



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HAYDARPAşA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ

GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**TİP 2 DİYABET HASTALARINDA NEFROPATİ VE
NÖROPATİ VARLIĞININ DİYABETİK MAKÜLA
ÖDEMİNDE KULLANILAN KISA DÖNEM
İNTRAVİTREAL ANTİ VEGF TEDAVİYE ETKİSİ**

Dr. Buse Z ONAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**TİP 2 DİYABET HASTALARINDA NEFROPATİ VE
NÖROPATİ VARLIĞININ DİYABETİK MAKÜLA
ÖDEMİNDE KULLANILAN KISA DÖNEM
İNTRAVİTREAL ANTİ VEGF TEDAVİYE ETKİSİ**

Dr. Buse ÖZ ONAR

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Nursal Melda YENEREL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini her zaman hissettiğim, hastalara yaklaşımıyla hepimize örnek olan, tez sürecim boyunca anlayışla bana yol gösteren, güler yüzünü ve samimiyetini hiçbir zaman esirgemeyen tez hocam sayın Prof. Dr. Nursal Melda YENEREL'e;

Kliniğimizde uygun bir çalışma ortamı sağlamak için gayret sarf eden, bilgi ve tecrübeleri ile bana sürekli destek olan, klinik ve cerrahi açıdan iyi yetişmemiz için emekleri büyük olan eğitim sorumlumuz ve klinik şefimiz sayın Prof. Dr. Ece TURAN VURAL'a;

Asistanlığım boyunca yardımlarını benden esirgemeyen, mesleki bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan sayın Doç. Dr. Sevcan BALCI'ya;

Eğitimimizin vazgeçilmez parçası olan sayın Prof. Dr. Hatice Elvin YILDIZ'a, Doç. Dr. Nimet Yeşim ERÇALIK'a, Doç. Dr. Süleyman KUĞU'ya, Doç. Dr. Serhat İMAMOĞLU'na, Doç. Dr. Mehmet Serhat MANGAN'a;

Asistanlığım süresince her zaman yanımda olup mesleğimizin getirdiği zorluklar karşısında her daim yardımcı olan Op. Dr. Nadir KOÇKAR'a, Op. Dr. Alev ÖZÇELİK KÖSE'ye, Op. Dr. Zeynep Ayşe ACAR'a, Op. Dr. Yücel ÖZTÜRK'e, Op. Dr. Rüveyde BOLAÇ'a, Op. Dr. Merve Beyza YILDIZ'a ve eğitimimize destek olan kliniğimizin tüm uzman hekimlerine;

Eğitim aldığım süre boyunca beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum ve tezimi hazırlama sürecinde yardımlarıyla işimi kolaylaştıran tüm asistan hekim arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personelimize;

Bugünlere ulaşmamda büyük emek ve katkıya sahip, her kararımda her zaman yanımda olan aileme,

En büyük destekçim, en yakın dostum, yaşadığım her zorlukta yanımda olan sevgili eşim Onur'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Buse ÖZ ONAR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. RETİNA	4
2.1.1. Retina Histolojisi ve Embriyolojisi	4
2.1.2. Retina Topografik Anatomisi.....	7
2.1.3. Retinanın Vaskülarizasyonu.....	9
2.1.3.1. Arterler.....	9
2.1.3.2. Venler.....	9
2.1.3.3. Kapillerler	10
2.1.4. Kan Retina Bariyeri.....	10
2.2. DİYABETİK RETİNOPATİ.....	10
2.2.1. Epidemiyoloji.....	10
2.2.2. Diyabetik Retinopati Risk Faktörleri	11
2.2.3. Diyabetik Retinopatinin Patogenezi.....	15
2.2.3.1. Vasküler Yapısal Değişiklikler.....	15
2.2.3.2. Biyokimyasal Mekanizmalar	16
2.2.4. Diyabetik Retinopatinin Evreleri	18
2.2.4.1. Nonproliferatif Diyabetik Retinopati	19
2.2.4.2. Proliferatif Diyabetik Retinopati	20
2.3. DİYABETİK MAKÜLOPATİ.....	22
2.3.1. Diyabetik Maküla Ödeminin Patogenezi	22
2.3.2. Diyabetik Maküla Ödeminin Sınıflandırılması	23

2.3.3. İskemik Makülopati	24
2.3.4. Diyabetik Makülopatide Tanı Yöntemleri	25
2.3.4.1. Oftalmoskopi	25
2.3.4.2. Fundus Floresein Anjiyografisi (FFA)	25
2.3.4.3. Geniş Açılı Anjiyografi	28
2.3.4.4. Optik Koherens Tomografi (OKT)	28
2.3.4.5. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi	29
2.3.4.6. Fundus Fotoğraflama	31
2.3.4.7. Ultrasonografi	31
2.3.5. Diyabetik Makülopatinin Tedavisi.....	32
2.3.5.1. Sistemik Faktörlerin Kontrolü	32
2.3.5.2. Lazer Fotokoagülasyon.....	32
2.3.5.3. Kortikosteroidler	33
2.3.5.4. VEGF İnhibitörleri ile Tedavi.....	34
2.3.5.5. Cerrahi Tedavi	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	38
3.2. Hariç Tutulma Kriterleri.....	39
3.3. Enjeksiyon Tekniği.....	40
3.4. Ölçüm Tekniği.....	41
3.4.1. Santral Maküla Kalınlığı Ölçümü	41
3.4.2. Retina Sinir Lifi Tabakası Analizi	42
3.4.3. Foveal Avasküler Zon Alanı Ölçümü	42
3.4.4. Vasküler Dansite Ölçümü	43
3.5. İstatiksel Analiz.....	45
4. BULGULAR.....	47
5. TARTIŞMA	67
6. SONUÇ	72
KAYNAKÇA.....	73
ÖZGEÇMİŞ	91

KISALTMALAR

ACE	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
ACR	: Albümin/Kreatinin Oranı
AGE	: İleri Glikasyon Son Ürünü
CRP	: C-reaktif Protein
DAG	: Diasilgliserol
DAR	: Dış Avasküler Retina
DAVINCI	: DMÖ ve Aflibercept Klinik Etki Araştırması (Diabetic Macular Edema and VEGF Trap-Eye: Investigation of Clinical Impact)
DCCT	: Diyabet Kontrol Ve Komplikasyon Çalışması
DKP	: Derin Kapiller Pleksus
DM	: Diyabetes Mellitus
DMÖ	: Diyabetik Maküla Ödemi
DR	: Diyabetik Retinopati
DRCR.net	: Diyabetik Retinopati Klinik Araştırma Grubu
DRIL	: Retina İç Tabakalarında Disorganizasyon (Disorganization of Retinal Inner Layers)
EGFR	: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı
EİDGK	: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
EMG	: Elektromiyografi
E-NOS	: Endotelyal NO Sentaz
ETDRS	: Diyabetik Retinopatinin Erken Tedavi Şeması
FAZ	: Foveal Avasküler Zon
FDA	: Food and Drug Administration
FFA	: Fundus Florasein Anjiografi
GİB	: Göz İçi Basıncı
HBA1C	: Glikozile Hemoglobin
ICAM-1	: Hücreler Arası Adhezyon Molekülü-1 (Including Intercellular Adhesion Molecule-1)
IDD	: İnsülin Bağımlı Diyabet
IDF	: Ulusal Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation)

İKP	: İntermediat Kapiller Pleksus
İLM	: İç Limitan Membran
İ-NOS	: İndüklenebilir NO Sentaz
İRMA	: İntraretinal Mikrovasküler Anormallikler
İVH	: İntravitreal Hemoraji
KAMÖ	: Klinik Anlamlı Maküla Ödemi
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KK	: Koryokapillaris
LFK	: Lazer Fotokoagülasyon
LogMAR	: Minimum Rezolüsyon Açısının Logaritmik Değeri(Logarithm of The Minimum Angle of Resolution)
MA	: Mikroanevrizma
MDRD	: Böbrek Hastalığında Diyetin Düzenlenmesi (Modification of Diet in Renal Disease)
mm	: milimetre
mmHg	: milimetrecıva
NADH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NAPDH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
µm	: mikrometre
NIDD	: İnsülin Bağımlı Olmayan Diyabet
NO	: Nitrik Oksit
NPDR	: Non Proliferatif Diyabetik Retinopati
NVD	: Optik Diskteki Neovaskülarizasyon
NVE	: Herhangi Bir Yerdeki Neovaskülarizasyon
OKT	: Optik Kohorens Tomografi
OKTA	: Optik Kohorens Tomografi Anjiyografi
PDGF-B	: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü-B
PDR	: Proliferatif Diyabetik Retinopati
PIGF	: Plasental Büyüme Faktörü
PKC	: Protein Kinaz C
PP	: Peripapiller
PPV	: Pars Plana Vitrektomi

PRN	: Gerektiğinde Tedavi (Pro Re Nata)
RESTORE	: DMÖ için Ranibizumab Monoterapisi veya Lazer ile Kombine Edilmesi
RISE-RIDE	: DMÖ için Ranibizumab Güvenilirlik Çalışmaları
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
RPE	: Retina Pigment Epiteli
RSLT	: Retina Sinir Lifi Tabakası
SD-OKT	: Spektral Domain Okt
SMK	: Santral Maküla Kalınlığı
SRA	: Santral Retinal Arter
SRV	: Santral Retinal Ven
SSI	: Sinyal Gücü Yoğunluğu
TA	: Triamsinolon
TAE	: Tedavi Et ve Uzat (Treat And Extend)
TD-OKT	: Time Domain Okt
TEMĐ	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TGF BETA-1	: Tümör Büyüme Faktörü Beta-1
UKPDS	: Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması
VB	: Venöz Boncuklanma
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VIVID-VISTA	: DMÖ için Aflibercept Güvenilirlik Çalışmaları
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WESDR	: Winconsin Diyabetik Retinopati Epidemiyolojik Çalışması
YKP	: Yüzeyel Kapiller Pleksus
ZO-1	: Zonula Okludens-1

TABLO LİSTESİ

Tablo 1:	Demografik Özellikler	47
Tablo 2:	HbA1c, EGFR, UACR, Serum Kreatinin, Albümin ve EMG'nin Ölçüm Zamanlarına Göre Karşılaştırılması	48
Tablo 3:	Oküler Veriler	49
Tablo 4:	EİDGK, SMK, OKTA ve RSLT'nin Ölçüm Zamanlarına Göre Karşılaştırılması	50
Tablo 5:	Bazal ve Üçüncü Aylarda Ek Hastalığa Göre Karşılaştırmalar*	52
Tablo 6:	Bazal, Üçüncü Ay ve Fark Değerlerinin Yaş ve Diyabet Süresi ile Korelasyonu	54
Tablo 7:	Bazal EGFR Gruplarına Göre Bazal EİDGK, Göz İçi Basıncı, SMK, RSLT total, OKTA Ölçümlerinin Karşılaştırılması	55
Tablo 8:	Üçüncü Ay EGFR Gruplarına Göre Üçüncü Ay EİDGK, Göz İçi Basıncı, SMK, RSLT total, OKTA Ölçümlerinin Karşılaştırılması	56
Tablo 9:	Bazal EGFR Gruplarına Göre Bazal ve Üçüncü Ay EİDGK, Göz İçi Basıncı, SMK, RSLT total, OKTA Fark Ölçümlerinin Karşılaştırılması	57
Tablo 10:	Bazal UACR Gruplarına Göre Bazal EİDGK, Göz İçi Basıncı, SMK, RSLT total, OKTA Ölçümlerinin Karşılaştırılması	58
Tablo 11:	Üçüncü Ay UACR Gruplarına Göre Üçüncü Ay EİDGK, Göz İçi Basıncı, SMK, RSLT total, OKTA Ölçümlerinin Karşılaştırılması	59
Tablo 12:	Bazal UACR Gruplarına Göre Bazal ile Üçüncü Ay EİDGK, Göz İçi Basıncı, SMK, RSLT total, OKTA Fark Ölçümlerinin Karşılaştırılması	60
Tablo 13:	Bazal Serum Kreatinin Gruplarına Göre Bazal EİDGK, Göz İçi Basıncı, SMK, RSLT total, OKTA Ölçümlerinin Karşılaştırılması	61
Tablo 14:	Üçüncü Ay Serum Kreatinin Gruplarına Göre Üçüncü Ay EİDGK, Göz İçi Basıncı, SMK, RSLT total, OKTA Ölçümlerinin Karşılaştırılması ..	62
Tablo 15:	Bazal Serum Kreatinin Gruplarına Göre Bazal ile Üçüncü Ay EİDGK, Göz İçi Basıncı, SMK, RSLT total, OKTA Fark Ölçümlerinin Karşılaştırılması	63
Tablo 16:	Bazal EMG Gruplarına Göre Bazal EİDGK, Göz İçi Basıncı, SMK, RSLT total, OKTA Ölçümlerinin Karşılaştırılması	64

Tablo 17: Üçüncü Ay EMG Gruplarına Göre Üçüncü Ay EİDGK, Göz İçi Basıncı, SMK, RSLT total, OKTA Ölçümlerinin Karşılaştırılması 65

Tablo 18: Bazal EMG Gruplarına Göre Bazal ile Üçüncü Ay EİDGK, Göz İçi Basıncı, SMK, RSLT total, OKTA Fark Ölçümlerinin Karşılaştırılması 66



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1:	Retina embriyolojisi.....	4
Şekil 2:	Retina histolojisi	7
Şekil 3:	Santral retinanın topografik anatomisi.....	8
Şekil 4:	Hafif NPDR’li hastanın renkli fundus fotosunda mikroanevrizma ve yüzeyel retinal hemorajiler	19
Şekil 5:	Şiddetli NPDR’li hastanın renkli fundus fotosunda yumuşak, sert eksüdalar ve İRMA.....	20
Şekil 6:	PDR’li hastanın renkli fundus fotosunda NVE.....	21
Şekil 7:	Klinik anlamlı maküla ödemi	24
Şekil 8:	FFA’da hiperfloresans gösteren MA’lar, pinpoint görünüm.....	26
Şekil 9:	FFA’da arka kutupta bulunan NVE.	27
Şekil 10:	FFA’da NVD’den sızıntı	27
Şekil 11:	OKT’de diffüz retinal kalınlaşma, kistoid boşluklar, hiperreflektif noktalar ve seröz maküla dekolmanı	29
Şekil 12:	YKP’de FAZ’da genişleme ve parafoveal bölgede non-perfüze alanlar..	31
Şekil 13:	Grid skalası yerleştirilerek santral maküla kalınlık ölçülmesi.....	42
Şekil 14:	FAZ sınırlarının manuel işaretlenmesi sonrası alanın otomatik olarak hesaplanması.....	43
Şekil 15:	Grid skalası yerleştirilerek maküler yüzeyel vasküler dansitenin hesaplanması.....	44
Şekil 16:	Grid skalası yerleştirilerek peripapiller yüzeyel vasküler dansitenin hesaplanması.....	44
Şekil 17:	Vasküler dansite ölçümü esnasında tabakaların ayrı ayrı segmente edilmesi.....	45

ÖZET

TİP 2 DİYABET HASTALARINDA NEFROPATİ VE NÖROPATİ VARLIĞININ, DİYABETİK MAKÜLA ÖDEMİNDE KULLANILAN KISA DÖNEM İNTRAVİTREAL ANTİ VEGF TEDAVİYE ETKİSİ

AMAÇ: Tip 2 diyabet hastalarında nefropati ve nöropati varlığının, diyabetik maküla ödeminde kullanılan kısa dönem intravitreal anti-VEGF tedaviye etkisinin değerlendirilmesi

GEREÇ ve YÖNTEM: Ocak 2018 - Eylül 2022 tarihleri arasında Tip 2 Diyabetes Mellitus'un (DM) neden olduğu diyabetik maküla ödemi (DMÖ) nedeniyle 3 doz intravitreal bevasizumab enjeksiyonu uygulanan hastalardan, hasta hikayesi ve/veya hastane sisteminden nefropati ve nöropati değerlendirilmesi yapıldığı bilinen 34 hastanın 34 gözü çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların enjeksiyon öncesi, birinci ve üçüncü ay çekilen optik kohorens tomografi-anjiyografi (OKTA) görüntüleri incelenerek santral maküla kalınlıkları (SMK), retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlıkları, maküler ve peripapiller damar yoğunluk ölçümleri, foveal avasküler zon (FAZ) alanı ölçümleri kaydedilmiştir. Hastane sistemi geriye dönük taranarak enjeksiyon öncesi, birinci ve üçüncü ay kan ve idrar tetkikleri (HbA1c, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (EGFR), albümin/kreatinin oranı (UACR), serum kreatinin, serum albümin, spot idrarda mikroalbümin, spot idrarda kreatinin) ile enjeksiyon öncesi ve üçüncü ay elektromiyografi tetkiklerinin sonuçları kaydedilmiştir.

BULGULAR: Hastaların EİDGK (LogMAR) değerleri ve SMK değerleri ölçüm zamanlarına göre istatistiksel olarak anlamlı azalma göstermektedir ($p<0,001$). RSLT'de ölçüm zamanlarına göre istatistiksel anlamlı azalma görülmüştür ($p=0,001$). Üç doz bevasizumab enjeksiyonu sonrasında maküler OKTA'da yüzeyel kapiller pleksus (YKP) üst kadran 6*6 mm'de anlamlı azalma ($p= 0,018$), YKP nazal kadran 6*6 mm'de anlamlı azalma ($p=0,008$), derin kapiller pleksus (DKP) santral kadran 6*6 mm'de anlamlı azalma ($p= 0,004$), dış avasküler retina (DAR) santral kadran 3*3 mm'de anlamlı artış ($p= 0,046$), DAR nazal kadran 3*3 mm'de anlamlı artış ($p=0,013$), koryokapillaeris (KK) santral kadran 6*6 mm'de anlamlı artış ($p=0,008$),

KK temporal kadran 3*3 mm'de anlamlı artış ($p=0,005$), peripapiller OKTA'da KK temporal kadran 6*6 mm'de anlamlı azalma ($p=0,028$) saptanmıştır. YKP FAZ alanı ve DKP FAZ alanında ölçüm zamanlarına göre anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,069$, $p=0,368$). Bazal ile üçüncü ay DKP santral kadran 6*6 mm PP ve DAR santral kadran 6*6 mm PP farkları EGFR gruplarında istatistiksel olarak farklılık göstermektedir ($p=0,013$, $p=0,049$). Bazal ile üçüncü ay YKP santral kadran 6*6 mm ve KK santral kadran 6*6 mm PP farkları UACR gruplarında istatistiksel olarak farklılık göstermektedir ($p=0,024$, $p=0,019$). Bazal ile üçüncü ay fark ölçümleri incelendiğinde serum kreatinin gruplarında DKP santral kadran 6*6 mm PP farkları istatistiksel olarak farklılık göstermektedir ($p=0,041$). Bazal EMG gruplarına göre bazal ile üçüncü ay EİDGK, göz içi basıncı, SMK, RSLT total, OKTA ölçümleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir.

SONUÇ: Tip 2 DM'li hastalarda nefropati ve nöropati varlığı diyabetik maküla ödeminde kullanılan kısa dönem intravitreal bevasizumab tedavisinin anatomik ve fonksiyonel iyileşme yanıtını etkilememektedir. OKTA parametreleri üzerindeki etkisine bakıldığında ise nöropati varlığı ile parametrelerde değişiklik görülmezken, nefropati varlığı peripapiller vasküler damar yoğunluğunu etkiliyor görülmektedir.

