, Jamali S, Khodabandeh A. Intravitreal Ziv-Aflibercept in Patients With Diabetic Macular Edema Refractory to Intravitreal Bevacizumab. *Ophthalmic Surgery, Lasers Imaging Retin* [Internet]. 2020;51(3):145–51. Available from: <https://journals.healio.com/doi/full/10.3928/23258160-20200228-03>
95. Cicinelli MV, Cavalleri M, Querques L, Rabiolo A, Bandello F, Querques G. Early response to ranibizumab predictive of functional outcome after dexamethasone for unresponsive diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2017;(June 2016):1–5.
96. Mehta H, Fraser-bell S, Nguyen V, Lim LL, Gillies MC. Short-term vision gains at 12 weeks correlate with long-term vision gains at 2 years: results from the BEVORDEX randomised clinical trial of bevacizumab versus dexamethasone implants for diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2018;(c):479–82.
97. Network DRCR. Relationship between Optical Coherence Tomography-Measured Central Retinal Thickness and Visual Acuity in Diabetic Macular Edema. *Am Acad Ophthalmol*. 2007;114(3):525–36.
98. Larsson J, Zhu M, Sutter F, Gillies MC. Relation between reduction of foveal thickness and visual acuity in diabetic macular edema treated with intravitreal triamcinolone. *Am J Ophthalmol*. 2005;139(5):802–6.
99. Kodjikian L, Bellocq D, Mathis T. Pharmacological Management of Diabetic Macular Edema in Real-Life Observational Studies. *Biomed Res Int*. 2018;2018.

100. Network DRCR. A Phase II Randomized Clinical Trial of Intravitreal Bevacizumab for Diabetic. *Am Acad Ophthalmol*. 2007;
101. Paccola L, Costa RA, Folgosa MS, Barbosa JC, Scott IU, Jorge R. Intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for treatment of refractory diabetic macular oedema (IBEME study). *Br J Ophthalmol*. 2008;(2):76–80.
102. Arevalo JF, Sanchez JG, Wu L, Maia M, Alezzandrini AA, Brito M, et al. Primary Intravitreal Bevacizumab for Diffuse Diabetic Macular Edema. *Am Acad Ophthalmol* [Internet]. 2009;116(8):1488-1497.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.opthta.2009.03.016>
103. Arevalo JF, Sanchez JG, Rodríguez FJ. 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. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;735–43.
104. Soheilian M, Ramezani A, Obudi A, Bijanzadeh B, Salehipour M, Yaseri M, et al. Randomized Trial of Intravitreal Bevacizumab Alone or Combined with Triamcinolone versus Macular Photocoagulation in Diabetic. *Am Acad Ophthalmol* [Internet]. 2009;116(6):1142–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.opthta.2009.01.011>
105. Lam DSC, Lai TYY, Lee VYW, Chan CKM, Liu DTL, Mohamed S, et al. Efficacy Of 1.25 Mg Versus 2.5 Mg Intravitreal Bevacizumab For Diabetic Macular Edema. *RETINA*. 2009;292–9.
106. Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, Wolf A, Priglinger S, Strauss R, et al. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) Therapy For Persistent Diffuse Diabetic Macular Edema. *Retin J Retin Vitre Dis*. 2006;999–1005.
107. Nagasawa T, Naito T, Matsushita S, Sato H, Katome T. Efficacy of intravitreal bevacizumab (AvastinTM) for short-term treatment of diabetic macular edema. *J Med Investig*. 2009;
108. Kook D, Wolf A, Kreutzer T, Neubauer A, Strauss R, Ulbig M, et al. Long-Term Effect Of Intravitreal Bevacizumab (Avastin) In Patients With Chronic Diffuse Diabetic Macular Edema. *Retina*. 2008;1053–60.

109. Seo JW, Park IW. Intravitreal Bevacizumab for Treatment of Diabetic Macular Edema. *Korean J Ophthalmol*. 2009;17–22.
110. Forte R, Cennamo GL, Finelli M, Farese E, Amico GD, Nicoletti G, et al. Intravitreal bevacizumab vs intravitreal triamcinolone combined with macular laser grid for diffuse diabetic macular oedema. *Eye*. 2010;(March):1325–30.
111. Network DRCR, Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, et al. Aflibercept , Bevacizumab or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Am Acad Ophthalmol* [Internet]. 2016;1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.opthta.2016.02.022>
112. Heier JS, Korobelnik J, Brown DM, Schmidt-erfurth U, Do D V, Midena E, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema 148-Week Results from the VISTA and VIVID Studies. *Am Acad Ophthalmol*. 2016;1–10.
113. Zur D, Iglicki M, Busch C, Invernizzi A. Optical Coherence Tomography Biomarkers as Functional Outcome Predictors in Diabetic Macular Edema Treated with Dexamethasone Implant. *Am Acad Ophthalmol* [Internet]. 2017;1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.opthta.2017.08.031>

8. ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Santral retinanın anatomisi	3
Şekil 2. Retina tabakaları ve hücrelerin dizilimi	4
Şekil 3. SD-OCT’de Retina Katmanları	17
Şekil 4. VEGF upregülasyonu	21
Şekil 5. İntravitreal bevacizumab tedavisine duyarlı olan hastalardan birinin OCT görüntüleri. (a) enjeksiyon öncesi (b) 3 doz enjeksiyon sonrası (c) 6 doz enjeksiyon sonrası.....	34
Şekil 6. İntravitreal bevacizumab tedavisine yanıtızsız olan hastalardan birinin OCT görüntüleri. (a) enjeksiyon öncesi (b) 3 doz enjeksiyon sonrası (c) 6 doz enjeksiyon sonrası.....	35

9. TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. ETDRS'nin (modifiye edilmiş Airlie House) kısaltılmış diyabetik retinopati sınıflaması	13
Tablo 2. Anti-VEGF ilaçların özellikleri	24
Tablo 3. Hastaların demografik verilerinin ortalama değerleri	27
Tablo 4. Hastaların diyabet süreleri ve tedavi öncesi GK ve SMK değerleri	28
Tablo 5. Hastaların enjeksiyon sayıları	28
Tablo 6. Hastaların tedavi öncesi ve en son tedavi sonrası GK ve SMK değerleri	29
Tablo 7. Hastaların tedavi öncesi ve en son tedavi sonrası GK ve SMK değerlerinin karşılaştırması	30
Tablo 8. Hastaların tedaviye yanıt durumları	32
Tablo 9. Hastaların tedaviye yanıt sayıları ve yüzdeleri	33
Tablo 10. Hasta verilerinin dağılımı	33
Tablo 11. Tedaviye duyarlı ve yanıtız gruplar arasındaki veri dağılımı	34

10. GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1. Hastaların tedavi öncesi ve en son tedavi sonrası GK ve SMK değerleri..... 30

Grafik 2. Hastaların tedavi öncesi ve en son tedavi sonrası GK ve SMK değerlerinin Box Plot Grafiği karşılaştırması 31



11. EKLER LİSTESİ

EK-1 : ETİK KURUL KARARI BELGESİ

EK-2: İNTİHAL RAPORU

