



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**İZMİR BOZYAKA**  
**SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**  
**GÖZ HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**TEDAVİ GÖRMEMİş DİYABETİK MAKÜLA ÖDEMİ**  
**OLGULARINDA OKT BİYOBELİRTEÇLERİ VE**  
**İNTRAVİTREAL RANİBİZUMAB, AFLİBERSEPT,**  
**DEKSAMETAZON TEDAVİLERİNİN ETKİNLİğİNİN**  
**KARşILAşTIRILMASI**

**Dr. Anıl KORKMAZ**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mehmet Özgür ZENGİN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR 2019**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi başlangıcında yaşadığım sıkıntılar sonucunda aldığım bir kararla bana eğitim alma fırsatını veren, bilgi, deneyim ve desteğini hep hissettiğim; akademik açıdan bana yol gösteren değerli hocam Doç. Dr. Tuncay Küsbeci' ye sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim boyunca bana hep destek olan, tezimin hazırlanması sürecinde, hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan ve her türlü yardımı sağlayan tez danışmanım Doç. Dr. Mehmet Özgür Zengin'e sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Bilgi ve tecrübelerini her fırsatta paylaşan Doç. Dr. Bora Yüksel'e, uzmanlık eğitimi süresince her zaman kapısını çaldığım ve hiçbir zaman yardımını esirgemeyen Op. Dr. Ömer Kartı' ya, kliniğimizin çok değerli uzmanlarına, tüm asistan arkadaşlarıma, birlikte çalışmış olduğum tüm hemşire ve personellerimize de ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde başladığım asistanlık eğitimimde, bana o dönemde destek olan tüm uzmanlara ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Zorlu eğitim sürecinde desteklerini her zaman hissettiğim, aslında benimle her sınava birlikte giren eşime, anneme, babama ve kardeşime sonsuz sevgilerimi sunarım.

Dr. Anıl Korkmaz

İzmir 2019

## KISALTMALAR

**AFL:** Aflibersept  
**AGE:** İleri Glikasyon Son Ürünleri  
**AVD:** Arka Vitreus Dekolmanı  
**BCZ:** Bevasizimub  
**DEX:** Deksametazon  
**DM:** Diyabetes Mellitus  
**DMÖ:** Diyabetik Maküler Ödem  
**DR:** Diyabetik Retinopati  
**DRCR:** Diyabetik Retinopati Klinik Araştırma Grubu  
**DRIL:** Retina İç Katlarının Dezorganizasyonu  
**DRK:** Diffüz Retinal Kalınlaşma  
**EİDGK:** En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği  
**ELM:** Dış Limitan Membran  
**ERM:** Epiretinal Membran  
**ETDRS:** Diyabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışma Grubu  
**EURETINA:** Avrupa Retina Uzmanları Derneği  
**FA:** Floresein Anjiyografi  
**FAZ:** Foveal Avasküler Zon  
**FDA:** Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi  
**GEE:** Generalized Estimating Equations  
**HDL:** Yüksek Dansiteli Lipoprotein  
**HRN:** Hiperreflektif Nokta  
**ICO:** International Council of Ophthalmology  
**ILM:** İç Limitan Membran  
**IRK:** İntraretinal Kist  
**IRMA:** İntraretinal Mikrovasküler Anomaliler  
**IS/OS:** Fotoreseptör İç ve Dış Segment Birleşimi  
**KMÖ:** Kistoid Maküler Ödem  
**LDL:** Düşük Dansiteli Lipoprotein  
**LogMAR:** Minimal Görme Açısının Logaritması  
**MCP-1:** Monosit Kemoatraktan Protein 1  
**NADPH:** Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat  
**NF-kB:** Nükleer Faktör Kappa B  
**NPDR:** Non Proliferatif Diyabetik Retinopati  
**NVD:** Disk Üzerinde Neovaskülarizasyon  
**NVE:** Neovaskülarizasyon  
**NVI:** İriste Neovaskülarizasyon  
**OA:** Oftalmik Arter  
**OKT:** Optik Koherans Tomografi  
**PDGF:** Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü  
**PDR:** Proliferatif Diyabetik Retinopati  
**PIGF:** Plasental Büyüme Faktörü  
**PPV:** Pars Plana Vitrektomi  
**PRN:** Pro Re Nata (gerektiğinde)  
**RNB:** Ranibizumab  
**RPE:** Retina Pigment Epiteli

**SD-OKT:** Spektral Domain OKT  
**SKK:** Subfoveal Koroid Kalınlığı  
**SMD:** Seröz Makula Dekolmanı  
**SMK:** Santral Makula Kalınlığı  
**SRA:** Santral Retinal Arter  
**SRS:** Subretinal Sıvı  
**SS-OKT:** Swept Source OKT  
**TA:** Triamsinolon Asetonid  
**TD-OKT:** Time Domain OKT  
**VEGF:** Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü  
**VMA:** Vitreomaküler Adezyon  
**VMY:** Vitreomaküler Arayüzey  
**VMT:** Vitreomaküler Traksiyon  
**WESDR:** The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy  
**μ:** Mikrometre  
**≥:** Büyük ya da eşittir  
**≤:** Küçük ya da eşittir  
**>:** Büyüktür  
**<:** Küçüktür

## İÇİNDEKİLER

|                       |      |
|-----------------------|------|
| TEŞEKKÜR.....         | ii   |
| KISALTMALAR .....     | iii  |
| TABLolar .....        | vi   |
| ŞEKİLLER.....         | vii  |
| ÖZET.....             | viii |
| ABSTRACT.....         | x    |
| GİRİŞ VE AMAÇ .....   | 1    |
| GENEL BİLGİLER .....  | 2    |
| GEREÇ VE YÖNTEM ..... | 32   |
| BULGULAR.....         | 35   |
| TARTIŞMA .....        | 54   |
| SONUÇLAR .....        | 62   |
| KAYNAKLAR .....       | 63   |
| EKLER.....            | 71   |
| ÖZGEÇMİŞ .....        | 73   |

## TABLÖLAR

|                  |                                                                                        |    |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1:</b>  | Grupların demografik özellikleri.....                                                  | 35 |
| <b>Tablo 2:</b>  | Grupların DR Evrelerine Göre Dağılımı .....                                            | 36 |
| <b>Tablo 3:</b>  | Grupların DMÖ Evrelerine Göre Dağılımı .....                                           | 36 |
| <b>Tablo 4:</b>  | Grupların SRS, HRN, DRIL, IRK Dağılımı .....                                           | 37 |
| <b>Tablo 5:</b>  | Grupların HRN Sayısına Göre Dağılımı .....                                             | 37 |
| <b>Tablo 6:</b>  | Grupların HRN Yerleşimine Göre Değerlendirilmesi .....                                 | 38 |
| <b>Tablo 7:</b>  | Grupların Vitreomaküler Arayüzey Durumuna Göre Dağılımı .....                          | 38 |
| <b>Tablo 8:</b>  | Grupların IS/OS-ELM analizine göre dağılımı .....                                      | 39 |
| <b>Tablo 9:</b>  | Grupların IRK çapına göre dağılımı .....                                               | 39 |
| <b>Tablo 10:</b> | Grupların IRK yerleşimine göre dağılımı .....                                          | 40 |
| <b>Tablo 11:</b> | 1. Ay sonunda başlangıç bulgular ve EİDGK kazanımı analizi.....                        | 41 |
| <b>Tablo 12:</b> | 4. Ay sonunda başlangıç bulgular ve EİDGK kazanımı analizi.....                        | 42 |
| <b>Tablo 13:</b> | 6. Ay sonunda başlangıç bulgular ve EİDGK kazanımı analizi.....                        | 43 |
| <b>Tablo 14:</b> | 12. Ay sonunda başlangıç bulgular ve EİDGK kazanımı analizi.....                       | 44 |
| <b>Tablo 15:</b> | Tüm hastaların başlangıç biyobelirteçlerinin EİDGK’ e etkisi(logMAR)                   | 45 |
| <b>Tablo 16:</b> | RNB grubu başlangıç biyobelirteçlerinin EİDGK’ e etkisi(logMAR).....                   | 46 |
| <b>Tablo 17:</b> | AFL grubu başlangıç biyobelirteçlerinin EİDGK’ e etkisi(logMAR) ....                   | 48 |
| <b>Tablo 18:</b> | DEX grubu başlangıç biyobelirteçlerinin EİDGK’ e etkisi(logMAR).....                   | 49 |
| <b>Tablo 19:</b> | DMÖ tipi ve HRN açısından olguların EİDGK’ e etkisi(logMAR)<br>değerlendirilmesi ..... | 50 |
| <b>Tablo 20:</b> | Grupların tedavi öncesi ve kontrol aylarında ki EİDGK, SMK, SKK<br>analizi .....       | 51 |

## ŞEKİLLER

|                  |                                                                             |    |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 1:</b>  | Retinanın embriyolojik gelişimi.....                                        | 2  |
| <b>Şekil 2:</b>  | Optik koherens tomografi görüntüsünde retinanın katmanları .....            | 3  |
| <b>Şekil 3:</b>  | Makulanın topografik görünümü .....                                         | 9  |
| <b>Şekil 4:</b>  | Foveanın kesitsel görünümü.....                                             | 9  |
| <b>Şekil 5:</b>  | NPDR’li bir olguda mikroanevrizma hemoraji ve sert eksuda<br>görünümü ..... | 17 |
| <b>Şekil 6:</b>  | DR’li bir olguda neovaskülarizasyon .....                                   | 17 |
| <b>Şekil 7:</b>  | NPDR’li bir olguda venöz boncuklanma .....                                  | 17 |
| <b>Şekil 8:</b>  | NPDR’li bir olguda IRMA.....                                                | 17 |
| <b>Şekil 9:</b>  | PDR’li bir olguda preretinal hemoraji.....                                  | 18 |
| <b>Şekil 10:</b> | ETDRS DR sınıflaması .....                                                  | 19 |
| <b>Şekil 11:</b> | OKT’de Kistoid makula dejenerasyonu.....                                    | 21 |
| <b>Şekil 12:</b> | OKT’de Seröz Makula Dekolmanı .....                                         | 21 |
| <b>Şekil 13:</b> | OKT’de Hiperreflektif Noktalar.....                                         | 22 |
| <b>Şekil 14:</b> | OKT’de DRIL bulgusu.....                                                    | 23 |
| <b>Şekil 15:</b> | DRCR.net Protokol T AFL, RNB, BCZ karşılaştırması .....                     | 29 |
| <b>Şekil 16:</b> | EİDGK’nin ilaca göre bir yıllık izlemi .....                                | 52 |
| <b>Şekil 17:</b> | SMK’nın ilaca göre bir yıllık izlemi .....                                  | 52 |
| <b>Şekil 18:</b> | SKK’nın ilaca göre bir yıllık izlemi.....                                   | 53 |

## ÖZET

**Amaç:** Tedavi görmemiş diyabetik maküler ödemli (DMÖ) olgularda tedavi öncesi optik koherens tomografi (OKT) biyobelirteç verilerinin görme kazanımına etkisi ve intravitreal ranibizumab (RNB), aflibersept (AFL) ve deksametazon (DEX) uygulamasının pro re-nata (PRN) tedavi rejimiyle bir yıllık takip sonucunu değerlendirmek

**Gereç ve yöntem:** SBÜ İzmir Bozyaka Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Retina Birimi'nde 102 hastanın 120 gözü retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm olguların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ve rutin oftalmolojik muayenesinin yanı sıra SD-OKT ile santral makula kalınlığı (SMK), DMÖ tipi, subretinal sıvı varlığı, hiperreflektif nokta (HRN) sayısı ve lokalizasyonu, vitreomaküler arayüzey bozuklukları, retina iç katlarının dezorganizasyonu (DRIL), IS/OS-ELM durumu, intraretinal kist (IRK) çapı ve lokalizasyonu ve subfoveal koroid kalınlığı (SKK) değerlendirildi. Tedavi öncesi, tedavi başlangıç tarihinden sonra 1,4,6 ve 12.ayda olgular tekrar değerlendirildi. Hasta grupları uygulanmış intravitreal tedaviye göre RNB, AFL ve DEX olmak üzere üç gruba ayrıldı. Tedavi öncesi gruplar arasındaki farklılık açısından ANOVA, ki-kare testi ve Kruskal Wallis ile değerlendirildi. OKT biyobelirteçleri açısından tüm olgular ve tedavi çeşidine göre alt gruplar halinde Generalized Estimating Equation (GEE) metodu ile bir yıllık analiz edildi. Tüm olgular 1,4,6 ve 12. aylarda harf kazanımı açısından tedavi öncesine göre 10 harften fazla kazanan, 9 harften az kazanan ve 9 harften az kaybeden ve 9 harften fazla kaybeden olarak üç gruba ayrılarak lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. (Diyabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışma Grubu Harf Skalası) Olgular DMÖ tipi ve HRN varlığı açısından görme kazanımına etkisi GEE ile değerlendirildi. Tüm olgular tedavi öncesi ve 1,4,6 ve 12. aylarda EİDGK, SMK ve SKK açısından Friedman testi ve Repeated Measures ANOVA ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Tüm hastalar değerlendirildiğinde 1. ayda IS/OS-ELM sağlıklı olan olgular IS/OS-ELM hasarlı gruba göre 0.66 logMAR, IS/OS-ELM kısmen sağlıklı olan olgular IS/OS-ELM hasarlı gruba göre 0.52 logMAR görme kazanımı elde etti. Bu kazanımın 4,6 ve 12. aylarda da devam ettiği saptandı. DRIL olan olgular 4.ayda 0.14 logMAR, 6. ayda 0.15 logMAR ve 12. ayda 0.15 logMAR daha

az görme kazanımı elde etti. Seröz makula dekolmanı (SMD) grubunda 1 ve 4. aylarda RNB ile DEX'e göre daha yüksek bir görme kazanımı kazanımı elde edildi. ( $p<0.05$  1.ay B:0.258, 4.ay B:0.186) 1,4 ve 6.aylarda AFL ile DEX'e göre daha yüksek bir görme kazanımı sağlandı. ( $p<0.05$  1.ay B:0.181, 4.ay B:0.177, 6.ay B:0.186).KMÖ grubunda tüm kontrollerde RNB ile DEX'e göre daha yüksek bir görme kazanımı elde edildi. ( $p<0.05$  1.ay B:0.217, 4.ay B:204, 6.ay B:0.211, 12.ay B:0.219). Kistoid maküler ödemli (KMÖ) olgularda 1.ayda RNB ile AFL'e göre daha yüksek bir görme kazanımı sağlandı. ( $p=0.041$  B:0.160). ) RNB grubunda SKK'da her  $10\mu$  artışın EİDGK' de tüm aylarda 0.03 logMAR görme kazanımı sağladığı saptandı. ( $p<0.05$  B:0.003) AFL grubunda SKK'da her  $10\mu$  artışın 4.aydan itibaren EİDGK'de 0.02 logMAR görme kazanımı sağladığı saptandı. ( $p<0.05$ , B:0.002) Tüm olguların lojistik regresyon analizinde HRN olan olguların 6.ayda 2.08 ve 12. ayda 2.21 kat daha fazla harf kazanımı elde edildiği görüldü. ( $p=0.05$  RR:2.08,  $p=0,04$  RR:2.21,) Tedavi öncesi ve kontrol ayları kıyaslandığında EİDGK RNB ve AFL grubunda 1 ve 4. Ayda istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi. ( $p<0.05$ ) EİDGK'de DEX grubunda ise tüm aylarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi. ( $p\leq 0.05$ ). SMK tedavi öncesi ve tedavi sonrası tüm kontrollerde tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edildi. ( $p<0.05$ ). SKK'da ise tedavi sonrası RNB ve DEX'de ilk yılda anlamlı azalma izlenirken, AFL sonrası 4 ve 12. aylarda anlamlı azalma tespit edildi. ( $p<0.05$ )

**Sonuç:** Tedavi görmemiş DMÖ'lü olgularda ilk yılda intravitreal RNB, AFL ve DEX tedavilerinin tümünde istatistiksel olarak anlamlı EİDGK 'de artma ve SMK'da azalma saptandı. OKT biyobelirteçleri açısından IS/OS-ELM sağlıklı olan ve DRIL olmayan olgularda daha fazla görme kazanımı elde edildi. HRN olan olgularda harf kazanımı açısından anlamlı farklılık saptandı. SMD grubunda RNB ile DEX'e göre 1 ve 4. Ayda, AFL ile DEX'e göre 1,4 ve 6.aylarda daha fazla görme kazanımı elde edildi. KMÖ grubunda RNB ile DEX'e göre tüm aylarda, RNB ile AFL'e a ilk ay sonunda görme kazanımının daha fazla olduğu izlendi. RNB ve AFL grubunda başlangıç SKK daha yüksek olgularda daha fazla görme kazanımı saptandı.

**Anahtar kelimeler:** diyabetik maküler ödem, OKT biyobelirteç, ranibizumab, aflibersept, deksametazon, DRIL, IS/OS-ELM

## ABSTRACT

**Purpose:** To investigate the effects of baseline optical coherence tomography (OCT) biomarkers on the visual improvement of naïve diabetic macular edema (DME) patients after one year pro re nata (PRN) regimens of intravitreal ranibizumab (RNB), aflibercept (AFL), and dexamethasone implant (DEX) treatments.

**Methods:** In this retrospective study, 120 eyes of 102 patients at the Bozyaka Training and Research Hospital, Health Sciences University Retina Section were evaluated between January 2017 and September 2018. All patients underwent complete ophthalmologic examinations, including best-corrected visual acuity (BCVA), OCT scans previous to treatment were evaluated for central macular thickness (CMT) evaluation, types of DME, presence of subretinal fluid, quantity and location of hyperreflective foci (HRF), examinations for vitreomacular interface diseases, disorganization of the retinal inner layers (DRIL), testing for IS/OS-ELM continuity, size and location of intraretinal cystoid changes and the analysis of central choroidal thickness (CCT) at baseline and 1, 4, 6, and 12 months after treatment. Patients were divided into three groups RNB, AFL, and DEX according to the type of intravitreal treatment they received. The differences between pre-treatment groups were evaluated through ANOVA, chi-square tests, and the Kruskal–Wallis test. The OCT biomarkers and visual improvement one-year post treatment in all groups and subgroups were analyzed using generalized estimating equation (GEE) procedures. Patients were divided to BCVA response divided into three groups, who gained more than 10 letters, gained less than 9 letters and lost less than 9 letters and lost more than 9 letters. (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study letters, as calculated by logistic regression analysis at the 1,4,6, and 12 months). According to OCT findings, the impacts of HRF and treatment modality on final visual acuity, including types of DME, were evaluated by a GEE. All patients were evaluated by the Friedman test and repeated ANOVA measures in terms of BCVA, CMT, and CCT at baseline and after 1,4,6 and 12 months.

**Results:** Patients with continuous IS/OS-ELM at first month achieved a 0.66 logMAR gain compared to those in the IS/OS-ELM damaged group. Patients with

partially damaged IS/OS-ELM achieved a 0.52 logMAR visual acuity gain compared to that of patients in the IS/OS-ELM damaged group. This gain continued the 4th, 6th and 12th months. The cases with DRIL achieved a less significant visual acuity gain showing 0.14 logMAR after 4 months, 0.15 logMAR after 6 months, and 0.15 logMAR after 12 months. A higher visual gain was observed in the serous macular detachment (SMD) group with RNB at 1 and 4 months than in the DEX group ( $p < 0.05$ ; 1<sup>st</sup> B: 0.258 4<sup>th</sup> B: 0.186). In the SMD group, a higher visual gain was achieved with AFL at 1, 4 and 6 months than in the DEX group ( $p < 0.05$ ; 1<sup>st</sup> B: 0.181, 4<sup>th</sup> B: 0.177, 6<sup>th</sup> B: 0.186). A higher visual gain was obtained with RNB in the cystoid macular edema (CME) group than in the DEX group in all controls ( $p < 0.05$ ; 1<sup>st</sup> B: 0.217, 4<sup>th</sup> B: 0.204, 6<sup>th</sup> B: 0.211, 12<sup>th</sup> B: 0.219). A higher visual acuity was achieved with RNB after 1 month in patients with CME than in those with AFL ( $p$ : 0.041, B: 0.160). Every 10 $\mu$  increase in CCT within the RNB group led to a gain of 0.03 logMAR at all month markers in BCVA ( $p < 0.05$ , B: 0.03). It was found that every 10 $\mu$  increase in CCT in the AFL group provided a 0.02 logMAR vision gain in BCVA from the 4th month on ( $p < 0.05$ , B: 0.02). A logistic regression analysis revealed a letter gain in HRF cases that was 2.08 times higher than that of absence of HRF group at the 6-month marker and 2.21 times higher at the 12-month marker ( $p$ : 0.05, OR, 2.08;  $p$ : 0.04, OR, 2.21, respectively). However, following the subgroup analysis, a smaller gain in the first month was observed in the BCVA of the AFL group with HRF. When the baseline and control months were compared, a statistically significant difference in the BCVA was noted between months 1 and 4 in the RNB and AFL groups. In the DEX group, a statistically significant difference in the BCVA was observed between all months. A statistically significant decrease in CMT between the baseline month and after treatment was observed in all groups. In CCT, significant decrease was observed in RNB and DEX group for first year. Also, significant decrease was found in the 4<sup>th</sup> and 12<sup>th</sup> months in AFL group.

**Conclusion:** Intravitreal RNB, AFL, and DEX treatments were found to increase BCVA and decrease CMT after one year. Baseline OCT biomarkers, continuous IS/OS-ELM layers, and patients without DRIL responded best to treatment. Patients with HRF obtained more letters than did those without HRF. The SMD group achieved a greater vision gain with RNB and AFL than did the DEX

group. In the CME group, RNB group experienced more visual gain in the first year than did the DEX group, and more vision gain was observed in the RNB group than in the AFL group only at the end of the first month. Within the RNB and AFL groups, higher visual acuity was only obtained in patients with initial CCT.

**Key words:** diabetic macular edema, OCT Biomarkers, ranibizumab, aflibercept, dexamethasone, DRIL, IS/OS-ELM



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyadaki tüm diabetes mellitus (DM) hastalarının sayısı %1,5-2,5 oranında bildirilmektedir. Günümüzde DM'li hasta sayısı 400 milyona yaklaşmışken, 2035 yılında bu rakamın 600 milyona ulaşacağı öngörülmektedir. Bu nedenle yakın gelecekte oftalmoloji açısından diyabetik retinopatili (DR) olgu sayısının daha da artacağı beklenmektedir.

Diyabetik maküler ödem (DMÖ) tedavisindeki gelişmeler ve optik koherens tomografi (OKT) kullanımıyla birlikte DMÖ hastalarının tedavi süreçlerinde çeşitli farklılıklar oluşmaya başlamıştır. İntravitreal tedavi seçeneklerindeki artış ve klinik çalışmalar sonucunda artık DMÖ tedavisinde lazer fotokoagülasyonun yerini büyük oranda intravitreal enjeksiyonlar almıştır.

Bugüne kadar yapılmış geniş ölçekli çalışmalarda kullanılan tek OKT parametresi SMK olmuştur. RISE/RIDE, RESTORE ve DRCR.net Protokol T'de SMK yeniden tedavi uygulama kararının dayandığı parametrelerin en önemlisi olmuştur. DMÖ'de anti-VEGF tedavi uygulaması sırasında pro re-nata (PRN) rejimi günümüzde en sık başvurulmuş yaklaşımdır. Ancak PRN ölçütleri standardize edilememiştir.

Tedavi başlangıç aşamasında ilaç seçimi ve gelecekteki görme kazanımını tahmin açısından OKT biyobelirteçleri son yıllarda oldukça önem kazanmıştır.

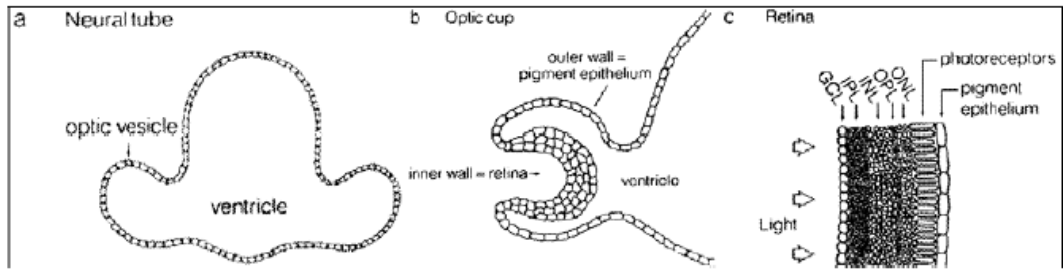
Bu çalışmada daha önce tedavi almamış DMÖ hastalarında OKT biyobelirteçlerinin anatomik ve fonksiyonel başarıya etkisini ayrıca DMÖ tiplerine göre tedavi seçimindeki farklılıkları analiz etmeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### RETİNA EMBRİYOLOJİSİ

Embriyolojik olarak retina optik vezikülün distal kısmında ki nöral ektodermin invajasyonu sayesinde oluşmaktadır. İntrauterin hayatın ilk ayında optik vezikül yüzey ektodermine yaklaşır ve lens vezikülü belirmeye başlar. Yine optik vezikülün de kendi içine gömülmesi ile ikincil optik vezikül gelişir. İkincil optik vezikülün dış kısmı retina pigment epitelini, iç kısmı da retinanın diğer katlarını oluşturmaktadır [1].

Retina, intrauterin dördüncü aya kan damarı bulundurmamaktadır. Bu aydan itibaren, optik diskteki hyaloid damarlardan kökenini alan vasküler yapılar perifere doğru ilerler. Bu damarlar intrauterin olarak yaklaşık sekizinci aydan sonra nazal perifere ulaşırlar. Temporal perifere ise doğumdan sonra birinci ay civarında ilerleyerek damarlanma tamamlanır.



Şekil 1. Retinanın embriyolojik gelişimi

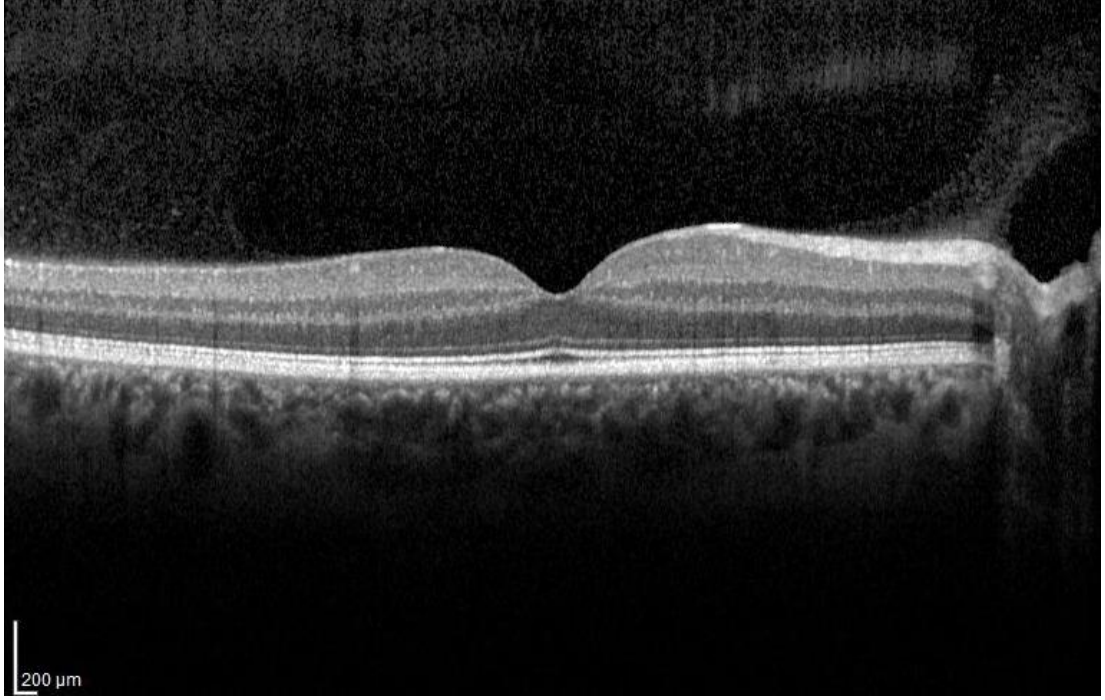
### RETİNA ANATOMİSİ

Retina nöroektodermden gelişen içte duyuşal retina, dışta retina pigment epitelinden (RPE) oluşan bir yapıdır. Optik sinirden ora serrataya kadar uzanarak vitreus boşluğunun arka bölümünü çevreleyen bir membrandır.

Retina periferde ince olup arka kutba doğru kalınlaşır. Periferde retina kalınlığı 0.1mm, midperiferde 0.14 mm ve makulanın periferinde 0.23 mm kalınlığa ulaşmaktadır.