ANAHTAR KELİMELE: Bevasizumab, diyabetik maküla ödemi, nefropati, nöropati, optik kohorens tomografi anjiyografi

ABSTRACT

THE EFFECTS OF THE PRESENCE OF NEPHROPATHY AND NEUROPATHY ON SHORT-TERM ANTI-VEGF TREATMENT FOR DIABETIC MACULAR EDEMA IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

AIMS: To evaluate the effects of the presence of nephropathy and neuropathy on short-term anti-VEGF treatment for diabetic macular edema in patients with type 2 diabetes.

MATERIAL and METHODS: Thirty-four eyes of 34 patients with known nephropathy and neuropathy identified from patient history and/or hospital records who had received 3 consecutive doses of intravitreal bevacizumab treatment for diabetic macular edema (DME) caused by Type 2 Diabetes Mellitus (DM) between the dates of January 2018 – September 2019 were included in the study. Optical coherence tomography angiography (OCTA) images of patients acquired pre-injection and at 1st and 3rd months were analyzed and central macular thickness (CMT), retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness, macular and peripapillary vessel density and foveal avascular zone (FAZ) area measurements were recorded. Pre-injection, 1st and 3rd months analyses of spot urine and blood samples (HbA1c, estimated glomerular filtration rate (eGFR), urine albumin/creatinine ratio (UACR), serum creatinine, serum albumin, spot urine microalbumin, spot urine creatinine) and pre-injection

RESULTS: Patients' best corrected visual acuity (BCVA) levels (LogMAR) and CMT values showed a statistically significant decrease at 3rd month compared to baseline ($p<0,001$). RNFL values showed a statistically significant decrease at 3rd month compared to baseline ($p=0,001$). Following 3 consecutive monthly anti-VEGF treatment, macular OCTA values showed a significant decrease in superior and nasal quadrants of superficial capillary plexus (SCP) ($p=0,018$ and $p=0,008$ respectively), and central quadrant of deep capillary plexus (DCP) ($p=0,004$) in 6*6 mm scans; and significant increase in central and nasal quadrants of outer retina (OR) in 3*3 mm ($p=0,046$ and $p=0,013$ respectively), temporal quadrant of choriocapillaris (CC) in 3*3 mm ($p=0,005$) and central quadrant of CC in 6*6 mm ($p=0,008$), while a significant

decrease in temporal quadrant of CC in peripapillary OCTA in 6*6 mm. There was no statistically significant difference was seen in FAZ area values of SCP and DCP compared to baseline ($p=0,069$ and $p=0,368$, respectively). Comparing the differences between baseline and 3rd month values of each variable group, differences in central quadrant of 6*6 mm peripapillary DCP and OR values ($p=0,013$, $p=0,049$) of EGFR groups; central quadrants of 6*6 mm SCP and peripapillary CC values of UACR groups ($p=0,024$, $p=0,019$); central quadrants of 6*6 mm peripapillary DCP values of serum creatinine groups ($p=0,041$) was statistically significant. Baseline and 3rd month differences of BCVA, intraocular pressure (IOP), CMT, RNFL, OCTA measurements in baseline EMG groups was not statistically significant.

CONCLUSION: The presence of nephropathy and neuropathy in DME has no significant influence on anatomical and functional outcomes of short-term intravitreal bevacizumab treatment. The presence of neuropathy does not affect the OCTA parameters, however the peripapillary vascular density seems to be affected by the presence of nephropathy.

KEYWORDS: Bevacizumab, diabetic macular edema, nephropathy, neuropathy, optical coherence tomography angiography

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus (DM), rölatif ya da mutlak insülin eksikliği veya periferik dokularda insülin etkisine karşı gelişmiş olan 'insülin direnci' nedeniyle ortaya çıkan, hiperglisemi ile karakterize multisistemik kronik bir hastalıktır (1). Dünyada DM görülme sıklığının %1-2 oranında olduğu bildirilmiştir (2). Dünya Sağlık  rg t  2016 yılı verilerine göre dünya çapında 422 milyon diyabet hastası bulunmaktadır ve bu sayının 15 yıl içinde 750 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (3).

DM'deki hiperglisemi birçok organı etkilemekte, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara neden olmaktadır. Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları arasında diyabetik nöropati, diyabetik nefropati ve diyabetik retinopati (DR) yer almaktadır.

Diyabetik nöropati, diyabetik popülasyonu çeşitli klinik belirtilerle etkileyen heterojen bir grubu ifade eder (4). Diyabetik nöropati, periferik duysal ve motor sinirlerle birlikte otonom sinirleri de etkilemektedir. Diyabetik periferik nöropati, diyabetli bireylerin %50'sinden fazlasında görülür (5). Distal simetrik nöropatiye bağlı ayaklarda uyuşma, karıncalanma hissi, ağrı, güçsüzlük gibi belirtiler görülmektedir. Bu bulguları göstermeyen atipik olgularda elektrofizyolojik testlere ihtiyaç duyulmaktadır. Taramaya tip 1 diyabetli hastalarda tanıdan beş yıl sonra, tip 2 diyabetli hastalarda tanı anında başlanarak her yıl tekrarlanmalıdır. Otonom nöropatiye bağlı olarak egzersiz intoleransı, ortostatik hipotansiyon, istirahat taşikardisi gibi kardiyovasküler problemler; diyare, kabızlık, mide boşalmasında aksama gibi gastrointestinal problemler; hipoglisemik otonom yetersizlik ve seksüel disfonksiyon görülmektedir.

Diyabetik nefropati, diyabetli bireylerin %25'ini etkiler ve küresel kardiyovasküler bozulmayla yakından ilişkilidir (6). Diyabetik nefropati tanısı idrarda albümin atılımı ölçülerek veya glomerüler filtrasyon hızı hesaplanarak konulmaktadır. İdrarda albümin miktarının 30-300 mg/gün olmasına mikroalbüminüri, >300 mg/gün üzerinde olmasına makroalbüminüri denilmektedir. Mikroalbüminüri taramasında    yöntem kullanılmaktadır: Spot idrarda albümin/kreatinin oranının (UACR)  l  lmesi,

24 saatlik idrar analizi, zamanlı idrar toplanması (dört saatlik veya gecelik gibi). Taramaya tip 1 diyabetli hastalarda tanıdan beş yıl sonra, tip 2 diyabetli hastalarda tanı anında başlanarak her yıl tekrarlanmalıdır (1).

Diyabetik retinopati en iyi bilinen mikrovasküler komplikasyondur. Diabetes mellitusun neden olduğu diğer önemli oküler hastalıklar arasında katarakt, glokom, iskemik optik nöropati, kraniyal sinir felçleri ve tekrarlayan korneal erozyon sendromu yer alır (7).

DR, 20-75 yaşları arasında önlenabilir körlüğün en önemli nedenidir. Körlük genellikle çözilemeyen vitreus içi kanama, traksiyonel retina dekolmanı veya diyabetik maküla ödemiyle ilgili olarak gelişir. Körlük oranı 10 yılda %20 iken, 25 yılda %85'e yükselmektedir (8). DR gelişiminde en önemli kriter hastalığın süresidir. Tip 2 DM'li (İnsüline bağımlı olmayan diyabet) hastalarda DR insidansı ilk 10 yılda %23, 16 ve üstü yılda %60 bulunurken 16 yıl üzerinde proliferatif diyabetik retinopati (PDR) insidansı % 3 bulunmuştur (2, 9). Tip 1 DM'li (İnsüline bağımlı diyabet) hastalarda, diyabet süresi 5 yıldan az ise nadiren diyabetik retinopati saptanır. 5-10 yıl arasında %27, 10 yıldan fazla diyabetiklerde %71-90 oranında diyabetik retinopati görülür. 20-30 yıl arasında insidans %95'e çıkar ve bunların % 30-50'si PDR'dir (2, 10).

Diyabetik maküla ödemi (DMÖ), diyabetli kişilerde görme bozukluğu ve körlüğün en yaygın nedenidir (11). DMÖ prevalansı tip 1 diyabette %4,2-7,9 ve tip 2 diyabette %1,4-12,8 bulunmuştur. Bir meta-analizde, araştırmacılar diyabetik maküla ödeminin küresel prevalansının 20-79 yaş arası diyabetli kişilerde %6,8 olduğunu saptamıştır (12-14). Wisconsin Diyabetik Retinopati Epidemiyolojik Çalışması (WESDR), 10 yıllık genel insidansın tip 1 diyabetli kişilerde %20 ve tip 2 diyabetli kişilerde %25 kadar olduğunu göstermiştir (15).

DMÖ tedavisinde fokal/grid lazer, intravitreal anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF), intravitreal kortikosteroidler ve bu tedavilerin kombinasyonları kullanılmaktadır. Bir zamanlar tedavide ilk tercih fokal/grid lazerken günümüzde yerini intravitreal anti-VEGF'lere bırakmıştır (16,17).

DR’de gelişen iskemi ve hipoksi nedeniyle VEGF salınımı artar, VEGF’ler hem vaskülogenezi hem de angiogenezi uyarırlar. Bu durum neovaskülarizasyona ve damar geçirgenliğinin artmasına neden olur. Anti-VEGF ajanlar bu yolağı inhibe ederek DR’nin ve DMÖ’nün tedavisinde kullanılırlar (18). Ranibizumab, aflibersept ve bevasizumab klinik pratikte kullanılan anti-VEGF ajanlardır (19).

Çalışmamızın amacı diyabetik maküla ödemi nedeniyle 3 doz intravitreal bevasizumab tedavisi almış tip 2 diyabetli olgularda diyabetik nefropati ve nöropati varlığının kısa dönem intravitreal anti-VEGF tedaviye etkisini göstermektir.

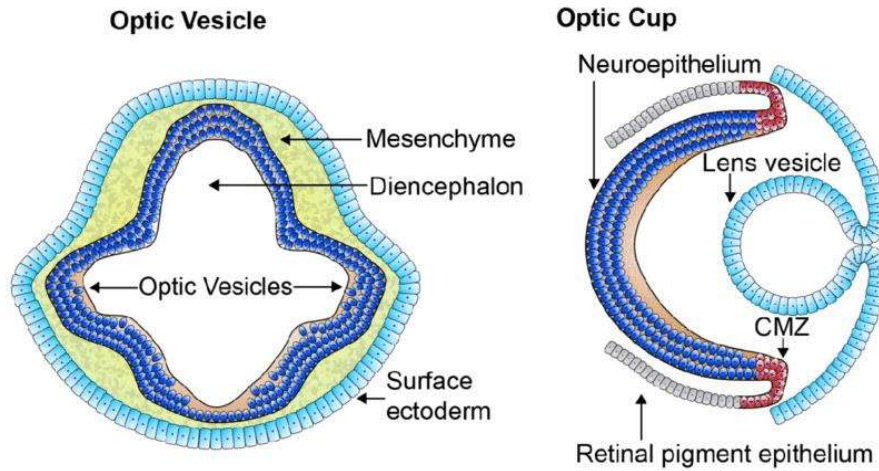


2. GENEL BİLGİLER

2.1. RETİNA

2.1.1. Retina Histolojisi ve Embriyolojisi

Retina, optik vezikülün distal kısmında nöroektoderm dokusundan gelişir. Bu tabaka değişime uğrayarak tek katlı kolumnar hücrelerden çok katlı matür retinaya dönüşür. Pigment epitel tabakası optik vezikülün en iç kısmında tek katlı kolumnar hücreler şeklinde kalır. Optik vezikül kendi üzerine katlandığı için nörosensoryal retina ile pigment epiteli tabakasının tepe noktaları üst üste gelir ve aralarında sıkı bağlantılar oluşamaz. Böylece potansiyel bir boşluk olan subretinal alan oluşur. Gestasyonun 8-12. haftalarında nöral retina tabakları oluşmaya başlar ve 5-6. ayda erişkin haline ulaşır. Retina tabaklarının gelişimi incelendiğinde ganglion hücre tabakasını oluşturacak olan iç retina dokusu ilk olarak gelişirken, fotoreseptör tabakayı oluşturacak olan dış retina dokusu son olarak gelişimini tamamlar. İlk gelişen retina hücreleri ise Müller hücreleridir. Retinada gestasyonel 4. aya kadar kan damarı oluşumu görülmez. Gestasyonun dördüncü ayından sonra hyaloid damarlardan periferde doğru vasküler yapılar ilerler ve nasal retinada 8. ayda, temporal retinada 10. ayda damarlanma tamamlanır. Retinada gelişimini en geç tamamlayan bölge olan maküla postnatal 4-6. aylarda matür hale gelir (20-23).



Şekil 1: Retina embriyolojisi

Retina yapısal olarak incelendiğinde içten dışa doğru şu tabakalardan meydana gelir:

1) İç limitan membran

Retina iç yüzeyinde Müller hücrelerinin hyaloid membranla bağlantıları tarafından oluşan dayanıklı bir bazal membrandır. Gerçek membran olarak kabul edilmez. Kalınlığı değişkenlik gösterir. Vitreus tabanına, optik diske, foveaya ve damarlara tutunduğu kısımlarda incelir (24,25).

2) Sinir lifi tabakası

Ganglion hücre aksonlarından oluşur. Kalınlığı değişkendir. Optik sinir çevresinde en kalınken, periferik retinada en incedir. Santral foveadan çıkan lifler doğrudan optik sinire katılırken, temporalden çıkan lifler bu liflerin alt ve üstünden geçerek radyal tarzda optik sinire katılırlar (24).

3) Ganglion hücre tabakası

Ganglion hücre gövdelerinden oluşur. En kalın olduğu bölge foveadır. Ganglion hücre dendritleri bipolar ve amakrin hücrelerle sinaps yapar.

4) İç pleksiform tabaka

Amakrin hücreler ile bipolar hücreler bu tabakada sinaps yapar. Foveolada bulunmamaktadır.

5) İç nükleer tabaka

Bipolar, amakrin, horizontal ve Müller hücrelerinin nükleuslarını içerir.

6) Dış pleksiform tabaka

İlk sinaps bölgesidir. Horizontal ve bipolar hücreler ile fotoreseptörler bu tabakada sinaps yaparlar. Maküla bölgesinde uzayan lifler foveadan dışarı doğru yayılım göstererek Henle lif tabakasını oluşturur (24).

7) Dış nükleer tabaka

Fotoreseptörlerin nükleuslarından oluşur. Rod nükleusları iç grubu, kon nükleusları dış grubu oluşturur.

8) Dış limitan membran

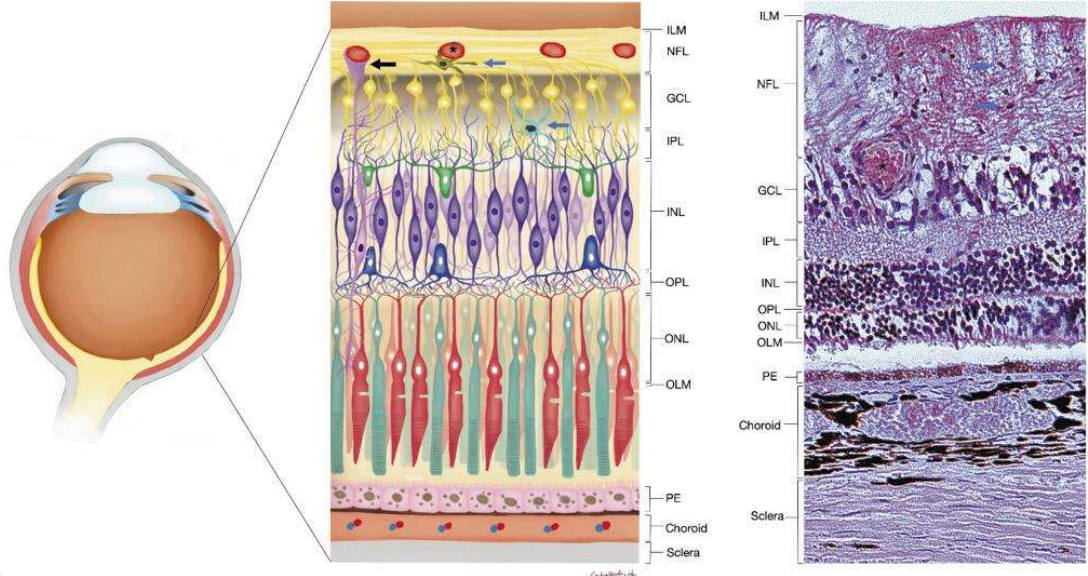
Fotoreseptör ve Müller hücrelerinin yanal bağlantılarından oluşan bir membrandır. Gerçek membran yapısı göstermez.

9) Fotoreseptör tabakası

Rod ve kon olarak adlandırılan nöroepitelyal hücrelerin bulunduğu tabakadır. 7 milyon kon, 130 milyon rod hücresi bulunur. Rodlar foveanın 350 mikronluk santral bölgesinde bulunmaz (24).

10) Retina pigment epiteli

Retina pigment epiteli (RPE), fotoreseptör tabaka ile koroidin en iç tabakası olan koryopakillaris arasında bulunan tek sıra hekzagonal pigment hücrelerden oluşan kısımdır. Erişkin bir insanda ortalama 3,5 milyon RPE hücresi bulunur. İçlerinde bulunan melanin granüllerini fundusa karakteristik rengini verir. RPE'nin göz içinde saçılan ışığın Emilimi, fotoreseptör dış segment fagositozu, vizüel pigment yenilenmesi, sitokin ve büyüme faktörlerinin salınımı, nöroprotektif etki, dış retinanın avaskülarizasyonun sürdürülmesi, retina ile dolaşım arasında besin, iyon ve sıvı transportunun sağlanması, dış retina-kan bariyerinin oluşturulması, subretinal sıvının koroide aktif transportu ile retinal yapışıklığın sağlanması gibi görevleri bulunur (23,24).



Şekil 2: Retina histolojisi

2.1.2. Retina Topografik Anatomisi

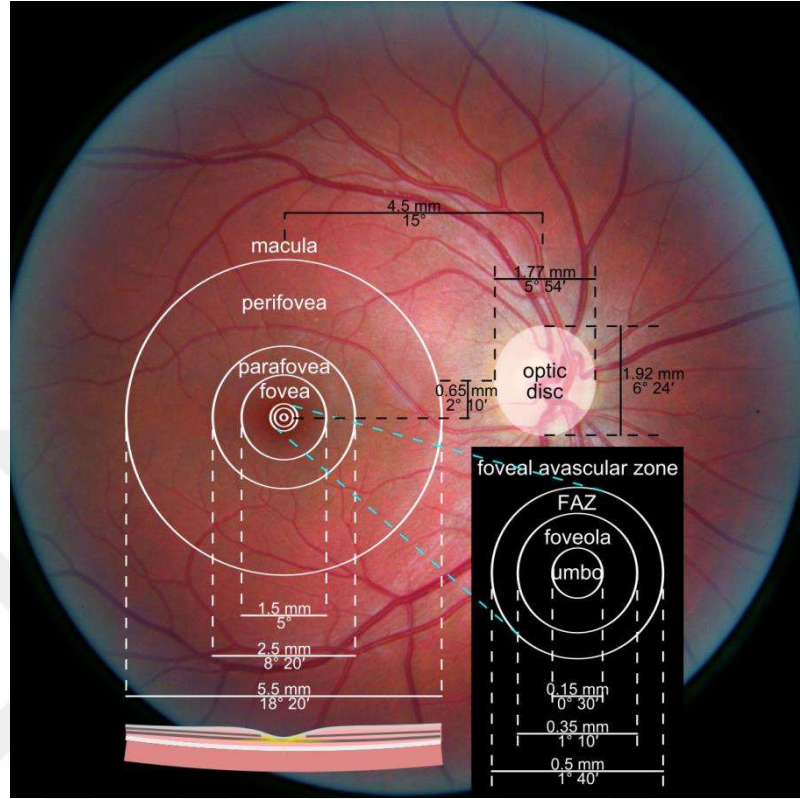
Retina vorteks venlerin skleraya girdikleri kısımda hayali olarak ikiye ayrılır: Santral (posterior) retina ve periferik (anterior) retina.