### **Retina Tabakaları**

Retina dıştan içe doğru 10 tabakaya ayrılmıştır. Retina pigment epiteli (RPE), fotoreseptör tabaka, dış limitan membran, dış nükleer tabaka, dış pleksiform tabaka, iç nükleer tabaka, iç pleksiform tabaka, gangliyon hücreleri tabakası, sinir lifi tabakası ve iç limitan membran bu tabakalardır



**Şekil 2 Optik koherens tomografi görüntüsünde retinanın katmanları**

### **Retina Pigment Epiteli**

Nöral retina ile koroid arasında uzanan epitelyal tabakadır. Fotoreseptör tabakanın metabolik işlevleri için oldukça önemlidir. RPE tek tabakalı altıgen hücrelerden oluşmaktadır. Makula bölgesinde hücreler farklılık göstermekte olup 10-14µm çapında, uzun ince yapıda olup daha fazla melanozom içerirler. Perifere doğru gittikçe hücreler düzleşmekle birlikte daha az pigment içerir ve çapları 60 mikronun üzerine çıkar. Komşu RPE hücreleri birbirlerine zonula okludens ve zonula adherens olarak adlandırılan bağlantı kompleksleri ile bağlanırlar ve bu kompleksler dış kan-retina bariyerini oluştururlar. Zonula okludensler su ve iyonların serbest geçişini önlemektedirler.[2, 3]

Sağlıklı bir nöroretinanın gelişimi için RPE'nin fonksiyonu oldukça önem kazanmaktadır. Görme fizyolojisinde önemli rolü bulunmaktadır. Retina pigment epitelinin yerine getirdiği görevlerin başında fotoreseptörlerin dökülmüş olan dış segmentlerinin fagosite edilmesi, retinol metabolizması, ekstrasellüler matriksin düzenli olarak oluşturulup yerinde kalması, iyon ve metabolit transportunun düzenlenmesi gelmektedir [4, 5].

### **Fotoreseptör Tabaka**

Koni ve basil olarak adlandırılan iki tip fotoreseptör vardır. Bu reseptörler RPE ile dış limitan membran arasında bulunmaktadır. Her bir fotoreseptörün iç ve dış olmak üzere iki segmenti mevcuttur. Işığa duyarlı dış segmenti ile RPE apikal uzantıları temas halindedir. Fotoreseptör hücrelerinin dış segmentleri ile RPE arasında sıkı bağlantılar ve diğer intersellüler bağlantılar yoktur. Bu iki tabakanın aktif transportla ilişkili olduğu düşünülmektedir. [2]

**Basiller:** Çapları 2–5µm, boyları 100–120µm olan, karanlık ortamda görüş için önemli olan basiller foveada bulunmamaktadır. Perifere doğru sayıları artar, uç periferde hafifçe azalır [6]

**Koniler:** Boyları 65–75µm olan, kalınlıkları 5–8µm ve foveada 1,5µm olan silindir şeklinde hücrelerdir. Retinada sayıları yaklaşık olarak 7 milyon civarındadır. Parlak ışıkta görme, renkli görme ve keskin görmeden sorumludurlar. İnsan retinasındaki koniler 419nm (mavi), 531nm (yeşil), 558nm (kırmızı) olmak üzere üç ışık spektrumu içindeki fotonları absorbe ederler. [6]

**Bipolar Hücreler:** Radyal yerleşimli olan bu hücrelerin, dendritleri dış pleksiform tabakada fotoreseptörler ile sinaps yapar. Aksonları ise iç pleksiform tabakada gangliyon ve amakrin hücrelerle sinaps yapar. [6]

**Gangliyon Hücreleri:** Retinanın iç kısmında bulunurlar ve görme yolunun 2. nöronları olarak tanımlanmışlardır. Retina periferinden makulaya doğru gangliyon hücre sayısı artar, foveaya doğru azalır ve foveada bulunmamaktadır. Gangliyon hücreleri multipolar hücrelerdir. Dendritleri bipolar hücreler aksonları ve amakrin hücreler ile sinaps yapar[6]

**Amakrin ve Horizontal Hücreler :**Horizontal hücreler basil ve konilerin terminal genişlemelerinin yakınlarında yer alan multipolar hücrelerdir. Bir adet uzun ve çok sayıda kısa uzantıları retina yüzeyine paralel şekildedir. Horizontal hücreler

görme fizyolojisinde ve horizontal iletide rol alırlar. Amakrin hücreler bol sitoplazmalı, parçalı nükleuslu ve çok sayıda dendritleri olan aksonsuz hücrelerdir[6]

#### **Dış limitan membran**

Komşu fotoreseptörlerin yapışıklıkları ve müller destek hücrelerinin sitoplazmik uzantılarından meydana gelir ve gerçek bir membran değildir. Koni ve basiller bu membranın içinden geçerler.Çok sayıda fenestrasyonları vardır. Periferik retinadaki dış limitan membran ora serrata da pigment epiteli ile birleşir[2]

#### **Dış nükleer tabaka**

Fotoreseptör çekirdeklerini içerir ve retina genelinde 5 katlı olup, en dıştaki tek kat konların nükleuslarından, içteki 4 kat ise rod nükleuslarından oluşur. Parafoveal alanda konların nükleuslarının bu tabakaya katılımının artmasıyla, dış nükleer tabaka bu bölgede kalınlaşmaktadır

#### **Dış pleksiform tabaka**

Retinanın ilk sinaptik tabakasıdır. Fotoreseptörlerin sinaptik cisimleri ile horizontal ve bipolar hücreler arası sinapsları içermektedir. Rod ve konların terminal uçları yapı itibariyle farklılık göstermektedir. Rod sonlanmalarına oval yapıları nedeniyle “sferül”, kon sonlanmalarına ise geniş ve ayaksı uzanımları nedeniyle “pedikül” denir. Fotoreseptörlerin invajinasyon yoluyla şekillenmiş sinapslarına, her sinapsta bir bipolar ve iki horizontal hücre ile bağlantı kurulduğundan ‘triad’ olarak isimlendirilmektedir. Rod hücrelerinin tek triadı olurken, konların birden fazla triadı bulunmaktadır.

Makula civarında basil ve konilerin aksonları daha uzun ve foveada oblik oldukları için dış pleksiform tabaka daha kalın ve fibrözdür. Bu bölge aynı zamanda Henle tabakası olarak isimlendirilmektedir.

#### **İç nükleer tabaka**

Bipolar hücreler, müller hücreleri, horizontal ve amakrin hücrelerin nükleusları bulunmaktadır. Horizontal hücrelerin görevi, fotoreseptör-bipolar hücre sinaptik bağlantılarında elektriksel iletiyi işlemektir. Bipolar hücreler iki kutuplu yapılarıyla rod ve konlardan aldıkları iletiyi iç pleksiform tabakada gangliyon hücrelerine iletir. Rodlar için özel ve tek tip bir bipolar hücre tipi mevcuttur. Her rod bipolar hücresi santral retinada 40-50, periferde ise 15-20 rod sferülü ile bağlantılıdır. Tüm bu rod bipolar hücreleri ‘on (açık)’ ileti hücreleridir. Kon bipolar hücreleri ise

‘on’ ve ‘off (kapalı)’ ileti tipiyle 2 ana gruba ayrılır. ‘On’ ileti taşıyan kon bipolar hücreleri iç pleksiform tabanın iç katmanlarında, ‘off’ ileti taşıyanlar ise pleksiform tabakanın dış katmanlarında gangliyon hücreleriyle sinaps yapar. Dev müller hücrelerinin çekirdekleri de bu tabakadadır. Amakrin hücreler iç nükleer tabakanın en iç bölgesinde bulunurlar. Bu hücreler lateral bağlantılarıyla diğer amakrin hücreler, bipolar ve gangliyon hücreleriyle iletişim halindedirler ve elektriksel iletinin düzenlenmesinde rol alırlar

### **İç pleksiform tabaka**

Bipolar ve amakrin hücre aksonları ile gangliyon hücrelerinin dendritlerini ve bunların sinapslarını içermektedir.

### **Gangliyon hücre tabakası**

Gangliyon hücrelerinin nükleuslarından oluşur. Tüm retinal yüzeyde yaklaşık 1 milyon hücre bulunduğu düşünülmektedir. Gangliyon hücresi/foto reseptör oranı santralde 1/1, periferde 1/4 oranında bulunmaktadır. Area santralis dışında tek sıralı olan gangliyon hücre tabakası area santraliste çok katlı bir hal almakta ve parafoveal alanda iyice kalınlaşıp yaklaşık on sıralı olmaktadır. Gangliyon hücrelerinin iç pleksiform tabakaya uzanan dendritik uzantıları ve sinir lifi tabakasına katılan birer aksonları bulunmaktadır

### **Sinir lifi tabakası**

Retinanın en iç tabakasını oluşturan retina sinir lifi tabakası, yaklaşık 1 milyon retina gangliyon hücre aksonları, destek hücreleri olan astrositler, retinal damarlar ve müller hücrelerinin uzantıları tarafından oluşturulur. Aksonlar ile kan damarları arasında bulunan astrositler köprü vazifesi sağlayarak ve yine içerdikleri glikojen depoları sayesinde aksonların beslenmesini sağlar. Ayrıca aksonlarla olan anatomik yakınlıkları sayesinde nöronal ileti esnasında açığa çıkan potasyumu reabsorbe ederek nöronal iletiyi sağlarlar.

### **İç limitan membran (ILM)**

Gerçek bir membran değildir. Müller hücrelerinin uzantıları ve bazal laminaya yapışıklıklarından oluşur .[2] İçeriğinde tip I ve IV kollagen, laminin ve fibronektin bulunan İLM, vitreal yüzeydeki tanjansiyel uzanan vitreal korteksin tip II kollagen demetleriyle komşudur. Retinal yüzey ise retinanın ana glial hücresi olan müller hücrelerinin ayaklı çıkıntılarından oluşmaktadır.

## **Retina Arter Ve Venleri**

Retinal dolaşım retinal ve koroidal olmak üzere sınıflandırılır. Retinal damarlar, iç nükleer tabakanın iç kısmına kadar beslerken, koroidal dolaşım, retinanın yaklaşık %80'ini oluşturan dış katmanları besler[7] .

Retinanın beslenmesinde santral retinal arter (SRA) en önemli yapıdır .Bazı kişilerde,ek olarak siliyoretinal arter, makulanın bir kısmını besleyerek retina dolaşımına katkı sağlayabilir.

Santral retinal arter oftalmik arterin (OA) genellikle ilk dalıdır. Ayrı bir dal olabildiği gibi posterior siliyer arterlerden biriyle ortak bir dal da oluşturabilir. OA, internal karotid arterin bir dalıdır ve verdiği siliyer arterler ile koroidal dolaşımın oluşumunu sağlar. SRA OA'den ayrıldıktan sonra optik sinirin altında seyreder ve globa yaklaşık 10-15 mm uzaklıkta, dura ve araknoidi penetre ederek glob içine kadar optik sinir'in merkezinde, santral retinal ven ile beraber seyreder. Bu sırada genellikle optik sinir'in pliyal damarlarıyla anastomoz halinde olan çok sayıda dal verir. Optik sinir başında, SRA genellikle alt ve üst olarak iki dala ayrılır, daha sonra her biri bir retinal kadranı besleyen dallarını verir. Optik disk içinde SRA'in lümeni yaklaşık 200 mikron çapındadır.[6-9]

Siliyoretinal arter genellikle posterior siliyer arterin direkt dalıdır. Bazen peripapiller koroidal bölgeden de çıkabilir. Retinaya genellikle optik diskin temporalinden girer. Çalışmalarda siliyo retinal arter varlığı %6 ile %25 arasında bildirilmiştir.[10]

Retinal uç arteriyollerden gelen kan, retinal kapiller yatağa ulaştıktan sonra post-kapiller retinal venüller tarafından drene edilir. Retinal venüller, sırasıyla retinal ven dallarına ve daha sonrasında santral retinal vene boşalır.

## **Topografik Anatomi**

### **Umbo**

Makulanın tam merkezi olarak tanımlanmıştır. Retinanın en yüksek görme keskinliğine sahip alanı olarak bilinmektedir. Foveola ve umboda başlıca fotoreseptörler konilerdir. Konilerin retinada en yoğun bulunduğu bölgedir.

### **Foveola**

350µm çaplı ve 150µm kalınlığında bir fovea çukurluğudur. Bu bölge avasküler bir yapıdır. Koniler bu bölgede yoğun biçimde bulunmakla birlikte eksternal limitan membrana bağlanmıştır. Foveola umbo ile birlikte dış retinanın en görülebilir kısmını oluşturmaktadır. Foveal avasküler zon (FAZ) retinal damarların bulunmadığı yaklaşık 0.5-0.6 mm çaplı alan olarak tanımlanmıştır

### **Fovea**

Santral retinanın iç yüzünde hafif çukurluk oluşturan anatomik yapıdır. Fovea ,optik sinir başı merkezinin 4,0 mm temporalinde ve 0,8 mm aşağısında yer alan bölgedir. Çapı yaklaşık 1,5 mm'dir. Fovea kenarı ise yaklaşık 0.55 mm ile retinanın en kalın bölgesini oluşturmaktadır. Fovea kenarında ganglion hücre tabakası ve iç nükleer tabaka kalınlaşır. Fovea içerisinde ise bu iki tabaka bulunmamaktadır.

Foveal çukurluğun santralinde fotoreseptör katmanında sadece koniler bulunmaktadır. Buradaki koniler yüksek görme keskinliği için özelleşmişlerdir. İç nükleer hücre tabakası laterale olarak yer değiştirmiştir ve bu nedenle dış pleksiform tabakadaki fotoreseptör aksonları horizontal ve bipolar hücrelerle sinaps yapmak üzere radyal bir gidişat gösterir. Buradaki kalın radyal akson tabakası Henle tabakası olarak tanımlanmıştır. Fotoreseptör aksonları merkezi 100 mikronluk alan dışına çıkmadıkça bipolar hücrelerle sinaps yapmaz. Bu anatomik özelliklerden dolayı ışık saçılımı en aza düzeye indirilmiştir. Rodlar uzun ve ince dış segmentleri ile foveal duvarın eğiminde bulunurlar.

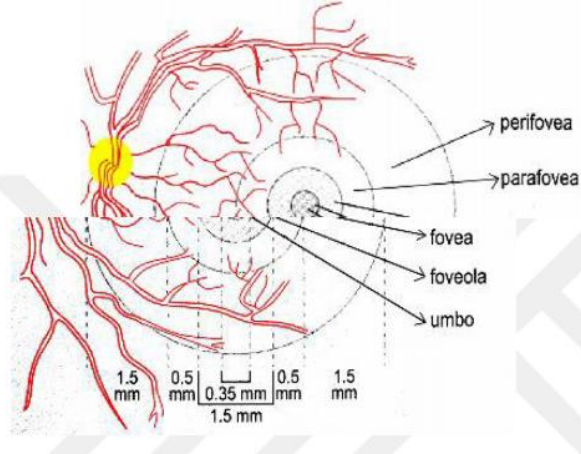
### **Parafovea**

Foveayı çevreleyen 0.5 mm'lik bir alan olan parafovea tüm retinada en fazla nöron topluluklarını içeren bölümdür. Ganglion ve iç nükleer tabakanın en kalın olduğu yer bu alandır. Foveadan gelmekte olan Henle tabakası kalınlaşarak dış pleksiform tabakaya geçiş yapar.

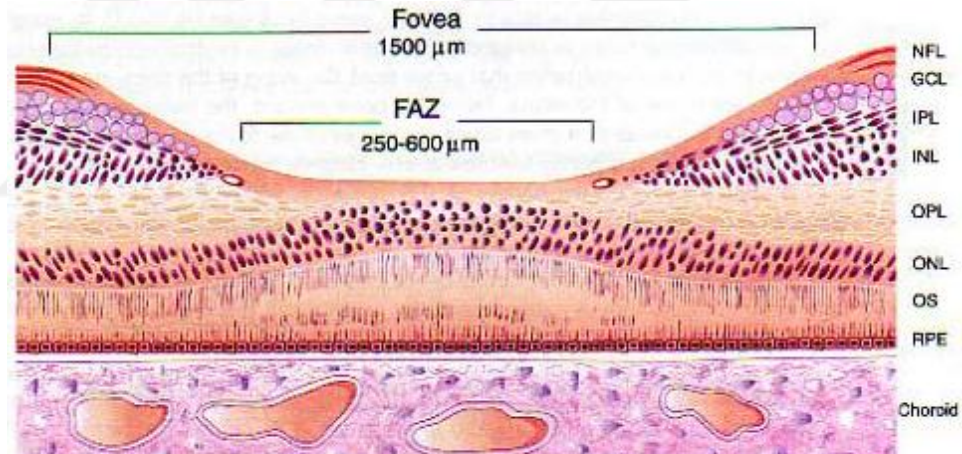
### **Perifovea**

Parafoveanın da dışında geniş annüler bir zon olan perifovea, anatomik yapısıyla perifer retinayla makula arasında geçiş bölgesi özellikleri göstermektedir. Perifoveanın iç sınırında ganglion hücre tabakası dört katlı iken, dış sınırında tüm periferik retinada olduğu üzere tek katlı hale dönüşür ve histolojik olarak

perifoveanın dış sınırını oluşturur. Rod ve kon hücrelerinin sayısı ve dağılımı perifovea içerisinde periferik retinal özelliklere geçiş gösterir.



**Şekil 3 Makulanın topografik görünümü**



**Şekil 4 Foveanın kesitsel görünümü**

### **Perifer Retina**

Perifer retina ora serrataya yaklaştıkça incelerek sonlanmaktadır. Pars plana non pigment epiteli ile devamlılık sağlar. Ora serrata temporalde 2,1 mm ve nazalde 0,8 mm genişliğindedir. Ora serrata nazalde temporal kadranla karşılaştırıldığında daha önde yerleşimlidir. Nazal ora, limbusun 6 mm gerisinde, temporal ora ise 7 mm gerisindedir. Ekvator ora serratanın 6–8 mm gerisinde bulunmaktadır. Makula ekvatorun 18-20 mm arkasındadır. Ora serratadan optik sinire ortalama mesafe temporalde 32,5 mm, nazalde 27 mm iken üst ve altta 31mm'dir. Arka vitreus tabanı

nedeniyle çoğu periferik patoloji bu segmentte olur. Ora serrata ve pars plana uç perifer olarak tanımlanmıştır[11]

## **OPTİK KOHERENS TOMOGRAFI**

OKT son yıllarda giderek artan sayıda oftalmolog tarafından kabul gören bir görüntüleme yöntemidir. OKT cihazlarının tarama hızı, duyarlılık ve çözünürlükteki teknolojik ilerlemelere paralel olarak günlük klinik muayenede oftalmolojik görüntülemelerde kullanımı son yıllarda artış göstermiştir. Ön ve arka segment görüntülerinin elde edilebildiği metot sayesinde tanısal stratejiler değişmiştir. Modern OKT cihazları yüksek kalitede görüntüler sayesinde oküler rahatsızlıkların tanı ve takibinde kolaylık sağlamaktadır. OKT düşük koherensli interferometri kullanarak biyolojik dokuların değişik tabakalarındaki ışık yansımalarını değerlendiren invaziv olmayan bir tanı yöntemidir. OKT, biyolojik doku katmanlarının, mikron düzeyinde yüksek çözünürlükte tomografik kesitler alınarak görüntülenmesine olanak sağlar. Dokulara gönderilen ve farklı doku katmanlarından geri yansıyan 800nm dalga boyundaki infrared ışığın yansıma gecikme zamanını ve şiddetini ölçerek, dokuların ve patolojilerinin B-scan ultasonografiye benzer bir şekilde ama ondan çok daha yüksek çözünürlükte (1-15µm) kesit görüntülerinin alınmasına olanak sağlar

Time Domain OKT tekniği ilk olarak 1991'de Boston'da Massachusetts Teknoloji Enstitüsü'nde Huang ve ark. tarafından geliştirilmiştir. Oftalmolojide ilk kullanımı ise ön segment, retina hastalıkları ve glokomda uygulanmasıyla gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalarda kullanılan teknik 1996'da ilk olarak Carl Zeiss firmasının Humphrey bölümü tarafından geliştirilip ticari OKT olarak piyasaya sürülmüştür.

Son yıllarda kullanım sıklığı gittikçe artan ve fourier prensibi ile çalışan yeni jenerasyon Spektral Domain OKT (SD-OKT) cihazları daha kısa sürede ölçüm (saniyede 40 görüntüden fazla) alabildiği için göz hareketlerinden daha az etkilenmekte olup, daha az artefakt oluşumu ve daha yüksek çözünürlükte görüntüleme sağlamaktadır. Spektral domain yazılım, retina tabakalarının otomatik olarak tespiti ve ayırımında, daha doğru retina kalınlık haritası oluşturmada ve retina hastalıklarının tanı ve tedavisine yardımcı olmada oldukça başarılıdır. SD-OKT ile

yapı, segmentasyon ve dokunun üç boyutlu ve en face incelenmesi mümkündür. İleri de ise derinlik penetrasyonu, hız, tahmin ve doğruluk açısından yeni dalga boylarını kullanan OKT teknolojisi ile orbitaya ulaşım sağlanacak ve retinal fizyoloji incelenecektir

## **DİYABETİK RETİNOPATİ**

DR, hiperglisemi sonucunda, retinanın kapiller, arteriol ve venüllerini etkileyen bir hastalıktır. Maküler ödem, retina dekolmanı, preretinal hemoraji, vitreus hemorajisi, gibi komplikasyonlar ile önemli görme kayıplarına neden olmaktadır. Günümüzde artış gösteren DM prevalansı, insülin ve oral antidiyabetiklerin kullanımı ile uzayan yaşam süreleri sonucu DR, önde gelen görme kaybı sebeplerinden biri haline gelmiştir[12]

Framingham grubunun 52-85 yaş arasını değerlendirdiği çalışmada DR prevalansı; 52-64, 65-74 ve 75-85 yaş arası gruplara ayrılmıştır. Sırasıyla %2.1, %2.9 ve %7.0 olarak bulunmuş, tüm gruplar göz önüne alındığında da sıklık %3.1 olarak tespit edilmiştir.[13]

Beaver Dam grubu çalışmasında 43-86 yaş arası 395 eski, 50 yeni diyabet tanılı hasta incelemiştir. 30 yaş altı yeni diyabet tanılı olgularda DR, proliferatif diyabetik retinopati (PDR) ve DMÖ prevalansları sırasıyla %68.4, %10.5 ve %10.5 olarak bildirilmiştir.[14]

### **Diyabetik Retinopatide Risk Faktörleri**

#### **Değiştirilemeyen risk faktörleri**

1.Diyabet tipi ve süresi: DM süresi, değiştirilemeyen risk faktörleri arasında en önemlisidir. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) grubunun 4 yıl, 10 yıl ve 25 yıl sonuçları incelendiğinde diyabet süresi arttıkça DR insidans oranında artış, DR’de progresyon ve yükselen PDR ve DMÖ gelişim oranları izlenmiştir[15]

2.Cinsiyet: WESDR grubu çalışmasında, erkeklerde DR prevalansının daha yüksek olduğunu bildirmiş fakat nedeni aydınlatılamamıştır.[16]

3.Genetik Faktörler: Yapılan araştırmalarda DR ortaya çıkış süreci ve şiddetinin tek yumurta ikizlerinde, dizigotik ikizlere göre daha yüksek oranda

benzerlik göstermesi ve her hastanın değişen komplikasyon görölme oranları, DR gelişiminde genetik faktörlerin rol oynadığı düşünölmektedir.

4.Irk ve Etnik Köken: Amerika Birleşik Devletlerin’de yapılan birçok çalışmada, DR oranının Hispanik ve Afro-Amerikanlarda daha fazla olduğu gösterilmiştir. Avrupa, Yeni Zellanda ve Pasifik bölgesinde DR prevalansını araştıran bir çalışmada, bölgeler arası prevalans açısından fark saptanmamıştır.[17]

5.Puberte ve Gebelik: WESDR çalışmasında menarş öncesi ve sonrası dönem karşılaştırıldığında, DR gelişim riskinde %30 oranında artış olduğu, puberte sonrası DR gelişim sürecinin kısaldığı bildirilmiştir[18]

#### **Değiştirilebilir risk faktörleri:**

1.Hiperglisemi: Diyabet mevcut hastalarda kan şekeri regölasyonu sağlanan hastaların daha az komplikasyona neden olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Diyabet kontrol ve komplikasyonları çalışmasına 726’sında DR gelişmeyen, 715’inde hafif NPDR’si olan toplam 1441 tip 1 DM hastası dahil edilmiş olup, hastalar 6,5 yıl süre ile takip edilmiştir. Hastalar yoğun tedavi alan (günde 3-4 kez insölin) ve klasik (günde1-2 kez insölin) tedavi grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Yoğun tedavi grubunda klasik gruba göre DR gelişme riski oranında %76, retinopati progresyonunda %54, lazer fotokoagölasyon ihtiyacında %51, ciddi non-proliferatif veya proliferatif evre DR gelişme risk oranında %47 azalma izlenmiştir. Çalışma bitiminden 14 yıl sonra dahi yoğun tedavi alan grupta uygulanan tedavinin retinopati gelişimi üzerine olan koruyucu etkisinin halen devam ettiği gözlenmiştir[19-21]

2.Sistemik kan basıncı: Yapılan araştırmalar sonucunda sistemik kan basıncı regölasyonunun DR gelişim ve ilerleme riskini azalttığı gösterilmiştir. Bir çalışmada sistolik kan basıncındaki her 10 mmHg’lık artışın DR gelişiminde 1.23 kat, görmeyi tehdit eden retinopati gelişiminde 1.19 kat artış yarattığı bildirilmiştir.[22] Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması, kan basıncı hedef değeri olarak 150/85 mmHg olarak belirlenen grupta, hedef değer 180/105 mm Hg olan gruba kıyasla mikroanevrizma, sert eksuda ve cotton wool spotlarda istatistiksel anlamlı azalma tespit etmiştir.[23]

3.Serum lipidleri: Yüksek serum lipid düzeylerinin makulada eksuda oluşumuna yol açtığı, tedavi ile serum lipid düzeyleri normal değerlerde olduğunda makuladaki eksudasyonun gerilediği gösterilmiştir. Yapılan çalışmada kolesterol

düzeyleri <200 mg/dl olan DM olguları ile >240mg/dl olan olgular kıyaslandığında ikinci grupta iki kat fazla retinal sert eksudasyona rastlanılmıştır. Benzer ilişki LDL (düşük dansiteli lipoprotein) kolesterol düzeyleri<130mg/dl olan grup ile >160 mg/dl olan grup arasında izlenmiştir. LDL kolesterol düzeyi yüksek grupta iki kat fazla sert eksuda görülmüştür HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) kolesterol düzeyleri ile diyabetik retinopati açısından bir ilişki saptanmamıştır.[24]

4.Obezite: Obezite ve DR gelişimi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda çeşitli sonuçlar elde edilmiştir. WESDR çalışma grubu geç başlangıçlı diyabet hastalarının bulunduğu bir seride beden kitle indeksi <20 kg/ m2 olan grupta normal kilolu olan gruba göre retinopati riskinin üç kat fazla olduğunu bildirmiştir.[25]

5.Fiziksel aktivite: Fiziksel aktivitenin glisemik kontrol sağlamadaki etkinliği aracılığıyla DR prevalansında azalmaya neden olacağı düşünülmektedir. Çalışmalarda farklı sonuçlar tespit edilmiştir. Bir çalışmada, bayanlarda günlük orta-kuvvetli egzersizde 10 dakika artışın DR gelişimi riskinde %75, 20 dakika artışın %94 azalma yaptığı gösterilmiştir. Erkelere ise anlamlı farklılık saptanmamıştır.[26]

6.Sigara: Sigara kullanımının DR gelişimi üzerine olan etkisi tartışmalıdır. Hoorn çalışmasında sigara kullanan bireylerde DR sıklığında istatistiksel anlamlı olmayan bir artış tespit edilmiştir.[26]Diğer taraftan Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışmasında, sigara kullanımının hem DR gelişiminde hem de progresyonunda koruyucu yönde etkisi olduğu bildirilmiştir.[27]

### **Diyabetik Retinopati Patogenezi**

#### **Vasküler yapısal değişiklikler**

Perisit kaybı diyabetik retinopatinin en erken ve spesifik histolojik bulgusudur. Cogan ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada histolojik olarak perisit hücrelerinin retinal kapillerlerin kenarında içi boş olarak görünen hayalet hücreler olduğu bildirilmiştir.[28]. Perisitler kontraktıl özelliği olan yapılardır ve mikrovasküler otoregülasyonda görev alır. Perisitlerin kaybı venöz boncuklanmaya ve sonucunda kan retina bariyerinin bozulmasıyla sonuçlanır. Asellüler mikroanevrizmaların oluşumunun temelinde ise endotel ve perisitlerin apoptozunun neden olduğu düşünülmektedir.[29]

### **Biyokimyasal mekanizmalar:**

1.İleri glikasyon son ürünleri (AGE): Diyabet hastalarında hiperglisemiye bağlı olarak, glukoz ve fruktoz ile protein, lipid ve nükleik asitlerin enzimatik olmayan kompleks meydana getirmesi (Maillard reaksiyonu) sonucu önce amadori ürünleri oluşmaktadır. Sonrasında sürece oksidasyonun etkisi ile ileri glikasyon son ürünleri açığa çıkar. İleri glikasyon son ürünleri endotel membran reseptörünü uyarak oksidatif hasarı tetikleyerek, adezyon molekülleri, inflamatuvar sitokinler ve vasküler endotelial growth faktör (VEGF) ekspresyonunu artırır. Nükleer faktör-B (NF-kB) ve nikotin amid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz aktivasyonunu sağlayarak, reaktif oksijen türlerinin artışına ve perisit apoptozuna yol açmaktadır.

2.Polyol yolu aktivasyonu: Hiperglisemi durumunda devreye giren aldoz redüktaz yolu üzerinden, glukozun metabolize olmasını sağlayan diğer biyokimyasal yollar doyumluğa ulaştığı için sorbitol intraselüler olarak artış gösterir. Artmış sorbitol düzeyleri mitokondrial ozmotik hasara neden olur. Sorbitolun artışı antioksidan olan glutatyon üretimini azaltır. Polyol yolunun son ürünü olan fruktoz, ileri glikasyon ürünlerinin artışına neden olur. Böylece oksidatif stres karşılanamaz ve retinal hücrelerde hasar meydana gelir.

3.Protein Kinaz C: Protein kinaz C spesifik hormonal, nöronal ve büyüme faktörü uyarılarına cevap veren, sinyal iletim olaylarında yer alan, hücresel yanıt, gen ekspresyonunu ve inflamatuvar cevapları düzenleyen bir serin/treonin kinazdır.

### **Oksidatif hasar**

Hiperglisemi mitokondrial süperoksit ekspresyonunu artırır. Aynı zamanda heksozamin yolu aktive olur. Heksozaminin retinada insülin sinyalizasyonuna yaptığı olumsuz etkiyle DR patogeneğinde önemli bir yol olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.[30] Oksidatif stres, proinflamatuvar sitokin salınımını ve lökosit adezyonunda artışa neden olur. Aynı zamanda nükleik asit ve hücre protein hasarına, nöronal, endotelial ve perisit hücre kaybına, kan retina bariyeri bozulmasına yol açar.

### **Sitokinler**

Yoshimua ve ark. hastaların vitreuslarından aldıkları örneklerde 20 inflamatuvar mediatörü çalışmış ve IL-6, monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) seviyelerini yüksek bulmuşlardır. IL-6 ve VEGF seviyeleri korelasyon göstermekte

birlikte DR skoru ile artmaktadır.[31] Yapılan bir çalışmada bevasizumab (BCZ) enjeksiyonu VEGF seviyesini azaltırken, intravitreal steroid enjeksiyonu DMÖ'lü hastalarda ödem ile birlikte vitreus IL-6, MCP-1 ve VEGF seviyelerini azalttığı gösterilmiştir.[32]Tip 2 DM tanılı ve pars plana vitrektomi (PPV) uygulanmış hastalarda foveadaki seröz makula dekolmanı ile IL-6 seviyesini korele bulmuşlar ve IL-6'nın dış retinal katlarda inflamatuvar reaksiyonu artırarak dış limitan membranda hasarı artırdığını bildirmişlerdir. [33]

### **VEGF**

VEGF, platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) grubundandır. VEGF gen ailesi, kromozom 6p12.3 üzerinde bulunan VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ve plasental büyüme faktöründen (PlGF) meydana gelir. Bunlar plasental büyüme faktörü, VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ve VEGF-E'dir. VEGF' nin reseptörleri ile bağlanması, endotel hücre çoğalması ve neovaskülarizasyona neden olur. Bu basamakta VEGF, fizyolojik anjiyogenezdeki başlangıç ve devamında kritik olan bir basamaktır.[34] Hipoksik ortamda VEGF ekspresyonunun artış gösterdiği bilinmektedir. VEGF endotel hücrelerinde ICAM-1 ekspresyonunu artırarak lökosit aktivasyonuna ve sitokin üretiminde artışa neden olur. Ortama salınan sitokinler inflamatuvar cevabı artırarak, daha fazla VEGF salınımına neden olur

### **Kan Retina Bariyeri Yıkım Ve Diyabetik Maküler Ödem**

Kan retina bariyeri yıkımına neden olan faktörler DR'de büyüme faktörlerine (VEGF, PlGF), sitokinlere (IL-6, MCP-1, TNF- $\alpha$ ), adezyon moleküllerine (ICAM-1), lökostaza ve hidrostatik kuvvetteki değişikliklere bağlı olarak meydana gelmektedir. Artmış kan glukoza, serbest oksijen radikalleri ve ileri glikasyon son ürünleri, protein kinaz C ve diğer faktörlerin birikimi diyabetik maküler ödem patogenezinde rol almaktadır.[35]

Lökostazın, retinal kapillerlerin iç yüzeyinde lökosit birikimi yoluyla, kan retina bariyerinin yıkımında önemli bir neden olduğu düşünülmektedir. Lökostazın, monositlerin ve nötrofillerin vasküler endotele yapışmasına aracılık eden ICAM-1 artışına neden olduğu, ICAM-1'in ise diyabette retinal lökostaz, vasküler geçirgenlik ve kan retina bariyerinin bozulmasına neden olduğu bildirilmiştir. Normal sağlıklı bireylerde kan retina bariyerinden moleküllerin ve proteinlerin geçişi kısıtlı olarak mümkündür. VEGF-A, vezikülovakuoler organellerin ve transendotelial por

oluşumu ile sağlıklı bireylerde mümkün olmayan büyük yapıların damar dışına taşınmasını transellüler yolla artırmış olur.

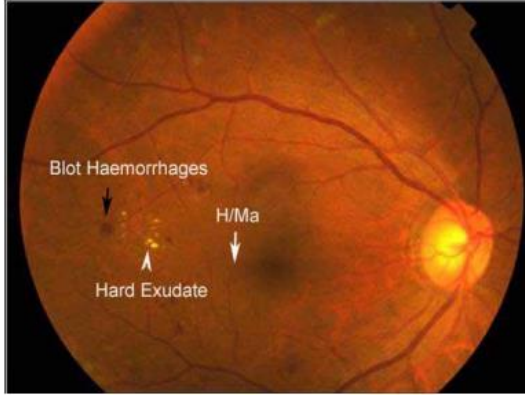
Müller hücreleri gangliyon ve fotoreseptör hücre sağ kalımından, retinal yapının stabilizasyonundan, inflamatuvar ve immun cevapların regülasyonunda görev alırlar. Diyabetiklerde müller hücreleri ödemden ilk etkilenen hücrelerdir. İlk hücrel yanıt hücrenin şişmesi ve intrasellüler ödem olarak görülmektedir. Kan retina bariyeri yıkımı sonucunda sıvı interstisyel boşluğa geçer ve iç tabakalarda küçük kistler meydana gelir. Sıvı dış tabakalarda daha büyük kist oluşumuna neden olur.

DR sırasında kan retina bariyerinde diffüz bir bozulma olmasına rağmen ödemin makulada birikmesi için çeşitli teoriler öne sürülmüştür. Hücre yoğunluğunun daha yüksek olması, yüksek metabolik aktivite, Henle liflerinin foveadan periferiye yatay uzanması, dış pleksiform tabakadaki hücreler arası bağların daha zayıf olması ve santral avasküler zonun bulunması nedeniyle sıvı emiliminin daha az olması gibi etkenler ileri sürülmüştür.

#### **Tanı Ve Klinik Bulgular**

DR tanısında altın standart dilate göz muayenesi ve fundus fotoğrafları ile kayıt alınmasıdır. International Council of Ophthalmology (ICO) 2017 kılavuzunda neovaskülarizasyon riski açısından her hastanın göz içi basınçlarının ölçülmesi ve pupilla dilatasyonu öncesi rubeozis iridis açısından değerlendirilmesi, gerekli durumlarda gonyoskopi ile açı kontrolü yapılmasının önemi bildirilmiştir.

NPDR’de mikroanevrizmalar, retinal kanamalar, intraretinal mikrovasküler anomaliler, venöz değişiklikler, lipid eksüdasyon, cotton-wool spotlar ve papillopati görülür. PDR’de ise kapiller nonperfüzyon ve iskemiye cevaben açığa çıkan proanjiyojenik faktörlerin etkisiyle patolojik neovaskülarizasyonlar; perfüze ve nonperfüze dokuların sınırında neovaskülarizasyon (NVE), optik disk üzerinde ve/veya 1 disk alanı içerisinde neovaskülarizasyon (NVD) ve ileri olgularda iris üzerinde neovaskülarizasyon (NVI) meydana gelir.

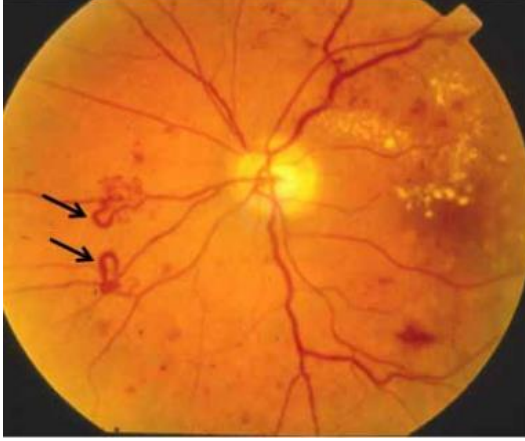


**Şekil 5 NPDR’li bir olguda mikroanevrizma,**



**Şekil 6 DR’li bir olguda NVE hemoraji ve sert eksuda görünümü**

ICO Guidelines for Diabetic Eye Care Updated 2017’den alınmıştır.

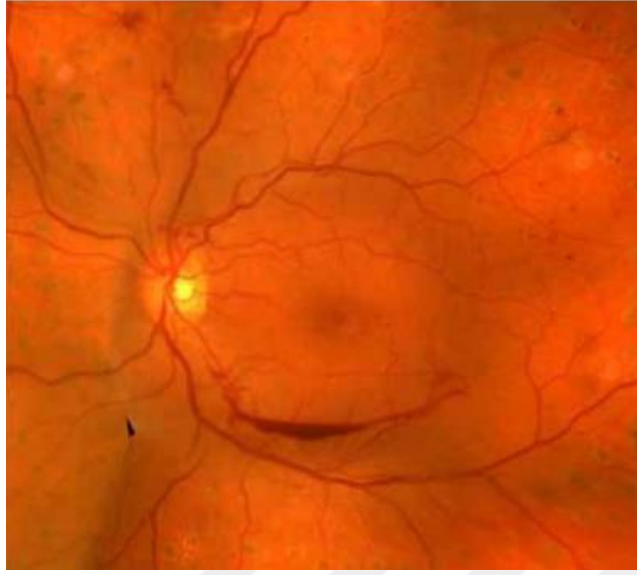


**Şekil 7 NPDR’li bir olguda venöz boncuklanma**



**Şekil 8 NPDR’li bir olguda IRMA**

ICO Guidelines for Diabetic Eye Care Updated 2017’den alınmıştır.



**Şekil 9 PDR’li bir olguda preretinal hemoraji**

ICO Guidelines for Diabetic Eye Care Updated 2017’den alınmıştır.

### **Görüntüleme Yöntemleri**

DR’ye bağlı iskemi ve neovaskülarizasyon tespiti ve takibinde fluoresein anjiyografi (FA); DMÖ tespiti ve takibinde ise OKT önemlidir. Avrupa Retina Uzmanları Derneği (EURETINA) kılavuzunda ise tedaviye başlamadan önce DR ve DMÖ evresinin saptanması için OKT’ye ek olarak FA yapılmasını, tedaviye yanıtızlığı araştırmada veya uzun sürede takip amacıyla FA’nın belli aralıklarla tekrarını önermektedir

ICO 2017 kılavuzuna göre DMÖ teşhisinde en hassas yöntem OKT olarak belirtilirken

kistik değişiklikler, subretinal sıvı varlığı, intraretinal kistler, iç-dış segment ve ELM bozukluğu, DRIL, vitreoretinal traksiyon gibi anatomik değişikliklerin OKT ile görülebileceği ve bu parametrelerin görme keskinliğindeki prognoz açısından belirteç olabileceği vurgulanmaktadır.[36]

### **DMÖ Sınıflama**

ICO, DR sınıflamasında; ETDRS ve Uluslararası Diyabetik Retinopati Hastalık Şiddeti Skalası’yla uyumlu şekilde hafif, orta ve ağır olarak sınıflanmıştır. Hafif NPDR’de sadece mikro anevrizmaların olduğu; orta NPDR’de mikroanevrizmalara ilaveten hemorajiler, sert eksüdalar ve atılmış pamuk lekeler (ağır NPDR’den daha az miktarda) bulunduğu; ağır NPDR’de ise bir kadranda 20

veya daha fazla intraretinal hemoraji, 2 veya daha fazla venöz değişiklik ve 1 veya daha fazla intraretinal mikrovasküler anomaliler (IRMA) bulgularından en az birinin orta NPDR'ye eşlik etmesi gerektiği bildirilmiştir.

Çok ağır (şiddetli) NPDR'de ise ağır NPDR bulgularından en az ikisinin eşlik etmesi gerektiği bildirilmiştir. PDR'nin ise neovaskülarizasyon, preretinal ve vitreus içi hemorajiler ile seyrettiği bildirilmiştir.

ETDRS Çalışması'nda aşağıdaki tabloda gösterildiği gibi sınıflandırılmıştır.

| DR Evresi                    | Bulgular                                                                                                                                               |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hafif NPDR                   | Mikroanevrizma                                                                                                                                         |
| Orta NPDR                    | Mikroanevrizma+ Diğerleri (NV yok)                                                                                                                     |
| Ağır NPDR;                   | Bulgulardan biri (4:2:1 Kuralı)<br>Orta NPDR+ 4 kadranda intraretinal hemoraji<br>En az 2 kadranda venöz boncuklanma<br>En az 1 kadranda IRMA (NV yok) |
| Çok ağır<br>(Şiddetli) NPDR; | Ağır NPDR bulgularından en az ikisi.<br>4 kadranda intraretinal hemoraji<br>En az 2 kadranda venöz boncuklanma<br>En az 1 kadranda IRMA (NV yok)       |
| PDR                          | NV,Preretinal/Vitreus içi Hemoraji                                                                                                                     |

**Şekil 10. ETDRS DR sınıflaması**

ETDRS tarafından klinik anlamlı makula ödemi tanımı yapılmıştır; makulanın santral 500 mikronluk alanında kalınlaşma; ve/veya komşu retinada kalınlaşma eşliğinde santral 500 mikronda eksuda varlığı; ve/veya santral bir disk çap alanın bir parçası olacak şekilde bir disk çapında kalınlaşma olarak tanımlanmıştır.[37] ICO kılavuzuna göre diyabetik göz genel olarak makula ödemi yok, santral 1 mm dışında kalınlık artışı var ve santral 1 mm içinde kalınlık artışı var şeklinde tanımlanmıştır. Literatürde ayrıca fokal-diffüz ödem, kistoid makula ödemi, traksiyonel ödem, foveal seröz dekolman, iskemik makula ödemi gibi farklı tanımlamalar da yapılmıştır.[38] Fokal ödemde mikroanevrizma kümesinden sızıntı olur. Diffüz ödemde kan retina bariyerinde diffüz bozukluk varken süngerimsi kalınlaşma (diffüz kalınlaşma) görülmekte ve bu durum dış retina tabakalarında daha belirgin olarak izlenmektedir. Kistoid makula ödemi iç nükleer ve dış pleksiform

tabakada tek veya multiple olarak görülmektedir. Traksiyonel ödemde ise arka hyaloidi içine alan traksiyonla birlikte diğer ödem tipleri bir arada görülebilmektedir. Seröz makula dekolmanı ise fovea altı sıvı birikimi ile karakterize ödemi tarif tanımlamaktadır.

### **DMÖ Takip**

Takip aşamasında hastaların DR sınıflamasına göre karar verilmesi önerilmektedir Hafif NPDR'de 6-12 ay, orta NPDR'de 3-6 ay, ağır NPDR'de 3 ayı geçmemesi önerilmektedir. PDR'de ise laser ve anti-VEGF ile stabilizasyon sağlanmadıysa takip aralıkları 1 aya kadar düşürülmelidir. Stabil olan PDR'de ise takip açısından 6-12 ay aralığında değerlendirilmelidir. DMÖ gelişen hastaların ise santral makulayı içermiyorsa 3, santral tutulumda ise 1 ay aralıklarla takip edilmesi tavsiye edilirken daha fazla tedavi düşünülmeyen stabil DMÖ'lerde süre 3-6 aya kadar uzatılabilmektedir.[36]

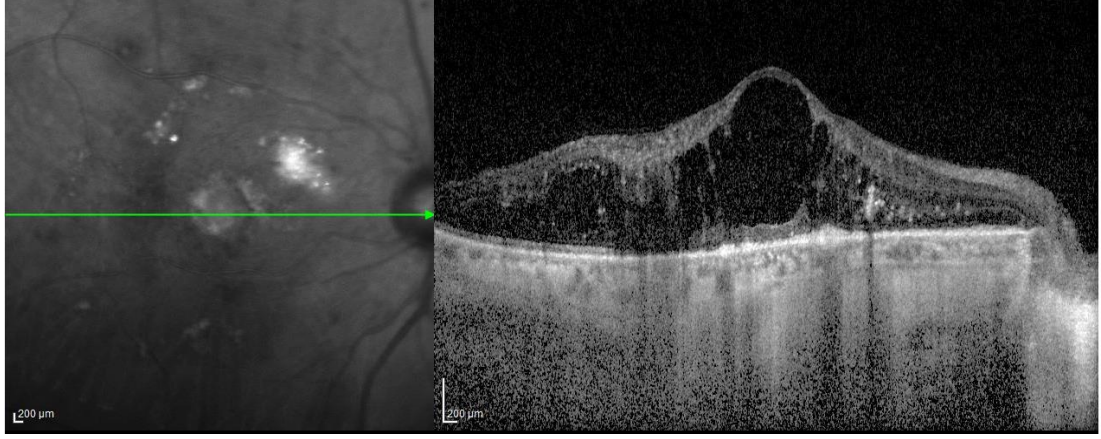
### **DMÖ'de Optik Koherens Tomografi Bulguları**

DR'de en sık saptanan OKT bulgusu makula ödemidir. DMÖ' nün ilk OKT sınıflandırmalarından biri 1999'da Otani ve ark tarafından tanımlanmıştır. Bu sınıflamaya göre üç çeşit sıvı birikim şekli tanımlanmıştır: diffüz-süngerimsi kalınlaşma, kistoid maküler ödem ve seröz retinal dekolman olarak gruplanmıştır.[39] Kistoid maküler ödemde, daha çok foveada kalınlık artışına ve santral foveada düzleşmeye yol açan hiporeflektif kistoid kaviteler görülmektedir. Kistler daha çok dış retinada (Henle tabakası, dış pleksiform tabaka) görülmekle birlikte iç pleksiform tabakada da yer alabilir.

Diffüz retinal ödem, retina içi kistik boşluklar olmadan kalınlık artışı görülmesidir. Diffüz retinal kalınlaşmada retina yüzeyinde fibrotik değişiklikler ve sekonder epiretinal membrana daha sık rastlanmakta olup aynı zamanda bu tip ödem mevcut olan olgularda tedaviye yanıt daha düşüktür.[40]Kombine tip ödemde hem retina içi kistik boşluklar hem de diffüz kalınlaşma birlikte görülmektedir. Diffüz kalınlaşmaya göre daha sık saptanmaktadır

### **Kistoid makula dejenerasyonu**

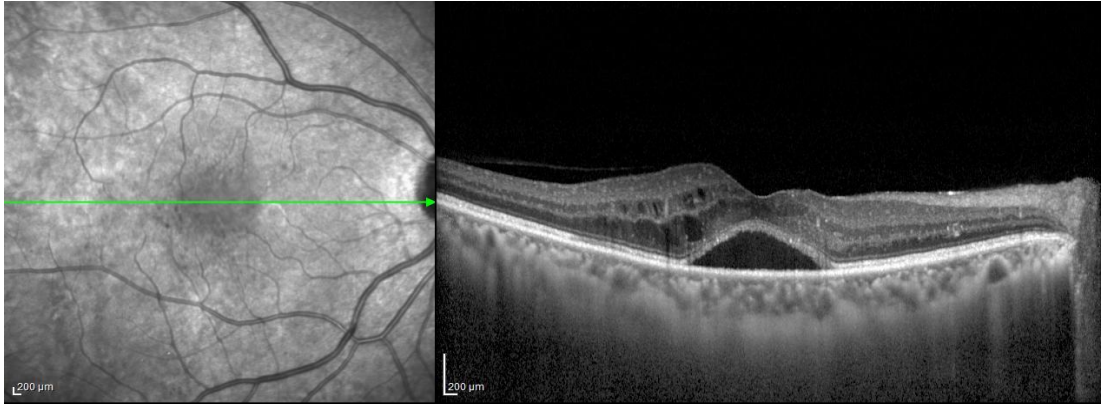
Genellikle uzun süren ya da sık nüks eden kistoid makula ödeminde görülen bir kalınlaşma biçimidir. Fovea bölgesinde büyükçe bir kist bulunması ile kistoid maküler ödemden ayrılır. Görsel prognoz açısından kötüdür.



**Şekil 11: OKT’de Kistoid makula dejenerasyonu**

### **Seröz makula dekolmanı**

Seröz makula dekolmanı, fovea altında tepesini genelde fovea çukurluğun oluşturduğu, içinde yansıma bulunmayan, tavanını retina tabanındaki yüksek yansıma çizgisinin oluşturduğu yapıdır. İçerisinde kistoid boşluklar içermez. Diyabetik makülopatiye özgü bir bulgu olmayıp makula ödemeine sebep olan birçok patolojide oluşabilmektedir. Seröz makula dekolmanı tanısı FA ile konulamamakta olup, OKT tanıda oldukça önemli bir yere sahiptir



**Şekil 12: OKT’de Seröz Makula Dekolmanı**

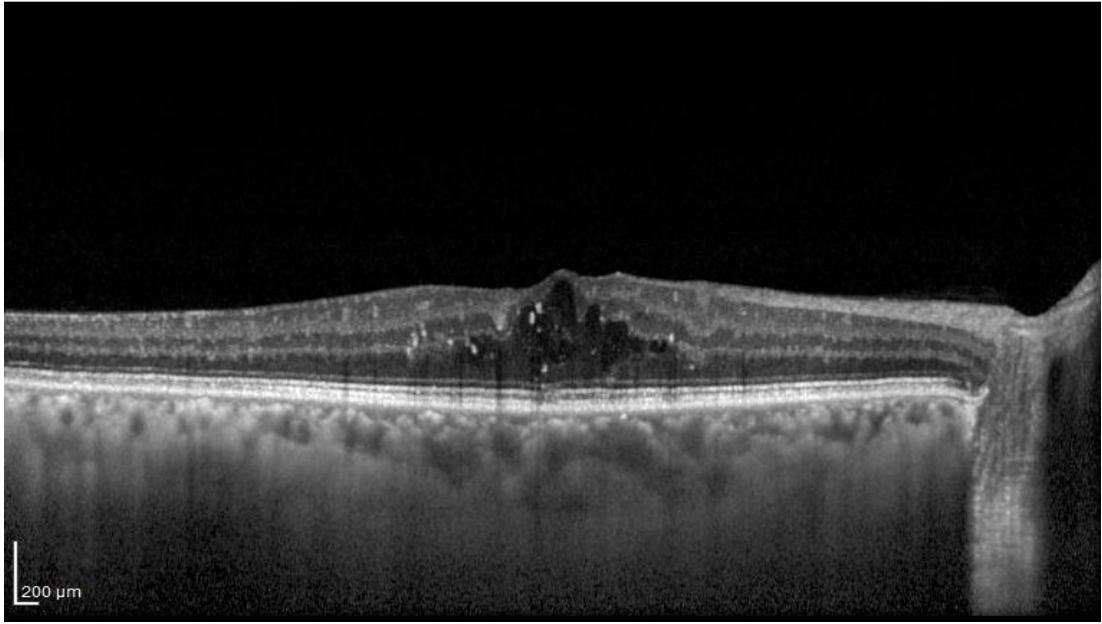
### **Eksudalar**

Eksudalar OKT’de iyi sınırlı, yüksek yansıma özelliğine sahip alanlar olarak görülürler. OKT eksudaların lokalizasyonunu (retina içi veya retina altı) göstermede

oldukça yararlı bir görüntüleme yöntemidir. Eksuda ayırımında, eksudaların arkasında oluşturduğu gölgelenme koridoru önemlidir.

#### **Retina içi hiperreflektif noktalar**

Oldukça küçük boyutlu, punktat, dağınık yapılar olup renkli fundus fotoğrafları ve FA'da görülememektedirler. Retinanın derin katmanlarda yer alıp inflamatuvar hücre birikimine bağlı olduğu düşünülmektedir. DR'de prognostik faktör olduğu yönünde çalışmalar mevcuttur.



**Şekil 13: OKT'de Hiperreflektif Noktalar**

#### **Vitreomaküler ara yüzey bozuklukları**

DR'de vitreomaküler traksiyon, epiretinal membran (ERM), makula deliği ve lameller maküler defekt gibi vitreomaküler patolojilere OKT sonrasında sıkça rastlanmaktadır.

OKT'de anlamlı maküler traksiyon tespit edilip, traksiyona bağlı diyabetik makula ödeminin tedavi protokolünün seçiminde oldukça önemli bir yeri vardır. Bu olgularda vitreomaküler traksiyonun serbestleştirilmesi oldukça önemlidir. Vitreomaküler adezyonda periferel vitreus ayrılmış, kalan maküler kısım intakttır. Vitreomaküler traksiyonda ise anormal arka vitreus ayrılması nedeniyle anatomik distorsiyona neden olan foveal traksiyon mevcuttur.

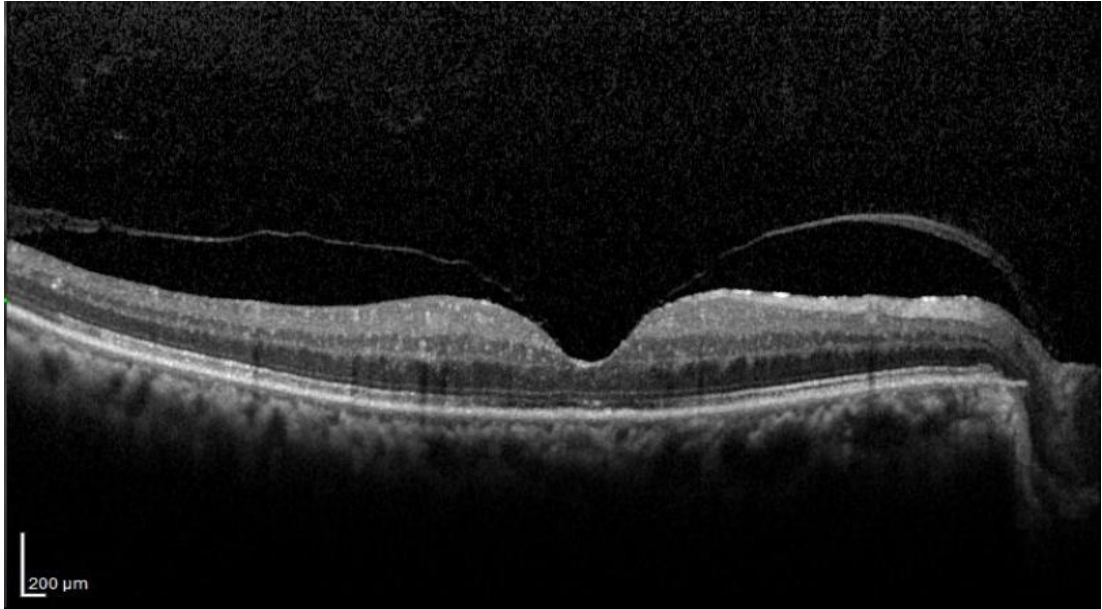
Epiretinal membran, erken dönemde retina yüzeyinde ince hiperreflektif bir çizgi olarak görülür. Primer ERM’de farklı olarak retinada sadece diffüz kalınlaşma görülmektedir. DR’e bağlı gelişen sekonder ERM’de kistik boşluklara sıkça rastlanmaktadır.[41]

#### **Fotoreseptör elipsoid zon bozuklukları**

Elipsoid zon, fotoreseptör iç ve dış segment (IS/OS) bandındaki yüksek hiperreflektif kısma karşılık gelmektedir. Bu tabakalardaki bozulma ve düzensizlikler DR’nin şiddeti ile doğru orantılı olup tedaviye yanıt açısından önemli veri sağlayacağını gösteren çalışmalar mevcuttur.[42]

#### **DRIL (Disorganization of Retinal Inner Layers)**

DRIL yeni tanımlanan bir OKT bulgusu olup, mikrometre cinsinden ölçülen, yatay planda gangliyon hücre-iç pleksiform tabaka, iç nükleer tabaka ve dış pleksiform tabakanın sınırlarının seçilemediği alanlardır. DRIL, retinal ödem, intraretinal kist veya herhangi başka bir patolojiden etkilenmeden bağımsız olarak değerlendirilmektedir. Soliman ve ark, DRIL’in, merkezi tutan DMÖ’de görme prognozu ile korele olduğunu bildirmişlerdir.[43] Foveal DRIL’in daha kötü görme keskinliğine eşlik ettiğini gösteren çalışmalar mevcut.[43, 44]



**Şekil 14: OKT’de DRIL bulgusu**

## **Diyabetik Makula Ödeminin Tedavisi**

### **Fokal/Grid laser fotokoagülasyon**

Fokal ve/veya grid makuler laser fotokoagülasyon, DMÖ için uzun yıllar standart tedavi yöntemi olarak tanımlanmıştır. Grid laser retina fotoreseptörlerini tahrip ederek dokunun oksijen ihtiyacını azaltır, fokal laser ile ise sızıntı görülen mikroanevrizmaların kapatılması sağlanır.[45]Laser fotokoagülasyon ile sağlanan hücre ölümü ve gliosis ile oluşan skar dokusu, sayesinde koryokapillaristen difüzyon yolu ile dış retina tabakalarına ulaşan oksijenin iç retina tabakalarına daha kolay difüzyonunu sağlar.