Periferik retina, ora serrata ve ekvatoryal bölgeden oluşur. Ekvatoryal bölge dört disk çapı, ora serrata üç disk çapı genişliğindedir.

Maküla (Santral retina)

Arka kutupta temporal vasküler arkadlar arasında yer alan bölgedir. Çapı 5-6 milimetre (mm) arasındadır ve görme alanının 15-20 derecesine denk gelir. Periferik retinaya göre çok yüksek konsantrasyonda ksantofil, zeaksantin, lutein ve karotenoid pigmentleri içerir. Fovea, maküla merkezindeki 1,5 mm çaplı çöküntüdür. Foveanın kalınlığı 550 mikrometredir (μm). Fovea sinir lifleri, ganglion hücreleri ve iç pleksiform tabakadan yoksundur. Foveola, fovea santralindeki 0,35 mm'lik bölgedir. Foveola kalınlığı 150 μm 'dir. Retinanın en ince bölgesidir. Ganglion hücrelerinden yoksundur. Sadece Müller hücreleri ve kon fotoreseptörlerinden oluşur. Umbo, foveanın tam santralinde foveolar ışık reflesine denk gelen çöküntüdür. Görme keskinliğinin en iyi olduğu bölgedir. Parafovea, foveayı çevreleyen 0,5 mm'lik alandır. 7-11 tabaka bipolar hücre, 4-6 tabaka ganglion hücresi içerir. Perifovea, parafoveayı çevreleyen 1,5 mm'lik alandır. Birkaç ganglion hücre tabakası ile 6

bipolar hücre tabakası içerir (26). Foveal avasküler zon, foveanın santralinde foveolanın ilerisine uzanan 0.6 mm'lik kapillerden yoksun alandır.



Şekil 3: Santral retinanın topografik anatomisi

Periferik retina

Yakın perifer ve uzak periferden oluşur.

A) Ekvator

3 mm genişliğinde ora serrata ile perifovea arasında kalan bölgedir. Vorteks venleri bu bölgede yer alır.

B) Ora serrata

Uzak periferin ekvator ile pars plana arasında kalan kısmıdır. Nörosensoryel retina bu bölgede silier cisim ile birleşir. Genişliği nasalde 1 mm, temporalde 2 mm'dir ve limbusun ora serrataya uzaklığı nasalde 6 mm, temporalde 7 mm'dir. Ora serratada RPE ile nörosensoryel retina birleşir ve sınırının pars planaya geçişi önlenmiş olur.

C) Pars plana

Uzak periferin ikinci kısmıdır. Ora serrata ile pars plikata arasında yer alır (23).

2.1.3. Retinanın Vaskülarizasyonu

2.1.3.1. Arterler

Dış pleksiform ve dış nükleer tabakalar, fotoreseptörler ve pigment epitelinden oluşan retinanın 1/3 dış kısmı koroid dolaşımına ait olan koryokapillaristen, 2/3 iç kısmı ise santral retinal arterden beslenir. Bu iki sistem anatomik ve fizyolojik olarak tamamen farklıdır (27). Oftalmik arter orbita içerisinde santral retinal arter, posterior siliyer arterler ve gös kaslarına giden arter dallarına ayrılır. Posterior siliyer arterler çok sayıda kısa posterior siliyer arter ve 2 adet uzun posteriyor siliyer artere ayrılır. Bu arterler koryokapillarisini besler.

Santral retinal arter (SRA), internal karotid arterden ayrılan oftalmik arterin ilk dalıdır. SRA globun 8-15 mm gerisinde optik sinire penetre olur ve globa optik sinir içinde girer. SRA optik disk başında santral retinal venin (SRV) nasalinde yer alır. SRA lamina kribrozadan geçince sinir ağına uygun dağılım gösteren dallara ayrılır. Öncelikle üst ve alt dallara, sonrasında ise nasal ve temporal dallara ayrılır. Retina arterleri arteriovenöz anastomoz bulundurmayan uç arter özelliğindedir (28).

Silioretinal arter, optik sinir başının temporalinden çıkar ve makulayı besler. Silioretinal arter, normal popülasyonda %6-20 sıklıkta gözlenmektedir.

2.1.3.2. Venler

Santral retinal ven (SRV), optik sinir başında SRA'nın temporalinde yer alır. Venler ekvatoradan itibaren arterlerin dağılımını izler. Arterlerin çapları eşlik eden venlerden daha küçüktür ve venleri üstten çaprazlarlar. Çaprazlaşma bölgelerinde ortak bir kılıf içinde bulunurlar (29). SRV'ler süperior oftalmik vene oradan da genellikle kavernoöz sinüse drene olurlar (28).

2.1.3.3. Kapillerler

Retinal arterler ve venler arasındaki bağlantıyı sağlarlar. Retinal kapillerler endotel hücreleri, bazal membran ve perisitlerden oluşurlar.

Retinada ora serratanın 1,5 mm gerisine kadar olan bölgede, fovea merkezinde ortalama 0,5 mm'lik bölgede (foveal avasküler zon), büyük arterlere ve venlere komşu bölgelerde kapiller ağ bulunmaz. Retina dolaşımında derin ve yüzeyel olarak iki kapiller ağ bulunur. Derin kapiller ağ iç nükleer tabakada bulunurken, yüzeyel kapiller ağ ise sinir lifi tabakası ve ganglion hücre tabakası arasında yer alır (30,31).

2.1.4. Kan Retina Bariyeri

Dış kan-retina bariyeri RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantılardan, iç kan-retina bariyeri retina kapillerlerindeki endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar tarafından oluşur.

2.2. DİYABETİK RETİNOPATİ

2.2.1. Epidemiyoloji

Diyabet, dünya popülasyonunun %1-2 sini etkilemektedir (2). Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation-IDF) verilerine göre 2017 yılında dünya çapında 451 milyon (18-99 yaş) diyabetli kişi olduğu tahmin edilmektedir. Bu rakamların 2045 yılına kadar 693 milyona çıkması beklenmektedir (32). IDF 2021 yılı verilerinde 20-79 yaşındakilerde küresel diyabet prevalansının %10,5 (536,6 milyon kişi) olduğu ve 2045'te %12,2'ye (783,2 milyon) yükseleceği tahmin edilmektedir (33). DR prevalansı diyabetin süresi ile yakından ilişkilidir. Wisconsin Epidemiyolojik Diyabetik Retinopati Çalışmasında (WESDR) olgular 30 yaş altı (insülin bağımlı) ve 30 yaş ve üstü olarak iki gruba ayrılmıştır. 30 yaş ve üstündeki grup da insülin bağımlı (IDD) ve insülin bağımlı olmayan (NIDD) olgular olarak iki alt gruba ayrılmıştır. Bu grupların on yıllık DR insidansı %89, %79 ve %67, DR'ye ilerlemesi %76, %69 ve %53 ve PDR'ye ilerlemesi %30, %24 ve %10 bulunmuştur. Diyabet tanı yaşı 30'un altında olan IDD grubundaki katılımcılar için, makula ödemi prevalans oranları, diyabeti 5 yıldan az olanlarda %0'dan, diyabet süresi

20 yıl veya daha fazla olanlarda %29'a kadar değişmektedir. Tanı yaşı 30 veya daha büyük olanlarda maküla ödemi prevalans oranları, diyabeti 5 yıldan az olanlarda %3'ten, diyabet süresi 20 yıl veya daha uzun olanlarda %28'e kadar değişmektedir. Diyabetik retinopati prevalansı, beş yıldan az süredir diyabeti olan kişilerde %28,8'den, 15 yıl veya daha uzun süredir diyabeti olan kişilerde %77,8'e kadar değişmektedir. Proliferatif diyabetik retinopati prevalansı, diyabeti beş yıldan az olan kişilerde %2'den, 15 yıl veya daha uzun süredir diyabeti olan kişilerde %15,5'e kadar değişmektedir (2,34,35).

DR epidemiyolojisiyle ilişkili ülkemizde çok fazla yayın bulunmamaktadır. Taş ve ark. yayınladığı çok merkezli bir çalışmada hastalar 30 yaş altında ve 30 yaş ve üstünde diyabet tanısı alanlar olarak iki gruba ayrılmıştır. Gruplar kendi içlerinde insülin bağımlı diyabet (IDD) tanılı ve insülin bağımlı olmayan diyabet (NIDD) tanılı olarak alt gruplara ayrılmıştır. Tüm hastalar göz önüne alındığında toplam DR prevalansı %30,5, DMÖ prevalansı %14,2 bulunmuştur. Diyabet tanı yaşı 30 yaş altı olan grupta toplam DR, PDR, DMÖ prevalansı; IDD grubunda sırasıyla %31,2, %6,5, %11,2 bulunurken, NIDD grubunda sırasıyla %27,7, %12,8, %17,1 bulunmuştur. Diyabet tanı yaşı 30 yaş ve üzeri olan grupta toplam DR, PDR, DMÖ prevalansı; IDD grubunda sırasıyla %50,5, %11,2, %27, NIDD grubunda sırasıyla %22,7, %2,8, %9,7 bulunmuştur (36).

Ülkemizde İdil ve arkadaşları kümülatif DR insidansını 4 yıllık süreçte %5,1, total progresyon oranını %33,3 olarak saptamışlardır (37).

2.2.2. Diyabetik Retinopati Risk Faktörleri

DR risk faktörleri değiştirilebilen ve değiştirilemeyen risk faktörleri olarak iki grupta ele alınır.

Değiştirilebilen Risk Faktörleri

Hiperglisemi: Hiperglisemi, oksidatif stresi artırarak apoptozisi tetikler. Artan hücre ölümleri retinanın mikrovasküler yapısında hasar oluştururarak diyabetik retinopati gelişimine neden olur (38). Sıkı kan şekeri takibinin diyabetik retinopati gelişimini engellediği, diyabetik retinopatili hastalarda ise progresyonu azalttığı çeşitli

çalışmalarla gösterilmiştir. 1441 tip 1 diyabetli hastanın dahil edildiği Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Çalışması'nda (DCCT), sıkı kontrol grubunda konvansiyonel tedavi grubuna kıyasla diyabetik retinopati gelişiminde %76, retinopati progresyonunda %54, ciddi non-proliferatif veya proliferatif diyabetik retinopati gelişiminde %47 azalma saptanmıştır (39,40). Glikolize hemoglobin (HbA1c) değerleri normal sınırların üzerinde olan hastalar diyabetik retinopati gelişimi için HbA1c düzeyleri normal olan hastalara göre 2,5 kat daha fazla risk altındadır. Birleşik Krallık Prospektif Diyabet (UKPDS) çalışmasında, sıkı kan şekeri düzenlemesi yapılan grupta konvansiyonel gruba kıyasla retinopati progresyon hızında %21 azalma görülmüştür (41).

Sistemik kan basıncı :

Stratton ve arkadaşları, sistolik kan basıncı değerinin 125-139 mmHg aralığından 140 mmHg ve üzerine çıktığında yeni retinopati geliştirme insidansının %17'den %32'ye yükseldiğini bulmuşlardır (42). Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması'nda (UKPDS), kan basıncı hedef değeri 180/105 olan grupta, hedef değeri 150/80 olan gruba göre mikroanevrizma, sert eksüda ve yumuşak eksüda gelişiminin anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır (43,44).

Hiperlipidemi ve Obezite:

Yau ve ark. yüksek total serum kolesterol düzeyleri ile diyabetik maküla ödeminde ve görmeyi tehdit eden diyabetik retinopati oranlarında artışın ilişkili olduğunu göstermiştir (45). Hoorn çalışmasında ise diyabetik retinopati insidansı ile yüksek serum lipid düzeyleri arasında ilişki saptanamamış; fakat serum lipid düzeyleri arttıkça DR'li hastalarda sert eksüdaların arttığı görülmüştür (46,47). Diyabetik retinopatiyle ilişkili olduğu düşünülen diğer bir risk faktörü de obezitedir. Birçok çalışmada hem yüksek bel/kalça oranı hem de bel çevresi ölçümleri DR ile pozitif ilişkili bulunmuştur (47-49). Vücut kitle indeksi (VKİ) ile değişken çalışmalar bulunmakla birlikte VKİ > 30 kg/m² olan hastalarda DR riskinin arttığı saptanmıştır (50).

Sigara:

Sigara kullanımının DR ile ilişkisi net olarak gösterilememiştir. Thorlund ve ark. hafif nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR)'nin sigara kullananlarda daha yaygın olduğunu bulmuşlardır (51). Aksine UKPDS 50 çalışmasında sigara kullanımının retinopati insidansını azalttığı öne sürülmüştür (42).

Kronik böbrek hastalığı:

Park ve ark. yaptıkları bir çalışmada kronik böbrek hastalığını (KBH), tahmini glomerüler filtrasyon hızı <60 mL/dak/1.73 m³ olarak tanımlamıştır. Araştırmacılar hem KBH'nin hem de proteünerinin DR ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (52). Diyabetik retinopati ayrıca mikroalbüminüri ve yüksek üre albümin/kreatinin oranı (ACR) ile ilişkili bulunmuştur (53-55).

Oküler patolojiler:

Diğer göze göre daha az retinopati izlenen veya retinopatinin progresyonun daha yavaş olduğu gözlerde miyopi, glokom, geniş korioretinal skar, tek taraflı karotis arter tıkanıklığı ve optik atrofiye rastlandığı görülmüştür (56-58). Katarakt ekstraksiyonu ile kombine intraoküler lens implantasyonu NPDR'nin asimetrik ilerlemesi ile yüksek oranda ilişkilidir, hastaların %32-40'ında klinik olarak anlamlı maküla ödeminin yeni geliştiği bildirilmiştir (59,60).

Egzersiz:

Kadınlarda günlük orta-yoğun fiziksel aktivitenin 10 dakikadan 20 dakikaya arttırılması DR riskinde azalmayı %76'dan %94'lere çıkarmaktadır. Erkeklerde ise anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır (61).

Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

Diyabetin süresi:

Diyabetin süresi, DR gelişmesi için en önemli risk faktörü kabul edilir. Los Angeles Latin Göz Çalışması diyabetik hastalarda geçen her yıl ile birlikte DR'ye

sahip olma riskinde %8’lik bir artış olduğunu tespit etmiştir (62). Diyabetin süresinin makülopatiye göre proliferatif hastalık için daha güçlü prediktör olduğu saptanmıştır. Tip 1 diyabetli hastalarda yapılan bir çalışmada, diyabet tanısı alan hastaların %90’ında 25 yıl içinde DR gelişmiş, PDR kümülatif insidansı ise %10 bulunmuştur (63). Tip 2 diyabet hastalarında ise tanı anında %20 oranında DR mevcuttur (64).

Cinsiyet:

Erkek cinsiyet, diyabetik retinopati için bağımsız bir risk faktörüdür. Zang ve ark. bir çalışmasında DR’nin erkeklerde kadınlara göre biraz daha yaygın olduğu bulunmuştur (65).

Etnik köken:

Amerikada yapılan birçok çalışmada DR prevalansı Afro-Amerikalılarda (%29) ve İspanyol kökenlilerde (%36) daha yüksek bulunmuştur (66). Birleşik Krallık’ta yaşayan Avrupa kökenli beyazların ve Güney Asya kökenlilerin dahil edildiği bir çalışmada, Güney Asya kökenli hastalarda diyabetik retinopati ve makülopati prevalansı anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (67).

Genetik faktörler:

Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE), tümör büyüme faktörü beta-1 (TGF beta-1), aldoz redüktaz enzimi, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) genlerindeki polimorfizmlerin DR ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (68-71). Peng ve arkadaşları tarafından 2015 yılında yapılan bir çalışmada C-reaktif proteinin (CRP) bir varyantında DR riskinin anlamlı olarak arttığı saptanmıştır (72).

Gebelik:

Diyabet ve gebeliğin karşılıklı etkileri vardır. Diyabetes mellitus gebeliğin seyrini zorlaştırabileceği gibi, gebelik de diyabetik retinopatiyi kötüleştirebilmektedir (73). Gebeliğin erken döneminde glisemik kontroldeki değişiklikler, kronik hipertansiyon ve gebeliğe bağlı hipertansiyon, retinopatinin ilerlemesi ile önemli ölçüde ilişkilidir (74).

Puberte:

DR de dahil olmak üzere diyabetin mikrovasküler komplikasyonları sıklıkla ergenlik döneminde gelişmektedir (75). Bu durumun nedeni olarak puberte döneminde kanda artan büyüme hormonu, seks hormonları, insülin benzeri büyüme faktörü-1 düzeyleri ve kan basıncı gösterilmiştir (76).

2.2.3. Diyabetik Retinopatinin Patogenezi

DR patogenezinde birçok faktör etkili olsa da primer neden kronik hipergliseminin metabolik etkileridir.

2.2.3.1. Vasküler Yapısal Değişiklikler

Perisit kaybı, diyabetik retinopatinin en erken gelişen ve DR'ye özgü histolojik bulgusudur. Perisitler normal retinada endotel hücrelerinin etrafını sararlar ve kontraktıl özellikleri bulunur. Perisitlerin kaybı, vasküler hücreler arası bağlantıların değişmesine ve iç kan-retina bariyerinin bozulmasına neden olur. Bu olaylar sonucunda venöz genişleme ve boncuklanma meydana gelir (77). DR'deki perisit kaybının nedeni ile ilgili iki mekanizma öne sürülmüştür: Aldoz redüktaz yolağı ve Trombosit kaynaklı büyüme faktörü- β (PDGF- β) ile reseptörü arasındaki ilişki. Akagi ve ark. perisitlerde aldoz redüktaz enziminin varlığını immnühistokimyasal yöntemlerle göstermiştir, aynı çalışmada endotel hücrelerinde aldoz redüktaz olmadığı saptanmıştır (78). PDGF- β endotel hücreleri tarafından üretilir ve angiogenez fazında perisit gelişimini uyarır. PDGF- β 'dan yoksun fare embriyolarında perisitlerin gelişmediği ve gebeliğin geç döneminde yırtılan çok sayıda mikroanevrizma olduğu gözlenmiştir (79).

Diyabetik retinopatinin en erken görülen klinik bulgusu mikroanevrizmalardır (80). Aselüler ve hiperselüler iki formu bulunur. Aselüler formu endotel hücre ve perisit hücre apoptozu sonucu oluşurken hiperselüler formu ise endotel hücre proliferasyonu sonucu oluşmaktadır (81).

Diyabetik retinopatide kapiller bazal membran kalınlaşması görülür ve elektron mikroskobu ile görüntülenebilir (82). Hangi biyokimyasal mekanizmalarla

oluştugu tam olarak bilinmemekle birlikte aldoz redüktaz ve sorbitol yolağının rolü olduğu düşünülmektedir (83).

Diyabetik retinopatide görülen diğer bir lezyon da retina kapiller ağının hücresel elemanlarının tamamen kaybıyla oluşan aselüler kapillerlerdir. Sadece bazal membran içerir ve diğer mikroanjiyopatilerde de görülebilir, bulunduğu retina bölgeleri perfüze olmaz (84).

Tüm bu hücresel ve biyokimyasal değişimler sonucu vasküler yatakta iki farklı yanıt oluşur ve DR'de farklı klinik tablolar ile ortaya çıkar. Endotel hücrelerinde ve perisitlerin sayısındaki azalma vasküler geçirgenlikte artışa neden olur ve klinikte retina içi hemorajiler, sert eksüdalar ve retina ödemi görülür. Kapiller bazal membranda kalınlaşma ve endotel hücre hasarı gelişmesi trombosit agregasyonunu arttırarak arteriollerde tıkanmaya yol açar. Bu durum retina iskemisine neden olur ve klinikte arterio-venöz şantlar, yumuşak eksüdalar ve neovaskülarizasyon görülür (23). İskemik retina alanlarından gelişen neovasküler doku iç limitan membran (İLM) altında ilerler, zamanla İLM'yi deler ve vitreusa uzanım gösterir. Optik disk üzerindeki İLM içermeyen alanda oluşan yeni damarlar vitreusa daha erken ulaşır (85).