ETDRS'de DMÖ üzerinde argon laser tedavisinin sonuçları bildirilmiştir. Hafif veya orta şiddetli NPDR olan DMÖ olgularının 2 yıl izleminde; tedavi grubunda %16 gözde görme keskinliğinde artış, %77 gözde görme keskinliğinde sabit kalma ve %7 gözde görme keskinliğinde azalma görülürken, tedavi edilmeyen grupta bu yüzdeler sırasıyla %11, %73 ve %16 olarak bildirilmiştir. Üçüncü yılda görme keskinliğinde azalma olan göz oranı tedavi grubunda %12, kontrol grubunda %24'e ulaşmıştır.

Laser tedavisinin RPE atrofisi, subretinal fibrozis, görme alanı değişiklikleri gibi potansiyel sonuçları yeni tedavi arayışlarına neden olmuştur.[35]

### **İntravitreal kortikosteroid**

Kortikosteroidlerin anti enflamatuar ve anti anjiyojenik özelliklerin oküler hastalıkların tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır.[46] Steroidlerin başlıca etki mekanizması, membran lipidlerinden araşidonik asit salınmasını sağlayan fosfolipaz A2 enzimi inhibisyonu ile etki gösterir. Bu sayede araşidonik asitten kemotaktik ve vasküler geçirgenliği arttıran prostoglandinler ve lökotrienlerin üretilmesi engellenmiş olur.

Triamsinolon asetonid (TA) intravitreal enjeksiyon sonrası üç ay sürece klinik olarak aktivite gösterir ve vitrektomize gözlerden daha hızlı elimine olur. DRCR.net Protokol B çalışması, DMÖ'de TA'nın rolünün belirlenmesinde önemli bir adım olmuştur. Bu çok merkezli çalışmada, 1 ve 4 mg TA'nın etkinliği ve güvenliği fokal ve grid laser fotokoagülasyonu ile karşılaştırılmış ve 693 hastanın 840 gözü çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara 4 ay aralıklarla tedavi uygulanmıştır. Dördüncü ayda, 4 mg TA uygulanan grupta EİDGK daha iyi bulunurken, birinci yıl sonunda

gruplar arasında EİDGK açısından anlamlı fark izlenmemiştir. Onaltıncı ay ve ikinci yılda EİDGK' nin laser grubunda TA gruplarına göre anlamlı olarak daha iyi olduğu izlenmiştir. TA gruplarında hastaların çoğunda katarakt geliştiği rapor edilmiştir. Başlangıçta fakik olan hastaların TA gruplarında %23'üne ve laser grubunda %13'üne katarakt ameliyatı uygulanmıştır. Ayrıca 4 mg ve 1 mg TA uygulanan gruplarda sırasıyla %40 ve %20 hastada ve laser grubunda %10 hastada göz içi basınç artışı ile ilgili komplikasyon izlenmiştir.

DRCR.net Protokol I, TA'nın DMÖ'de etkinliğini RNB ve laser ile karşılaştıran bir başka çalışmadır. Bu bağımsız, randomize, çok merkezli ve kontrollü klinik çalışmada foveayı tutan DMÖ'sü bulunan 691 hastanın 854 gözü; sham enjeksiyonu+erken laser, 0,5 mg ranibizumab + erken laser, 0,5 mg RNB+ geç laser ve 4 mg TA+ erken laser gruplarına randomize edilmiştir. Birinci yıl sonunda, TA+ laser uygulanan grupta EİDGK'de 4 harflik artış izlenirken, laser grubunda 3 harf, RNB+ laser uygulanan grupların ikisinde de 9'ar harf artış izlenmiştir. Göz içi basıncı artışı ile ilgili komplikasyonlar TA uygulanan hastaların %50' sinde, ranibizumab gruplarının %9'unda ve laser grubunun %11'inde rapor edilmiştir. TA grubu hastalarının %59'una, laser hastalarının %14'üne ve RNB hastalarının %14'üne iki yıllık takip süresinde katarakt cerrahisi uygulanmıştır.[47]

### **Deksametazon**

Deksametazon TA'dan 5 kat daha potent etki gösteren ve retinal toksisitesi daha düşük olduğu gösterilmiş bir ajandır. Deksametazon arka segmente, 20 gauge transskleral insizyon ile girilen yavaş salınımlı intravitreal implant (DEX implant 0.7mg; Ozurdex, Allergan, Irvin, CA, USA) yardımı ile ulaştırılmaktadır. İlacın sabit salınımı, retinada ve vitreusta yüksek konsantrasyonlara ulaşabilme özelliği ve sistemik dolaşıma daha az geçişi sistemik yan etki riskinin düşmesini sağlamaktadır. Ayrıca, farmakokinetik çalışmalarda vitrektomize gözlerde anti-VEGF ilaçlarla karşılaştırıldığında deksametazon implantın daha uzun süre etkili olduğu saptanmıştır[48]

Randomize, kontrollü, çok merkezli klinik bir çalışma olan PLACID çalışması, DMÖ'de deksametazon implantının etkinliğinin ve güvenliğinin gösterildiği 253 hastanın dahil edildiği bir çalışmadır. Hastalar 0,7 mg Ozurdex ve 1 ay sonra laser tedavisi veya laser monoterapisi veya sham gruplarına randomize

edilmiştir. Birinci yılda gruplar arasında harf kazanımı açısından fark görülmezken, >10 harf kazanımı olan hasta oranı birinci ay ve dokuzuncu aylarda Ozurdex ve laser tedavisi alan grupta diğer gruplara kıyasla anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. (Sırasıyla birinci ayda %31,7/ %11 ve dokuzuncu ayda %31,7/ %17,3). Göz içi basıncı (GİB) artışı Ozurdex ve laser uygulanan grupta diğer gruplara kıyasla daha sık izlenmiştir. Fakat GİB artışı nedeniyle hiçbir hastada cerrahiye gerek duyulmamıştır. Fakik hastalarda katarakt ile ilgili yan etkiler Ozurdex ve laser grubunda (%22,2), laser monoterapi grubuna(%9,5) kıyasla daha fazla izlenmiştir.[49]

DMÖ'de Ozurdex'in etkinliği ve güvenliliğinin değerlendirildiği en önemli çalışmalar 3 yılı aşkın süre devam eden ve paralel kolda ilerlemiş olan randomize, çok merkezli, çift kör MEAD faz III çalışmalarıdır. Çalışmaya 1048 diyabetik hasta dahil edilmiş ve 1:1:1 oranında 0,7 mg DEX, 0,35 mg DEX ve sham gruplarına randomize edilmiştir. Hastalar en az 6 ay aralıklarla tedavi görmüşlerdir. Steroid tedavisi alan hasta gruplarında >15 harf kazanımı sham grubuna göre daha fazla olmuştur (0,7 mg DEX grubunda%22,2, 0,35 mg DEX grubunda %18,4, sham grubunda %12,0). SMK ölçümlerindeki azalma DEX gruplarında (0,7 mg ve 0,35 mg için sırasıyla 111,6µm ve 107,9µm) sham grubuna (41,9µm) kıyasla daha fazla olmuştur. Steroid tedavisi uygulanan gruplardaki hastaların yaklaşık üçte birinde göz içi basıncında tedavi gerektirecek yükselme olmuş, bunlardan ikisine glokom cerrahisi uygulanmıştır. GİB'i benzer aralıklarla yükselmiş ve her enjeksiyondan sonra altıncı ayda başlangıç düzeyine düşmüştür. GİB artış miktarlarının tekrarlayan enjeksiyonlarda artmadığı izlenmiştir. Bu da DEX implantının GİB artışına kümülatif bir etkisinin olmadığı şeklinde yorumlanmıştır.[50]

DEX intravitreal implant uygulaması tedavisi güç olan vitrektomize gözlerde hem görsel hem de anatomik açıdan istatistiksel ve klinik olarak iyileşme sağladığı gösterilmiştir. CHAMPLAIN çalışması prospektif, randomize, çok merkezli, açık etiketli, 26 hafta süren bir çalışmadır. Çalışmaya, tedaviye dirençli DMÖ'sü bulunan, PPV uygulanmış 55 hasta dahil edilmiş ve bu gözlere tek doz DEX implantasyonu uygulanmıştır. Başlangıca göre ortalama EİDGK'de, 8. haftada 6 harf, 26. haftada 3 harf artış rapor edilmiştir. Sekizinci haftada hastaların %30,4'ünde >10 harf kazanımı olmuştur. Hastaların %16'sında göz içi basıncında artış izlenmiş, hiçbir

hastada glokom cerrahisine gereksinim duyulmamıştır. Katarakt progresyonu hastaların %17'sinde görülmüş, bunlardan birine katarakt cerrahisi yapılmıştır.[51]

DEX implantasyonunun kesin kontraendikasyonları, kontrol altına alınamayan glokom varlığı, lokal enfeksiyon ve ön kamara ile olan bağlantı olarak sayılabilmektedir. Sifiliz, tüberküloz veya diğer enfektif koriyoretinopatiler için risk faktörü bulunan hastalar intravitreal steroid tedavisi öncesinde bunlar açısından araştırıldıktan sonra değerlendirilmelidir.[52]

### **Fluosinolon Asetonid**

Biyolojik olarak ayrışma özelliği olmayan, fluosinolon asetonidin (FA) sabit salınımına izin veren bir implant (Iluvien, AlimeraSciences, GA, USA) geliştirilmiştir. Bu implant vitreus boşluğuna 25 gauge enjektörle yerleştirilir ve 36 aya kadar etkinliği devam edebilmektedir. FAME Çalışma Grubu, fluosinolon asetonidin intravitreal uygulanmasının uzun dönem etkinliğinin ve güvenilirliğinin değerlendirildiği bir çalışma yayınlamışlardır. Bu çalışmada FA'nın 0,2µg/gün ve 0,5µg/gün salınım yapan iki implantı ile sham implantı kıyaslanmıştır. EİDGK'e bakıldığında 24 ay ve 36 aylık takip sonunda FA uygulanan gruplarda sham grubuna göre anlamlı oranda daha fazla artış görülmüştür.[53]

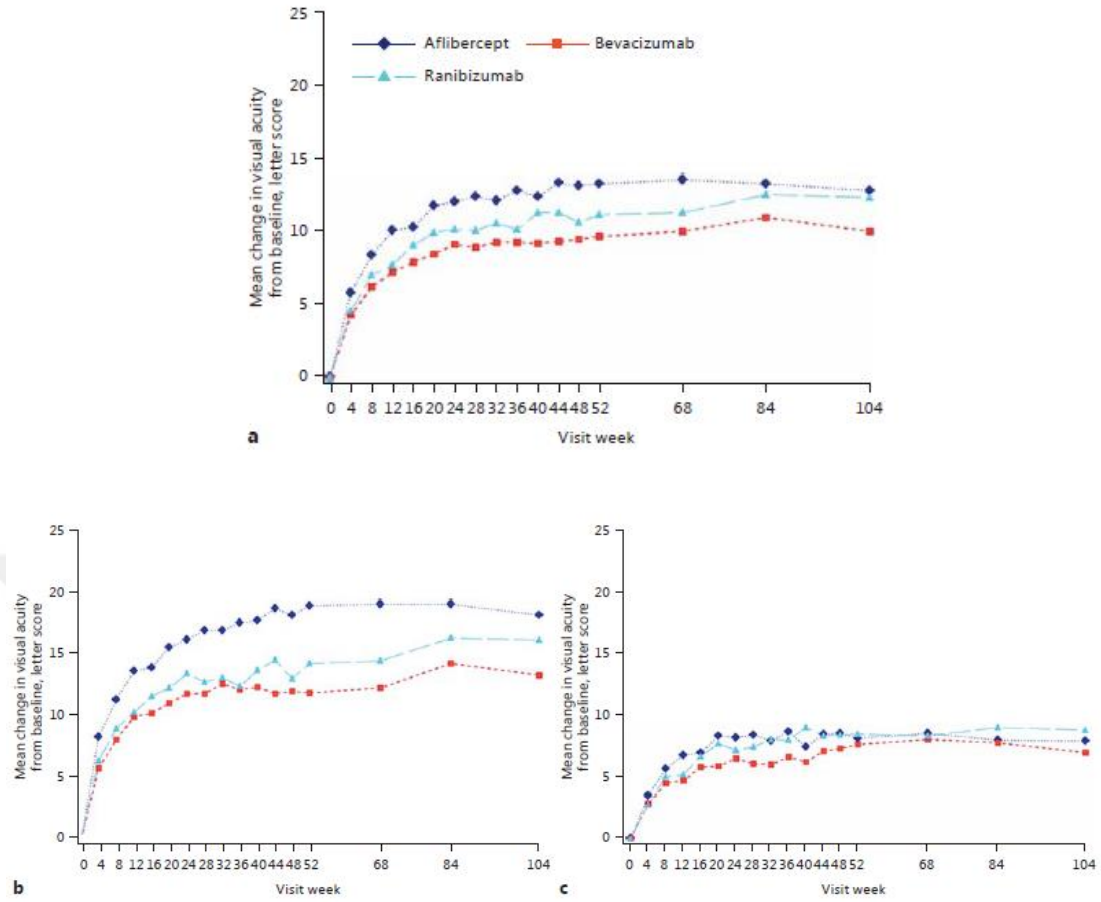
### **Ranibizumab**

DR'nin güncel tedavisinde glisemik kontrolün sağlanmasına ek olarak laser fotokoagülasyon ve intravitreal enjeksiyonlar (anti-VEGF, steroid) bulunmaktadır. Anti-VEGF ajanlardan RNB rekombinant DNA teknolojisiyle Escherichia coli tarafından üretilmekte olup, insanlaştırılmış monoklonal antikordur. RNB VEGF-A'nın tüm izoformlarını bağlayabilmektedir. DMÖ tedavisinde intravitreal RNB (Lucentis, Genentech, CA, USA) Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı alan ilk ajandır. RNB 0.5 veya 0.3mg şeklinde intravitreal enjeksiyon olarak kullanılır. DMÖ için FDA onaylı doz 0.3mg olsa da Avrupa'da 0.5mg kullanılmaktadır.

DMÖ tedavisinde RNB'nin etkinliği ve güvenilirliğine dair birçok çalışma bulunmaktadır. Bunlardan biri olan Resolve çalışması Faz II, çift-kör, çok merkezli çalışma olup, sham enjeksiyonuna karşı intravitreal RNB enjeksiyonunun EİDGK üzerine olan etkinliği araştırılmıştır. Çalışmaya 18 yaş üzerinde olan tip 1 ve tip 2 DM hastaları, HbA1c ≤ %12 olan, en az 1 gözde merkezi tutan DMÖ (fokal veya diffüz), SMK ≥ 300µm olan, EİDGK 73 ile 39 harf arasında olan hastalar dahil

edilmiştir. Çalışmada 151 hasta (Sham; n=49, RNB 0.3mg; n=51, RNB 0.5mg; n=51) 3 grup olarak 1:1:1 şeklinde randomize edilmiş ve 0.3mg ve 0.5 mg RNB sonuçları birleştirilmiştir. Birinci yıl EİDGK sonuçlarında birleştirilmiş RNB grubunda +10.3 harf artışı, sham enjeksiyon grubunda 1.4 harf kaybı görülmüştür .Birinci yıl SMK sonuçlarında birleştirilmiş RNB grubunda 194.2µm azalma, sham grubunda 48.4µm azalma izlenilmiştir.[54]

DMÖ tedavisinde anti-VEGF ajanları (RNB, AFL, BCZ) karşılaştıran çalışmalardan biri DRCCR.net 'in randomize, çok merkezli Protokol T çalışmasıdır. Çalışmaya santral tutulumlu 660 DMÖ'lü hasta (2.0 mg AFL; 1.25mg BCZ; 0.3mg RNB) dahil edilmiştir. İntravitreal enjeksiyonlar aylık uygulanmış olup dirençli DMÖ olgularında 6 ay sonrasında fokal/grid laser tedavisi uygulanmıştır. Sonuç olarak, birinci yıl sonunda ortalama EİDGK artışı sırasıyla 13.3;11.2; 9.7 harf olmuştur. Başlangıç görme keskinliği iyi olanlarda her 3 ajanla da görme keskinliğinde kazanım açısından anlamlı fark görülmesi de başlangıç görme keskinliği kötü olanlarda AFL görmenin iyileştirmesinde diğer iki ajandan daha etkili bulunmuştur. İkinci yıl sonuçlarında ise başlangıç görme keskinliği iyi olanlarda görme kazanımları her 3 ajanda benzer olsa da başlangıç görme keskinliği kötü olanlarda AFL görmenin iyileştirmesinde BCZ'den daha etkili ancak RNB ile benzer bulunmuştur.[55]



**Şekil 15: DRCR.net Protokol T AFL, RNB, BCZ karşılaştırması**

Cai, Sophie, and Neil M. Bressler. "Aflibercept, bevacizumab or ranibizumab for diabetic macular oedema: recent clinically relevant findings from DRCR.net Protocol T." *Current opinion in ophthalmology* 28.6 (2017): 636-643.

RISE ve RIDE çalışmaları ise, randomize, çok merkezli, çift kör 36 aylık faz III çalışmalardır. 24 ay süreyle sham kontrollü yapılmıştır. Birincil sonlanım noktası 24.ayda değerlendirilmiştir. Çalışmanın amacı santral tutulumlu DMÖ'sü olan hastalarda intravitreal RNB'nin 24 aylık etkinlik ve güvenliliğini sham enjeksiyonu ile karşılaştırmaktır. Çalışmaya 18 yaş üzeri DMÖ'ye bağlı görme kaybı olan, EİDGK 20/40-20/320 olan, OKT 'de SMK  $\geq 275\mu\text{m}$  olan hastalar dahil edilmiştir. Randomizasyon 1:1:1 şeklinde (sham enjeksiyon; RNB 0.3mg; RNB 0.5mg) yapılmıştır. 24.aydan itibaren sham enjeksiyonları RNB 0.5mg ile devam ettirilmiştir. 36.aydan itibaren ise uzun vadeli açık etiketli uzatma RNB 0.5mg ile yürütülmüştür.[56]

### **Aflibersept**

Aflibersept, VEGFR-1 ve VEGFR-2'nin ekstraselüler parçası ile insan immunglobulin G1'in Fc parçasının füzyonuyla rekombinant olarak oluşturulmuş, 115kDa ağırlığında bir füzyon proteinidir.[57] Çözünabilir bir tuzak reseptörü olarak görev yapar. VEGF-A, VEGF-B ve PlGF'yi yüksek afinite ile bağlar. Böylece daha düşük dozlarda daha uzun süreli etki sağlamaktadır. Ayrıca intravitreal AFL'nin, intravitreal RNB ile karşılaştırıldığında biyolojik etkinliğinin daha uzun olduğu ve bu nedenle daha az sıklıkta doz uygulamasının mümkün olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur.[57, 58]

Aflibersept intravitreal enjeksiyon sonrası, koroidal dolaşım ve trabeküler ağ aracılığıyla gözden sistemik dolaşıma yavaş bir şekilde absorbe edilir; oküler dokularda metabolize olmadığı bildirilmiştir.[59]

Çok merkezli, randomize Faz 2 klinik çalışması olan 52 haftalık DA VINCI (Diabetic Macular Edema and VEGF Trap-Eye: Investigation of Clinical Impact) çalışması başlatılmıştır. Çalışmaya 221 göz dahil edilmiştir. Başlıca dahil edilme kriterleri SMK'nın 250µm üzerinde ve EİDGK'nin ETDRS eşeline göre 24-73 harf arası olması; majör dışlanma kriterleri ise önceden maküler veya panretinal lazer fotokoagülasyon ve 3 ay içinde intravitreal kortikosteroid uygulanmış olması olarak belirlenmiştir. Diğer dışlama kriterleri; kontrolsüz arteriyel hipertansiyon, diyaliz gerektiren renal yetmezlik veya 6 ay içinde tromboembolik bir olay geçirilmiş olması olarak belirlenmiştir. Hastalara her 4 haftada bir uygulanan 0,5 mg AFL; her 4 haftada bir uygulanan 2 mg AFL; ilk 3 ay ayda bir, daha sonra 8 haftada bir uygulanan 2 mg AFL; ilk 3 ay ayda bir, daha sonra ihtiyaç oldukça uygulanan 2 mg AFL ve maküler lazer fotokoagülasyon uygulaması olmak üzere beş tedavi seçeneğinden biri uygulanmıştır. AFL enjeksiyonu yapılan hastalarda 24. haftada tedavi gruplarında sırasıyla; ETDRS eşeline göre 8,6, 11,4, 8,5, 10,3 arasında ortalama harf kazanımı görülürken, lazer fotokoagülasyon uygulanan grupta ise 2,5 harf kazanımı görülmüştür.[60]

### **Cerrahi tedavi**

Dirençli DMÖ'lü olgular PPV'den fayda görmektedir. Diyabetik makula ödemi tedavisinde PPV ilk defa 1992 yılında Hilal Lewis tarafından önerilmiştir. Diyabetik makula ödemi sıklığının arka vitre dekolmanı (AVD)'ı olmayan hastalarda

AVD'si olanlara göre 2.7 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir. [61] Aynı zamanda AVD gelişiminin DMÖ'de spontan düzelme sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur.[62]

Vitrektominin DMÖ üzerindeki iyileştirici etki mekanizmaları olarak anormal vitreomaküler adezyonların serbestleştirilmesi , makula üzerindeki tanjansiyel ve ön-arka traksiyonda azalma,vitreus kavitesinden retinaya artmış oksijen difüzyonu, vitreustaki serbest ve bağlı VEGF yükünün azaltılması ve yine vitreustaki büyüme faktörlerinin eliminasyonu üzerinden fayda sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur.[63, 64]

Patel 2013 yılında DMÖ cerrahi tedavi endikasyonlarını şu şekilde sınıflandırmıştır.[65]

- Anormal vitreomaküler adezyonla birlikte DMÖ
  - Sıkı Hyaloid
  - Vitreomaküler ve/veya vitreofoveal traksiyon
  - Epiretinal Membran
- Postvitrektomi gergin ILM sendromu
- Anormal vitreomaküler adezyon olmadan

Yapılan bir çalışmada, Navarrete ve ark. nontraksiyonel dirençli DMÖ nedeniyle PPV uyguladıkları, PPV sonrası en az 6 ay  $SMK \leq 300 \mu$  ve PPV sonrası ilk üç ayda SMK'ta başlangıç değerinden en az % 20 azalma olan 24 hastayı 1 yıl süreyle prospektif olarak incelemişlerdir. Altıncı ayda SMK'da ortalama % 36 (551  $\mu$ m'den 367  $\mu$ m'e) ile anlamlı değişim saptamışken , GK değişimi ( 0.9 logMAR'dan logmar 0.8 logMAR'a) anlamlı bulunmamıştır. Birinci yılda ise % 70 olguda anatomik kazanım ve GK stabil seyretmiştir. Bu bulgular ışığında DMÖ'in cerrahi tedavisinde birinci yılın sonunda PPV ile elde edilen anatomik kazanım devam ederken, görme keskinliği stabil kalmaktadır[66]

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

SBÜ İzmir Bozyaka Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Retina Birimi'nde Ocak 2017-Eylül 2018 tarihleri arasında muayene olan diabetik maküler ödem tanısı almış hastalar retrospektif olarak incelendi. Daha önce tedavi almamış 102 hastanın 120 gözü çalışmaya alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine ve İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu 16.05.2018 tarih ve 01 nolu kararına uygun olarak yürütüldü. Çalışmaya dahil edilen tüm olgulardan aydınlatılmış onam formu alındı.

Çalışma kapsamına; 18 yaşından büyük, tip 1 veya tip 2 DM hastaları, EİDGK0.3 ve 1.3 logMAR arasında olan olgular, OKT'de makula santralini içine alan DMÖ olguları ( $SMK > 320\mu$ ), ranibizumab ve aflibersept grubunda aylık olarak 3 doz uygulanmış ve sonrasında PRN tedavi rejimi ile takipli olgular, deksametazon grubunda başlangıçta tek implant uygulandıktan sonra PRN tedavi rejimi uygulanan olgular alındı. Takip sırasında EİDGK 0 logMAR veya daha iyi olması, OKT'de SMK'nın  $< 320$  olması durumlarında hastalara tedavi uygulanmadığı belirlendi. Onsekiz yaş altı, gebelik, tromboembolik olay öyküsü olan olgular, kontrolsüz DM olguları ( $HbA1c > \%12$ ), DR dışında gelişen makula ödemi, FA'de neovaskülarizasyon olan DMÖ olguları, fokal, grid veya panretinal lazer uygulanmış olması, vitreoretinal cerrahi geçirmiş olması, glaukom öyküsünün olması, daha önce herhangi bir göz içi enjeksiyon öyküsü bulunması, retina muayenesini etkileyecek derecede kornea kesafeti ve yoğun kataraktı olan hastalar çalışma kapsamı dışında bırakıldı.

Tüm çalışmaya dahil edilen hastaların otorefraktometre (Canon RK-F1 Auto Ref-Keratometer, Tokyo, Japonya) refraksiyon ölçümü sonrasında belirlenen EİDGK değeri logMAR eşdeğerine çevrildi. Tüm olguların yapılan ön segment muayeneleri, Goldman applanasyon tonometrisi ile göz içi basıncı ölçümü, 90 D lens kullanılarak yarıklı lamba biyomikroskop ile yapılan arka segment muayeneleri değerlendirildi. Tüm hastaların yaş, cinsiyet, DM süresi ve DR evresi kaydedildi.

OKT cihazı olarak SD-OKT; Heidelberg OCT Spectralis (versiyon 1.7.0.0, Heidelberg Mühendislik, Heidelberg, Almanya) cihazı ile arka segment görüntüleme yapılan hastalar değerlendirildi. İlk olarak foveayı kapsayan B-Scan taramayla

birlikte foveanın 500 $\mu$  üstü ve 500 $\mu$  altından geçen toplam 3 adet horizontal OKT görüntüsü değerlendirildi. SMK için cihaz tarafından otomatize oluşturulan değer kaydedildi. Diyabetik maküler ödem tipi açısından olgular seröz makula dekolmanı, kistoid maküler ödem ve diffüz retina kalınlaşması olarak üç gruba ayrıldı. Subretinal sıvı değerlendirmesinde ise fovea altında içinde yansıma bulunmayan, tavanını retina tabanındaki yüksek yansıma çizgisinin oluşturduğu hiporeflektif boşluk bulunan olgular subretinal sıvı olan olgular olarak değerlendirildi. Hiperreflektif nokta değerlendirilmesinde ise 40 $\mu$ 'dan küçük, gölgelenme olmayan reflektiviter alındı. Hiperreflektif nokta sayısı 2-10 arası olanlar az, 11-20 arası olanlar orta ve 21 üzerinde olanlar çok olarak gruplara ayrıldı. Lokalizasyon açısından ILM-INT arasında olanlar ilk grupta, DPT-DNT arasında olanlar ikinci grupta ve tüm retinada olanlar ise üçüncü grup olarak değerlendirildi. Vitreomaküler ara yüzey hastalıkları açısından değerlendirmede ise olgular traksiyon olmayan, VMT ve ERM olarak 3 gruba ayrıldı. DRIL değerlendirmesinde ise fovea santralindeki 1 mm'lik alan değerlendirilerek analiz edildi. ISOS-ELM değerlendirmesinde sağlıklı, kısmen sağlıklı ve hasarlı olarak üç gruba ayrıldı. İntraretinal kistlerin en geniş çapı ölçülerek 100 $\mu$  altı, 100-200 $\mu$  ve 200 $\mu$ 'dan büyük olarak üç kategoride tanımlandı. Birden fazla kist olması halinde büyük olan kist çalışmaya alındı. Kist lokalizasyonu olarakta iç nükleer tabakada, dış nükleer tabakada ve tüm retinayı kaplayan diffüz kist olarak olgular gruplandı. Olguların subfoveal koroid kalınlığı retina pigment epitelinin posterior kenarı ve koroidoskleral bileşke arasındaki mesafe olarak ölçüldü. OKT bulguları değerlendirilirken anatomik ve fonksiyonel sonuçlar görülmeden değerlendirildi. Bu analizler tedavi öncesi, 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12. ayda tekrarlandı.

İstatistiksel analiz SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL) 21 istatistik programı ile yapıldı. Tedavi öncesi grupların karşılaştırılmasında ANOVA, Kruskal Wallis ve ki-kare testi kullanıldı. Tüm hastalar 1,4,6 ve 12. ayda harf kazanımlarına göre 10 harften fazla kazanan, 9 harften az kazanan ve 9 harften az kaybeden ve son olarakta 10 harften fazla kaybeden olarak üç gruba ayrıldı. Bu gruplama yapılırken her 5 harf için 0.1 logMAR skalası esas alındı. Bu üç grupta olan olguların tedavi öncesi OKT biyobelirteçlerine göre lojistik regresyon ile değerlendirildi. Genelleştirilmiş tahmin denklemleri yöntemi (GEE, The generalized estimating equations) Liang ve Zeger

tarafından 1986 yılında önerilmiştir.[67] Bu yöntem korelasyonlu verileri analiz etmek için kullanılır. Bu metod genelde longitudinal çalışmalarda kullanılmakta olup, belli bir grubun farklı zamanlarda ki ölçümlerini değerlendirmektedir. Bu çalışmada da bireylere ait ölçümler tedavi öncesi, 1. ay, 4. ay, 6. ay ve 12. ay için tekrarlandığından GEE metodu kullanılmıştır. Yanıt değişkeni görme keskinliği olarak belirlendi. Uygulanan ilaç türüne göre olgular tedavi öncesine göre değerlendirilirken EİDGK ve SMK Repeated Measures ANOVA ile SKK Friedman testi ile değerlendirildi. DMÖ tipi ve HRN varlığı açısından da GEE analizi ile yine yanıt değişkeni görme keskinliği olacak şekilde değerlendirildi. İstatistiksel açıdan anlamlılık değeri  $p<0.05$  olarak kabul edildi.



#### 4. BULGULAR

DMÖ olan 102 hastanın 120 gözü çalışmaya dahil edildi. Çalışma grubunu 65 erkek 55 kadın hasta oluşturdu. RNB ilaç uygulanan grupta 23 erkek 17 kadın, AFL grubunda 20 erkek 20 kadın ve DEX uygulanan grupta ise 22 erkek 18 kadın mevcuttu. (p:0.791) Hastaların yaş ortalaması ise gruplara göre sırasıyla 62.25±8.33, 60.25±8.16, 60.7±6.72 ve tüm olgularda ise 61.06 ±7.75 idi. (p:0.484) Diyabet süreleri ise sırasıyla 11.58±5.07, 10.45±7.21, 9.9±3.81 ve tüm olgularda 10.64±5.54 yıl şeklindeydi.(p:0.188) Tedavi öncesi EİDGK ortalaması sırasıyla 0.64±0.33, 0.70±0.39, 0.93±0.49 ve tüm olgularda 0.76±0.42 logMAR olarak saptandı.(p:0.013) RNB-DEX arasında tedavi öncesinde EİDGK farkı mevcuttu. (RNB-DEX p:0.016, RNB-AFL p:0.549, AFL-DEX p:0.084) Tedavi öncesi SMK sırasıyla 435.63 ±123.53, 493.73 ±120.42, 495.53 ±137.29 ve tüm olgularda 474.96±129.27 şeklindeydi. (p:0.057) Tedavi öncesi hastaların subfoveal koroid kalınlığı(SKK) ortalaması RNB grubunda 270.45±63.08,AFL grubunda 255.2±51.72, DEX grubunda 242.63±40.94 ve tüm olgularda 256.09±53.49 olarak ölçüldü.(p:0.065) (Tablo 1)

**Tablo 1: Grupların demografik özellikleri**

|                          | <b>RNB</b>    | <b>AFL</b>    | <b>DEX</b>    | <b>Tüm</b>    | <b>P</b>             |
|--------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------|
| <b>Yaş*</b>              | 62.25±8.33    | 60.25±8.16    | 60.7±6.72     | 61.06±7.75    | 0.484                |
| <b>Cinsiyet (E/K) **</b> | 23/17         | 20/20         | 22/18         | 65/55         | 0.791                |
| <b>DM Süre*</b>          | 11.58±5.07    | 10.45±7.21    | 9.9±3.81      | 10.64±5.54    | 0.188                |
| <b>EİDGK (logMAR) **</b> | 0.64±0.33     | 0.70±0.39     | 0.93±0.49     | 0.76±0.42     | <b>0.013</b><br>**** |
| <b>SMK*</b>              | 435.63±123.53 | 493.73±120.42 | 495.53±137.29 | 474.96±129.27 | 0.057                |
| <b>SKK*</b>              | 270.45±63.08  | 255.2±51.72   | 242.63±40.94  | 256.09±53.49  | 0.065                |

\*=ANOVA \*\*= ki-kare testi \*\*\*=Kruskal Wallis

\*\*\*\*RNB-DEX p:0.016, RNB-AFL p:0.549, AFL-DEX p:0.084

DM: Diyabetes Mellitus, EİDGK: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği

SMK: Santral Makula Kalınlığı, SKK: Subfoveal Koroid Kalınlığı

RNB: Ranibizumab, AFL: Aflibersept, DEX: Deksametazon P: İstatistiksel Değer

Çalışmada olguların ETDRS sınıflamasına göre DR evreleri ise 5 olgu hafif NPDR, 50 olgu orta NPDR, 59 olgu ileri NPDR ve 6 olgu ise çok ileri NPDR şeklindeydi. (p:0.191) (Tablo 2) Olgular ödem tipine göre sınıflandırıldığında RNB grubunda 15 olgu SMD, 21 olgu KMÖ, 4 olgu ise DRK şeklindeydi. AFL grubunda ise sırasıyla 16,13,11 olgu şeklindeydi. DEX grubunda ise sırasıyla 18,18,4 olarak saptandı. (P:0.120) (Tablo 3)

**Tablo 2: Grupların DR Evrelerine Göre Dağılımı**

|                             | (n=RNB 40) | (n=AFL 40) | (n=DEX 40) | (n=120)   | P*           |
|-----------------------------|------------|------------|------------|-----------|--------------|
| <b>Hafif NPDR n (%)</b>     | 2 (5)      | 3 (7.5)    | 0          | 5 (4.2)   | <b>0.191</b> |
| <b>Orta NPDR n (%)</b>      | 19 (47.5)  | 18 (45)    | 13 (32.5)  | 50 (41.7) |              |
| <b>İleri NPDR n (%)</b>     | 16 (40)    | 19 (47.5)  | 24 (60)    | 59 (49.2) |              |
| <b>Çok İleri NPDR n (%)</b> | 3 (7.5)    | 0          | 3 (7.5)    | 6 (5)     |              |

NPDR: Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati

P: İstatistiksel Değer, \*=ki-kare testi

**Tablo 3: Grupların DMÖ Evrelerine Göre Dağılımı**

| <b>Ödem Tipi</b> | (n=RNB 40) | (n=AFL 40) | (n=DEX 40) | (n=120)   | P*           |
|------------------|------------|------------|------------|-----------|--------------|
| <b>SMD n (%)</b> | 15 (37.5)  | 16 (40)    | 18 (45)    | 49 (40.8) | <b>0.120</b> |
| <b>KMÖ n (%)</b> | 21 (52.5)  | 13 (32.5)  | 18 (45)    | 52 (43.3) |              |
| <b>DRK n (%)</b> | 4 (10)     | 11 (27.5)  | 4 (10)     | 19 (15.8) |              |

SMD: Seröz Makula Dekolmanı, KMÖ: Kistoid Maküler Ödem, DRK: Diffüz Retina Kalınlaşması

P: İstatistiksel Değer, \*=ki-kare testi

54 Olguda SRS varlığı tespit edilirken bunlar içinde 15 RNB, 19 AFL, 20 DEX tedavisi uygulanan olgular mevcuttu. (p:0.493) 37 olguda DRIL saptanırken, RNB grubunda 10, AFL’de 12 ve DEX’de 15 olgu mevcuttu. (p:0.475) (Tablo 4) Tedavi öncesi OKT’de hiperreflektif noktası olan 74 hasta tespit edildi. Bunların 22’si RNB, 23’ü AFL 29’u ise DEX tedavi grubundadır. (p:0.220) (Tablo 4) HRN sayısı olarak 15 hasta az grupta (2-10 HRN) ,25 hasta orta grupta (11-20), 34 hasta ise çok olan grupta(>21) tanımlanmıştır. (p:0.728) (Tablo 5) Retinada yerleşim olarak 8 hasta ILM-INT, 29 hasta DPT-DNT, 37 hasta da ise tüm retina tabakalarında izlendi.(p:0.498) (Tablo 6)

**Tablo 4: Grupların HRN, SRS, DRIL, IRK İlaça Göre Dağılımı**

|                   | (n=RNB 40) | (n=AFL 40) | (n=DEX 40) | (n=120)   | P*    |
|-------------------|------------|------------|------------|-----------|-------|
| <b>HRN n (%)</b>  | 22 (55)    | 23 (57.5)  | 29 (72.5)  | 74 (61.7) | 0.220 |
| <b>SRS n (%)</b>  | 15 (37.5)  | 19 (47.5)  | 20 (50)    | 54 (45)   | 0.493 |
| <b>DRIL n (%)</b> | 10 (25)    | 12 (30)    | 15 (37.5)  | 37 (30.8) | 0.475 |
| <b>IRK n (%)</b>  | 22 (55)    | 24 (60)    | 27 (67.5)  | 73 (60.8) | 0.514 |

HRN: Hiperreflektif Nokta SRS: Subretinal Sıvı

DRIL: Disorganization of the Retinal Inner Layers IRK: İntraretinal Kist

P: İstatistiksel Değer, \*=ki-kare testi

**Tablo 5: Grupların HRN Sayısına Göre Dağılımı**

| <b>HRN Sayı</b>           | (n=RNB 22) | (n=AFL 23) | (n=DEX 29) | (n=74)    | P*    |
|---------------------------|------------|------------|------------|-----------|-------|
| <b>Az (2-10) n (%)</b>    | 4 (18.2)   | 4 (17.4)   | 7 (24.1)   | 15 (20.3) | 0.728 |
| <b>Orta (11-20) n (%)</b> | 9 (40.9)   | 9 (39.1)   | 7 (24.1)   | 25 (33.8) |       |
| <b>Çok (&gt;21) n (%)</b> | 9 (40.9)   | 10 (43.5)  | 15 (51.7)  | 34 (45.9) |       |

HRN: Hiperreflektif Nokta

P: İstatistiksel Değer, \*=ki-kare testi

**Tablo 6: Grupların HRN Yerleşimine Göre Değerlendirilmesi**

| HRN Lokalizasyon | (n=RNB 22) | (n=AFL 23) | (n=DEX 29) | (n=74)    | P*    |
|------------------|------------|------------|------------|-----------|-------|
| ILM-INT n (%)    | 2 (9.1)    | 2 (8.7)    | 4 (13.8)   | 8 (10.8)  | 0.498 |
| DPT-DNT n (%)    | 9 (40.9)   | 12 (52.2)  | 8 (27.6)   | 29 (39.2) |       |
| Tüm n (%)        | 11 (50)    | 9 (39.1)   | 17 (58.6)  | 37 (50)   |       |

HRN: Hiperreflektif Nokta ILM-INT: İç limitan membran ve iç nükleer tabaka arası

DPT-DNT: Dış pleksiform ve dış nükleer tabaka arası

P: İstatistiksel Değer, \*=ki-kare testi

Hastaların değerlendirilmesi sonucunda vitreomaküler traksiyon olan 4 olgu, ERM olan 6 olgu saptandı. Geri kalan 110 olgu da traksiyon tespit edilmedi. (p:0.814) (Tablo 7). 4. ayda 2 VMT'nin traksiyonlarının gerilediği saptandı.

**Tablo 7: Grupların Vitreomaküler Arayüzey Durumuna Göre Dağılımı**

| VMI                 | (n=RNB 40) | (n=AFL 40) | (n=DEX 40) | (n=120)    | P*    |
|---------------------|------------|------------|------------|------------|-------|
| Traksiyon yok n (%) | 38 (95)    | 36 (90)    | 36 (90)    | 110 (91.7) | 0.814 |
| VMT n (%)           | 1 (2.5)    | 1 (2.5)    | 2 (5)      | 4 (3.3)    |       |
| ERM n (%)           | 1 (2.5)    | 3 (7.5)    | 2 (5)      | 6 (5)      |       |

VMT: Vitreomaküler Traksiyon, ERM: Epiretinal Membran

P: İstatistiksel Değer, \*=ki-kare testi

IS/OS-ELM açısından değerlendirildiğinde 76 hasta sağlam, 31 hasta kısmen sağlıklı, 13 hasta da ise IS/OS-ELM hasarlı olarak izlendi. İlaça göre bakıldığında ise RNB grubunda 29 sağlıklı, 8 parsiyel, 3 hasarlı olgu mevcuttu. AFL grubunda 28 sağlıklı, 7 parsiyel, 5 hasarlı olgu şeklindeydi. DEX grubunda 19 sağlıklı, 16 parsiyel, 5 hasarlı olgudan oluşmaktaydı. (p:0.102) (Tablo 8)

**Tablo 8: Grupların IS/OS-ELM analizine göre dağılımı**

| IS/OS-ELM             | (n=RNB 40) | (n=AFL 40) | (n=DEX 40) | (n=120)   | P*    |
|-----------------------|------------|------------|------------|-----------|-------|
| Sağlıklı n (%)        | 29 (72.5)  | 28 (70)    | 19 (47.5)  | 76 (63.4) | 0.102 |
| Kısmen Sağlıklı n (%) | 8 (20)     | 7 (17.5)   | 16 (40)    | 31 (25.8) |       |
| Hasarlı n (%)         | 3 (7.5)    | 5 (12.5)   | 5 (12.5)   | 13 (10.8) |       |

P: İstatistiksel Değer, \*=ki-kare testi

Tedavi öncesi 73 hastada intraretinal kist izlendi. Bu olguların 22'si RNB, 24'ü AFL, 27'si DEX ilaç tedavi grubundandı. (p:0.514) (Tablo 4) Bu kistler en geniş çapına göre sınıflandırıldığında küçük kist grubunda 6 hasta, orta kist grubunda 23 hasta, büyük kist grubunda 44 hasta saptandı. İlaça göre bakıldığında ise RNB grubunda 4 hastada küçük, 6 hastada orta kist, 12 hastada büyük kist mevcuttu. AFL grubunda 2 hastada küçük, 7 hastada orta kist, 15 hastada büyük kist mevcuttu. DEX grubunda, 10 hastada orta kist, 17 hastada büyük kist mevcuttu. (p:0.241) (Tablo 9) Kist lokalizasyonu olarak 21 hasta INT kisti, 39 hasta DNT kisti, 13 hasta da ise tüm retinada görülen diffüz tarzda kist mevcuttu. İlaça göre bakıldığında ise RNB grubunda 7 hastada INT kist, 11 hastada DNT kist, 4 hastada diffüz kist mevcuttu. AFL grubunda 5 hastada INT kist, 14 hastada DNT kist, 5 hastada diffüz kist mevcuttu. DEX grubunda, 9 hastada INT kist, 14 hastada DNT kist, 4 hastada diffüz kist mevcuttu. (p: 0.874) (Tablo 10)

**Tablo 9: Grupların IRK çapına göre dağılımı**

| IRK                    | (n=RNB 22) | (n=AFL 24) | (n=DEX 27) | (n=73)    | P *   |
|------------------------|------------|------------|------------|-----------|-------|
| Küçük (<100 µ) n (%)   | 4 (18.2)   | 2 (8.3)    | 0          | 6 (8.2)   | 0.241 |
| Orta (100-200 µ) n (%) | 6 (27.3)   | 7 (29.2)   | 10 (37)    | 23 (31.5) |       |
| Büyük (>200 µ) n (%)   | 12 (54.5)  | 15 (62.5)  | 17 (63)    | 44 (60.3) |       |

IRK: İntraretinal Kist,

P: İstatistiksel Değer, \*=ki-kare testi

**Tablo 10: Grupların IRK yerleşimine göre dağılımı**

| IRK Yerleşimi | (n=RNB 22) | (n=AFL 24) | (n=DEX 27) | (n=73)    | P*    |
|---------------|------------|------------|------------|-----------|-------|
| INT n (%)     | 7 (31.8)   | 5 (20.8)   | 9 (33.3)   | 21 (28.7) | 0.874 |
| DNT n (%)     | 11 (50)    | 14 (58.4)  | 14 (51.9)  | 39 (53.5) |       |
| Diffüz n (%)  | 4 (18.2)   | 5 (20.8)   | 4 (14.8)   | 13 (17.8) |       |

IRK: İntraretinal Kist,

P: İstatistiksel Değer, \*=ki-kare testi

Bir yıllık tedavi süresince uygulanan ortalama enjeksiyon sayıları ise RNB grubunda hasta başına 5.125, AFL grubunda 4,85 DEX grubunda ise 1.45 olduğu görüldü.

Hastalarda enjeksiyon sonrası en sık yan etki olarak subkonjonktival hemoraji görüldü. DEX grubu ve diğer gruplarda medikal tedavi ile kontrol altına alınamayan GİB artışı görülmedi. Enjeksiyon sonrası oluşabilecek endoftalmi, vitreus hemorajisi,retinal yırtık ve dekolman herhangi bir olguda gözlenmedi. Bir yıllık tedavi sürecinde trombembolik olay ve kardiyovasküler hastalık açısından komplikasyon izlenmedi. DEX grubundaki olguların büyük çoğunluğunun psödo fakik olgular olması nedeniyle olası katarakt gelişme ihtimalinin oldukça az olduğunu düşünmekteyiz.

Tüm hastalar 1,4,6 ve 12. ayda harf kazanımlarına göre 10 harften az kazanan, 9 harften fazla kazanan ve 9 harften az kaybeden ve son olarakta 10 harften fazla kaybeden olarak üç gruba ayrılarak başlangıç OKT biyobelirteçlerine göre değerlendirildi. (Tablo 11,12,13,14) Bu analiz sonucunda tedavi öncesi HRN olan olguların olmayanlara göre 6.ve 12. aylarda sırasıyla 2.08 ve 2.21 kat daha fazla harf kazanımı elde ettiği saptandı.

**Tablo 11. 1. Ay sonunda başlangıç bulgular ve EİDGK kazanımı analizi -birey sayısı**

|                 | 10 harften fazla kazanan**<br>(n=55) | 9 harf ve daha az kazanan / 9 harf ve daha az kaybeden**<br>(n=63) | 10 harften fazla kaybeden**<br>(n=2) | P*   | RR   | %95 GA     |
|-----------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|------|------|------------|
| Başlangıç EİDGK | 0.92 ± 0.42                          | 0.60 ± 0.38                                                        | 1 ± 0                                |      |      |            |
| 1.ay EİDGK      | 0.49 ± 0.30                          | 0.51 ± 0.41                                                        | 1.30 ± 0                             |      |      |            |
| Başlangıç SMK   | 494.4 ± 128.94                       | 461.65 ± 128.97                                                    | 359.5 ± 30.41                        |      |      |            |
| SRS Var         | 29 (54) (%54)                        | 23 (54) (%43)                                                      | 2 (54) (%3)                          | 0.31 | 1.49 | 0.68-3.3   |
| SRS Yok         | 26 (66) (%39)                        | 40 (66) (%61)                                                      | 0 (66) (%0)                          |      |      |            |
| HRN Var         | 40 (74) (%54)                        | 34 (74) (%46)                                                      | 0 (74) (%0)                          | 0.06 | 2.19 | 0.94-5.11  |
| HRN Yok         | 15 (46) (%33)                        | 29 (46) (%63)                                                      | 2 (46) (%4)                          |      |      |            |
| HRN Az          | 7 (15) (%47)                         | 8 (15) (%53)                                                       | 0 (15) (%0)                          |      |      |            |
| HRN Orta        | 12 (25) (%48)                        | 13 (25) (%52)                                                      | 0 (25) (%0)                          |      |      |            |
| HRN Çok         | 21 (34) (%62)                        | 13 (34) (%38)                                                      | 0 (34) (%0)                          |      |      |            |
| HRN İLM-INT     | 5 (8) (%62)                          | 3 (8) (%38)                                                        | 0 (8) (%0)                           |      |      |            |
| HRN             | 11 (29) (%38)                        | 18 (29) (%62)                                                      | 0 (29) (%0)                          |      |      |            |
| DPT-DLM         | 24 (37) (%65)                        | 13 (37) (%35)                                                      | 0 (37) (%0)                          |      |      |            |
| HRN Tüm         |                                      |                                                                    |                                      |      |      |            |
| Traksiyon Yok   | 49 (108) (%45)                       | 59 (108) (%55)                                                     | 0 (108) (%0)                         | 0.70 | 0.11 | 0.01-1.19  |
| VMT             | 1 (6) (%17)                          | 3 (6) (%50)                                                        | 2 (6) (%33)                          | 0.64 | 0.04 | 0.002-1.19 |
| ERM             | 5 (6) (%83)                          | 1 (6) (%17)                                                        | 0 (6) (%0)                           |      |      |            |
| DRIL Var        | 18 (37) (%50)                        | 17 (37) (%45)                                                      | 2 (37) (%5)                          | 0.81 | 1.14 | 0.37-3.52  |
| DRIL Yok        | 36 (83) (%44)                        | 47 (83) (%56)                                                      | 0 (83) (%0)                          |      |      |            |
| IS/OS Sağlam    | 33 (76) (%44)                        | 43 (76) (%56)                                                      | 0 (76) (%0)                          | 0.64 | 1.48 | 0.28-7.89  |
| IS/OS Kısmen    | 15 (31) (%49)                        | 15 (31) (%49)                                                      | 1 (31) (%2)                          | 0.90 | 1.09 | 0.27-4.42  |
| IS/OS Hasarlı   | 6 (13) (%46)                         | 6 (13) (%46)                                                       | 1 (13) (%8)                          |      |      |            |
| IRK var         | 37 (73) (%51)                        | 36 (73) (%49)                                                      | 0 (73) (%0)                          | 0.11 | 2.12 | 0.84-5.36  |
| IRK yok         | 16 (47) (%35)                        | 28 (47) (%59)                                                      | 3 (47) (%6)                          |      |      |            |
| IRK Küçük       | 3 (6) (%50)                          | 3 (6) (%50)                                                        | 0 (6) (%0)                           |      |      |            |
| IRK Orta        | 7 (23) (%30)                         | 16 (23) (%70)                                                      | 0 (23) (%0)                          |      |      |            |
| IRK Büyük       | 26 (44) (%59)                        | 18 (44) (%41)                                                      | 0 (44) (%0)                          |      |      |            |
| IRK INT         | 12 (21) (%57)                        | 9 (21) (%43)                                                       | 0 (21) (%0)                          |      |      |            |
| IRK DNT         | 21 (39) (%48)                        | 2 (39) (%52)                                                       | 0 (39) (%0)                          |      |      |            |
| IRK Diffüz      | 12 (13) (%51)                        | 11 (13) (%49)                                                      | 0 (23) (%0)                          |      |      |            |
| SKK             | 260.24 ± 49.85                       | 255.05 ± 55.65                                                     | 175 ± 7.07                           | 0.75 | 1.00 | 0.99-1.01  |

(satur toplamı) (yüzde)

\*:Lojistik Regresyon

\*\*:.Her 5 harf için 0.1 logMAR skalası esas alındı.

**Tablo 12. 4. Ay sonunda başlangıç bulgular ve EİDGK kazanımı analizi -birey sayısı**

|                 | 10 harften fazla kazanan** (n=63) | 9 harf ve daha az kazanan / 9 harf ve daha az kaybeden** (n=34) | 10 harften fazla kaybeden** (n=23) | P*   | RR   | %95 GA    |
|-----------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------|------|------|-----------|
| Başlangıç EİDGK | 0.90 ±0.43                        | 0.67 ± 0.40                                                     | 0.50 ± 0.28                        |      |      |           |
| 4.ay EİDGK      | 0.48 ± 0.37                       | 0.61 ±0.40                                                      | 0.91 ± 0.26                        |      |      |           |
| Başlangıç SMK   | 499.52 ± 134.77                   | 472.59 ±129.50                                                  | 411.17 ± 89.77                     |      |      |           |
| SRS Var         | 30(54) (%56)                      | 12(54) (%22)                                                    | 12(54) (%22)                       | 0.83 | 0.93 | 0.44-1.93 |
| SRS Yok         | 33(66) (%50)                      | 22(66) (%33)                                                    | 11(66) (%17)                       |      |      |           |
| HRN Var         | 43(74) (%58)                      | 22(74) (%30)                                                    | 9(74) (%12)                        | 0.13 | 1.79 | 0.83-3.87 |
| HRN Yok         | 20(46) (%43)                      | 12(46) (%26)                                                    | 14(46) (%31)                       |      |      |           |
| HRN Az          | 8(15) (%53)                       | 6(15) (%40)                                                     | 1(15) (%7)                         |      |      |           |
| HRN Orta        | 12(25) (%48)                      | 8(25) (%32)                                                     | 5(25) (%20)                        |      |      |           |
| HRN Çok         | 23(34) (%68)                      | 8(34) (%24)                                                     | 3(34) (%8)                         |      |      |           |
| HRN İLM-INT     | 4(8) (%50)                        | 4(8) (%50)                                                      | 0(8) (%0)                          |      |      |           |
| HRN             | 13(29) (%45)                      | 10(29) (%34)                                                    | 6(29) (%21)                        |      |      |           |
| DPT-DLM         | 26(37) (%70)                      | 8(37) (%22)                                                     | 3(37) (%8)                         |      |      |           |
| HRN Tüm         |                                   |                                                                 |                                    |      |      |           |
| Traksiyon Yok   | 59(110) (%54)                     | 30(110) (%27)                                                   | 21(110) (%19)                      | 0.85 | 0.85 | 0.15-4.73 |
| VTM             | 1(4) (%25)                        | 2(4) (%50)                                                      | 1(4) (%25)                         | 0.29 | 0.26 | 0.02-3.25 |
| ERM             | 3(6) (%50)                        | 2(6) (%33)                                                      | 1(6) (%17)                         |      |      |           |
| DRIL Var        | 22(37) (%53)                      | 14(37) (%33)                                                    | 6(37) (%14)                        | 0.64 | 0.77 | 0.26-2.29 |
| DRIL Yok        | 41(83) (%53)                      | 20(83) (%25)                                                    | 17(83) (%22)                       |      |      |           |
| IS/OS Sağlam    | 33(76) (%50)                      | 18(76) (%27)                                                    | 15(76) (%23)                       | 0.80 | 1.23 | 0.24-6.19 |
| IS/OS Kısmen    | 23(31) (%56)                      | 12(31) (%29)                                                    | 6(31) (%15)                        | 0.69 | 1.30 | 0.34-4.97 |
| IS/OS Hasarlı   | 7(13) (%54)                       | 4(13) (%31)                                                     | 2(13) (%15)                        |      |      |           |
| IRK var         | 50(73) (%60)                      | 20(73) (%25)                                                    | 13(73) (%15)                       | 0.12 | 1.89 | 0.83-4.3  |
| IRK yok         | 13(47) (%35)                      | 14(47) (%38)                                                    | 10(47) (%27)                       |      |      |           |
| IRK Küçük       | 3(6) (%50)                        | 2(6) (%33)                                                      | 1(6) (%17)                         |      |      |           |
| IRK Orta        | 13(23) (%57)                      | 6(23) (%26)                                                     | 4(23) (%17)                        |      |      |           |
| IRK Büyük       | 34(44) (%63)                      | 12(44) (%22)                                                    | 8(44) (%15)                        |      |      |           |
| IRK INT         | 11(21) (%52)                      | 4(21) (%19)                                                     | 6(21) (%29)                        |      |      |           |
| IRK DNT         | 26(39) (%59)                      | 12(39) (%27)                                                    | 6(39) (%14)                        |      |      |           |
| IRK Diffüz      | 9 (13) (%72)                      | 3 (13) (%23)                                                    | 1(13) (%5)                         |      |      |           |
| SKK             | 257.37 ± 48.29                    | 244.35 ± 49.26                                                  | 269.96 ± 69.61                     |      |      |           |

(satur toplamı) (yüzde)