2.2.3.2. Biyokimyasal Mekanizmalar

A. Oksidatif Hasar

Kronik hiperglisemi hücrelerde oksidatif stres yaratarak serbest radikallerin oluşumuna neden olur. Oluşan serbest radikaller nitrik oksit seviyelerini azaltarak endotel bağımlı vasküler dilatasyonu bozar, lökositlerin endotelyuma yapışmasına neden olur ve endotel hücrelerinin bariyer fonksiyonunu azaltır. Oksidatif stres ayrıca diasilgliserol (DAG) oluşumunu arttırarak protein kinaz C'yi (PKC) aktive edebilir (86,857).

B. Sorbitol Yolu (Aldoz Redüktaz/Poliol Yolu)

Sorbitol yolu glukozun aldoz redüktaz ile sorbitole, sorbitolün de sorbitol dehidrogenaz ile fruktoza çevrildiği iki aşamalı biyokimyasal bir yoldur. İkinci aşamadaki enzimin yavaş aktivitesi nedeniyle hücre içinde sorbitol düzeyleri artarak

mitokondriyal osmotik hasara ve glutatyon seviyelerinde azalmaya yol açar. Bu reaksiyonlarda kofaktör olarak kullanılan nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) ve nikotinamid adenin dinükleotidin (NADH) hücre içinde azalması oksidatif stres gelişimine neden olarak retinada hasar oluşturur (88). Sorbitol düzeylerinde artış ayrıca PKC aktivasyonuna ve ileri glikasyon ürünlerinin üretimine neden olmaktadır (89).

C. Protein Kinaz C

PKC birçok fizyolojik yolda yer alan bir serin/treonin kinazdır. Hiperglisemi glikoliz metabolizması yan ürünü olan DAG seviyelerini arttırarak PKC'nin indüklenmesine neden olur. PKC aktivasyonu bazal membran kalınlaşması, vasküler geçirgenlikte artış, anjiogeneze artış, vasküler oklüzyon ve aterosklerozda artış ile sonuçlanır (90). PKC okludin ve zonula okludens-1 (ZO-1) proteinlerinin fosforilasyonuna neden olur. Bunun sonucunda endotel hücreleri arasında sıkı bağlantılar gevşer ve kan-retina bariyeri bozulur (91).

D. İleri Glikasyon Son Ürünleri(AGE)

Uzun süreli hiperglisemide glikoz proteinlerin, nükleik asitlerin ve lipidlerin lizin gruplarıyla enzimatik olmayan bir yol ile bağlanarak amadori ürünlerini oluşturur. HbA1c amadori ürünlerine örnek olarak verilebilir. Bu ara ürünler daha sonra birbirleriyle çapraz bağlar yaparak “ileri glikozilasyon son ürünü (AGE)” adı verilen yapıyı meydana getirir. AGE ürünleri hücrelerdeki AGE reseptörlerine bağlanarak oksidatif hasarı başlatırlar. Perisit hasarına neden oldukları ve kan retina bariyerinde bozulmayı hızlandırdıkları gösterilmiştir (92). Retinal ganglion hücre dejenerasyonuna reaktif oksijen türleri (ROS) ve ileri glikasyon son ürünlerinin aracılık ettiği varsayılmaktadır (93). Barile ve ark. yaptığı bir çalışmada AGE'nin kandaki ve retinal vasküler yapılardaki seviyesinin retinopatinin şiddeti ile ilişkili olduğu saptanmıştır (94).

E. İnflamasyon

DR düşük evreli bir inflamatuvar hastalıktır (95). Kern ve Engermanın diyabetik retinopatili köpek rol modeli üzerinde yaptıkları bir çalışmada aspirinin uzun dönem

kullanımının diyabetik retinopatinin klasik histopatolojik özelliklerinin gelişimini engellediği görülmüştür (96). Deneysel hayvan modellerinde DR'de artmış lökostazis ve buna bağlı gelişen endotel hücre hasarı nedeniyle kan-retina bariyerinde bozulma ve retinal iskemi saptanmıştır (97,98).

F. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

VEGF retinada müller hücresi, retina pigment epitel hücresi, perisitler, endotel hücreleri, ganglion hücreleri ve glial hücreler tarafından üretilmektedir. VEGF-A, B, C, D, E, F ve plasental büyüme faktörü (PIGF) olarak yedi izoformu bulunur (99). VEGF-A anjiogenezle en çok ilişkilendirilendir ve diyabetik retinopatinin intravitreal tedavisinin hedef molekülüdür (100). VEGF, VEGF-1 ve VEGF-2 olmak üzere iki reseptöre bağlanır. VEGF-A'nın esas etkilerini ortaya çıkaran ana reseptör VEGF-2'dir (101). Retinal VEGF ekspresyonunun diyabetik kan-retinal bariyer yıkımı ve iskemiye bağlı neovaskülarizasyonla ilişkili olduğu bilinmektedir (102-105). VEGF, retinada hücreler arası adhezyon molekülü-1 (ICAM-1) ekspresyonunu ve lökosit yapışmasını indükleyebilir. Retinal ICAM-1 biyoaktivitesi bloke edildiğinde, VEGF'nin neden olduğu kan-retina bariyeri yıkımı önlenmektedir, bu da VEGF'nin vasküler geçirgenlik ve inflamasyonu artırıcı etkileri arasındaki bağlantıyı ortaya koymaktadır (106) (107). Anjiogenetik ajanlar arasında diyabetik retinopati ile en yakından ilişkili olan molekül VEGF'tir ve VEGF seviyeleri ile retinopati şiddeti arasında korelasyon bulunur (108,109). Nitrik oksit (NO), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ile indüklenen anjiyogenez ve vasküler aşırı geçirgenlikte önemli bir rol oynar. İndüklenebilir NO sentaz (iNOS) ve endotelyal NO sentaz (eNOS) enzimleri olmayan farelerde VEGF aracılı yeni damar oluşumunda azalma ve vasküler geçirgenlik artışında azalma olduğu saptanmıştır (110).

2.2.4. Diyabetik Retinopatinin Evreleri

Diyabetik retinopatinin sınıflandırılması hastalığın progresyonunun takibi ve uygun tedavi yöntemlerinin belirlenmesi açısından önem arz etmektedir. Diyabetik retinopatinin erken tedavi şeması (ETDRS) sayesinde progresyon takibi ve uygun tedavinin belirlenmesi kolaylaşmıştır. Fundus fotoğraflarının kullanılmasıyla oluşturulan modifiye Airle House Sınıflandırmasının ETDRS uzantısı DR'nin

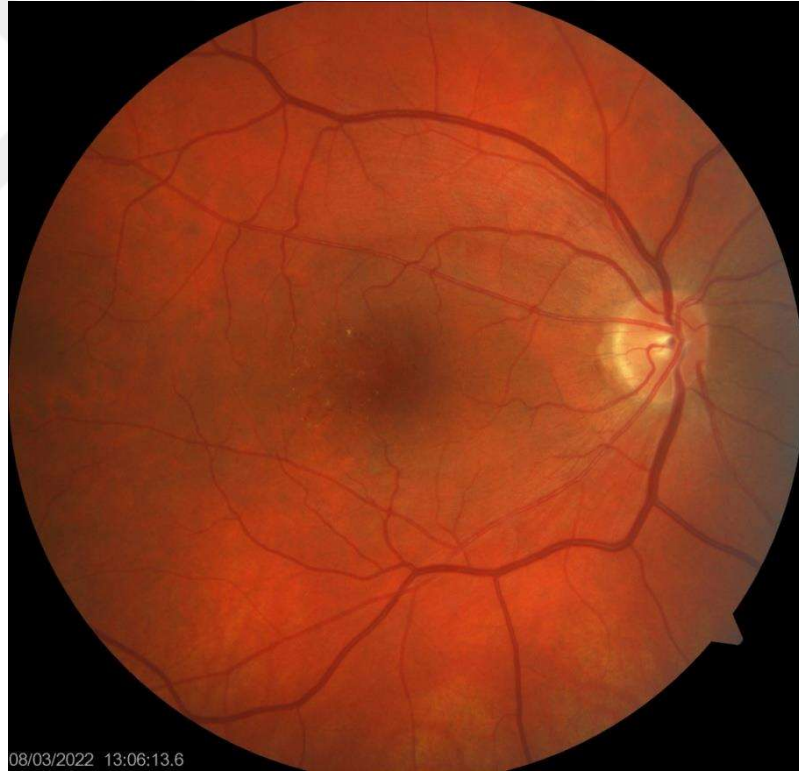
şiddetinin tespit edilmesinde kullanılır (111). Klinik uygulamalarda kullanılmak üzere geliştirilmiş daha pratik bir yöntem olan Uluslararası Diyabetik Retinopati Şiddeti Ölçeğine göre DR, nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR) ve proliferatif diyabetik retinopati (PDR) olarak iki gruba ayrılmıştır. NPDR kendi içinde hafif, orta, şiddetli ve çok şiddetli; PDR ise erken, yüksek riskli ve ileri evre olarak gruplandırılmıştır (112).

2.2.4.1. Nonproliferatif Diyabetik Retinopati

NPDR hafif, orta, şiddetli ve çok şiddetli olarak sınıflandırılır.

A) Hafif NPDR:

Seyrek mikroanevrizma (MA) ve/veya mikrohemorajiler görülür.



Şekil 4: Hafif NPDR’li hastanın renkli fundus fotosunda mikroanevrizma ve yüzeysel retinal hemorajiler

B) Orta NPDR:

1-3 kadranda ciddi retinl hemorajiler, yumuşak eksüdalar görülür.

C) Şiddetli NPDR:

4-2-1 kuralına göre aşağıdaki özelliklerden herhangi birinin olmasıdır:

- 4 kadrandan yoğun retinal hemoraji
- 2 veya daha fazla kadranda venöz boncuklanma
- 1 veya daha fazla kadranda İRMA.

D) Çok şiddetli NPDR:

4-2-1 kuralına göre bu özelliklerden en az 2 tanesinin olması durumudur.



Şekil 5: Şiddetli NPDR’li hastanın renkli fundus fotosunda yumuşak, sert eksüdalar ve İRMA

2.2.4.2. Proliferatif Diyabetik Retinopati

PDR erken, yüksek riskli ve ileri evre olarak sınıflandırılır.

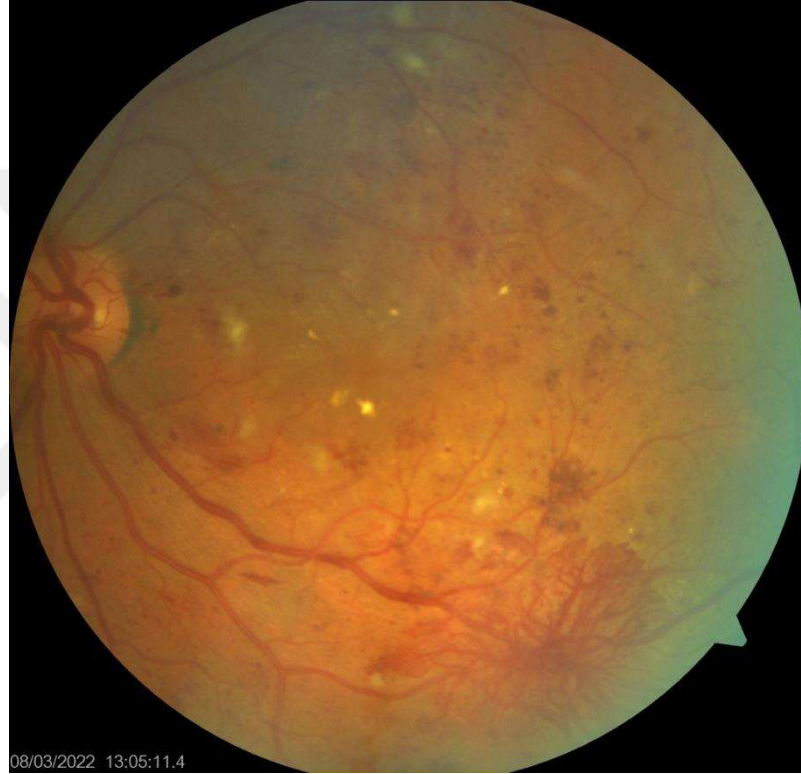
A) Erken Evre PDR:

NVE (Herhangi bir yerde disk dışı neovaskülarizasyon) veya 1/4-1/3 disk çapından küçük veya eşit NVD (Optik diskte neovaskülarizasyon) olmasıdır.

B) Yüksek Riskli PDR:

Aşağıdaki özelliklerden herhangi birisinin olmasıdır.

- 1/4-1/3 disk çapından daha büyük NVD
- 1/4-1/3 disk çapından küçük veya eşit NVD ile birlikte preretinal hemoraji veya intravitreal hemoraji (İVH)
- NVE ile birlikte preretinal hemoraji veya İVH



Şekil 6: PDR’li hastanın renkli fundus fotosunda NVE

C) İleri Evre PDR:

Traksiyonel retina dekolmanı, neovasküler glokom, ciddi persiste eden vitreus hemorajisi ve/veya preretinal hemoraji gelişmesidir. Bu evrenin karakteristik özelliği fibrovasküler dokunun gelişmiş olmasıdır.

2.3. DİYABETİK MAKÜLOPATİ

Diyabetik makülopati, maküla iskemisi ve maküla ödemi olarak sınıflandırılır.

2.3.1. Diyabetik Maküla Ödeminin Patogenezi

Diyabetik makula ödemi (DMÖ), diyabetes mellituslu hastalarda görme bozukluğunun en yaygın nedenidir. Diyabetik retinopatinin şiddeti arttıkça DMÖ görülme sıklığı artar. Hafif NPDR'de %3, orta-şiddetli NPDR'de %38, PDR'de %71 oranında DMÖ görülmektedir (8). DMÖ'ye neden olan esas etken kan-retina bariyerinde oluşan hasardır. Kan-retina bariyerinin iki komponenti bulunmaktadır: Dış kan-retina bariyeri ve iç kan-retina bariyeri. Dış kan-retina bariyeri RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar tarafından oluşturulmaktadır (113). İç kan-retina bariyeri ise retina kapiller endotel hücreleri ile glial hücreler (Müller hücresi ve astrosit) arasındaki sıkı bağlantılar tarafından oluşturulmaktadır (114). Kronik hiperglisemi reaktif oksijen radikallerinin üretimine, PKC aktivasyonuna ve AGE birikimine neden olarak VEGF-A ve çeşitli sitokinlerin salınımını artırır. Artmış VEGF, hem transselüler yolla hem de paraselüler yolla sıvı ve büyük moleküllerin damar dışına çıkmasına neden olur (115,116). Retinal intertisyel alana sızan sıvı ile retinal dolaşıma dönen sıvı arasındaki denge maküler ödem gelişimi ile ilişkilidir. RPE subretinal sıvıyı koroid dolaşımına iletirken, Müller hücreleri ekstrasellüler sıvıyı retinal dolaşıma iletir ve hücrelerarası sıvı transportundan sorumludur.

Diyabetik hastalarda sıvı ilk olarak Müller hücrelerinde birikmeye başlar ve hücre ölümüne neden olur. Hücrelerdeki hasar sonrası sıvı intertisyel aralığa geçer ve iç tabakalarda küçük kistler, dış tabakalarda büyük kistler oluşturur (117). Ödemin öncelikli olarak makülada birikmesinin nedeni foveal avasküler zona bağlı düşük damar yoğunluğu nedeniyle sıvı emiliminin az olması, Henle tabakasında liflerin foveadan periferiye doğru yatay yerleşimli olması, yüksek hücre yoğunluğu, yüksek metabolik aktivite ve dış pleksiform tabakada hücreler arası bağlantıların zayıf olmasına bağlanmaktadır (118).

2.3.2. Diyabetik Maküla Ödeminin Sınıflandırılması

Floresein anjiyografideki (FA) sızıntı paternine göre DMÖ fokal ve diffüz ödem olarak ikiye ayrılmaktadır.

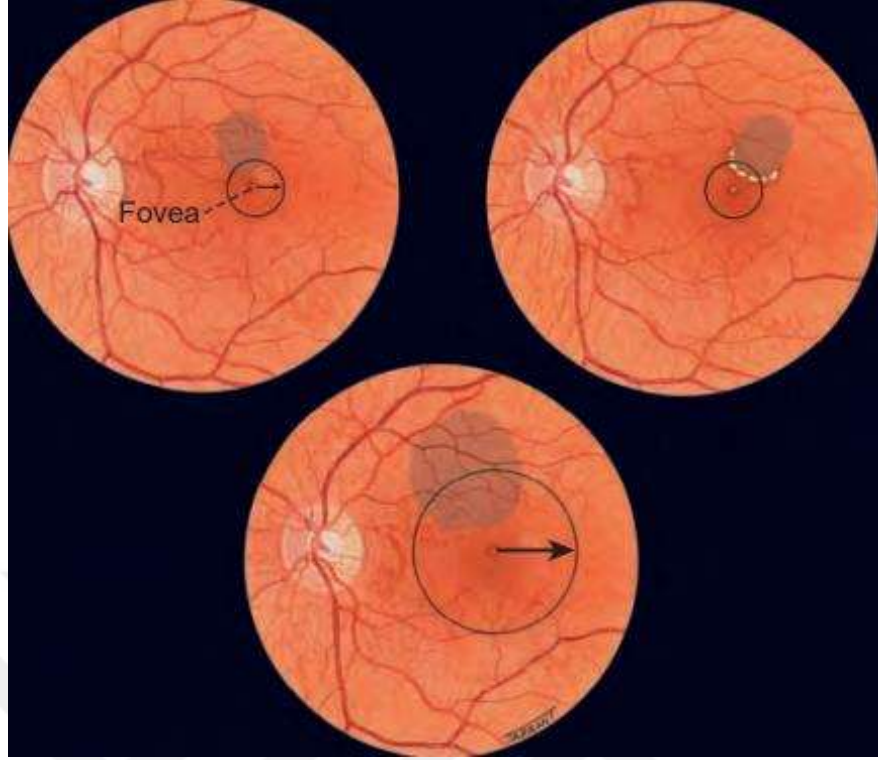
Fokal Diyabetik Maküla Ödemi: Foveayı merkez alan bir disk çapı (1500 mikron) mesafede yer alan herhangi bir retina kalınlaşması ya da sert eksüda oluşumu fokal maküla ödem olarak adlandırılır. Fokal retinal ödem mikroanevrizmalardan, genişlemiş kapiller segmentlerden ve İRMA'lerden fokal sızıntı ile meydana gelmektedir. Zamanla sıvının rezorbe olması sonucu sıvı içindeki lipid ve lipoproteinler iç ve dış pleksiform tabakaya çökerek sert eksüdaları oluştururlar. Bazen de bir mikroanevrizma çevresinde halkasal tarzda (sirsine) sert eksüda birikimi olur (119).

ETDRS tarafından 1987'de klinik anlamlı maküla ödemi (KAMÖ) terimi tanımlanmıştır. Fokal bir retinal ödemin KAMÖ olarak tanımlanabilmesi için şu kriterlerden birini içermesi gerekmektedir (120):

1) Foveal avasküler bölge merkezinde veya buranın en fazla 500 mikron uzağında retina kalınlaşmasına neden olan ödem,

2) Foveal avasküler bölge merkezinde veya buranın en fazla 500 mikron uzağında, bitişigindeki retinada kalınlaşmayla birlikte izlenen sert eksüdalar (retina kalınlaşması kaybolduktan sonra devam eden sert eksüdalar hariç),

3) Herhangi bir bölümü foveal avasküler bölge merkezine bir disk mesafesi (1500 mikron) uzaklıkta olan, en az bir disk çapı büyüklükte alan ya da alanlarda retina kalınlaşması.



Şekil 7: Klinik anlamlı maküla ödemi

Diffüz Diyabetik Maküla Ödemi: Maküla santralini içine alan iki disk çapı veya daha büyük çaptaki retinal kalınlaşmadır (121). Diffüz maküla ödemi iç kan-retina bariyerinin yaygın hasarı sonucu gelişir. Sert eksüdalar nadir görülür, bunun sebebi iç kan-retina bariyerindeki yaygın hasara karşın lipoproteinlerin geçebileceği kadar büyük boşluklar oluşmamasıdır (122,123).

Mikst Tip Maküla Ödemi: Fokal ve diffüz tip ödemin birlikte bulunmasıdır.

2.3.3. İskemik Makülopati

Diyabetik makülopatinin kötü prognozlu bir formudur. DR'nin her evresinde görülebildiği gibi genellikle ileri evre hastalıkla ilişkilidir. Görme keskinliğinde ileri düzeyde azalma görülür. Foveayı çevreleyen kapillerlerde tıkanıklık saptanır. Fundus muayenesinde maküla tamamen normal görünebilir, ayırım yapmak zordur. DMÖ'nün aksine retinada incelme ve retinal katlarda düzensizlik izlenir. FA'da foveal avasküler zonda genişleme ve düzensizleşme saptanır (124).

2.3.4. Diyabetik Makülopatide Tanı Yöntemleri

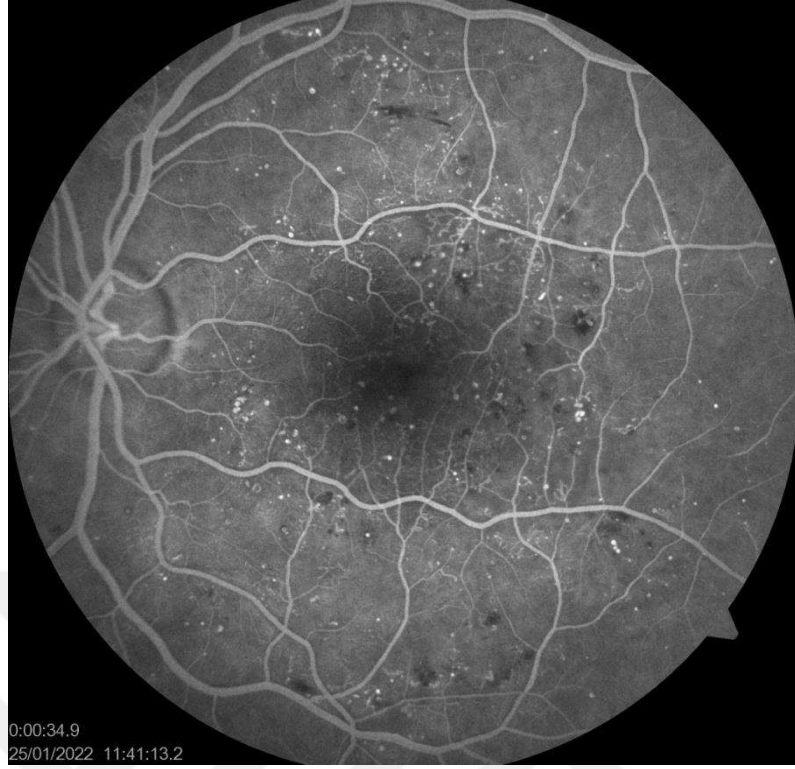
2.3.4.1. Oftalmoskopi

Oftalmoskopi direkt ve indirekt olarak yapılabilir. Direkt oftalmoskopi ile daha büyük büyütme sağlanmasına rağmen stereoskopik görüntü elde edilemez. Bu yüzden indirekt oftalmoskopi tercih edilir. Biomikroskopik indirekt oftalmoskopi 60 D, 78 D, 90 D asferik lenslerle veya fundus kontakt lensleri ile yapılabilir. Oftalmoskopi ile retina kalınlaşması tespit edilebilir ve retina ödemi arttıkça fundus soluk sarı-beyaz bir görünüm alır (125). Midriyazis yapılarak konulan tanı doğruluğu midriyazis yapılmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (126).

2.3.4.2. Fundus Floresein Anjiografisi (FFA)

FFA retinal vasküler sistem patolojilerinin saptanmasında kullanılan altın standart invaziv bir tanı yöntemidir. Vasküler perfüze olmayan alanların, yeni damar oluşumunun, maküla ödeminin ve sızıntı alanlarının değerlendirilmesini sağlar (127). Boya maddesi olarak sodyum floresein kullanılmaktadır (128). Floresein turuncu suda çözünebilen bir boyadır ve intravenöz olarak verildiğinde büyük oranda damar içinde kalır, kan-retina bariyerinden geçemediği için retina dolaşımının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Cilt ve idrarda renk değişikliği, boyanın ekstrasvazasyona bağlı ciltte nekroz, bulantı ve kusma, kaşıntı, döküntü, hapsirme, hırıltılı solunum, senkop, anafilaktik reaksiyon, miyokard enfarktüsü gibi yan etkilere neden olabilir (129).

Diyabetik retinopatide kan retina bariyerindeki bozulmaya bağlı gelişen patolojiler FFA ile çok net görüntülenebilir. DR'nin ilk klinik bulgusu olarak kabul edilen mikroanevrizmalar FFA'da hiperfloresan noktalar olarak izlenmektedir. Bu sayede oftalmoskopide benzer görünüme sahip küçük retinal hemorajilerden ayırt edilebilirler.



Şekil 8: FFA’da hiperfloresans gösteren MA’lar, pinpoint görünüm

FFA ile NPDR’nin ileri evrelerinde görülen IRMA’lar ve neovaskülarizasyonlar (NVE, NVD) da saptanabilmektedir. IRMA’lar NVE’lerden farklı olarak anjiografide sızıntı veya vitreusa uzanım göstermezler. Tedavi sonrası gerilemiş bir NVE’de sızıntı kaybolmakla birlikte fibröz dokunun boyanmasına bağlı hiperflöresans saptanabilir (130).



Şekil 9: FFA'da arka kutupta bulunan NVE.



Şekil 10: FFA'da NVD'den sızıntı

FFA diyabetik maküla ödeminde gelişen fokal sızıntı ve diffüz sızıntı alanlarını gösterebilmektedir. Fokal sızıntı mikroanevrizmalara bağlı gelişen ayırık hiperflöresan

alanlar şeklinde gözlenirken, diffüz sızıntı yaygın kan-retina bariyeri hasarına bağlı gelişen çiçek paterni şeklinde izlenmektedir (131).

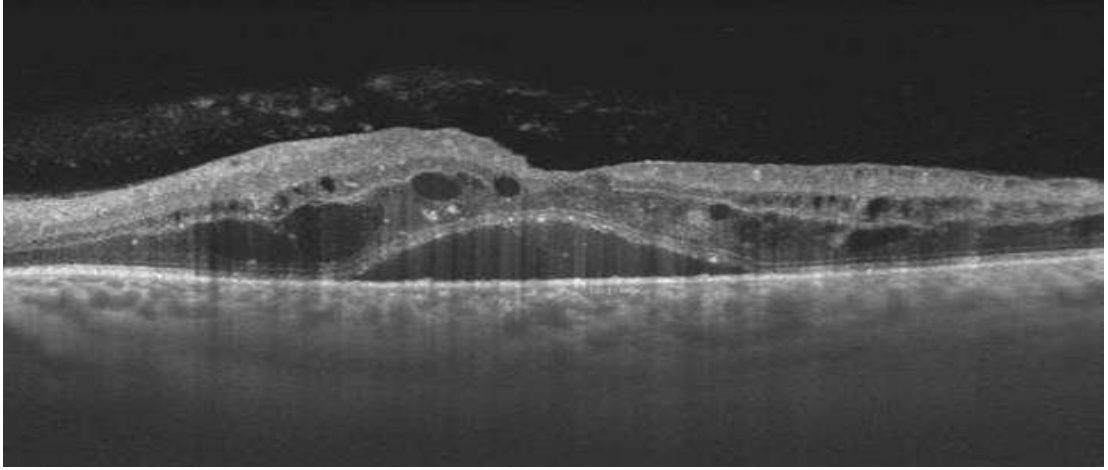
2.3.4.3. Geniş Açılı Anjiyografi

Standart FA'da retinanın 75 derecelik alanı görüntülenirken, son dönemlerde sıkça kullanılmaya başlayan geniş açılı FA'da retinanın 150-200 derecelik alanı görüntülenebilmektedir. Yapılan bir çalışmada standart FA'ya göre 3,9 kat daha fazla perfüze olmayan alan, 1,9 kat daha fazla neovaskülarizasyon saptanmıştır (132).

2.3.4.4. Optik Koherens Tomografi (OKT)

Optik kohorens tomografi temas gerektirmeyen, invaziv olmayan retina, koroid, optik sinir başı ve retina sinir lifi tabakasından yüksek çözünürlüklü kesitler alınmasını sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. Ultrasonografiden farklı olarak ses dalgaları yerine ışık dalgalarını kullanır ve dokuların optik geri yansıma özelliklerinden faydalanır. Günümüzde kullanılan spektral domain OKT'lerle (SD-OKT), time domain OKT'lerde (TD-OKT) ortaya çıkan hareket ve göz kırpmalı artefaktlarının büyük ölçüde önüne geçilmiştir. Bunun yanı sıra SD-OKT'ler ile yüksek tarama hızlarına çıkılabilmekte ve daha yüksek çözünürlüklü üç boyutlu görüntüler elde edilebilmektedir (24). Görüntüler optik geri yansıma prensibiyle elde edildiği için ortam opasitelerinden etkilenmektedir.

OKT klinikte diyabetik maküla ödeminin tipinin belirlenmesinde, seröz maküla dekolmanının varlığının saptanmasında, vitreomaküler yüzey patolojilerinin tanınmasında, tedavi seçeneğinin belirlenmesinde, tedavinin sağlayacağı fonksiyonel kazanımın tahmininde ve tedavi etkinliğinin takibinde kullanılmaktadır. FA'ya olan üstünlüğü seröz maküla dekolmanı ve vitreoretinal yüzey patolojilerini saptanması, sert eksüda seviyelerini gösterebilmesi, prognostik açıdan önemi olan maküla ödemi ve kistoid maküla dejenerasyonunun ayrımını yapabilmesi şeklinde sıralanabilir (24). Retina kalınlığı kantitatif şekilde ölçülebilmektedir (133).



Şekil 11: OKT’de diffüz retinal kalınlaşma, kistoid boşluklar, hiperreflektif noktalar ve seröz maküla dekolmanı

Karaçorlu ve ark. diyabetik maküla ödemi OKT’ye göre üç gruba ayrılmıştır: Diffüz maküla ödemi, kistik maküla ödemi, kombine maküla ödemi. Diffüz maküla ödeminde retina içi kistik boşluklar oluşmadan retinada kalınlaşma görülür. Kistik maküla ödeminde retina içinde oval-yuvarlak içi sıvı dolu boşluklar görülmektedir ve en sık görülen tip budur. Kombine maküla ödeminde retinal kalınlaşmaya kistik boşluklar eşlik etmektedir (24).

Son zamanlarda DRIL (Disorganization of retinal inner layers) olarak adlandırılan yeni bir OKT bulgusu tanımlanmıştır. Ganglion hücre tabakasından dış pleksiform tabakaya kadar olan retina katmanlarında sınırların seçilememesi ve düzensizliklerin görülmesidir. Retina içi kistlerden ve ödemden bağımsız olarak değerlendirilmektedir. Foveada DRIL görülen alanın artması kötü görme prognozuyla ilişkilidir.

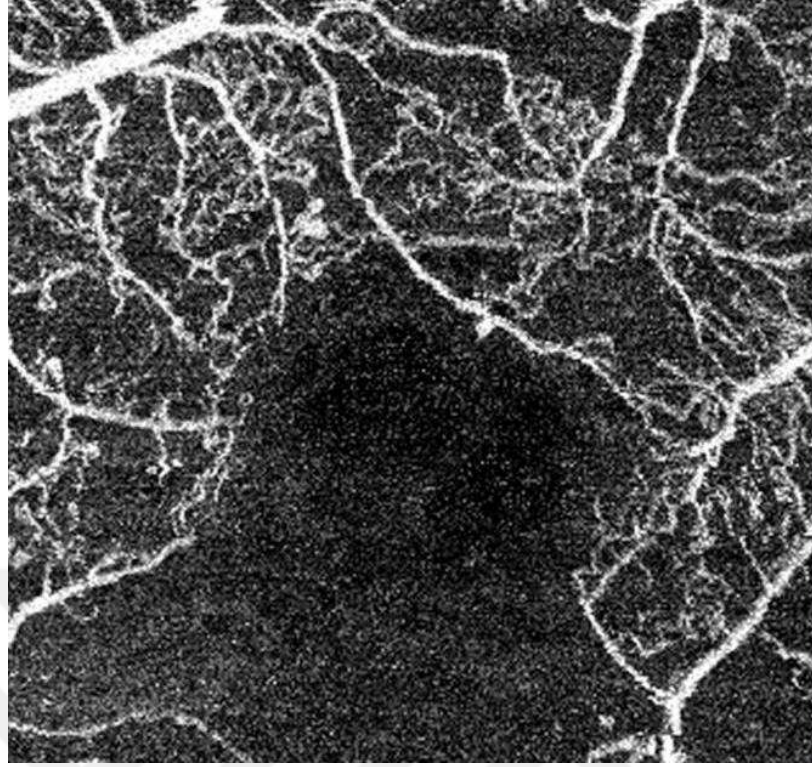
2.3.4.5. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi

Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OKTA) retina, koroid ve optik sinir başındaki kan akımının üç boyutlu kesitsel görüntülerini oluşturabilen invaziv olmayan, boya gerektirmeyen yeni bir görüntüleme yöntemidir (134). Piyasada bulunan OKTA cihazları şunlardır: AngioVue (OptoVue, Fremont, California, ABD), AngioPlex (Carl Zeiss, Dublin, CA, ABD), Triton Swept Source OKT (Topcon, Japonya).

OKTA’da eritrositlerin hareketi saptanarak retina ve koroidin damarlanma haritası oluşturulur. Alınan kesitlerin yorumlanabilmesi için farklı tabakaların segmentasyonu yapılmaktadır. İç limitan membran, iç pleksiform tabaka, dış pleksiform tabaka ve Bruch membranı segmentasyon için referans olarak kullanılır. Bu sayede OKTA, iç limitan membran ile iç pleksiform tabaka arasında yüzeyel kapiller pleksus (YKP), iç pleksiform tabaka ile dış pleksiform tabaka arasında derin kapiller pleksus (DKP), avasküler dış retina ve koryokapillarisin otomatik segmentasyonu yapılmaktadır (135). İntermediate kapiller pleksus (IKP) son zamanlarda kullanılan yeni bir terim olup iç nükleer tabakanın iç pleksiform tabakaya bakan yüzünde bulunmaktadır.

OKTA’nın standart anjiyografiye üstünlüğü boya maddesi kullanılmaması nedeniyle herhangi bir yan etki görülmemesi, tekrarlanabilirliğinin yüksek olması, derin kapiller pleksusu gösterebilmesidir. Dezavantajları ise hasta hareketlerine bağlı oluşan artefaktlar nedeniyle damar yoğunluğunun yanlış ölçülmesi, sızıntıları gösterememesi ve mikroanevrizmaları daha düşük oranda saptamasıdır (136).

OKTA ile Diyabetes mellitus’a bağlı mikrovasküler değişiklikler diyabetik retinopati ortaya çıkmadan önce belirlenebilmektedir (137). OKTA ile görüntülenebilen diyabetik retinopati bulguları mikroanevrizmalar, neovaskülarizasyonlar (NVE, NVD), İRMA, foveal avasküler zonda düzensizlik ve genişleme, retina damarlarında kıvrımlanma ve dilatasyon, iskemi alanları, koryokapillaris anomalileridir. Foveal avasküler zon ve perifoveal interkapiller alan OKTA ile standart FA’ya göre daha yüksek çözünürlükte görüntülenebilir. Mikroanevrizmalar OKTA ile yüzeyel ve derin kapiller pleksusta kese şeklinde veya fuziform genişlemeler şeklinde görülür. Mikroanevrizmaların saptanmasında standart anjiyografi OKTA’ya üstündür. Parafoveal alanda perfüze olmayan alanlar görülmesi ve FAZ’da genişleme maküla iskemi bulgusu olarak kabul edilmektedir. Bu alanların boyutları OKTA ile kantitatif olarak ölçülebilmektedir.



Şekil 12: YKP’de FAZ’da genişleme ve parafoveal bölgede non-perfüze alanlar

DMÖ, yüzeysel ve derin kapiller pleksusta kistoid boşluklar şeklinde izlenebilmektedir. OKTA ayrıca neovaskülarizasyonla İRMA ayrımını da yapabilmektedir. OKTA’da İRMA’ların preretinal NVE alanlarının komşuluğunda, NVE’lerin ise retina iskemi alanlarının komşuluğunda bulunduğu saptanmıştır (138).

2.3.4.6. Fundus Fotoğraflama

Renkli fundus görüntüleri hastalığın progresyonun takip edilmesinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde yol göstericidir (139).

2.3.4.7. Ultrasonografi

Vitreus hemorajisi gibi yoğun ortam opasiteleri varlığında retinanın durumu hakkında fikir sahibi olunmasına yardımcı olur.

2.3.5. Diyabetik Makülopatinin Tedavisi

2.3.5.1. Sistemik Faktörlerin Kontrolü

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki sıkı kan şekeri regülasyonu, sistolik kan basıncı ve kan lipid düzeylerindeki düşüş DR'nin ilerlemesini yavaşlatmaktadır (140). HbA1c düzeyinde her bir birim artışa karşılık DR gelişme riski %35 artmaktadır (141). Hiperlipideminin DR insidansını doğrudan arttırdığı saptanamamakla birlikte yüksek serum lipid düzeylerinin sert eksüda oluşumunu arttırdığı gösterilmiştir (46,47). UKPDS 38 çalışmasında kan basıncının sıkı kontrolünün (<144/82) DR ilerlemesini %34 oranında azalttığı görülmüştür (142).

2.3.5.2. Lazer Fotokoagülasyon

Diyabetik maküla ödeminde lazer fotokoagülasyon (LFK) tedavisinin faydası ilk olarak 1973 yılında Patz ve ark. tarafından gösterilmiştir (143). LFK, diyabetik maküla ödeminin fokal tipinde mikroanevrizmaların ve sızıntı oluşturan damarların oklüde edilmesinde kullanılırken, diffüz tipinde iskemik alanların destrüksiyonunda kullanılır. Lazer fotokoagülasyonun etki mekanizması şu şekilde özetlenebilir: Retinanın sızdıran alanlarında biriken hemoglobin, lazer ışınını absorbe ederek tromboza neden olur ve bu bölgelere gelen kan akımı azalır. Retina pigment epiteli ve dış katmanlarda meydana gelen hasar iç katmanlarda oksijenlenmenin artmasına neden olur ve arteriolar vazokonstrüksiyon gelişir. Arteriolar vazokonstrüksiyon sonucu kapiller ve venüllerde hidrostatik basınç düşer, böylelikle damar dışına çıkan plazma miktarında azalma olur. Lazer uygulanan bölgeye komşu alanlarda artan oksijenlenme retina pigment epitelinden proanjiogenik faktörlerin salınımının azalmasına neden olur (144).