\*:Lojistik Regresyon

\*\*:.Her 5 harf için 0.1 logMAR skalası esas alındı

**Tablo 13. 6. Ay sonunda başlangıç bulgular ve EİDGK kazanımı analizi -birey sayısı**

|                                               | 10 harften fazla kazanan** (n=48)             | 9 harf ve daha az kazanan / 9 harf ve daha az kaybeden** (n=44) | 10 harften fazla kaybeden** (n=28)           | P*           | RR           | %95 GA                 |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------|--------------|------------------------|
| Başlangıç EİDGK                               | 0.89 ± 0.40                                   | 0.75 ± 0.45                                                     | 0.54 ± 0.34                                  |              |              |                        |
| 6. ay EİDGK                                   | 0.47 ± 0.38                                   | 0.73 ± 0.47                                                     | 0.94 ± 0.31                                  |              |              |                        |
| Başlangıç SMK                                 | 495.92 ± 136.8                                | 480.57 ± 128.06                                                 | 430.21 ± 109.78                              |              |              |                        |
| SRS Var<br>SRS Yok                            | 23 (54) (%43)<br>25 (66) (%38)                | 19(54) (%35)<br>25(66) (%38)                                    | 12(54) (%22)<br>16(66) (%24)                 | 0.73         | 0.88         | 0.43-1.81              |
| HRN Var<br>HRN Yok                            | 35 (74) (%47)<br>13 (46) (%28)                | 27(74) (%36)<br>17(46) (%37)                                    | 12(74) (%16)<br>16(46) (%35)                 | 0.05         | 2.08         | 0.97-4.46              |
| HRN Az<br>HRN Orta<br>HRN Çok                 | 5 (15) (%33)<br>11(25) (%44)<br>19 (34) (%56) | 8(15) (%53)<br>7(25) (%28)<br>12(34) (%35)                      | 2(15) (%14)<br>7(25) (%28)<br>3(34) (%9)     |              |              |                        |
| HRN ILM-INT<br>HRN<br>DPT-DLM<br>HRN Tüm      | 3 (8) (%38)<br>10(29) (%34)<br>22(37) (%59)   | 4(8) (%50)<br>13(29) (%45)<br>10(37) (%27)                      | 1(8) (%12)<br>6(29) (%21)<br>5(37) (%14)     |              |              |                        |
| Traksiyon Yok<br>VMT<br>ERM                   | 45(110) (%41)<br>0(4) (%0)<br>3(6) (%50)      | 40(110) (%36)<br>2(4) (%50)<br>2(6) (%33)                       | 25(110) (%23)<br>2(4) (%50)<br>1(6) (%17)    | 0.69<br>0.13 | 0.71<br>0.13 | 0.13-3.89<br>0.01-1.81 |
| DRIL Var<br>DRIL Yok                          | 10(37) (%28)<br>38 (83) (%46)                 | 18(37) (%48)<br>25 (83) (%31)                                   | 9 (37) (%24)<br>20 (83) (%23)                | 0.12         | 0.44         | 0.15-1.26              |
| IS/OS Sağlam<br>IS/OS Kısmen<br>IS/OS Hasarlı | 33 (76) (%44)<br>12 (31) (%39)<br>3(13) (%23) | 22 (76) (%29)<br>14 (31) (%44)<br>7 (13) (%54)                  | 21 (76) (%27)<br>5 (31) (%17)<br>3(13) (%23) | 0.81<br>0.87 | 0.83<br>0.90 | 0.18-3.88<br>0.31-4.01 |
| IRK var<br>IRK yok                            | 32 (73) (%44)<br>15 (47) (%32)                | 26 (73) (%36)<br>18 (47) (%38)                                  | 15(73) (%20)<br>14 (47) (%30)                | 0.54         | 1.29         | 0.57-2.90              |
| IRK Küçük<br>IRK Orta<br>IRK Büyük            | 4(6) (%67)<br>9 (23) (%40)<br>18 (44) (%42)   | 2(6) (%33)<br>7(23) (%30)<br>17 (44) (%39)                      | 0(6) (%0)<br>7(23) (%30)<br>9 (44) (%19)     |              |              |                        |
| IRK INT<br>IRK DNT<br>IRK Diffüz              | 9 (21) (%43)<br>18 (39) (%45)<br>5 (13) (%39) | 8(21) (%38)<br>13 (39) (%32)<br>6 (13) (%44)                    | 4(21) (%19)<br>8 (39) (%23)<br>2 (13) (%17)  |              |              |                        |
| SKK                                           | 269.96 ± 56.21                                | 245.70 ± 49.83                                                  | 248.64 ± 50.78                               |              |              |                        |

(satır toplamı) (yüzde)

\*:Lojistik Regresyon

\*\*:.Her 5 harf için 0.1 logMAR skalası esas alındı

**Tablo 14. 12. Ay sonunda başlangıç bulgular ve EİDGK kazanımı analizi -birey**

|                 | 10 harften fazla kazanan** (n=53) | 9 harf ve daha az kazanan / 9 harf ve daha az kaybeden** (n=49) | 10 harften fazla kaybeden** (n=18) | P    | RR   | %95 GA     |
|-----------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------|------|------|------------|
| Başlangıç EİDGK | 0.87 ± 0.39                       | 0.66 ± 0.45                                                     | 0.68 ± 0.40                        |      |      |            |
| 12. ay EİDGK    | 0.45 ± 0.33                       | 0.64 ± 0.47                                                     | 1.10 ± 0.38                        |      |      |            |
| Başlangıç SMK   | 485.28 ± 124                      | 473.69 ± 136.92                                                 | 448 ± 126.14                       |      |      |            |
| SRS Var         | 28 (54) (%52)                     | 17 (54) (%31)                                                   | 9 (54) (%17)                       | 0.77 | 1.11 | 0.54-2.30  |
| SRS Yok         | 25 (66) (%38)                     | 32 (66) (%48)                                                   | 9 (66) (%14)                       |      |      |            |
| HRN Var         | 37 (74) (%50)                     | 30 (74) (%41)                                                   | 7 (74) (%9)                        | 0.04 | 2.21 | 1.02-4.80  |
| HRN Yok         | 16 (46) (%35)                     | 19 (46) (%41)                                                   | 11 (46) (%24)                      |      |      |            |
| HRN Az          | 6 (15) (%40)                      | 8 (15) (%53)                                                    | 1 (15) (%7)                        |      |      |            |
| HRN Orta        | 12 (25) (%48)                     | 10 (25) (%40)                                                   | 3 (25) (%12)                       |      |      |            |
| HRN Çok         | 19 (34) (%56)                     | 12 (34) (%35)                                                   | 3 (34) (%9)                        |      |      |            |
| HRN ILM-INT     | 2 (8) (%25)                       | 6(8) (%75)                                                      | 0(8) (%0)                          |      |      |            |
| HRN             | 12 (29) (%41)                     | 13(29) (%45)                                                    | 4(29) (%14)                        |      |      |            |
| DPT-DLM         | 23 (37) (%62)                     | 11(37) (%30)                                                    | 3(37) (%8)                         |      |      |            |
| HRN Tüm         |                                   |                                                                 |                                    |      |      |            |
| Traksiyon Yok   | 52 (110) (%47)                    | 42 (110) (%38)                                                  | 16 (110) (%15)                     | 0.47 | 1.82 | 0.35-9.63  |
| VMT             | 0 (4) (%0)                        | 3 (4) (%75)                                                     | 1 (4) (%25)                        | 0.47 | 0.39 | 0.03-4.91  |
| ERM             | 1 (6) (%17)                       | 4 (6) (%66)                                                     | 1 (6) (%17)                        |      |      |            |
| DRIL Var        | 15 (37) (%41)                     | 14 (37) (%38)                                                   | 8 (37) (%21)                       | 0.77 | 0.86 | 0.30-2.46  |
| DRIL Yok        | 38 (83) (%46)                     | 35 (83) (%42)                                                   | 10 (83) (%12)                      |      |      |            |
| IS/OS Sağlam    | 35(76) (%47)                      | 31 (76) (%41)                                                   | 10 (76) (%12)                      | 0.13 | 3.41 | 0.70-16.71 |
| IS/OS Kısmen    | 12 (31) (%41)                     | 14 (31) (%44)                                                   | 5 (31) (%15)                       | 0.34 | 1.88 | 0.51-6.83  |
| IS/OS Hasarlı   | 5(13) (%38)                       | 4(13) (%31)                                                     | 4(13) (%31)                        |      |      |            |
| IRK var         | 34 (73) (%47)                     | 30 (73) (%41)                                                   | 9 (73) (%12)                       | 0.48 | 1.34 | 0.59-3.06  |
| IRK yok         | 18 (47) (%38)                     | 20 (47) (%41)                                                   | 9 (47) (%21)                       |      |      |            |
| IRK Küçük       | 3(6) (%50)                        | 3(6) (%50)                                                      | 0(6) (%0)                          |      |      |            |
| IRK Orta        | 9(23) (%39)                       | 12(23) (%52)                                                    | 2(23) (%9)                         |      |      |            |
| IRK Büyük       | 22(44) (%50)                      | 15 (44) (%35)                                                   | 7 (44) (%15)                       |      |      |            |
| IRK INT         | 10(21) (%48)                      | 8(21) (%38)                                                     | 3(21) (%14)                        |      |      |            |
| IRK DNT         | 19 (39) (%48)                     | 17 (39) (%43)                                                   | 3 (39) (%9)                        |      |      |            |
| IRK Diffüz      | 6 (13) (%44)                      | 5 (13) (%39)                                                    | 2 (13) (%17)                       |      |      |            |
| SKK             | 252.53 ± 44.61                    | 265.22 ± 57.1                                                   | 241.72 ± 65.14                     |      |      |            |

sayısı (satır toplamı) (yüzde)

\*:Lojistik Regresyon

\*\*Her 5 harf için 0.1 logMAR skalası esas alındı

**Tablo 15: Tüm hastaların başlangıç biyobelirteçlerinin EİDGK'e etkisi (logMAR)**

| *     |                                | 1.ay |       | 4.ay |       | 6.ay |       | 12.ay |       |
|-------|--------------------------------|------|-------|------|-------|------|-------|-------|-------|
|       |                                | P    | B     | P    | B     | P    | B     | P     | B     |
| SRS   | Var<br>Yok                     | ,698 | -,017 | ,584 | -,023 | ,793 | -,010 | ,008  | ,833  |
| IRK   | Var<br>Yok                     | ,379 | ,041  | ,681 | ,016  | ,869 | -,006 | ,837  | -,008 |
| IS/OS | Hasarlı<br>Sağlıklı<br>Kısmen  | *    |       | *    |       | *    |       | *     |       |
|       |                                | ,000 | -,661 | ,000 | -,653 | ,000 | -,658 | ,000  | -,680 |
|       |                                | ,000 | -,523 | ,000 | -,536 | ,000 | -,549 | ,000  | -,563 |
| DRIL  | Var<br>Yok                     | ,007 | ,144  | ,004 | ,143  | ,005 | ,146  | ,003  | ,149  |
| VMY   | ERM<br>Traksiyon<br>Yok<br>VMT | *    |       | *    |       | *    |       | *     |       |
|       |                                | ,247 | -,111 | ,223 | -,078 | ,532 | -,036 | ,432  | -,049 |
|       |                                | ,360 | -,093 | ,800 | -,018 | ,797 | ,020  | ,783  | ,024  |
| HRN   | Var<br>Yok                     | ,186 | ,043  | ,678 | ,013  | ,792 | ,009  | ,917  | ,004  |
| SKK   |                                | ,364 | ,000  | ,237 | ,000  | ,278 | ,000  | ,333  | ,000  |

\*Generalized Estimating Equations, p: İstatistiksel Değer B: Korelasyon katsayısı

GEE analizi sonucunda toplam 120 olgunun 12. ay sonunda, ISOS'un sağlam olduğu olgular hasarlı olanlara göre EİDGK'ni 0.68 logMAR azaltarak görme kazanımı sağladı. (p<0.05). ISOS'un kısmen sağlıklı olduğu olgular, hasarlı olanlara göre EİDGK'ni 0.563 logMAR azaltarak görme kazanımı sağladı. (p<0.05) DRIL olan olgular olmayanlara göre, EİDGK'ni 0.149 logMAR artırarak görmede azalmaya neden oldu. (p<0.05)

GEE analizi sonucunda toplam 120 olgunun 6. ay sonunda, ISOS'un sağlam olduğu olgular hasarlı olanlara göre EİDGK'ni 0.658 logMAR azaltarak görme kazanımı sağladı. (p<0.05) ISOS'un kısmen sağlıklı olduğu olgular, hasarlı olanlara göre EİDGK'ni 0.549 logMAR azaltarak görme kazanımı sağladı. (p<0.05) DRIL olan olgular olmayanlara göre, EİDGK'ni 0.146 logMAR artırarak görmede azalmaya neden oldu. (p <0.05)

GEE analizi sonucunda toplam 120 olgunun 4. ay sonunda, ISOS'un sağlam olduğu olgular hasarlı olanlara göre EİDGK'ni 0.653 logMAR azaltarak görme kazanımı sağladı. (p<0.05) ISOS'un kısmen sağlıklı olduğu olgular, hasarlı olanlara göre EİDGK'ni 0.536 logMAR azaltarak görme kazanımı sağladı. (p<0.05) DRIL olan olgular olmayanlara göre, EİDGK'ni 0.143 logMAR artırarak görmede azalmaya neden oldu. (p<0.05)

GEE analizi sonucunda toplam 120 olgunun 1.ay sonunda ISOS'un sağlam olduğu olgular hasarlı olanlara göre EİDGK'ni 0.661 logMAR azaltarak görme kazanımı sağladı. ( $p<0.05$ ).ISOS'un kısmen sağlıklı olduğu olgular, hasarlı olanlara göre EİDGK'ni 0.523 logMAR azaltarak görme kazanımı sağladı. ( $p<0.05$ )

**Tablo 16: RNB grubu başlangıç biyobelirteçlerinin EİDGK'ye etkisi (logMAR)**

| *     |                                | 1.ay |       | 4.ay |       | 6.ay |       | 12.ay |       |
|-------|--------------------------------|------|-------|------|-------|------|-------|-------|-------|
|       |                                | P    | B     | P    | B     | P    | B     | P     | B     |
| SRS   | Var<br>Yok                     | ,555 | -,035 | ,161 | -,075 | ,876 | ,009  | ,594  | ,031  |
| IRK   | Var<br>Yok                     | ,183 | ,067  | ,792 | ,017  | ,926 | -,006 | ,834  | -,014 |
| IS/OS | Hasarlı<br>Sağlıklı<br>Kısmen  | *    |       | *    |       | *    |       | *     |       |
|       |                                | ,002 | -,403 | ,012 | -,396 | ,008 | -,419 | ,016  | -,403 |
|       |                                | ,008 | -,342 | ,019 | -,369 | ,013 | -,405 | ,023  | -,384 |
| DRIL  | Var<br>Yok                     | ,001 | ,326  | ,005 | ,277  | ,010 | ,254  | ,003  | ,292  |
| VMY   | ERM<br>Traksiyon<br>Yok<br>VMT | *    |       | *    |       | *    |       | *     |       |
|       |                                | ,000 | ,466  | ,080 | ,231  | ,008 | ,238  | ,007  | ,222  |
|       |                                | ,000 | ,427  | ,015 | ,349  | ,006 | ,360  | ,011  | ,345  |
| HRN   | Var<br>Yok                     | ,438 | -,036 | ,615 | -,027 | ,582 | -,029 | ,617  | -,027 |
| SKK   |                                | ,000 | -,003 | ,000 | -,003 | ,000 | -,003 | ,000  | -,003 |

\*Generalized Estimating Equations, p: İstatistiksel Değer B: Korelasyon katsayısı

GEE analizi sonucunda RNB tedavisi uygulanan 40 olgunun değerlendirmesinde, 12. ay sonunda, ISOS'un sağlam olduğu olgular hasarlı olanlara göre EİDGK'ni 0.403 logMAR azaltarak görme kazanımı sağladı. ( $p<0.05$ ). ISOS'un kısmen sağlıklı olduğu olgular, hasarlı olanlara göre EİDGK'ni 0.384 logMAR azaltarak görme kazanımı sağladı. ( $p<0.05$ ) DRIL olan olgular olmayanlara göre, EİDGK'ni 0.292 logMAR artırarak görmede azalmaya neden oldu. ( $p<0.05$ ) Vitreomaküler ara yüzey açısından traksiyon olmayan olgular ERM olgusuna göre EİDGK'ni 0.222 logMAR artırarak görmede azalmaya neden oldu. ( $p<0.05$ ).Traksiyon olan olgular ise ERM olgusuna göre EİDGK'ni 0.345 logMAR artırarak görmede azalmaya neden oldu. ( $p<0.05$ ).6.ay sonunda ise ISOS'un sağlam olduğu olgular hasarlı olanlara göre EİDGK'ni 0.419 logMAR azaltarak görme kazanımı sağladı. ( $p<0.05$ ).ISOS'un kısmen sağlıklı olduğu olgular, hasarlı olanlara göre EİDGK'ni 0.405 logMAR azaltarak görme kazanımı sağladı. ( $p<0.05$ ) DRIL olan olgular olmayanlara göre, EİDGK'ni 0.254 logMAR artırarak görmede

azalmaya neden oldu. ( $p<0.05$ ) Vitreomaküler ara yüzey açısından traksiyon olmayan olgular ERM olgusuna göre EİDGK'ni 0.238 logMAR artırarak görmede azalmaya neden oldu. ( $p<0.05$ ).Traksiyon olan olgular ise ERM olgusuna göre EİDGK'ni 0.360 logMAR artırarak görmede azalmaya neden oldu. ( $p<0.05$ ) 4. Ay sonunda ise ISOS'un sağlam olduğu olgular hasarlı olanlara göre EİDGK'ni 0.396 logMAR azaltarak görme kazanımı sağladı. ( $p<0.05$ ).ISOS'un kısmen sağlıklı olduğu olgular, hasarlı olanlara göre EİDGK'ni 0.369 logMAR azaltarak görme kazanımı sağladı. ( $p<0.05$ ) DRIL olan olgular olmayanlara göre, EİDGK'ni 0.277 logMAR artırarak görmede azalmaya neden oldu. ( $p<0.05$ ) Vitreomaküler ara yüzey açısından traksiyon olan olgular ise ERM olgusuna göre EİDGK'ni 0.349 logMAR artırarak görmede azalmaya neden oldu. ( $p<0.05$ ). ISOS'un sağlam olduğu olgular hasarlı olanlara göre EİDGK'ni 0.403 logMAR azaltarak görme kazanımı sağladı. ( $p<0.05$ ). ISOS'un kısmen sağlıklı olduğu olgular, hasarlı olanlara göre EİDGK'ni 0.342 logMAR azaltarak görme kazanımı sağladı. ( $p<0.05$ ) DRIL olan olgular olmayanlara göre, EİDGK'ni 0.326 logMAR artırarak görmede azalmaya neden oldu. ( $p<0.05$ ) Vitreomaküler ara yüzey açısından traksiyon olmayan olgular ERM olgusuna göre EİDGK'ni 0.466 logMAR artırarak görmede azalmaya neden oldu. ( $p<0.05$ ).Traksiyon olan olgular ise ERM olgusuna göre EİDGK'ni 0.427 logMAR artırarak görmede azalmaya neden oldu. ( $p<0.05$ ) SKK 1µ artışın EİDGK' de tüm aylarda 0.003 logMAR görme kazanımı sağladığı saptandı. ( $p<0.05$ )

**Tablo 17: AFL grubu başlangıç biyobelirteçlerinin EİDGK'ye etkisi (logMAR)**

| *     |                                | 1.ay |       | 4.ay |       | 6.ay |       | 12.ay |       |
|-------|--------------------------------|------|-------|------|-------|------|-------|-------|-------|
|       |                                | P    | B     | P    | B     | P    | B     | P     | B     |
| SRS   | Var<br>Yok                     | ,645 | ,036  | ,561 | ,041  | ,830 | ,014  | ,801  | ,016  |
| IRK   | Var<br>Yok                     | ,841 | ,015  | ,943 | -,005 | ,788 | -,017 | ,745  | -,021 |
| IS/OS | Hasarlı<br>Sağlıklı<br>Kısmen  | *    |       | *    |       | *    |       | *     |       |
|       |                                | ,000 | -,701 | ,000 | -,722 | ,000 | -,712 | ,000  | -,742 |
|       |                                | ,000 | -,663 | ,000 | -,661 | ,000 | -,649 | ,000  | -,645 |
| DRIL  | Var<br>Yok                     | ,091 | ,119  | ,014 | ,143  | ,019 | ,136  | ,082  | ,106  |
| VMY   | ERM<br>Traksiyon<br>Yok<br>VMT | *    |       | *    |       | *    |       | *     |       |
|       |                                | ,005 | -,257 | ,001 | -,246 | ,008 | -,221 | ,000  | -,312 |
|       |                                | ,182 | -,240 | ,050 | -,248 | ,044 | -,243 | ,007  | -,329 |
| HRN   | Var<br>Yok                     | ,008 | ,132  | ,121 | ,076  | ,385 | -,046 | ,451  | ,040  |
| SKK   |                                | ,116 | ,187  | ,040 | -,002 | ,030 | -,002 | ,017  | -,002 |

\*Generalized Estimating Equations, p: İstatistiksel Değer B: Korelasyon katsayısı

GEE analizi sonucunda AFL tedavisi uygulanan 40 olgunun 12. ay sonunda ISOS'un sağlam olduğu olgular hasarlı olanlara göre EİDGK'ni 0.742 logMAR azaltarak görme kazanımı sağladı. ( $p<0.05$ ). ISOS'un kısmen sağlıklı olduğu olgular, hasarlı olanlara göre EİDGK'ni 0.645 logMAR azaltarak görme kazanımı sağladı. ( $p<0.05$ ). Vitreomaküler ara yüzey açısından traksiyon olmayan olgular ERM grubuna göre EİDGK'ni 0.312 logMAR azaltarak görmede artış sağladılar. ( $p<0.05$ ). Traksiyon olan olgular ise ERM grubuna göre EİDGK'ni 0.329 logMAR azaltarak görmede artış sağladılar. ( $p<0.05$ ). 6. ay sonunda, ISOS'un sağlam olduğu olgular hasarlı olanlara göre EİDGK'ni 0.712 logMAR azaltarak görme kazanımı sağladı. ( $p<0.05$ ). ISOS'un kısmen sağlıklı olduğu olgular, hasarlı olanlara göre EİDGK'ni 0.649 logMAR azaltarak görme kazanımı sağladı. ( $p<0.05$ ). DRIL olan olgular olmayanlara göre, EİDGK'ni 0.136 logMAR artırarak görmede azalmaya neden oldu. ( $p<0.05$ ) Vitreomaküler ara yüzey açısından traksiyon olmayan olgular ERM grubuna göre EİDGK'ni 0.221 logMAR azaltarak görmede artış sağladılar. ( $p<0.05$ ). Traksiyon olan olgular ise ERM grubuna göre EİDGK 0.243 logMAR azaltarak görmede artış sağladılar. ( $p<0.05$ ). 4. ay sonunda ISOS'un sağlam olduğu olgular hasarlı olanlara göre EİDGK'ni 0.722 logMAR azaltarak görme kazanımı sağladı. ( $p<0.05$ ). ISOS'un kısmen sağlıklı olduğu olgular, hasarlı olanlara göre EİDGK'ni 0.661 logMAR azaltarak görme kazanımı sağladı. ( $p<0.05$ ). DRIL olan

olgular olmayanlara göre, EİDGK'ni 0.143 logMAR artırarak görmede azalmaya neden oldu. ( $p<0.05$ ) Vitreomaküler ara yüzey açısından traksiyon olmayan olgular ERM grubuna göre EİDGK'ni 0.246 logMAR azaltarak görmede artış sağladılar. ( $p<0.05$ ).Traksiyon olan olgular ise ERM grubuna göre EİDGK'ni 0.248 logMAR azaltarak görmede artış sağladılar. ( $p<0.05$ ). 1 . ay sonunda ISOS'un sağlam olduğu olgular hasarlı olanlara göre EİDGK'ni 0.701 logMAR azaltarak görme kazanımı sağladı. ( $p<0.05$ ).ISOS'un kısmen sağlıklı olduğu olgular, hasarlı olanlara göre EİDGK'ni 0.663 logMAR azaltarak görme kazanımı sağladı. ( $p<0.05$ ). Vitreomaküler ara yüzey açısından traksiyon olmayan olgular ERM grubuna göre EİDGK'ni 0.257 logMAR azaltarak görmede artış sağladılar. ( $p<0.05$ ).HRN olan olgular olmayan gruba göre EİDGK 0.132 logMAR artırarak görmede daha az kazanıma neden oldu . ( $p<0.05$ ) SKK 1µ artışın 4.aydan itibaren EİDGK'de 0.002 logMAR görme kazanımı sağladığı saptandı.

**Tablo 18: DEX grubu başlangıç biyobelirteçlerinin EİDGK'e etkisi (logMAR)**

| *     |                                | 1.ay |       | 4.ay |       | 6.ay |       | 12.ay |       |
|-------|--------------------------------|------|-------|------|-------|------|-------|-------|-------|
|       |                                | P    | B     | P    | B     | P    | B     | P     | B     |
| SRS   | Var<br>Yok                     | ,444 | -,064 | ,757 | -,024 | ,788 | -,021 | ,865  | ,013  |
| IRK   | Var<br>Yok                     | ,255 | ,121  | ,500 | ,051  | ,651 | ,030  | ,906  | ,007  |
| IS/OS | Hasarlı<br>Sağlıklı<br>Kısmen  | *    |       | *    |       | *    |       | *     |       |
|       |                                | ,000 | -,777 | ,000 | -,742 | ,000 | -,705 | ,000  | -,732 |
|       |                                | ,000 | -,649 | ,000 | -,610 | ,000 | -,591 | ,000  | -,629 |
| DRIL  | Var<br>Yok                     | ,043 | ,198  | ,189 | ,121  | ,133 | ,152  | ,140  | ,136  |
| VMY   | ERM<br>Traksiyon<br>Yok<br>VMT | *    |       | *    |       | *    |       | *     |       |
|       |                                | ,448 | -,126 | ,414 | -,091 | ,983 | -,002 | ,449  | ,051  |
|       |                                | ,459 | -,128 | ,828 | -,027 | ,951 | ,009  | ,525  | ,099  |
| HRN   | Var<br>Yok                     | ,674 | -,029 | ,398 | -,058 | ,840 | -,015 | ,841  | -,016 |
| SKK   |                                | ,309 | ,001  | ,365 | ,001  | ,347 | ,001  | ,388  | ,001  |

\*Generalized Estimating Equations, p: İstatistiksel Değer B: Korelasyon katsayısı

GEE analizi sonucunda DEX tedavisi uygulanan 40 olgunun 12. ay ISOS'un sağlam olduğu olgular hasarlı olanlara göre EİDGK'ni 0.732 logMAR azaltarak görme kazanımı sağladı. ( $p<0.05$ ). 6 . ay sonunda ISOS'un sağlam olduğu olgular hasarlı olanlara göre EİDGK'ni 0.705 logMAR azaltarak görme kazanımı sağladı. ( $p<0.05$ ). ISOS'un kısmen sağlıklı olduğu olgular, hasarlı olanlara göre EİDGK'ni

0.591 logMAR azaltarak görme kazanımı sağladı. ( $p<0.05$ ). 4 . ay sonunda ISOS'un sağlam olduğu olgular hasarlı olanlara göre EİDGK 'ni 0.742 logMAR azaltarak görme kazanımı sağladı. ( $p<0.05$ ). ISOS'un kısmen sağlıklı olduğu olgular, hasarlı olanlara göre EİDGK'ni 0.610 logMAR azaltarak görme kazanımı sağladı. ( $p<0.05$ ). 1 . ay sonunda ISOS'un sağlam olduğu olgular hasarlı olanlara göre EİDGK'ni 0.777 logMAR azaltarak görme kazanımı sağladı. ( $p<0.05$ ). ISOS'un kısmen sağlıklı olduğu olgular, hasarlı olanlara göre EİDGK'ni 0.649 logMAR azaltarak görme kazanımı sağladı. ( $p<0.05$ ). DRIL olan olgular olmayanlara göre, EİDGK'ni 0.198 logMAR artırarak görmede azalmaya neden oldu. ( $p<0.05$ )

**Tablo 19: DMÖ tipi ve HRN açısından olguların EİDGK'e etkisi (logMAR)**

|     |         | 1.ay |       | 4.ay |       | 6.ay |        | 12.ay |       |
|-----|---------|------|-------|------|-------|------|--------|-------|-------|
|     |         | P*   | B     | P*   | B     | P*   | B      | P*    | B     |
| SMD | HRN Var | ,013 | ,209  | ,132 | ,118  | ,108 | ,186   | ,149  | ,123  |
|     | Yok     |      |       |      |       |      |        |       |       |
|     | RNB-DEX | ,004 | -,258 | ,048 | -,186 | ,084 | -, 179 | ,108  | -,172 |
|     | AFL-DEX | ,048 | -,181 | ,039 | -,177 | ,041 | -, 186 | ,055  | -,181 |
|     | RNB-AFL | ,426 | -,078 | ,926 | -,009 | ,945 | , 007  | ,930  | ,009  |
| KMÖ | HRN Var | ,256 | ,077  | ,148 | ,096  | ,198 | ,094   | ,183  | ,105  |
|     | Yok     |      |       |      |       |      |        |       |       |
|     | RNB-DEX | ,007 | -,217 | ,015 | -,204 | ,022 | -, 211 | ,028  | -,219 |
|     | AFL-DEX | ,491 | -,057 | ,282 | -,096 | ,273 | -, 115 | ,254  | -,131 |
|     | RNB-AFL | ,041 | -,160 | ,141 | -,107 | ,209 | -,097  | ,276  | -,088 |
| DRK | HRN Var | ,162 | ,175  | ,217 | ,160  | ,363 | ,123   | ,493  | ,103  |
|     | Yok     |      |       |      |       |      |        |       |       |
|     | RNB-DEX | ,131 | -,390 | ,200 | -,321 | ,270 | -, 265 | ,424  | -,212 |
|     | AFL-DEX | ,551 | -,147 | ,542 | -,142 | ,471 | -, 165 | ,544  | -,146 |
|     | RNB-AFL | ,109 | -,243 | ,265 | -,179 | ,539 | -,100  | ,734  | -,066 |

\*Generalized Estimating Equations, p: İstatistiksel Değer B: Korelasyon katsayısı

GEE analizi sonucunda tüm olgular ödem tipine göre SRD,KMÖ ve DRK olarak ayrıldıktan sonra HRN ve ilaç açısından incelendi. HRN açısından istatistiksel farklılık bulunmadı.SRD grubunda 6. ay sonunda AFL grubunun DEX'e göre EİDGK'ni 0.186 logMAR azaltarak daha fazla görme kazanımı sağladı. ( $p<0.05$ ) 4. ay sonunda RNB ve AFL grupları DEX grubuna göre EİDGK'ni sırasıyla 0.186, 0.177 logMAR azaltarak daha fazla görme kazanımı sağladı. ( $p<0.05$ ).1. ay sonunda ise yine RNB ve AFL grupları DEX grubuna göre EİDGK'ni sırasıyla 0.258, 0.181 logMAR azaltarak görme kazanımı sağladı. ( $p<0.05$ ). KMÖ grubunda ise RNB grubunun DEX grubuna 12,6,4,1. ayda sırası ile EİDGK'ni 0.219, 0.211, 0.204 ve