Mavi (488 nm), Argon yeşili (514 nm), sarı (577 nm), Kripton kırmızısı (647 nm) ve diyot (810 nm) lazer dahil olmak üzere farklı lazer türleri kullanılabilir (145). En sık kullanılan Argon yeşilidir. Dalga boyu azaldıkça lazerin doku penetrasyonu azalmaktadır, böylece ortam opasitesi arttıkça daha zor geçmektedir. Lazer ışını makülada melanin, hemoglobin ve ksantofil tarafından absorbe edilmektedir. Ksantofil düşük dalga boylu ışınları absorbe ettiği için maküla bölgesinde sarı lazer,

Argon lazere göre daha güvenilirdir (146). Konvansiyonel lazerlere bağılı ağrı, lazer skarlarının genişlemesi, sekonder koroid neovaskularizasyonu, subretinal fibrozis, inflamasyona sekonder maküla ödemi, koroid efüzyonu, görme alanı duyarlılığında bozulma, renkli görme, gece görüşü ve kontrast duyarlılığında bozulma gibi komplikasyonlar gelişebilir.

Son zamanlarda kullanıma giren eşik altı (mikropulse, subliminal) lazerler, doku hasarı oluşturmak yerine retina pigment epitelini nonletal dozda uyararak dış kan retina bariyerinin pompa fonksiyonunu güçlendirirler. Konvansiyonel lazerlerden farklı olarak dokuya kesintili olarak uygulanırlar ve uygulanmayan aralıklarda dokunun soğumasına izin verirler. Bu sayede termal hasar önlenmiş olur (147) (148).Yapılan bir çalışmada DMÖ tedavisinde mikropulse lazer kullanımının görme stabilizasyonu sağladığı ve maküla ödeminde istatistiksel anlamlı azalmaya neden olduğu saptanmıştır (149).

DMÖ’de lazer uygulanabilen alanlar Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)’de maküla merkezinden 500 mikron uzaklıktaki iki optik disk çapı mesafedeki alanlar olarak belirlenmiştir. ETDRS lazer tedavisinin planlanmasında altın standart olarak kabul edilmektedir. Proliferatif diyabetik retinopatinin tedavisinde panretinal fotokoagülasyon önerilmiştir. Hafif ve orta NPDR’li hastalarda fotokoagülasyon önerilmezken, ciddi ve çok ciddi NPDR’de PDR gelişmeden yapılması önerilmiştir (150). Tedavi uyumu düşük olan, gebelik planlayan, katarakt cerrahisi planlanan, diğer gözünde ciddi görme kaybı olan, tip 1 diyabetli hastalarda erken panretinal fotokoagülasyon planlanabilir.

2.3.5.3. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler, anti-inflamatuar etkinlikleri sayesinde inflamatuvar mediyatörlerin ve VEGF’in sentezlenmesini inhibe ederler. Anti-inflamatuar etkilerini araşidonik asit metabolizması üzerinden göstererek lökostazı ve ICAM-1 ekspresyonunu engellerler. Bu sayede kan-retina bariyeri hasarı önlenmiş olur ve vasküler geçirgenlik azalır (151). İnflamasyonun ön planda olduğu ve anti-VEGF tedaviye istenilen yanıtın alınamadığı DR’li hastalarda intravitreal kortikosteroidler iyi bir seçenek olmaktadır. Jonas ve ark. 2001 yılında yaptıkları bir çalışmada diyabetik

maküla ödeminin tedavisinde intravitreal kristalin kortizon kullanılmış ve görme keskinliğinde artış saptanmıştır (152). İntravitreal tedavide kullanılan steroidler triamsinolon asetonid (TA), deksametazon ve fluosinolon asetoniddir.

Triamsinolon asetonid, peribulber ve subtenon yolla diyabetik maküla ödemi tedavisinde kullanılan uzun etkili bir steroiddir. DMÖ'nin tedavisinde intravitreal triamsinolon asetonid ile fokal/grid lazerin karşılaştırıldığı DRCR.net protokol B çalışmasında 2 yıllık gözlem sonucunda ortalama görme keskinliğinin lazer grubunda daha iyi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca lazer grubunda katarakt gelişimi ve göz içi basıncında artış anlamlı olarak düşük bulunmuştur (153).

Fluosinolon asetonid implantı (İluvien, Alimera Sciences, Atlanta, ABD), etkisini 36 aya kadar devam ettirebilen ve vitreus boşluğuna 25 gauge enjektörle yerleştirilen bir implanttır. Çok merkezli, randomize, kontrollü bir çalışmada intravitreal fluosinolon asetonid enjekte edilen hastalarda sham grubuna göre >15 harf kazanımının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte daha fazla katarakt ve glokom cerrahisi gereksinimi olduğu görülmüştür (154).

Deksametazon implant (Dexamethasone implant 0,7 mg; Ozurdex, Allergan, Irvin, CA, USA) 20 gauge enjektörle vitreus boşluğuna yerleştirilen yavaş salınımlı, etkisi 3 ay ile 5 ay arasında değişebilen, triamsinolon asetonide oranla daha potent bir steroiddir. Ozurdex MEAD çalışma grubunun 2014 yılında yayınladığı bir çalışmada 0,35 mg DEX implant, 0,7 mg DEX implant ve sham grubu karşılaştırılmıştır. Steroid tedavisi alan gruplarda merkezi maküla kalınlığında azalma ve >15 harf kazanımı daha fazla olmuştur. Steroid tedavisi alan gruptaki hastaların yaklaşık %30'unda göz içi basıncında tedavi gerektiren yükselme görülmüştür (155). Kontrol altına alınamayan glokom hastalarında ve lokal enfeksiyon varlığında kullanımı kontrendikedir.

2.3.5.4. VEGF İnhibitörleri ile Tedavi

Diyabetik maküla ödemi tedavisinde kullanılan VEGF inhibitörleri Bevasizumab (Avastin, Genentech Inc. San Francisco, CA), Ranibizumab (Lucentis, Genentech, CA, USA) ve Aflibersept (Eylea, Regeneron, Tarrytown, NY, ABD ve Bayer, Leverkusen, Almanya)'tir. Aflibersept ve ranibizumabın Food and Drug

Administration (FDA) onayı bulunurken bevasizumabın bulunmamaktadır ve endikasyon dışı (off-label) olarak kullanılmaktadır. Tek enjeksiyonla kür sağlanamamakla birlikte endikasyon sayısında yıl geçtikçe azalma görülmektedir. Standart tedavi protokolünde aylık vizitler gerekmede ve her vizitte enjeksiyon uygulanmaktadır. Bu yüzden hastaların tedaviye uyumu zayıflamakta ve maliyetler artmaktadır. Tüm bunların önüne geçmek için çeşitli protokoller geliştirilmiştir. Pro re nata (PRN) protokolünde hastalar aylık olarak takip edilir, gereklilik halinde enjeksiyon tedavisi uygulanır. Tedavi et ve uzat (Treat and extend) (TAE) protokolünde ise tedavi aralığı hastalara göre değişmekle birlikte her vizitte enjeksiyon tedavisi uygulanır. Böylelikle vizit sayısı düşürülmüş olur.

Bevasizumab (Avastin, Genentech Inc. San Francisco, CA):

VEGF'in tüm izoformlarını inhibe eden human monoklonal antikorudur. Metastatik kolon kanserinin adjuvan tedavisinde kullanılmak üzere onay almıştır. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda, diyabetik maküla ödeminde, retinal ven tıkanıklıklarında ve diğer retinal hastalıklara sekonder gelişen koroid neovaskülarizasyonlarında kullanılmaktadır (156). Standardize edilmiş tedavi dozu 1,25 mg/0,05 ml'dir. Etkisi 4-6 hafta kadar sürer. Tek flakondan çoklu dozlara bölündüğü için endoftalmi riski artmaktadır (157).

Ranibizumab (Lucentis, Genentech, CA, USA):

Rekombinant DNA teknolojisiyle üretilmiş IgG1'in sadece Fab kısmından oluşam human monoklonal antikorudur. 2012 yılında DMÖ'de kullanılmak üzere FDA tarafından onaylanmış ilk ilaçtır. 0,3 mg ve 0,5 mg'lık enjeksiyonlar şeklinde uygulanmakla birlikte ülkemizde 0,5 mg'lık dozu kullanılmaktadır.

RESOLVE çalışması ranibizumabın etkinlik ve güvenilirliğini araştıran çok merkezli, randomize kontrollü, çift-kör bir çalışmadır. Sham enjeksiyonuyla ranibizumabın 0,3 mg'lık ve 0,5 mg'lık dozları karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda sham enjeksiyonuyla 1,4 harf kaybı gelişirken, ranibizumab gruplarında 10,3 harf kazanımı görülmüştür (158).

RESTORE çalışmasında ranibizumab monoterapisi ile lazerle kombine edilmiş ranibizumab tedavisi ve lazer monoterapisi karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda ranibizumab tedavisini içeren gruplarda harf kazanımı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($P<0.0001$) (159).

RIDE ve RISE çalışmaları da benzer şekilde planlanan çalışmalardır. Sham enjeksiyonuyla ranibizumabın 0,3 mg'lık ve 0,5 mg'lık dozları karşılaştırılmıştır. Diyabetik retinopatide en az iki basamak kötüleşme (%33,8 , %11,2, %11,5) ve proliferatif diyabetik retinopatiye ilerleme sham grubunda daha yüksek bulunurken (%15, %1,6 , %5,6), var olan retinopati evresinde düzelme ranibizumab gruplarında daha yüksek bulunmuştur (160).

Aflibersept (Eylea, Regeneron, Tarrytown, NY, ABD ve Bayer, Leverkusen, Almanya):

VEBF-A, VEBF-B ve PlGF'ye yüksek afinite ile bağlanan 115 kDa ağırlığında IgG1'in Fc parçası ile VEGFR-1 ve VEGFR-2 nin hücre dışı parçasının birleşimiyle oluşturulmuş rekombinant bir füzyon proteinidir (161).

DMÖ'de aflibersept tedavisinin etkinlik ve güvenilirliğinin maküler lazer fotokoagülasyon tedavisi ile karşılaştırıldığı 'DAVINCI "(Diabetic Macular Edema and VEGF Trap-Eye: Investigation of Clinical Impact) çalışması çok merkezli, randomize kontrollü, çift-kör bir faz iki çalışmadır. Bu çalışma intravitreal aflibersept uygulanan grupta lazer grubuna göre daha fazla ETDRS harf kazanımı olduğunu göstermiştir (162,163). VISTA ve VIVID çalışmaları, DAVINCI çalışmasının bulgularını destekleyen faz üç klinik çalışmalardır ve intravitreal aflibersept ile maküler lazer fotokoagülasyon tedavisi karşılaştırılmıştır. Bu çalışmalarda 15 harften fazla görme keskinliği artışı olan hasta oranları aflibersept grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.0001$) (164).

Üç anti-VEGF ajanın karşılaştırıldığı DRRCR.net'in Protokol T çalışmasında başlangıç görme keskinliği 20/40 veya daha iyi olan hastalarda ajanlar arasında anlamlı bir fark saptanmazken, 20/50 veya daha kötü olan hastalarda aflibersept diğer iki ajana göre görme keskinliğini daha fazla iyileştirmiştir (165). Protokol T'nin iki

yıllık sonuçları incelendiğinde başlangıç görme keskinliği iyi olan hastalarda üç ajanla benzer sonuçlar elde edilirken, başlangıç görme keskinliği kötü olan hastalarda aflibersept, ranibizumabla benzer sonuçlar göstermişken bevasizumabtan daha etkili olduğu saptanmıştır (166).

2.3.5.5. Cerrahi Tedavi

Diyabetik retinopatinin cerrahi tedavisinde pars plana vitrektomi (PPV) uygulanmaktadır. Pars plana vitrektomi ile arka hyaloid ve İLM soyulması, submaküler sert eksüda rezeksiyonu kombine edilebilir. Ciddi persiste eden vitreus hemorajisi, makülayı tutan veya tehdit eden traksiyonel retina dekolmanı, kombine traksiyonel ve regmatojen retina dekolmanı, premaküler retrohyaloid hemoraji, ön segment neovaskülarizasyonu PPV endikasyonları olarak kabul edilmektedir. PPV ile anormal vitreus çekintileri ortadan kaldırılır, vitreus ile birlikte vitreusun içinde bulunan sitokinler ve VEGF uzaklaştırılırken, retinanın oksijenlenmesi de artırılmış olur. Vitreusun uzaklaştırılması sonucu intravitreal ilaçların yarılanma ömürlerinde kısalma olabileceğini öne süren yayınlar bulunmakla birlikte fikir birliği sağlanamamıştır (167).

PPV ile arka hyaloid ve İLM'nin soyulması sonucu diyabetik maküla ödeminde gerileme olduğu ve görme keskinliğinde artış sağlandığı görülmüştür. İLM soyulması vitreus çekintilerini ortadan kaldırmakta ayrıca inflamatuvar faktörleri de azaltmaktadır (168).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Göz Hastalıkları Kliniği'nde Ocak 2018 - Eylül 2022 tarihleri arasında Tip 2 Diyabetes Mellitus'un neden olduğu diyabetik retinopati ön tanısıyla fundus floresein angiografi çekilip kistoid maküla ödemi tanısı alan ve 3 doz intravitreal bevasizumab enjeksiyonu uygulanan hastalar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2022/180 karar nolu onayı ile retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu hastalardan hasta hikayesi ve/veya hastane sistemi taramasından tespit edilmiş nefropati ve nöropati değerlendirilmesi yapıldığı bilinen 34 hastanın 34 gözü çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 40-75 yaş arası,
- Tip 2 Diyabetes Mellitus (DM) tanılı,
- Tip 2 DM'a bağlı diyabetik retinopatisi olup kistoid maküla ödemi nedeniyle rutin birer ay arayla 3 doz intravitreal bevasizumab enjeksiyonu uygulanmış olan,
- Nefropati ve nöropati varlığı araştırılmış hastalar,
- Tip 2 Diyabetes Mellitus, hipertansiyon ve hiperlipidemi dışında ek sistemik hastalığı olmayan,
- Tip 2 Diyabetes Mellitus, hipertansiyon ve hiperlipidemi ilaçları dışında ek ilaç kullanımı olmayan,
- Fundus incelemesinde diyabetik retinopati dışında retinayı etkileyecek herhangi bir retinal hastalığı (toksik veya herediter retinopati gibi) olmayan,
- Optik diski etkileyecek herhangi bir hastalığı (glokom, herediter veya edinsel optik nöropatiler gibi) olmayan,
- Katarakt cerrahisi dışında herhangi bir göz operasyonu ve lazer uygulaması geçirmemiş olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2. Hariç Tutulma Kriterleri

- OKT-OKTA görüntülerini etkileyecek optik ortam kesafeti olan (yoğun katarakt, kornea opasitesi, pupilla anomalisi, vitreus opasitesi),
- Tip 1 diyabet tanısı olan,
- Diyaliz gerekliliği olan,
- Nefropati ve nöropati varlığı bilinmeyen,
- Oküler travma öyküsü olan,
- Emzirme döneminde veya gebe olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, diyabetin süresi, antidiyabetik ilaç kullanımı (oral antidiyabetik, insülin), ek hastalık varlığı (hipertansiyon, hiperlipidemi), en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK), sferik eşdeğerleri, göz içi basınç ölçümleri, ön ve arka segment bulguları, OKT’de santral maküla kalınlığı (SMK) ve diyabetik maküla ödeminin morfolojisi, retina sinir lifi tabakası analizi (RSLT), OKTA’da foveal avasküler zon (FAZ) alanı, maküler ve peripapiller vasküler dansite ölçümleri, fundus floresin angiografi ile saptanmış diyabetik retinopatinin evresi, kan ve idrar tetkikleri (HbA1c, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), albümin/kreatinin oranı (ACR), serum kreatinin, serum albümin, spot idrarda mikroalbümin, spot idrarda kreatinin) ve elektromiyografi (EMG) sonuçları incelenip kaydedilmiştir.

Hastaların başvuru anında, enjeksiyon sonrası birinci ay ve üçüncü ay kontrollerinde ayrıntılı oftalmoskopik muayeneleri yapılmıştır. EİDGK Snellen eşeli ile değerlendirilmiş olup daha güvenilir istatistik değerlendirme imkanı sağladığı için logMAR’a (logarithm of the minimum angle of resolution) çevrilmiştir. Ön segment muayenesi biyomikroskop ile, arka segment muayenesi %1’lik siklopentolat ile pupil dilatasyonu sonrası 90 D non-kontakt fundus lensi ile yapılmıştır. Göz içi basınçları Goldmann aplanasyon tonometrisi ile, refraksiyon kusurları otorefraktometre (Topcon Otokeratorefraktometre KR-1 Version 2.02) ile ölçülmüştür. Hastalarda santral maküla kalınlığı, retina sinir lifi tabakası analizi, FAZ alanı, maküler ve peripapiller vasküler dansite ölçümleri optik kohorens tomografi-angiografi (Topcon Swept Source OCT/ OCT- Angiography DRI OCT Triton (Topcon Co, Japonya)) ile yapılmıştır. Sinyal gücü yoğunluğu (SSI) >40 olan yeterli kalitedeki görüntüler

çalışmaya dahil edilmiştir. İntravitreal tedavi öncesi antekubital venlerden 2,0 ml %10'luk sodyum floresein intravenöz yolla uygulanıp FFA (Zeiss Visupac Version 4.5.1) çekimi yapılarak bulgular kaydedilmiştir.

Hastaların bazal, birinci ay ve üçüncü ay kan ve idrar tetkikleri (HbA1c, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), albümin/kreatinin oranı (ACR), serum kreatinin, serum albümin, spot idrarda mikroalbümin, spot idrarda kreatinin) hastane sisteminden geriye dönük taranarak kaydedilmiştir.

Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), MDRD formülü ile hesaplanmıştır, 90 ml/min/1.73 m² üzeri normal kabul edilmiştir. MDRD formülünün yaşlı diyabetik hastalarda Cockcroft formülüne göre daha doğru sonuç verdiği düşünülmektedir (169) (170) (1). Spot idrarda albümin/kreatinin oranı (ACR), idrarda albümin atılımını değerlendirmede kullanılmaktadır. <30 mg/g altı normal, 30-300 mg/g arası mikroalbüminüri, >300 mg/g üzeri makroalbüminüri olarak kabul edilmiştir. HbA1c seviyeleri 2-3 aylık glisemik kontrolü temsil etmektedir ve diyabetin komplikasyonları ile yakın ilişkilidir. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin 2022 kılavuzunda da belirttiği üzere HbA1c kesim noktası %6,5 (48 mmol/mol) olarak belirlenmiştir (1). Çalışmamızda %6,5'un altı regüle diyabet olarak kabul edilmiştir. Serum kreatininin referans değerleri çeşitli laboratuarlara göre değişmekle birlikte hastanemiz biyokimya laboratuvarı değerlerine göre <1,2 mg/dl altı normal kabul edilmiştir (171).

EMG çekimleri Viasys Medelec Synergy cihazı ile yapılmıştır. Hastaların bazal ve üçüncü ay elektromiyografi sonuçları hastane sisteminden geriye dönük taranarak kaydedilmiştir. Hastalar EMG'ye göre nöropatisi olmayanlar, duysal nöropatisi olanlar, motor ve duysal nöropatisi (mikst tip) olanlar olarak üç grupta incelenmiştir.