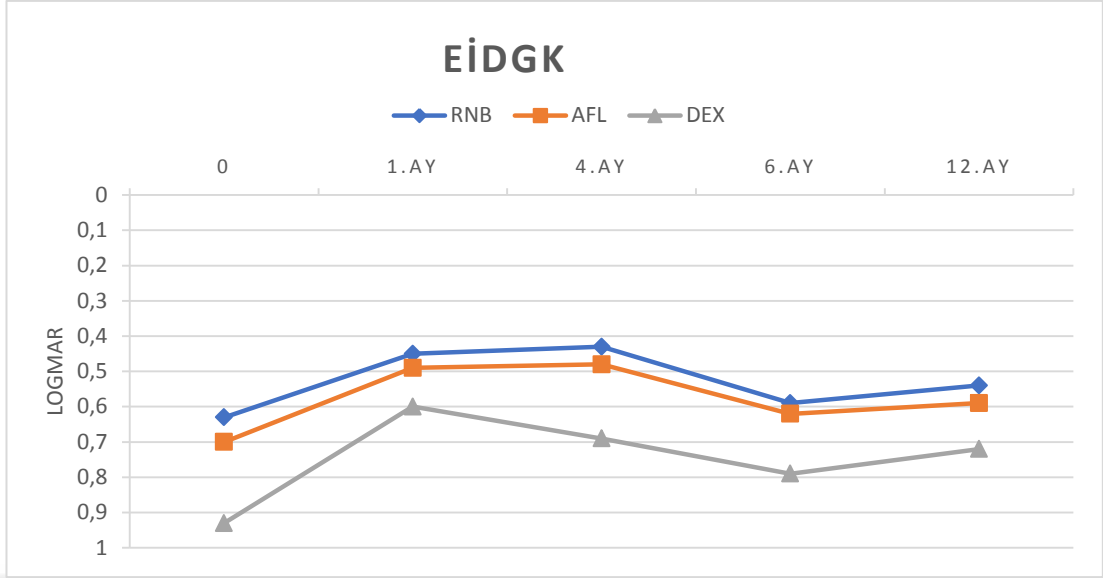
0.217 logMAR azaltarak görme kazanımı sağladı. ( $p<0.05$ ). Yine KMÖ grubunda ilk ay sonunda RNB AFL'e göre EİDGK'ni 0.160 logMAR daha fazla azaltarak görme kazanımı saptandı. DRK grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

**Tablo 20: Grupların tedavi öncesi ve kontrol aylarında ki EİDGK, SMK, SKK analizi**

| Tedavi Öncesi |     | 1.ay | 4.ay | 6.ay | 12.ay |
|---------------|-----|------|------|------|-------|
| EİDGK*        | TÜM | ,000 | ,000 | ,024 | ,000  |
|               | RNB | ,000 | ,000 | ,694 | ,089  |
|               | AFL | ,000 | ,022 | ,341 | ,109  |
|               | DEX | ,000 | ,000 | ,005 | ,000  |
| SMK*          | TÜM | ,000 | ,000 | ,000 | ,000  |
|               | RNB | ,000 | ,000 | ,000 | ,001  |
|               | AFL | ,000 | ,000 | ,000 | ,000  |
|               | DEX | ,000 | ,000 | ,000 | ,000  |
| SKK**         | TÜM | ,000 | ,000 | ,000 | ,000  |
|               | RNB | ,012 | ,025 | ,022 | ,021  |
|               | AFL | ,153 | ,020 | ,074 | ,014  |
|               | DEX | ,021 | ,013 | ,001 | ,003  |

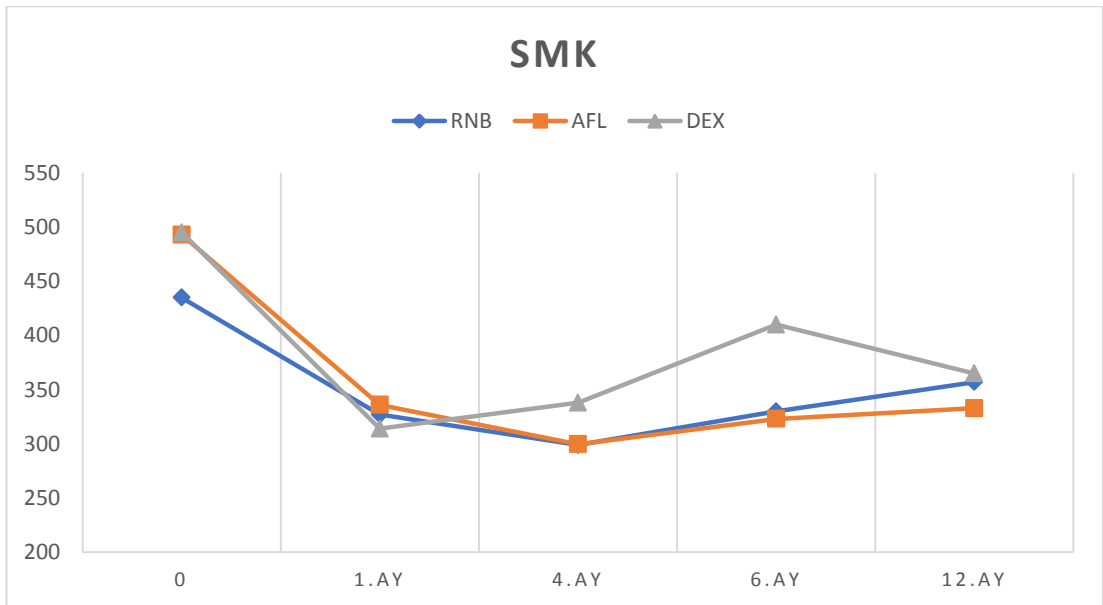
\*=Friedman Testi \*\*:Repeated measures ANOVA

Tüm olguların enjeksiyon öncesi ve sonrasındaki 1, 4, 6 ve 12. ay EİDGK, SMK ve SKK değişimi kıyaslandı. EİDGK ve SMK Friedman testi ile değerlendirildi. SKK değişimi Repeated measures ANOVA ile saptandı. EİDGK 1. ve 4. aylarda tüm gruplarda, 6. ve 12. aylar da ise tüm hastalar ve DEX grubunda istatistiksel olarak anlamlı görme artışı izlendi ( $p<0.05$ ). SMK değişiminde tüm gruplarda ve tüm aylarda istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi ( $p<0.05$ ). SKK değişiminde ise 1. ve 6. ay da RNB ve DEX grubunda anlamlı azalma, 4. ve 12. ayda ise tüm ilaç gruplarında istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi. ( $p<0.05$ )



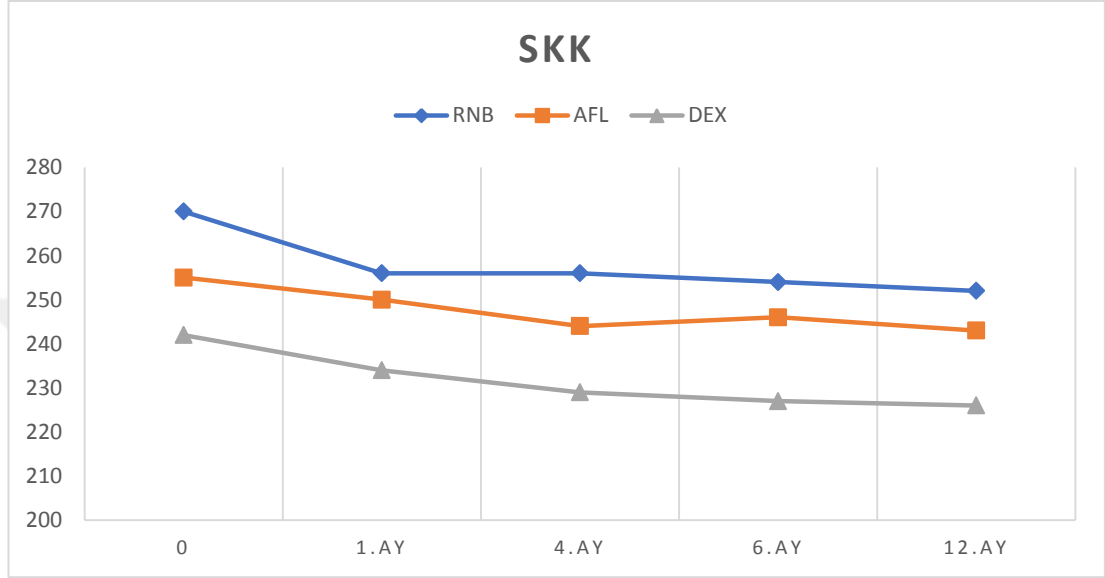
**Şekil 16: EİDGK'nin ilaca göre bir yıllık izlemi**

Tedavinin ilk ayında RNB,AFL,DEX gruplarında sırasıyla EİDGK ortalamaları  $0.45 \pm 0.34$  logMAR,  $0.49 \pm 0.37$  logMAR,  $0.60 \pm 0.38$  logMAR, 4.ay  $0.43 \pm 0.35$  logMAR,  $0.48 \pm 0.38$  logMAR,  $0.69 \pm 0.43$  logMAR, 6.ay  $0.59 \pm 0.38$  logMAR,  $0.62 \pm 0.39$  logMAR,  $0.79 \pm 0.51$  logMAR, 12.ayda ise  $0.54 \pm 0.41$  logMAR,  $0.59 \pm 0.43$  logMAR,  $0.72 \pm 0.49$  logMAR olarak saptandı.



**Şekil 17: SMK'nın ilaca göre bir yıllık izlemi**

Tedavinin ilk ayında RNB,AFL,DEX gruplarında sırasıyla SMK ortalamaları  $327.2 \pm 77.9$ ,  $336.5 \pm 82.7$ ,  $314.3 \pm 64.2$ , 4.ay  $299 \pm 78.5$ ,  $299.7 \pm 88$ ,  $338.5 \pm 86.4$ , 6.ay da ise  $330 \pm 103.3$ ,  $323.5 \pm 102.7$ ,  $410.3 \pm 162.3$  ve 12.ay sonunda  $357.4 \pm 112.6$ ,  $333 \pm 114.6$ ,  $365.8 \pm 132.4$  olarak saptandı.µ



**Şekil 18: SKK'nın ilaca göre bir yıllık izlemi**

Tedavinin ilk ayında RNB,AFL,DEX gruplarında sırasıyla SKK ortalamaları  $256 \pm 48.6$ ,  $250.4 \pm 45.3$ ,  $234.8 \pm 39.3$ , 4.ay  $256.1 \pm 49.1$ ,  $244.5 \pm 38.9$ ,  $229.7 \pm 34.4$ , 6.ay da ise  $254.4 \pm 41.9$ ,  $246.1 \pm 44$ ,  $227.8 \pm 35$  ve 12.ay sonunda  $252.4 \pm 44.5$ ,  $243 \pm 47.2$ ,  $226.7 \pm 37.6$  olarak saptandı.

## 5. TARTIŞMA

SD ve SS-OKT, TD-OKT'ye göre OCT biyobelirteçleri açısından oldukça fazla bilgi sağlamaktadır. Günümüzde TD-OKT'lerin daha az kullanımını nedeniyle de OKT biyobelirteçleri önem kazanmıştır.

DMÖ'nün anti-VEGF tedavi etkinliğinin araştırıldığı çoğu faz 3 klinik çalışmada TD-OKT kullanılmıştır. (RIDE/RISE, RESTORE, DRCR. net Protokol I). Kullanımı hızla artan SD-OKT'nin kullanıldığı daha az sayıda büyük hasta gruplu çalışma mevcuttur. (VIVID/ VISTA, DRCR.net protokol T, RETAIN.) OKT, sayesinde günümüzde ödemin morfolojik özellikleri hakkında yeni bilgiler açığa çıkmıştır. Bunlar subretinal sıvı, intraretinal kistoid sıvı, retina iç katmanlarının disorganize olması ve kalınlığının değişmesi (DRIL) ile iç ve dış fotoreseptör tabakalarının durumunu, eksternal limitan membranın (ELM) bütünlüğünün bozulduğunu, hiperreflektif noktalar,[30-35] vitreomaküler arayüzeyin durumu ve koroidal kalınlık değişikliği gibi kalitatif özellikleri daha iyi göstermektedir.

DMÖ' nün güncel tedavisinde intravitreal enjeksiyonlar en önemli yeri almaktadır. ETDRS göstermiştir ki klinik anlamlı DMÖ olan olgularda lazer fotokoagülasyon tedavisi ılımlı görme kayıplarını %23'ten %12'ye düşürürken, görme rehabilitasyonu daha uzun sürede meydana gelmekte ve sadece %3 hastada 15 harf ve üzeri harf kazanımı sağlanmıştır.[68] Ayrıca lazer fotokoagülasyona bağlı olarak kalıcı görme azlığına neden olacak foveal hasar ve makulada skar gelişimi gibi komplikasyonlar meydana gelebilmektedir. Bu nedenlerle DMÖ tedavisinde alternatif yöntemler denenmeye başlamıştır.

DMÖ tedavisinde intravitreal tedavi seçiminde farklı sonuçlar bulunmakta olup halen tedavi seçimi konusunda genel fikir birliği oluşmamıştır. DRCR.net Protokol T çalışmasında olguların başlangıç EİDGK harf skoru daha iyi olan (>69) alt grupta birinci ve ikinci yılda ilaçlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı herhangi bir fark ortaya çıkmamıştır. Başlangıç EİDGK harf skoru daha az olan (<69) alt grupta birinci yılda AFL için ortalama 18.9 harf, RNB için 14.2, BCZ için 11.8 harf kazanımı sağlanıp, ikinci yılda yine AFL için ortalama 18.1 harf, RNB için 16.1 harf ve BCZ için 13.3. harf kazanımı sağlanmış. Bu sonuçlarla AFL başlangıç EİDGK harf skoru <69 olan olgularda iki yıllık tedavi sürecinde BCZ'ye birinci yılda ise

RNB'ye üstün olduğunu bildirmişler. EURETINA tavsiyesinde ise RNB'nin AFL'ye göre daha yavaş etki göstermesinin, bu çalışmada RNB'nin daha düşük doz (0.3mg) kullanımının etkisi olabileceği bildirilmiştir. DMÖ tedavisinde steroid için EURETINA tavsiyesinde büyük ölçüde ikinci seçenek tedavi olarak bildirilmiştir. Her hastanın 3-6 anti-VEGF enjeksiyondan sonra istenilen yanıt elde edilemeyince steroid uygulaması öngörülmüştür. Kardiyovasküler olay öyküsü bulunan hastalarda birinci seçenek tedavi olarak steroid önerilmiştir. Çünkü bu hastalar bütün majör anti-VEGF çalışmalarından dışlanmışlardır. Diğer bir ilk seçenek grup ise tedavinin ilk yılında aylık enjeksiyon uygulamasına gelemeyecek olan hasta grubudur. [69] Dekametazonun makula ödeminde anti-VEGF'lere göre daha az enjeksiyon ile tedavi sağlaması önemli bir avantajdır.

Zur ve ark. yapmış olduğu 284 hastalık bir çalışmada yaş ortalaması  $64 \pm 14$  erkek hasta sayısı 171(%57) olarak bildirilmiş.[70] Rayess ve ark. bildirdiği yayında 42 hastanın yaş ortalaması  $63.8 \pm 12.6$  , olguların 21'i(%50) erkekti.[71] Bizim çalışmamızda yaş ortalaması benzer olup  $61.06 \pm 7.75$  olup, cinsiyet açısından 65(%54) erkek hasta mevcuttu.

Zur ve ark. çalışmasında olguların %70'i tedavi naif, geri kalan grup ise tedaviye dirençli olan hastalar mevcut.[70] Rayess ve ark. çalışmasında tüm hastalar tedavi naif olgulardı.[71] Bizim çalışmamızdaki tüm olgular da daha önce tedavi almamış hastalardı. Shimura ve ark. Yapmış olduğu çalışmada 143 olguluk çalışmada %17.5 SMD, %23.6 KMÖ, %35 DRK ve %21'de tüm grupları içeren olarak gruplara ayırmış. Yine aynı çalışmada BCZ'nin DRK grubunda diğer gruplara göre daha iyi yanıt alındığı bildirilmiş.[72] Bizim çalışmamızda ise %40.8 SMD, %43.8 KMÖ ve %15.8 DRK olarak sınıflandı. Biz ise SMD grubunda RNB-DEX arasında 1 ve 4. ayda RNB'de, AFL-DEX arasında ise 1,4 ve 6.ayda AFL'de daha iyi görme kazanımı saptadık. Yine KMÖ grubunda RNB-DEX arasında tüm aylarda RNB'de daha iyi görme kazanımı saptadık. Çalışmamızda KMÖ grubunda RNB-AFL arasında ilk ay sonunda RNB'de daha iyi görme kazanımı elde ettiğini görüldü. Bu sonuçta DEX grubunun başlangıç EİDGK'nin daha düşük olması ve IS/OS kısmen sağlıklı grubundan daha fazla olgunun olması ve başlangıç SKK'nın daha düşük olması ile ilgili olabileceğini düşünmekteyiz.

SRS'nin koruyucu rolü yapılan bir post hoc analizle başlangıçta iki grup arasında EİDGK herhangi bir farklılık olmamasına rağmen , başlangıçta SRS bulunan hastalarda bulunmayanlara göre çalışmanın birinci yıl sonucunda EİDGK'de daha fazla kazanım elde edilmiş.[73], Zur ve ark. DEX tedavisi alan olgularla yapmış oldukları çalışmada SRS olan olgularda olmayanlara göre 4. ayda tedaviye daha iyi yanıt aldıklarını bildirmişler. [70] Gerendas ve ark. yapmış olduğu çalışmada SRF olan olgularda olmayanlara göre RNB grubunda iyi yanıt, sadece lazer tedavisi alan grupta kötü yanıt, kombine tedavi alan grupta ise anlamlı farklılık izlenmemiş.[73] Yine Reznicek ve ark. yapmış olduğu çalışmada SRS grubunda daha iyi görme kazanımı olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış. [74] . Bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı saptanmasa da tüm olgular değerlendirildiğinde SRF olan olgular olmayan gruba göre 1.ay da 1.49 kat, 12. ayda 1.11 kat daha fazla harf kazanımı tespit edildi.

HRN OKT'de 20-40µ büyüklüğünde, sinir lifi ile benzer reflektivite gösteren yapılardır. İç kan retina bariyeri yıkımına bağlı lipoprotein ekstrevasyasyonun rol oynadığı düşünülmektedir. Tüm DMÖ şekillerinde bulunabilir. DMÖ'de anti-VEGF tedavisi sonrası HRN'nin görsel sonuçlar üzerine etkisi konusunda farklı çalışmalar bulunmaktadır. HRN lokalizasyonunun DMÖ'de prognostik faktör olduğu yönünde çalışmalar mevcuttur. Kang ve ark. yapmış oldukları çalışmada DMÖ'de anti-VEGF tedavi ile tüm katmanlarda HRN azaldığı ve görme keskinliğinde artış olduğunu bildirmişler. SMD grubunda tedavi öncesi HRN özellikle retina dış tabakalarında daha fazla bulunmuş. Yine SMD grubunda tedavi sonrası HRN azalması diğer gruplara göre anlamlı derecede fazla izlenmiş. Dış retina tabakalarındaki HRN'nin fotoreseptörlerdeki bozulmanın bir sonucu olarak ortaya çıktığı bildirilmiş. Çalışmalarında da bu hasta grubunda EİDGK, ELM ve elipsoid zon arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptamışlar [75]. Yine DEX grubuyla yapılan bir çalışmada HRN olmayan grupta daha iyi görsel prognoz bildirilmiş, aynı çalışmada HRN dağılımı ile ilgili anlamlı sonuç bildirilmemiş. [70] Vujosevic ve ark. HRN'nin anatomik düzelmeden çok fonksiyonel düzelme ile korele olduğunu bildirmiş. Yine aynı çalışmada anti-VEGF tedaviye ilk yanıtın HRN azalması olduğu saptanmış.[76] Vujosevic ve ark. RNB ve DEX tedavi alan 49 olguluk çalışmalarında HRN sayısı fazla olan ve SMD olan olgularında DEX tedavisine daha iyi yanıt aldıklarını ve bu

tür olgularda patofizyolojide inflamasyonun daha ön planda olduğunu bildirmişler.[77] Yine Hwang ve ark DMÖ ve retinal ven oklüzyonu olan olgularında BCZ ve DEX tedavi uygulamış olup , BCZ'ye iyi yanıt verenlerin daha düşük sayıda HRN olan olgular olduğunu saptamışlar. DEX grubunda ise daha yüksek sayıda HRN olan olgulardan iyi yanıt alındığını belirtmişler.[78]. Framme ve ark. HRN'nin anti-VEGF tedavi ile azaldığını fakat görme keskinliği ile arasında korelasyon bulunmadığını bildirmişler. Yine aynı çalışmada tedavi öncesi HRN ile HbA1c arasında pozitif bir korelasyon bildirilmiş.[79] Bizim çalışmamızda da retina dış tabakalarında HRN oranı %39 olarak bulundu. Ödem tipleri ve HRN varlığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Tüm olgular ele alındığında HRN olan olgular olmayan olgulara göre 6. ayda 2.08, 12.ayda 2.21 kat daha fazla harf kazanımı sağladığı saptandı. Alt grup analizinde ise AFL tedavisi alan HRN mevcut olan grupta olmayan gruba göre ilk ayda EİDGK'de 0.13 logMAR daha az görme kazanımı saptandı.

RESTORE çalışmasında çalışma süresi boyunca vitreomaküler adezyon (VMA) bulunan hastalarda başlangıç EİDGK daha yüksek olduğu ve tedavi sürecinde de korunduğu, arka vitreus dekolmanı bulunan olgularda başlangıç EİDGK daha düşük ve VMA olan olgulara göre daha düşük görme kazanımı elde edildiği bildirilmiş.[73] Reznicek ve ark. yapmış olduğu 39 olgu olan bir çalışmada üç doz RNB tedavisi alan hastalarda vitreoretinal arayüzey hastalığı olanlar ve olmayanlar arasında görme kazanımı açısından anlamlı farklılık izlenememiş. [74]Bizim çalışmamızda RNB grubunda traksiyon olmayan ve olan grubun ERM grubuna göre görme kazanımı açısından kötü olduğunu saptadık. Fakat ERM grubundaki hasta sayısının azlığının bu sonuca katkısı olabileceğini düşünmekteyiz. AFL grubunda ise traksiyon olmayan grubun ERM olan gruba göre tüm aylarda istatistiksel olarak anlamlı görme kazanımı sağladığı saptandı. Traksiyon olan olgularda ise ERM grubuna göre 4,6 ve 12. aylarda istatistiksel olarak anlamlı görme kazanımını tespit edildi. Bu hasta grubunda tedavi sonrası traksiyonu gerileyen olguların etkisi olduğunu düşünmekteyiz. DEX grubunda ise takiplerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi.

DRIL patofizyolojisinde gangliyon hücre kaybı, iç nükleer tabakada incelme ve retinal kapiller ağda hyalinizasyonun rol aldığı düşünülmektedir. Bipolar, amakrin

ve horizontal hücrelerin etkilenmesi nedeniyle fotoreseptörlerden gangliyon hücrelerine ileti problemi meydana gelmektedir. DR dışında ven tıkanıklıkları, arter tıkanıklıkları, üveitler, akut retinal nekroz ve travma olgularında da DRIL görülmektedir. Salma ve ark. tedavi sonrası 1. ve 2. ayda %50'den fazla düzelme gösteren DRIL olgularını erken, 3. ve 4. ayda %50'den fazla düzelme gösteren DRIL olgularını geç, herhangi bir zamanda %50'den fazla düzelme göstermeyen grubu ise dirençli olgular olarak tanımlamıştır. İlk dört ayda düzelme gösteren olguların birinci yılda görme kazanımının daha iyi olduğu belirtilmiştir.[80] Balaratnasingam ve ark. DR ve ven oklüzyonu olan 95 gözü değerlendirdikleri bir çalışmada FAZ ve DRIL arasında pozitif orta düzey bir korelasyon bildirilmiştir.[81]. Das ve ark. ise her 100 µ uzunluğundaki DRIL olan olgularda EİDGK'de 6 harf azalma olduğunu, DR şiddeti ile DRIL arasında korelasyon olduğu bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada, ödem nedeniyle bipolar aksonların elastikiyet limiti aşılmasının DRIL patofizyolojisinde önemli olduğu açıklanmıştır. DRIL ile dış retina tabakalarının düzeni ve ERM varlığı arasında da korelasyon bildirmişler. [82] OKT'de santral milimetrenin %50'sinden fazlasını oluşturan DRIL, yeni tanı ya da tedavi edilmiş DMÖ'de daha kötü EİDGK ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Tedavinin ilk 4 ayı içinde DRIL görülmesi durumunda tedavinin ilk yılının sonunda EİDGK daha kötü bir değişim olacağını öngörmektedir.[44] Bizim çalışmamızda DRIL mevcut olan RNB grubunda tüm aylarda, AFL grubunda 4 ve 6. ay da, DEX grubunda ise 1. ayda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde görme kazanımına olumsuz etki saptadık

Shin ve ark. intravitreal TA uygulanan 61 olguda IS/OS-ELM sağlıklı ve kısmen sağlıklı olgularda hasarlı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı oranda görme kazanımı elde etmişler.[83] Bizim çalışmamızda IS/OS-ELM tabakası sağlıklı ve kısmen sağlıklı olan olguların hasarlı olanlara göre tüm ilaç gruplarında ve tüm aylar da istatistiksel olarak anlamlı derecede daha iyi görme kazanımı elde ettiğini saptadık. Çalışmamızda DEX uygulanan grupta IS/OS-ELM kısmen sağlıklı olguların fazla olduğunu tespit edildi. Bu durumun tedavi naif hastalarda ilk seçimin anti-VEGF lehine olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Yine kardiyovasküler hastalığı bulunan ya da düzenli takip açısından sıkıntı yaşayabilecek olgularda DEX tercih edildiğini gördük. Bu tedavi seçimi gruplar arasında küçük farklılıklar yaratsa da EURETINA kılavuzundaki önerilerle uyumlayıcıydı.[69]

RESTORE çalışmasındaki hastaların yaklaşık %80'inde başlangıç IRK bulunmaktadır. Başlangıçta daha az IRK bulunan olgularda EİDGK daha iyi olmakta ve çalışma süresince de daha iyi olmaya devam etmektedir.[73] Pelosini ve ark. ise başlangıç EİDGK ile sağlıklı nörosensöryel retina hacmi arasında korelasyon olduğunu bildirmişler. Bu korelasyon, iç ve dış retina tabakaları arasında IRK bulunduğu daha az olduğu belirtilmiştir.[84] Gerendas ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada retina içi kistoid boşluk yüksekliğinin 380 µ büyük olan olgularda küçük olanlara göre anlamlı derecede görme kazanımı açısından farklılık saptamışlar. Başka bir çalışmada tedavi öncesi DMÖ'lü olgularda IRK var olması ve kistin lokalizasyonu değerlendirildiğinde tedaviye yanıt açısından farklılık izlenmemiş.[70]Bizim çalışmamızda da IRK varlığı ve lokalizasyon açısından anlamlı farklılık izlenmedi.

Rayess ve ark. anti-VEGF tedavi sonrasında 3.ay da SKK'da anlamlı azalma olduğunu bildirmiş. Yine aynı çalışmada farklı gruplarda tedavi sonrası başlangıç SKK'a göre 3.ayda EİDGK'de 0.15,0.04 ve 0.01 logMAR artış bildirilmiş.[71] Bizim çalışmamızda da 4. Ay ve 12. ay da hem Anti-VEGF hem de DEX grubunda SKK anlamlı azalma tespit edildi. Bu çalışmada ise RNB grubunda başlangıç SKK kalınlığının her 10µ artışı ile EİDGK'de 0.03 logMAR görme kazanımı, AFL grubunda ise her 10µ artışı ile EİDGK'de 0.02 logMAR görme kazanımı saptandı. Başlangıç SKK daha yüksek olan olguların tedavi sonrası daha iyi görme kazanımı ve anatomik düzelme sağladığını düşünmekteyiz. Başlangıç SKK düşük olan olgular ise VEGF salınımının daha az olduğu ya da iskemik tipte maküler ödem olması nedeniyle anti-VEGF tedaviye daha yanıtız olgular olarak tanımlanabilir. Yiu ve ark. ise DMÖ tedavisi sırasındaki SKK incelmesinin anti-VEGF tedaviyle oluştuğunu düşünseler de bu incelmede DMÖ patogenezinin de rol alabileceğini bildirmişler. Bunda etkili olan faktör ise anti-VEGF tedavi sonrasında SKK değişimlerinin fonksiyonel ve anatomik düzelme ile ilişkisinin olmamasını göstermişler.[85]

Reznicek ve ark. DMÖ'de 3 RNB tedavi uygulanan tedavi prokolünde SAVE sınıflamasını bildirmişler. Bu sınıflamada subretinal sıvı, retinal kalınlaşma alanı, vitreoretinal ara yüzey ve FA'da sızıntı etiyolojisi olarak tanımlamışlar. Bu çalışmada SRS ve vitreoretinal ara yüzey açısından anlamlı farklılık saptanmamış.

FA'de fokal sızıntısı olan hastalarda tedavi sonrası non-fokal gruba göre anlamlı olarak daha yüksek görme kazanımı elde etmişler.[74] Bizim çalışmamızda FA açısından değerlendirme mevcut değildi.

Ebtener ve ark. ise tedavi naif 33 gözün RNB ile tedavisini açıkladıkları çalışmada tedavi öncesi iç retina tabakaları daha ince olgularda EİDGK kazanımı açısından pozitif bir ilişki saptarken, dış retina tabakalarındaki incelmenin negatif bir ilişkisi olduğunu bildirmişler.[86] Bizim çalışmamızda retina tabakaları açısından bir değerlendirme mevcut değildi.

Prokoto I çalışmasında ise 12. haftada suboptimal yanıt veren grubun iyi yanıt veren gruba göre 156. haftada da görme kazanımı paralel şekilde geride kalmıştır. [87]Bu sebeple DMÖ tedavisinde tedaviye ilk 3 ay içinde verilen yanıt gelecekteki tedavi yanıtı için iyi bir belirteç olarak düşünülmektedir.

Giudice ve ark. DEX implantı sonrası takip edilen 18 gözde maksimum incelmenin %30'u ilk 3 saatte, %60'ı ilk 3 günde olduğunu belirtmişler. Etki mekanizması olarak retinal glial hücrelerin şişmesinin engellenmesi olduğu düşünülmüş.[88] Bizim çalışmamızda bu çalışmalarla uyumlu olarak DEX grubunda SMK'da en fazla azalma 1. ayda görülürken anti-VEGF grubunda ise 3. ay olarak saptandı.

Çalışmamızın kısıtlayıcı özellikleri retrospektif olarak değerlendirildiği için gruplar arasındaki kısmi farklılıklar olarak tanımlanabilir. RNB-DEX arasında DEX grubunda başlangıç EİDGK daha düşük hastalar mevcuttu. Bu farklılığın tedavi seçimi sırasında DMÖ'lü olgularda ilk seçeneğin anti-VEGF olarak seçilmesinin ve yine kardiyovasküler hastalık öyküsü olanlarda DEX tercihinin etkili olabileceğini düşünmekteyiz. Yine tedavi sırasında takiplere uyamayacak hastalara da DEX tercihi yapıldığını saptadık. ISOS/ELM açısından DEX grubunda kısmen sağlıklı olguların daha fazla olması da çalışmanın dezavantajları olarak değerlendirildi. Günümüzde DMÖ tedavisinde randomize klinik kontrollü çalışmalarda ki enjeksiyon uygulama sıklığı gerçek yaşam verilerinin genelde üzerinde olmaktadır. Bu çalışmada da PRN tedavi rejimi tercih edilmiş olup enjeksiyon uygulama sıklığı randomize klinik çalışmalara göre kısmen daha az sayıdadır. Literatürde de gerçek yaşam verilerinde randomize klinik kontrollü çalışmalara göre suboptimal enjeksiyon sayılarının daha fazla olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.[89] Yine ABD'de yapılan DMÖ'de

gerçek yaşam verileri analiz eden çalışmada, 15.000'in üzerinde olgu değerlendirilmiş olup randomize kontrollü çalışmalara göre daha az görme kazanımı elde edildiği bildirilmiş. [90] DRCCR.net Protokol I çalışmasında ki 3. ay harf kazanımının 3.yıl harf kazanımı ile korelasyon göstermesinden yola çıkarak, aslında tedaviye yanıtın ilk 3-6 enjeksiyon aralığında büyük ölçüde belirlendiğini düşünmekteyiz.



## 6. SONUÇ

1. DMÖ tedavisinde intravitreal RNB, AFL ve DEX etkin birer yöntemdir. Her üç ilaç ile de hem EİDGK hem de SMK anlamlı düzelme sağlanmıştır.
2. Günümüzde klinik pratikte DMÖ tedavisinde PRN rejimi oldukça sık kullanılmaktadır. Bu protokol sırasında tedavi kararında sadece SMK kullanılması görsel prognoz açısından sağlıklı olmamaktadır.
3. Bu çalışmada ise SMK yanı sıra diğer OKT biyobelirteçleri de değerlendirilmiş olup; başlangıçta IS/OS-ELM sağlıklı olan olgularla DRIL bulunmayan olgularda 1 yıllık izlem sürecinde daha iyi görme kazanımı elde edilmiştir.
4. Başlangıçta SRS olan olgularda olmayanlara göre harf kazanımı açısından daha iyi sonuçlar elde edilse de istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi.
5. Bu çalışmada başlangıçta HRN olan olgularda 12. ayda olmayan olgulara göre harf kazanımı daha yüksek bulundu. Fakat alt grup analizinde AFL tedavisi alan grupta 1.ay sonunda HRN olan olguların daha düşük görme kazanımı elde ettiği görüldü.
6. SMD grubunda RNB ile DEX'e göre, AFL ile DEX'e göre daha fazla görme kazanımı saptandı.
7. KMÖ grubunda RNB ile DEX'e göre tüm aylarda, RNB ile AFL'e göre ilk ayda daha fazla görme kazanımı tespit edildi
8. DEX grubundaki bu farklılığın olası nedenleri başlangıç EİDGK'nin daha düşük olması, IS/OS-ELM sağlıklı grubun daha az olması ve başlangıç SKK'nın daha düşük olması nedeniyle olabileceğini düşünmekteyiz.
9. İleride prospektif, randomize daha büyük hasta gruplarını kapsayan çalışmalarda; DMÖ tedavisinde OKT'ye dayalı prognostik faktörlerin daha da önem kazanacağını ve tedavi seçiminde belirleyici faktör olacağını düşünmekteyiz.

## 7. KAYNAKLAR

1. Sigelman, J., *Retinal diseases: pathogenesis, laser therapy, and surgery*. 1984: Little, Brown Medical Division.
2. Tripathi RC, W.M. The Eye. In: Basic and clinical science course. American Academy of Ophthalmology 1999:47-92, San Francisco,CA: The foundation of the American Academy of Ophthalmology.
3. MF, M., *The retinal pigment epithelium*, ed. In: and D.J.E. Yanoff M. 2009:515-7: Ophthalmology. Mosby.
4. Thumann, G., S. Hoffmann, and D.R. Hinton, *Cell biology of the retinal pigment epithelium*, in *Retina (Fourth Edition)*. 2006, Elsevier. p. 137-152.
5. Bron, A.J., R.C. Tripathi, and B.J. Tripathi, *Wolff's Anatomy of the Eye and Orbit. 8th*. 1997, London, UK: Arnold.
6. Snell RS, L.M., *Clinical anatomy of the eye. The eye ball. 2nd Edition*. 1998:132-213: Malden, Mass : Blackwell Science Inc.
7. Hayreh, S., *Physiological anatomy of the retinal vasculature*. In Besharse JC, Bok D: The retina and its disorders. Elsevier Inc. San Diego, CA, USA 2011 653-60.
8. LA, R., *Clinical anatomy and physiology of the visual system, third edition*. Vol. 2012:202-17. Elsevier Inc. San Diego, CA, USA.
9. Riva CE, A.A., Pournaras CJ. Chapter 10 - Ocular circulation., N.S. In Levin LA, Ver Hoeve J, Wu S, Kaufman, and A.A. PL, *Adler's physiology of the eye, 11th edition*. 2011: Elsevier Inc. San Diego, CA, USA.
10. SS, H., *The cilio-retinal arteries*. Br J Ophthalmology. **1963;47:71-89**.
11. Schubert, H., *Structure and function of the neural retina*. Ophthalmology. Mosby, 2009: p. 511-4.
12. Fong, D.S., et al., *Retinopathy in diabetes*. Diabetes care, 2004. **27**(suppl 1): p. s84-s87.
13. Kini, M., et al., *Prevalence of senile cataract, diabetic retinopathy, senile macular degeneration, and open-angle glaucoma in the Framingham eye study*. American journal of ophthalmology, 1978. **85**(1): p. 28-34.

14. Klein, R., et al., *The Beaver Dam Eye Study: retinopathy in adults with newly discovered and previously diagnosed diabetes mellitus*. Ophthalmology, 1992. **99**(1): p. 58-62.
15. Klein, R., et al., *The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXII: the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes*. Ophthalmology, 2008. **115**(11): p. 1859-1868.
16. Klein, R., et al., *The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years*. Archives of ophthalmology, 1984. **102**(4): p. 520-526.
17. Emanuele, N., et al., *Ethnicity, race, and baseline retinopathy correlates in the veterans affairs diabetes trial*. Diabetes care, 2005. **28**(8): p. 1954-1958.
18. Klein, B.E., S.E. Moss, and R. Klein, *Is menarche associated with diabetic retinopathy?* Diabetes care, 1990. **13**(10): p. 1034-1038.
19. Control, D. and C.T.R. Group, *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus*. New England journal of medicine, 1993. **329**(14): p. 977-986.
20. Control, D. and C.T.R. Group, *The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin dependent diabetes mellitus*. Arch ophthalmol, 1995. **113**: p. 36-51.
21. Control, D. and C.T.R. Group, *Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial*. Arch Ophthalmol, 1998. **116**: p. 874-886.
22. Zheng, Y., et al., *Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in migrant Indians in an urbanized society in Asia: the Singapore Indian eye study*. Ophthalmology, 2012. **119**(10): p. 2119-2124.
23. Matthews, D.R., et al., *Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus: UKPDS 69*. Archives of ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960), 2004. **122**(11): p. 1631-1640.
24. Klein, R., et al., *The association of atherosclerosis, vascular risk factors, and retinopathy in adults with diabetes: the atherosclerosis risk in communities study*. Ophthalmology, 2002. **109**(7): p. 1225-1234.

25. Klein, R., B.E.K. Klein, and S.E. Moss, *Is obesity related to microvascular and macrovascular complications in diabetes?: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy*. Archives of internal medicine, 1997. **157**(6): p. 650-656.
26. van Leiden, H.A., et al., *Risk factors for incident retinopathy in a diabetic and nondiabetic population: the Hoorn study*. Archives of ophthalmology, 2003. **121**(2): p. 245-251.
27. Stratton, I.M., et al., *UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis*. Diabetologia, 2001. **44**(2): p. 156-163.
28. Kuwabara, T. and D.G. Cogan, *Retinal vascular patterns*. Part III, 1965.
29. Stitt, A.W., T.A. Gardiner, and D.B. Archer, *Histological and ultrastructural investigation of retinal microaneurysm development in diabetic patients*. British Journal of Ophthalmology, 1995. **79**(4): p. 362-367.
30. Nakamura, M., et al., *Excessive hexosamines block the neuroprotective effect of insulin and induce apoptosis in retinal neurons*. Journal of Biological Chemistry, 2001. **276**(47): p. 43748-43755.
31. Yoshimura, T., et al., *Comprehensive analysis of inflammatory immune mediators in vitreoretinal diseases*. PloS one, 2009. **4**(12): p. e8158.
32. Sohn, H.J., et al., *Changes in aqueous concentrations of various cytokines after intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for diabetic macular edema*. American journal of ophthalmology, 2011. **152**(4): p. 686-694.
33. Sonoda, S., et al., *Retinal morphologic changes and concentrations of cytokines in eyes with diabetic macular edema*. Retina, 2014. **34**(4): p. 741-748.
34. Vincenti, V., et al., *Assignment of the vascular endothelial growth factor gene to human chromosome 6p21*. 3. Circulation, 1996. **93**(8): p. 1493-1495.
35. Bhagat, N., et al., *Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment*. Survey of ophthalmology, 2009. **54**(1): p. 1-32.
36. International Council of Ophthalmology. (2017). *ICO Guidelines for Diabetic Eye Care*. Retrieved from <http://www.icoph.org/downloads/ICOGuidelinesforDiabeticEyeCare.pdf>.

37. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research, G., *Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs—an extension of the modified Airlie House classification: ETDRS report number 10*. Ophthalmology, 1991. **98**(5): p. 786-806.
38. Özdek, Ş. and G. YalÇIn, *Diyabetik Makula Ödeminde Yeni İsimlendirme ve Sınıflama*. Türkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology Special Topics, 2013. **6**(1): p. 43-50.
39. Otani, T., S. Kishi, and Y. Maruyama, *Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography*. American journal of ophthalmology, 1999. **127**(6): p. 688-693.
40. Özdemir H, A.S., Karaçorlu M. . , *Maküla Hastalıklarında Optik Koherens Tomografi*. 2015: Ankara, Güneş Tıp Kitabevi. 51-77.
41. Shah, S.P., et al., *Factors predicting outcome of vitrectomy for diabetic macular oedema: results of a prospective study*. British journal of ophthalmology, 2006. **90**(1): p. 33-36.
42. Staurenghi, G., et al., *Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: the IN• OCT consensus*. Ophthalmology, 2014. **121**(8): p. 1572-1578.
43. Soliman, A.Z., et al., *Spectral domain optical coherence tomography parameters associated with visual acuity in patients with resolved center-involved diabetic macular edema*. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2012. **53**(14): p. 1338-1338.
44. Sun, J.K., et al., *Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema*. JAMA ophthalmology, 2014. **132**(11): p. 1309-1316.
45. Mathew, C., A. Yunirakasiwi, and S. Sanjay, *Updates in the management of diabetic macular edema*. Journal of diabetes research, 2015.
46. Gordon, D.M., J.M. McLean, and H. Koteen, *Present status of corticotropin (ACTH), cortisone, and hydrocortisone in ophthalmology*. The British journal of ophthalmology, 1953. **37**(2): p. 85.

47. Elman, M.J., et al., *Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema*. Ophthalmology, 2010. **117**(6): p. 1064-1077.
48. Chang-Lin, J.-E., et al., *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant*. Investigative ophthalmology & visual science, 2011. **52**(1): p. 80-86.
49. Callanan, D.G., et al., *Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema*. Ophthalmology, 2013. **120**(9): p. 1843-1851.
50. Boyer, D.S., et al., *Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema*. Ophthalmology, 2014. **121**(10): p. 1904-1914.
51. Boyer, D.S., et al., *Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients*. Retina, 2011. **31**(5): p. 915-923.
52. Lattanzio, R., M.V. Cicinelli, and F. Bandello, *Intravitreal steroids in diabetic macular edema*, in *Management of Diabetic Retinopathy*. 2017, Karger Publishers. p. 78-90.
53. Campochiaro, P.A., et al., *Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema*. Ophthalmology, 2011. **118**(4): p. 626-635.
54. Massin, P., et al., *Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study*. Diabetes care, 2010. **33**(11): p. 2399-2405.
55. Wells, J.A., et al., *Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial*. Ophthalmology, 2016. **123**(6): p. 1351-1359.
56. Boyer, D.S., et al., *Outcomes with as-needed ranibizumab after initial monthly therapy: long-term outcomes of the phase III RIDE and RISE trials*. Ophthalmology, 2015. **122**(12): p. 2504-2513.
57. Papadopoulos, N., et al., *Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab*. Angiogenesis, 2012. **15**(2): p. 171-185.

58. Stewart, M.W. and P.J. Rosenfeld, *Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap*. British Journal of Ophthalmology, 2008. **92**(5): p. 667-668.
59. Stewart, M.W., *Aflibercept ophthalmic solution: drug development and clinical uses*. Clinical Investigation, 2013. **3**(11): p. 1045-1056.
60. Do, D.V., et al., *The DA VINCI Study: phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema*. Ophthalmology, 2011. **118**(9): p. 1819-1826.
61. Nasrallah, F.P., et al., *The role of the vitreous in diabetic macular edema*. Ophthalmology, 1988. **95**(10): p. 1335-1339.
62. Hikichi, T., et al., *Association between the short-term natural history of diabetic macular edema and the vitreomacular relationship in type II diabetes mellitus*. Ophthalmology, 1997. **104**(3): p. 473-478.
63. Recchia, F.M., A.J. Ruby, and C.A.C. Recchia, *Pars plana vitrectomy with removal of the internal limiting membrane in the treatment of persistent diabetic macular edema*. American journal of ophthalmology, 2005. **139**(3): p. 447-454.
64. Laidlaw, D.A.H., *Vitrectomy for diabetic macular oedema*. Eye, 2008. **22**(10): p. 1337.
65. AK., P., *Surgical treatment of diabetic macular edema*. Retinal Physician. Vol.;10:16-24. 2013.
66. Navarrete-Sanchis, J., et al., *Long-term effectiveness of vitrectomy in diabetic cystoid macular edema*. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 2015. **253**(5): p. 713-719.
67. Zeger, S.L. and K.-Y. Liang, *Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes*. Biometrics, 1986: p. 121-130.
68. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research, G., *Photocoagulation for diabetic macular edema*. Arch ophthalmol, 1985. **103**: p. 1796-1806.
69. Schmidt-Erfurth, U., et al., *Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA)*. Ophthalmologica, 2017. **237**(4): p. 185-222.
70. Zur, D., et al., *OCT Biomarkers as Functional Outcome Predictors in Diabetic Macular Edema Treated with Dexamethasone Implant*. Ophthalmology, 2018. **125**(2): p. 267-275.

71. Rayess, N., et al., *Baseline choroidal thickness as a predictor for response to anti-vascular endothelial growth factor therapy in diabetic macular edema*. American journal of ophthalmology, 2015. **159**(1): p. 85-91.
72. Shimura, M., et al., *Visual outcome after intravitreal bevacizumab depends on the optical coherence tomographic patterns of patients with diffuse diabetic macular edema*. Retina, 2013. **33**(4): p. 740-747.
73. Gerendas, B.S., et al., *Predictive imaging biomarkers relevant for functional and anatomical outcomes during ranibizumab therapy of diabetic macular oedema*. British Journal of Ophthalmology, 2018. **102**(2): p. 195-203.
74. Reznicek, L., et al., *Evaluation of the new "SAVE" protocol in diabetic macular edema over the course of anti-VEGF treatment*. Current eye research, 2016. **41**(8): p. 1082-1086.
75. Kang, J.-W., H. Chung, and H. Chan Kim, *Correlation of optical coherence tomographic hyperreflective foci with visual outcomes in different patterns of diabetic macular edema*. Retina, 2016. **36**(9): p. 1630-1639.
76. Vujosevic, S., et al., *Hyperreflective retinal spots and visual function after anti-vascular endothelial growth factor treatment in center-involving diabetic macular edema*. Retina, 2016. **36**(7): p. 1298-1308.
77. Vujosevic, S., et al., *Imaging retinal inflammatory biomarkers after intravitreal steroid and anti-VEGF treatment in diabetic macular oedema*. Acta ophthalmologica, 2017. **95**(5): p. 464-471.
78. Hwang, H.S., et al., *Association Between Hyperreflective Dots on Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in Macular Edema and Response to Treatment*. Investigative ophthalmology & visual science, 2017. **58**(13): p. 5958-5967.
79. Framme, C., et al., *Behavior of SD-OCT-detected hyperreflective foci in the retina of anti-VEGF-treated patients with diabetic macular edema*. Investigative ophthalmology & visual science, 2012. **53**(9): p. 5814-5818.
80. Radwan, S.H., et al., *Association of disorganization of retinal inner layers with vision after resolution of center-involved diabetic macular edema*. JAMA ophthalmology, 2015. **133**(7): p. 820-825.

81. Balaratnasingam, C., et al., *Visual acuity is correlated with the area of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy and retinal vein occlusion*. Ophthalmology, 2016. **123**(11): p. 2352-2367.
82. Das, R., et al., *Disorganization of Inner Retina and Outer Retinal Morphology in Diabetic Macular Edema*. JAMA ophthalmology, 2018. **136**(2): p. 202-208.
83. Shin, H.J., et al., *Association between photoreceptor integrity and visual outcome in diabetic macular edema*. Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 2012. **250**(1): p. 61-70.
84. Pelosini, L., et al., *Optical coherence tomography may be used to predict visual acuity in patients with macular edema*. Investigative ophthalmology & visual science, 2011. **52**(5): p. 2741-2748.
85. Yiu, G., et al., *Effect of anti-vascular endothelial growth factor therapy on choroidal thickness in diabetic macular edema*. American journal of ophthalmology, 2014. **158**(4): p. 745-751.
86. Ebnetter, A., et al., *RETINAL LAYER RESPONSE TO RANIBIZUMAB DURING TREATMENT OF DIABETIC MACULAR EDEMA*. Retina, 2016. **36**(7): p. 1314-1323.
87. Gonzalez, V.H., et al., *Early and Long-Term Responses to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Diabetic Macular Edema: Analysis of Protocol I Data*. American journal of ophthalmology, 2016. **172**: p. 72-79.
88. Lo Giudice, G., et al., *Rapid response to dexamethasone intravitreal implant in diabetic macular edema*. European journal of ophthalmology, 2018. **28**(1): p. 74-79.
89. Kiss, S., et al., *Clinical utilization of anti-vascular endothelial growth-factor agents and patient monitoring in retinal vein occlusion and diabetic macular edema*. Clinical ophthalmology (Auckland, NZ), 2014. **8**: p. 1611.
90. Ciulla, Thomas A., et al. "Real-world Outcomes of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Diabetic Macular Edema in the United States." *Ophthalmology Retina* 2.12 (2018): 1179-1187.

## EKLER

|                      |                  |                                                                                                           |
|----------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ETİK KURUL BİLGİLERİ | ETİK KURULUN ADI | Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu |
|                      | AÇIK ADRESİ:     | Bahar Mh. Saim Çıkırcı Cad. No:59 Bozyaka/İZMİR                                                           |
|                      | TELEFON          | 0232 250 50 50 – 6006 / 6002                                                                              |
|                      | FAKS             | 0232 261 44 44                                                                                            |
|                      | E-POSTA          | etikkurulbozyaka@gmail.com                                                                                |

|                               |                                                      |                                                                                  |                                 |                                       |  |
|-------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|--|
| BAŞVURU BİLGİLERİ             | ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI                                | Diabetik Maküler Ödemli Olgularda Tedaviye Yanıt Kriterlerinin Değerlendirilmesi |                                 |                                       |  |
|                               | ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU                              |                                                                                  |                                 |                                       |  |
|                               | KOORDİNATÖR/ SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI   | Dr. Anıl KORKMAZ – Doç. Dr. M. Özgür ZENGİN                                      |                                 |                                       |  |
|                               | KOORDİNATÖR/ SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI   | Göz Hastalıkları                                                                 |                                 |                                       |  |
|                               | KOORDİNATÖR/ SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ | SBÜ İzmir Bozyaka EAH Göz Hastalıkları Kliniği                                   |                                 |                                       |  |
|                               | DESTEKLEYİCİ                                         |                                                                                  |                                 |                                       |  |
|                               | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ                     |                                                                                  |                                 |                                       |  |
|                               | ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ                            | FAZ 1                                                                            | <input type="checkbox"/>        |                                       |  |
|                               |                                                      | FAZ 2                                                                            | <input type="checkbox"/>        |                                       |  |
|                               |                                                      | FAZ 3                                                                            | <input type="checkbox"/>        |                                       |  |
|                               |                                                      | FAZ 4                                                                            | <input type="checkbox"/>        |                                       |  |
|                               |                                                      | Gözlemsel ilaç çalışması                                                         | <input type="checkbox"/>        |                                       |  |
| İlaç dışı klinik araştırma    |                                                      | <input type="checkbox"/>                                                         |                                 |                                       |  |
|                               | Diğer ise belirtiniz Retrospektif                    |                                                                                  |                                 |                                       |  |
| ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER | TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>       | ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>                                            | ULUSAL <input type="checkbox"/> | ULUSLARARASI <input type="checkbox"/> |  |

| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER                                                                                                                                      | Belge Adı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Tarihi                   | Versiyon Numarası                          | Dili                                       |                                    |                                |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|--|
|                                                                                                                                                               | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 04/05/2018               | 1                                          | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |  |
| BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU                                                                                                                           | 04/05/2018                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 1                        | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/>         | Diğer <input type="checkbox"/>     |                                |  |
| OLGU RAPOR FORMU                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                          | Türkçe <input type="checkbox"/>            | İngilizce <input type="checkbox"/>         | Diğer <input type="checkbox"/>     |                                |  |
| ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                          | Türkçe <input type="checkbox"/>            | İngilizce <input type="checkbox"/>         | Diğer <input type="checkbox"/>     |                                |  |
| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER                                                                                                                                | Belge Adı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Açıklama                 |                                            |                                            |                                    |                                |  |
|                                                                                                                                                               | SIGORTA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <input type="checkbox"/> |                                            |                                            |                                    |                                |  |
|                                                                                                                                                               | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <input type="checkbox"/> |                                            |                                            |                                    |                                |  |
|                                                                                                                                                               | BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <input type="checkbox"/> |                                            |                                            |                                    |                                |  |
|                                                                                                                                                               | İLAN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <input type="checkbox"/> |                                            |                                            |                                    |                                |  |
|                                                                                                                                                               | YILLIK BİLDİRİM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <input type="checkbox"/> |                                            |                                            |                                    |                                |  |
|                                                                                                                                                               | SONUÇ RAPORU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <input type="checkbox"/> |                                            |                                            |                                    |                                |  |
|                                                                                                                                                               | GUVENLİLİK BİLDİRİMLERİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <input type="checkbox"/> |                                            |                                            |                                    |                                |  |
| KARAR BİLGİLERİ                                                                                                                                               | Karar No: 01                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Tarih: 16.05.2018        |                                            |                                            |                                    |                                |  |
|                                                                                                                                                               | Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, ilgili birimlerden onay alındıktan sonra çalışmaya başlanılmasına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oybirliği tam-sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. |                          |                                            |                                            |                                    |                                |  |
| Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                          |                                            |                                            |                                    |                                |  |

| KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU |                                                                           |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI      | Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu |
| BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI: | Doç. Dr. Mehmet Yıldırım                                                  |

| Unvanı/Adı/Soyadı              | Uzmanlık Alanı                 | Kurumu                                 | Cinsiyet                                                         | Araştırma ile İlişki                                             | Katılım *                                                        | İmza   |
|--------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------|
| Doç. Dr. Mehmet Yıldırım       | Genel Cerrahi                  | SBÜ İzmir Bozyaka EAH                  | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |        |
| Doç. Dr. Enver Vardar          | Patoloji                       | SBÜ İzmir Bozyaka EAH                  | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | Keskin |
| Doç. Dr. Taciser Kaya          | Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon | SBÜ İzmir Bozyaka EAH                  | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |        |
| Doç. Dr. İsmet Parlak          | Acil Tıp                       | SBÜ İzmir Bozyaka EAH                  | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> |        |
| Doç. Dr. Taşkın Altay          | Ortopedi                       | SBÜ İzmir Bozyaka EAH                  | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> |        |
| Doç. Dr. Hatice Şimşek Keskin  | Halk Sağlığı                   | Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> |        |
| Op. Dr. Ferda Ulviye Hoşgörler | Fizyoloji                      | Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> |        |
| Doç. Dr. Selma Tosun           | Hukukçu                        | SBÜ İzmir Bozyaka EAH                  | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> |        |
| Müeyesser Keskiner             | Eczacı                         | SBÜ İzmir Bozyaka EAH                  | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> |        |
| Abdullah Murat Mete            | Sivil, Kütüphane Müdürü        | Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> |        |
| Doç. Dr. Arif Yüksel           | Dahiliye                       | SBÜ İzmir Bozyaka EAH                  | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> |        |
| Uzm. Dr. İsmail Yılmaz         | Farmakoloji                    | SBÜ İzmir Bozyaka EAH                  | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> |        |

\*:Toplantıda Bulunma

# ÖZGEÇMİŞ

## I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Anıl Korkmaz

Doğum yeri ve tarihi: Isparta 12.09.1989

İletişim adresi: anilkorkmaz@yahoo.com

Yabancı dili: İngilizce

## II- Eğitimi

SBÜ Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2016-Halen

SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2014-2016

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi 2007-2013

Isparta Süleyman Demirel Fen Lisesi 2003-2007

Isparta Ülkü İlköğretim Okulu 1995-2003

## III- Bilimsel İlgi Alanları Yayınları:

1: Korkmaz A, Karti O, Top Karti D, Yüksel B, Zengin MO, Kusbeci T. Could Buerger's disease cause nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy?: a rare case report. Neurol Sci. 2018 Jul;39(7):1309-1312. doi: 10.1007/s10072-018-3325-2. Epub 2018 Apr 5. PubMed PMID: 29623524.

2: Anil Korkmaz, Omer Karti, Mehmet Ozgur Zengin, Latif Levent Sagban, Tuncay Kusbeci (2018) Simultaneous Cataract, Maculopathy and Optic Atrophy Secondary to High-Voltage Electrical Shock Injury, NeuroOphthalmology, DOI: 10.1080/01658107.2018.1540644

3: Ömer KARTI, Anıl KORKMAZ, Tümay ÖZÇAM, Tuncay KÜSBECİ Topiramate ilişkili Bilateral Akut Açık Kapanması Glokomu ve Miyopi Glo-Kat 2018;13:46-49