3.3. Enjeksiyon Tekniği

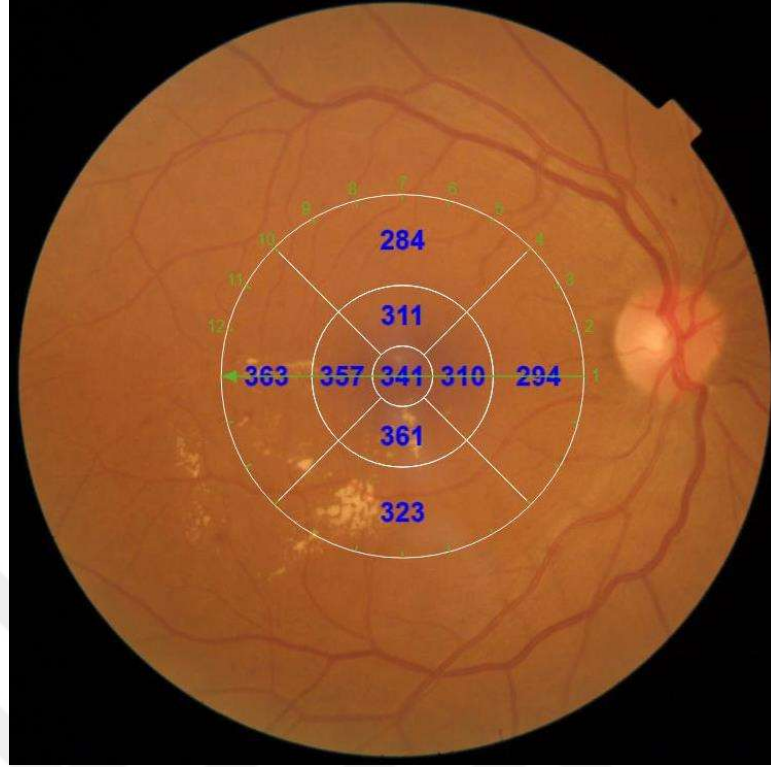
Enjeksiyonların tamamı ameliyathane şartlarında yapılmıştır. Proparacain (Alcaine) ile topikal anestezi sağlandıktan sonra göz kapakları ve göz çevresi %10'luk povidon iyot emdirilmiş steril gazlı bez ile üç kez silinmiştir. Steril delikli örtü

örtüldükten sonra, blefarosto takılarak kirpikler enjeksiyon alanından uzaklaştırılmıştır. Göz içine %5'lik povidon iyot uygulanıp 3 dk beklenmiştir. Göz içindeki povidon iyot dengeli tuz solüsyonu ile yıkanmıştır. Psö dofakik gözlerde limbustan 3,5 mm uzaklık, fakik gözlerde limbustan 4 mm uzaklık pergelle işaretlenerek üst temporal alandan 30 gauge enjektör ile vitreus merkezine doğru enjeksiyon uygulanmıştır. Enjektör çıkarılırken vitreusun ve/veya ilacın reflüsünü önlemek amacıyla steril pamuk uçlu aplikatör ile yara yerine minimal bası uygulanmıştır. Enjeksiyonu takiben göz içi basıncı dijital olarak kontrol edilip ışık hissi varlığı sorgulanmıştır. Hastalara moksifloksasin damla reçete edilmiştir ve ağrı, kızarıklık, ani görme kaybı gibi endoftalmi düşündüren şikayetlerin olması durumunda acile başvurmaları konusunda bilgilendirilmiştir. Hastalar enjeksiyon sonrası birinci günde ani göz içi basıncı yükselmesi ve enfeksiyon değerlendirmesi amacıyla biomikroskopik muayeneye çağırılmıştır.

3.4. Ölçüm Tekniğı

3.4.1. Santral Maküla Kalınlığı Ölçümü

SMK ölçümü cihaz (Topcon FastMap, version 9.12.003.04, Topcon Medical Systems) tarafından otomatik olarak yapılmıştır ve iç limitan membran ile retina pigment epitel tabakası arasındaki mesafe ölçülerek hesaplanmıştır. Foveayı merkez alan ETDRS Grid skalası ile maküla parafoveal ve perifoveal alanlara ayrılmış ve nasal, temporal, süperior ve inferior kadranslara bölünmüştür. Otomatik konum merkezi foveaya denk gelmiyorsa Grid/Reposition seçeneğıyle B scan görüntü referans alınıp manuel olarak santralize edilmiştir.



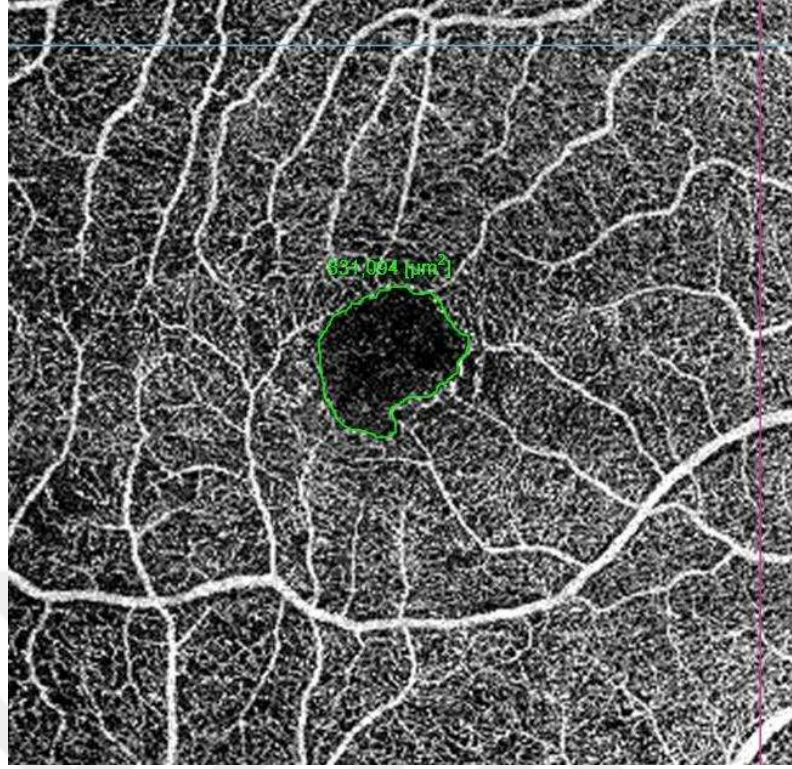
Şekil 13: Grid skalası yerleştirilerek santral maküla kalınlık ölçülmesi

3.4.2. Retina Sinir Lifi Tabakası Analizi

RSLT analizi cihaz (Topcon FastMap, version 9.12.003.04, Topcon Medical Systems) tarafından otomatik olarak yapılmış olup total kalınlık, süperior ve inferior kadrantlar değerlendirilmeye alınmıştır.

3.4.3. Foveal Avasküler Zon Alanı Ölçümü

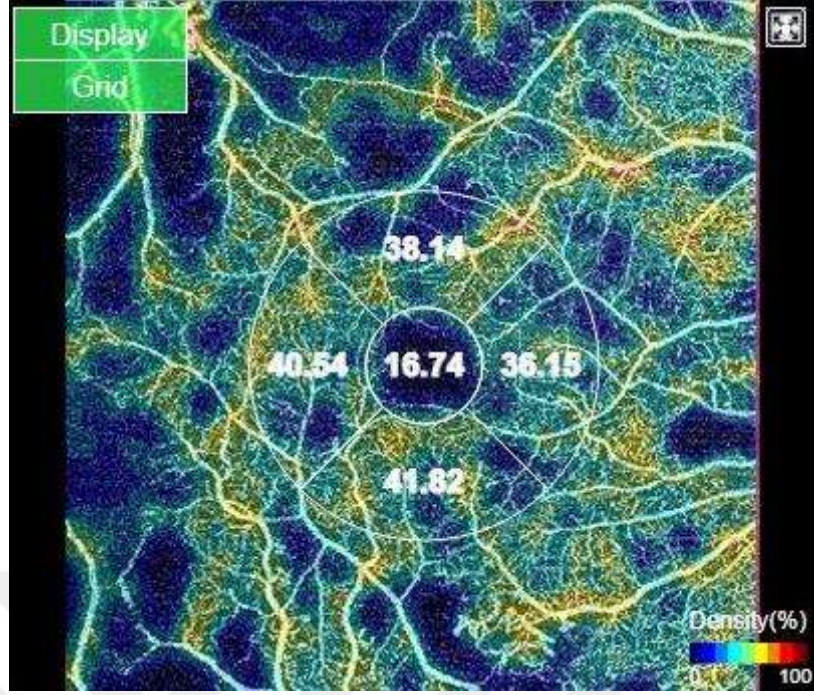
Topcon Dri OCT Triton cihazına entegre edilmiş Image.net 6 programı (Version 1.14) ile görüntüler analiz edilmiştir. OKTA'da 3*3 mm'lik tarama ile çekilmiş maküla görüntülerinde yüzeyel kapiller pleksustaki FAZ sınırları manuel olarak işaretlenip alan cihaz tarafından otomatik olarak hesaplanmıştır. FAZ alan (mm^2) işaretlemeleri aynı hekim tarafından üç kez yapıp ortalama değer kaydedilmiştir.



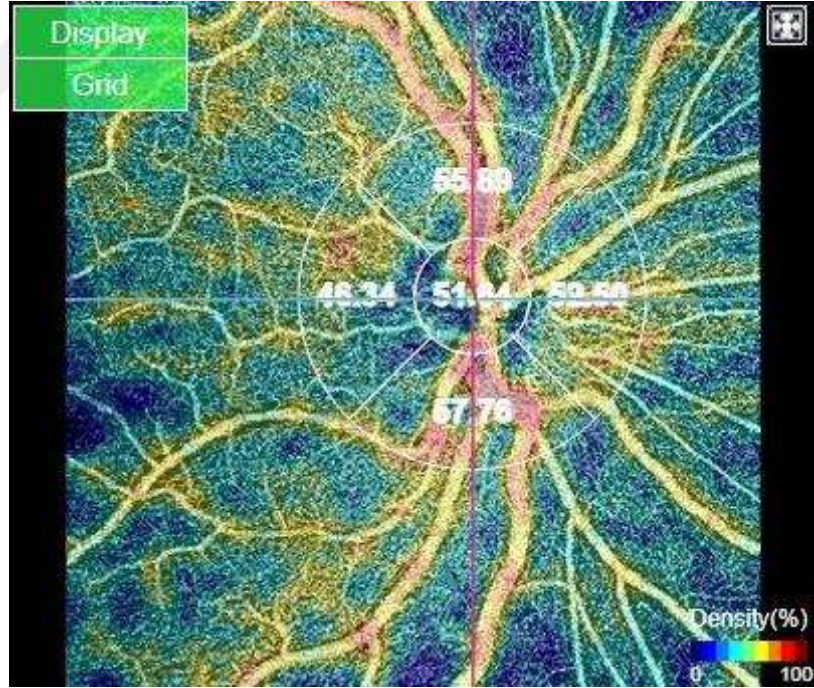
Şekil 14: FAZ sınırlarının manuel işaretlenmesi sonrası alanın otomatik olarak hesaplanması

3.4.4. Vasküler Dansite Ölçümü

OKTA'da 3*3 mm'lik ve 6*6 mm'lik tarama ile maküla vasküler dansite ölçümü 'density map' seçeneğiyle cihaz tarafından otomatik olarak yapılmıştır. Peripapiller vasküler dansite ölçümü yapılırken 'angio maküla' modu seçilerek 6 x 6 mm'lik bir tarama manuel olarak optik sinir başında ortalananmıştır (172). Yüzeyel kapiller pleksus (YKP), derin kapiller pleksus (DKP), dış retina ve koryokapillaris tabakaları için ayrı ayrı segmentasyon yapılarak ölçümler kaydedilmiştir. ETDRS Grid skalasının fovea merkezine denk gelmediği çekimlerde Grid/Reposition seçeneği ile skala manuel olarak santralize edilmiştir.



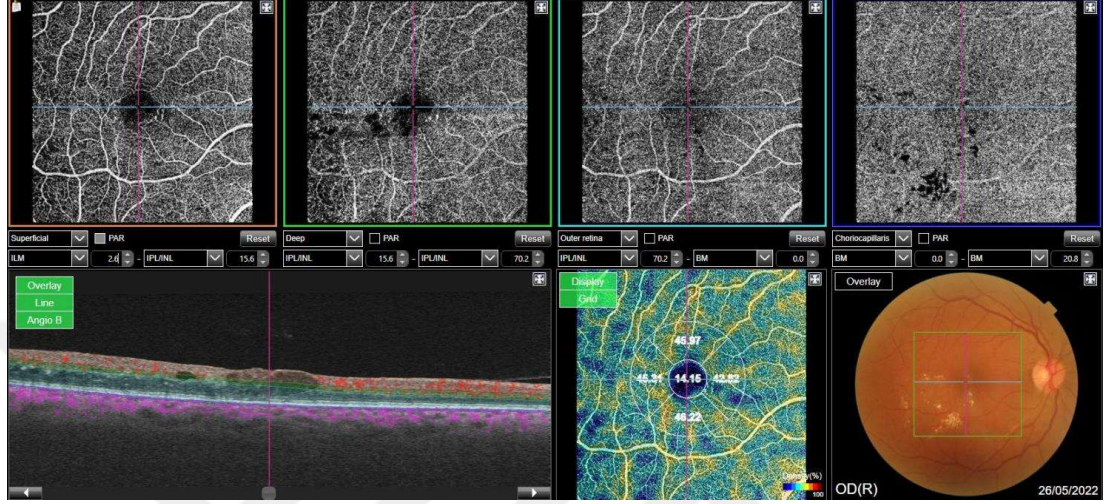
Şekil 15: Grid skalası yerleştirilerek maküler yüzeyel vasküler dansitenin hesaplanması



Şekil 16: Grid skalası yerleştirilerek peripapiller yüzeyel vasküler dansitenin hesaplanması

YKP, iç sınırı iç limitan membranın 2,6 mikron altında, dış sınırı iç pleksiform tabakanın 15,6 mikron altında olacak şekilde; DKP, iç sınırı iç pleksiform tabakanın 15,6 mikron altında dış sınırı dış pleksiform tabakanın 70,2 mikron altında olacak

şekilde; dış retina iç sınırı dış pleksiform tabakanın 70,2 mikron altında, dış sınırı Bruch membran başlangıcı olacak şekilde; koryokapillaris iç sınırı Bruch membran başlangıcı dış sınırı Bruch membranın 20,8 mikron altında olacak şekilde segmente edilmiştir (173).



Şekil 17: Vasküler dansite ölçümü esnasında tabakaların ayrı ayrı segmente edilmesi

3.5. İstatiksel Analiz

Veriler IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User V 26 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler birim sayısı (n), yüzde (%), ortalama $\pm$ standart sapma ($\bar{x} \pm ss$), medyan (M), minimum (min), maksimum (max) ve kartiller arası uzaklık (IQR) değerleri olarak verildi. Sayısal değişkenlere ait verilerin normalliği çarpıklık ve basıklık ölçüleri ile değerlendirildi. Varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Tek grupta tekrarlı iki ölçüm karşılaştırmaları eşleştirilmiş t testi, tekrarlı üç ölçüm karşılaştırmaları verilerin normalliğine göre tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizi ya da Friedman analizi ile yapıldı. Cinsiyet ve ek hastalık durumuna göre ölçümlerin (göz değişkenleri) bazal ve üçüncü ay karşılaştırmaları tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizi ile yapıldı. Tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizi, Friedman analizi ve tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizlerinde tüm ikili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi uygulandı. Sayısal değişkenlerin iki kategorili değişkenler ile karşılaştırılmasında bağımsız iki örneklem t testi, EMG grupları ile karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Sayısal

değişkenler arası ilişkiler Pearson korelasyon katsayısı ile değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin tekrarlı ölçümlerinin karşılaştırılmasında McNemar testi ya da McNemar Bowker testi kullanıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak önemli kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Göz Hastalıkları Kliniği'nde Ocak 2018 - Eylül 2022 tarihleri arasında retina birimine yönlendirilmiş ve diyabetik maküla ödemi nedeniyle 3 doz intravitreal bevasizumab tedavisi almış 34 hasta dahil edilmiştir.

Tablo 1: Demografik Özellikler

	İstatistikler
Yaş	
$\bar{x} \pm ss$	59,9 $\pm$ 8,4
$M (min-max)$	58 (42-74)
Cinsiyet, n (%)	
Erkek	27 (79,4)
Kadın	7 (20,6)
DM Süresi	
$\bar{x} \pm ss$	11,1 $\pm$ 6,0
$M (min-max)$	10 (1-30)
Oral Antidiyabetik Kullanımı, n (%)	
Yok	4 (11,8)
Var	30 (88,2)
İnsülin, n (%)	
Yok	18 (52,9)
Var	16 (47,1)
Hipertansiyon, n (%)	
Yok	21 (61,8)
Var	13 (38,2)
Hiperlipidemi, n (%)	
Yok	30 (88,2)
Var	4 (11,8)

$\bar{x}$: ortalama, ss : standart sapma, M : medyan

Hastaların yaşları 42-74 yıl aralığındadır ve yaş ortalaması 59,9 $\pm$ 8,4 yıldır. Hastaların 27'si (%79,4) erkektir. Medyan DM süresi 10 yıldır. Hastaların 30'u (%88,2) oral antidiyabetik, 16'sı (%47,1) insülin kullanmaktadır. Hastaların 13'ünde (%38,2) hipertansiyon, 4'ünde (%11,8) hiperlipidemi mevcuttur.

Tablo 2: HbA1c, EGFR, UACR, Serum Kreatinin, Albümin ve EMG'nin Ölçüm Zamanlarına Göre Karşılaştırılması

	Ölçüm Zamanı			Test İstatistikleri	
	Bazal	1. Ay	3. Ay	Test değeri	p değeri
HbA1c					
$\bar{x} \pm ss$	8,27 $\pm$ 1,72	-	7,61 $\pm$ 1,58	4,029	<0,001[†]
HbA1c, n					
<6,5	4	-	9		0,125 [‡]
>6,5	30	-	25		
EGFR					
<i>M (IQR)</i>	99,0 (40,2)	97,5 (52,5)	92,0 (34,5)	3,045	0,218 ^{&}
EGFR, n				Preop-1. Ay	>0,999 [‡]
<90	15	14	16	Preop-3. Ay	>0,999 [‡]
>90	19	20	18	1. Ay-3. Ay	0,500 [‡]
UACR					
<i>M (IQR)</i>	39,2 (181,9)	37,4 (154,2)	33,0 (304,2)	0,316	0,854 ^{&}
UACR, n				Preop-1. Ay	>0,999 [‡]
<30	16	17	17	Preop-3. Ay	>0,999 [‡]
>30	18	17	17	1. Ay-3. Ay	>0,999 [‡]
Serum Kreatinin					
$\bar{x} \pm ss$	0,921 $\pm$ 0,311	0,928 $\pm$ 0,351	0,946 $\pm$ 0,319	2,200	0,127 [*]
Albümin					
$\bar{x} \pm ss$	44,47 $\pm$ 3,48	44,08 $\pm$ 3,32	43,42 $\pm$ 3,22	2,259	0,121 [*]
EMG					
Duysal	7	-	8		
Mikst	20	-	21	3,000	0,223 ^{**}
Normal	7	-	5		

$\bar{x}$: ortalama, *ss*: standart sapma, *M*: Medyan, *IQR*: Kartiller arası uzaklık, [†]Eşleştirilmiş *t* testi, [‡] McNemar testi, [&]Friedman testi, ^{*}Tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizi, ^{**}McNemar Bowker test

Hastaların üçüncü ay HbA1c değerleri bazal değerlerden istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktür ($p<0,001$). Hastaların bazal, birinci ay ve üçüncü ay EGFR, UACR, serum kreatinin, albümin değerleri ile bazal ve birinci ay EMG verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Tablo 3: Oküler Veriler

	Ölçüm Zamanı			Test İstatistikleri	
	Bazal	1. Ay	3. Ay	Test değeri	p değeri
Sferik eşdeğer (SE)					
$\bar{x} \pm ss$	-0,068 $\pm$ 1,046				
M (min-max)	-0,035 (-3,12-1,75)				
Göz İçi Basıncı					
$\bar{x} \pm ss$	15,17 $\pm$ 2,46	15,67 $\pm$ 2,99	14,70 $\pm$ 2,24	1,904	0,165*
Pakimetre					
$\bar{x} \pm ss$	549,1 $\pm$ 29,8	548,8 $\pm$ 27,3	552,9 $\pm$ 27,3	2,882	0,071*
Ön Segment Bulguları, n (%)					
Fakik	29 (85,3)				
Psödo fakik	5 (14,7)				
Kistoid MÖ, n (%)					
Yok	11 (32,4)				
Var	23 (67,6)				
Mikst MÖ, n (%)					
Yok	23 (67,6)				
Var	11 (32,4)				
SRD-P*Kistoid, n (%)	8 (23,5)				
SRD-P* Mikst n (%)	4 (11,7)				
KD-P*Kistoid, n (%)	4 (11,7)				
KD-P* Mikst n (%)	0 (0,0)				
FFA, n (%)					
Ciddi NPDR	13 (38,2)				
Hafif NPDR	5 (14,7)				
Orta NPDR	8 (23,5)				
PDR	8 (23,5)				

$\bar{x}$: ortalama, ss: standart sapma, M: Medyan, *Tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizi

Hastaların bazal, bir ve üçüncü ay göz içi basıncı (GİB) değerleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmamaktadır ($p=0,165$). Bazal, bir ve üçüncü ay pakimetre değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildir ($p=0,071$). Fakik hasta sayısı 29 (%85,3), psödo fakik hasta sayısı 5'tir (%14,7). Toplam kistoid maküla ödemi olan hasta sayısı 23 (%67,6), toplam mikst maküla ödemi olan hasta sayısı 11'dir (%32,4). Ciddi NPDR'li hasta sayısı 13 (%38,2), hafif NPDR'li hasta sayısı 5 (%14,7), orta NPDR'li hasta sayısı 8 (%23,5), PDR'li hasta sayısı 8'dir (%23,5).

Tablo 4: EİDGK, SMK, OKTA ve RSLT'nin Ölçüm Zamanlarına Göre Karşılaştırılması

	Ölçüm Zamanı			Test İstatistikleri	
	Bazal	1. Ay	3. Ay	Test değeri	p değeri*
EİDGK LogMAR	0,416±0,324 ^a	0,279±0,242 ^b	0,228±0,222 ^b	13,867	<0,001
SMK	388,5 (168,2) ^a	354,0 (104,7) ^b	322,5 (91,0) ^c	25,941	<0,001 ^{&}
MAKÜLER OKTA					
YKP Santral 3*3 mm	19,62±5,85	19,78±6,44	19,71±5,57	0,020	0,980
YKP Santral 6*6 mm	20,81±4,82	20,76±6,26	20,07±5,62	0,725	0,492
YKP Üst 3*3 mm	45,68±3,19	45,07±4,42	45,07±3,26	0,613	0,548
YKP Üst 6*6 mm	44,71±2,13 ^a	43,74±3,08 ^{ab}	43,33±3,26 ^b	4,598	0,018
YKP Alt 3*3 mm	45,18±4,21	43,89±4,42	44,74±5,40	2,216	0,125
YKP Alt 6*6 mm	43,11±4,42	42,27±3,90	41,82±5,30	2,311	0,115
YKP Nazal 3*3 mm	43,48±2,35	43,43±3,14	43,95±3,98	0,381	0,686
YKP Nazal 6*6 mm	44,32±2,58 ^a	43,07±2,49 ^b	43,92±4,12 ^{ab}	5,618	0,008
YKP Temporal 3*3 mm	43,38±4,33	42,75±3,83	42,66±4,39	0,709	0,500
YKP Temporal 6*6 mm	43,69±4,10	43,26±4,10	43,10±4,50	0,555	0,580
DKP Santral 3*3 mm	21,70±8,91	20,09±9,08	18,33±8,64	2,303	0,116
DKP Santral 6*6 mm	22,59±9,63 ^a	21,64±10,48 ^a	17,65±8,08 ^b	6,463	0,004
DKP Üst 3*3 mm	45,12±6,03	45,63±5,30	45,73±5,09	0,196	0,823
DKP Üst 6*6 mm	45,12±5,28	45,47±3,82	44,47±5,64	0,707	0,501
DKP Alt 3*3 mm	45,18±5,99	43,15±6,74	44,14±5,82	2,219	0,125
DKP Alt 6*6 mm	43,25±4,48	42,92±4,31	42,11±6,82	0,430	0,654
DKP Nazal 3*3 mm	42,74±7,07	43,26±5,04	44,16±4,75	0,656	0,526
DKP Nazal 6*6 mm	43,14±6,32	43,28±4,56	42,54±5,18	0,690	0,509
DKP Temporal 3*3 mm	39,94±6,37	41,09±6,67	40,59±6,03	0,594	0,558
DKP Temporal 6*6 mm	41,08±6,23	41,84±5,41	41,82±5,59	0,200	0,820
DAR Santral 3*3 mm	37,73±6,88 ^a	38,81±5,61 ^{ab}	39,54±4,45 ^b	3,397	0,046
DAR Santral 6*6 mm	37,51±7,47	38,58±6,55	37,64±5,65	0,581	0,565
DAR Üst 3*3 mm	48,71±3,10	49,00±2,75	48,66±2,66	0,278	0,759
DAR Üst 6*6 mm	46,59±3,17	47,06±3,41	46,46±2,96	1,266	0,296
DAR Alt 3*3 mm	48,36±4,79	48,39±3,64	48,50±4,21	0,034	0,967
DAR Alt 6*6 mm	45,48±3,71	46,58±2,98	46,21±2,68	2,841	0,073
DAR Nazal 3*3 mm	46,56±3,38 ^a	47,48±3,86 ^{ab}	48,43±3,06 ^b	5,033	0,013
DAR Nazal 6*6 mm	47,17±3,12	47,68±3,70	48,11±3,54	1,739	0,192
DAR Temporal 3*3 mm	47,15±5,91	47,41±3,99	46,99±4,12	0,335	0,718
DAR Temporal 6*6 mm	46,88±5,14	47,31±4,88	47,48±3,85	0,343	0,712
KK Santral 3*3 mm	48,33±6,49	50,31±4,53	50,66±6,61	3,083	0,060
KK Santral 6*6 mm	48,38±6,52 ^{ab}	48,03±6,90 ^a	50,71±4,02 ^b	5,559	0,008
KK Üst 3*3 mm	52,24±3,37	52,46±2,51	52,54±3,26	0,140	0,870
KK Üst 6*6 mm	51,72±2,55	51,75±2,51	51,59±2,34	0,004	0,931
KK Alt 3*3 mm	52,44±4,71	52,07±3,71	52,27±4,33	0,098	0,907
KK Alt 6*6 mm	51,46±3,64	51,82±2,63	51,32±2,61	0,408	0,668
KK Nazal 3*3 mm	51,39±2,88	52,26±3,32	52,38±3,07	2,977	0,065
KK Nazal 6*6 mm	51,87±2,22	51,92±3,26	52,34±2,83	0,772	0,470
KK Temporal 3*3 mm	51,21±4,61 ^a	53,19±4,01 ^b	52,22±3,64 ^{ab}	6,379	0,005
KK Temporal 6*6 mm	51,87±3,75	51,75±4,03	52,30±2,85	0,535	0,591

Özet veriler ortalama±standart sapma ya da *medyan* (kartiller arası uzaklık) olarak verilmiştir. *Tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizi, &Friedman testi, a, b ve c üst simgeleri her bir satırda ölçümler arası farklılığı göstermektedir. Aynı harflerin yer aldığı ölçümler arasında istatistiksel olarak fark bulunmamaktadır. YKP: Yüzeysel kapiller pleksus, DKP: Derin kapiller pleksus, DAR: Dış avasküler retina, KK: Koryokapillaris, PP: Peripapiller

Tablo 4: EİDGK, SMK, OKTA ve RSLT'nin Ölçüm Zamanlarına Göre Karşılaştırılması (*devam ediyor*)

	Ölçüm Zamanı			Test İstatistikleri	
	Bazal	1. Ay	3. Ay	Test değeri	p değeri*
PERİPAPİLLER OKTA					
YKP Santral 6*6 mm	45,23±7,80	42,75±9,91	42,68±10,00	2,471	0,100
YKP Üst 6*6 mm	55,32±3,89	54,98±4,13	55,78±3,69	1,561	0,226
YKP Alt 6*6 mm	55,56±3,46	55,02±4,04	56,41±3,24	3,240	0,052
YKP Nazal 6*6 mm	53,52±3,48	52,43±4,20	52,59±3,94	2,703	0,082
YKP Temporal 6*6 mm	47,36±3,83	48,51±5,21	48,76±4,62	2,353	0,111
DKP Santral 6*6 mm	53,16±8,00	52,23±9,89	52,45±9,32	0,427	0,656
DKP Üst 6*6 mm	43,71±5,46	43,64±4,86	45,03±4,86	1,078	0,352
DKP Alt 6*6 mm	44,62±5,91	43,42±6,10	44,96±4,14	1,430	0,254
DKP Nazal 6*6 mm	46,55±4,40	45,16±4,91	45,62±4,67	2,435	0,104
DKP Temporal 6*6 mm	42,36±4,94	41,43±5,37	42,33±4,20	0,606	0,552
DAR Santral 6*6 mm	45,30±11,51	46,09±11,73	46,90±11,73	0,915	0,411
DAR Üst 6*6 mm	53,16±2,48	52,52±2,10	52,72±2,98	1,683	0,202
DAR Alt 6*6 mm	51,51±3,11	50,56±4,19	51,56±2,67	1,409	0,259
DAR Nazal 6*6 mm	56,72±2,91	55,84±3,09	55,61±4,11	2,050	0,137
DAR Temporal 6*6 mm	55,49±3,96	54,90±4,77	54,41±3,64	2,759	0,078
KK Santral 6*6 mm	32,71±14,17	33,58±13,62	34,63±13,32	1,884	0,168
KK Üst 6*6 mm	54,56±3,82	54,39±2,99	54,26±3,15	0,208	0,813
KK Alt 6*6 mm	51,63±4,74	50,73±5,94	51,96±3,77	1,206	0,313
KK Nazal 6*6 mm	60,01±3,54	59,67±4,14	59,82±5,22	0,217	0,806
KK Temporal 6*6 mm	59,20±4,19 ^a	58,55±5,02 ^{ab}	58,00±4,16 ^b	4,003	0,028
RSLT Total	114,43±24,02 ^a	110,61±22,07 ^b	106,69±21,76 ^c	9,204	0,001
RSLT Üst	137,05±31,47 ^a	135,05±31,69 ^a	129,40±31,58 ^b	16,072	<0,001
RSLT Alt	133,65±27,31 ^a	128,97±26,49 ^b	126,38±25,34 ^b	3,991	0,028
YKP FAZ Alanı	374,08 (305,88)	394,67 (357,19)	377,05 (313,15)	5,353	0,069
DKP FAZ Alanı	661,77 (505,88)	672,97 (355,65)	639,30 (353,11)	2,000	0,368

Özet veriler ortalama±standart sapma ya da *medyan* (kartiller arası uzaklık) olarak verilmiştir. *Tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizi, ^aFriedman testi, a, b ve c üst simgeleri her bir satırda ölçümler arası farklılığı göstermektedir. Aynı harflerin yer aldığı ölçümler arasında istatistiksel olarak fark bulunmamaktadır. YKP: Yüzeysel kapiller pleksus, DKP: Derin kapiller pleksus, DAR: Dış avasküler retina, KK: Koryokapillaris, PP: Peripapiller

Hastaların EİDGK (LogMAR) değerleri ve SMK değerleri ölçüm zamanlarına göre istatistiksel olarak anlamlı azalma göstermektedir ($p<0,001$). RSLT'de ölçüm zamanlarına göre istatistiksel anlamlı azalma görülmüştür ($p=0,001$). Maküler OKTA'da YKP üst kadran 6*6 mm'de anlamlı azalma ($p= 0,018$), YKP nazal kadran 6*6 mm'de anlamlı azalma ($p=0,008$), DKP santral kadran 6*6 mm'de anlamlı azalma ($p= 0,004$), DAR santral kadran 3*3 mm'de anlamlı artış ($p= 0,046$), DAR nazal kadran 3*3 mm'de anlamlı artış ($p=0,013$), KK santral kadran 6*6 mm'de anlamlı artış ($p=0,008$), KK temporal kadran 3*3 mm'de anlamlı artış ($p=0,005$), peripapiller OKTA'da KK temporal kadran 6*6 mm'de anlamlı azalma ($p=0,028$) saptanmıştır.

YKP FAZ alanı ve DKP FAZ alanında ölçüm zamanlarına göre anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,069$, $p=0,368$).

Tablo 5: Bazal ve Üçüncü Aylarda Ek Hastalığa Göre Karşılaştırmalar*

	Ek Hastalık		Test İstatistikleri	
	Yok $n=19$	Var $n=15$	Test değeri	p değeri [†]
EİDGK LogMAR				
Bazal	0,40±0,27	0,44±0,39	0,133	0,718
3. Ay	0,20±0,16	0,26±0,29	0,568	0,457
Fark	0,19±0,22	0,18±0,19	0,054	0,817
Test İstatistikleri [‡]	$F=16,702$; $p<0,001$	$F=11,016$; $p=0,002$		
Göz İçi Basıncı				
Bazal	14,68±2,83	15,80±1,82	1,753	0,195
3. Ay	14,05±1,47	15,53±2,80	3,955	0,055
Fark	0,63±1,98	0,27±1,62	0,333	0,568
Test İstatistikleri [‡]	$F=2,259$; $p=0,143$	$F=0,318$; $p=0,577$		
SMK				
Bazal	470,00±120,49	382,67±77,00	5,942	0,021
3. Ay	359,68±94,84	338,00±80,20	0,501	0,484
Fark	110,32±100,26	44,67±93,79	3,802	0,060
Test İstatistikleri [‡]	$F=24,332$; $p<0,001$	$F=3,149$; $p=0,085$		
RSLT Total				
Bazal	118,41±28,08	109,40±17,27	1,185	0,284
3. Ay	108,16±24,14	104,84±18,99	0,190	0,666
Fark	8,37±12,07	7,30±8,22	2,653	0,113
Test İstatistikleri [‡]	$F=19,531$; $p<0,001$	$F=3,055$; $p=0,090$		
YKP Faz Alanı				
Bazal	503,48±426,63	589,34±769,92	0,171	0,682
3. Ay	502,49±418,87	563,42±735,71	0,093	0,763
Fark	0,99±53,77	25,92±50,98	1,885	0,179
Test İstatistikleri [‡]	$F=0,007$; $p=0,935$	$F=3,646$; $p=0,065$		
YKP Santral 3*3 mm				
Bazal	19,72±6,53	19,50±5,09	0,012	0,915
3. Ay	19,58±5,64	19,89±6,35	0,023	0,881
Fark	0,14±4,31	-0,39±3,37	0,154	0,697
Test İstatistikleri [‡]	$F=0,024$; $p=0,879$	$F=0,151$; $p=0,700$		
YKP Santral 6*6 mm				
Bazal	21,03±5,22	20,55±4,43	0,081	0,778
3. Ay	19,81±4,87	20,40±6,63	0,088	0,769
Fark	1,22±3,86	0,15±4,06	0,609	0,441
Test İstatistikleri [‡]	$F=1,803$; $p=0,189$	$F=0,022$; $p=0,882$		
DKP Santral 3*3 mm				
Bazal	19,95±9,13	23,93±8,40	1,708	0,201
3. Ay	18,08±9,93	18,65±7,02	0,034	0,854
Fark	1,86±10,03	5,28±10,36	0,946	0,338
Test İstatistikleri [‡]	$F=0,638$; $p=0,430$	$F=4,045$; $p=0,053$		
DKP Santral 6*6 mm				
Bazal	21,51±10,60	23,98±8,39	0,543	0,466
3. Ay	16,24±8,62	19,45±7,24	1,334	0,257
Fark	5,27±9,55	4,53±10,10	0,048	0,828
Test İstatistikleri [‡]	$F=5,496$; $p=0,025$	$F=3,206$; $p=0,083$		

Özet veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. *Tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizi, [†]Her bir ölçümde ek hastalık varlığına göre karşılaştırmalar, [‡]Her bir ek hastalık durumunda preop ve postop 3. Ay karşılaştırmaları. YKP: Yüzeysel kapiller pleksus, DKP: Derin kapiller pleksus, DAR: Dış avasküler retina, KK: Koryokapillaris, PP: Peripapiller

Tablo 5: Bazal ve Üçüncü Aylarda Ek Hastalığa Göre Karşılaştırmalar* (devam ediyor)

	Ek Hastalık		Test İstatistikleri	
	Yok n=19	Var n=15	F değeri	p değeri†
DAR Santral 3*3 mm				
Bazal	36,87±6,84	38,83±7,01	0,671	0,419
3. Ay	39,55±4,68	39,55±4,32	0,001	0,999
Fark	-2,68±3,81	-0,72±4,46	1,907	0,177
Test İstatistikleri‡	F=8,092; p=0,008		F=0,463; p=0,501	
DAR Santral 6*6 mm				
Bazal	37,03±7,05	38,12±8,18	0,174	0,680
3. Ay	37,77±6,11	37,47±5,24	0,023	0,880
Fark	-0,74±3,93	0,65±6,67	0,576	0,453
Test İstatistikleri‡	F=0,374; p=0,545		F=0,223; p=0,640	
KK Santral 3*3 mm				
Bazal	47,71±6,78	49,12±6,26	0,390	0,537
3. Ay	49,34±7,65	52,34±4,73	1,760	0,194
Fark	-1,63±8,23	-3,22±5,48	0,409	0,527
Test İstatistikleri‡	F=0,989; p=0,328		F=3,024; p=0,092	
KK Santral 6*6 mm				
Bazal	47,78±6,66	49,14±6,49	0,359	0,553
3. Ay	50,24±3,75	51,32±4,41	0,597	0,445
Fark	-2,46±5,72	-2,18±4,19	0,025	0,875
Test İstatistikleri‡	F=4,399; p=0,044		F=2,725; p=0,109	
YKP Santral 6*6 mm PP				
Bazal	45,41±7,94	45,01±7,89	0,022	0,884
3. Ay	42,84±10,86	42,47±9,18	0,011	0,917
Fark	2,57±8,32	2,54±4,26	0,001	0,999
Test İstatistikleri‡	F=2,679; p=0,111		F=2,061; p=0,161	
DKP Santral 6*6 mm PP				
Bazal	53,50±9,30	52,75±6,28	0,072	0,790
3. Ay	52,93±9,64	51,85±9,22	0,108	0,744
Fark	0,57±5,93	0,89±6,34	0,023	0,879
Test İstatistikleri‡	F=0,166; p=0,686		F=0,322; p=0,575	
DAR Santral 6*6 mm PP				
Bazal	45,44±12,59	45,13±10,41	0,006	0,938
3. Ay	47,40±11,69	46,27±11,63	0,078	0,782
Fark	-1,96±6,23	-1,15±7,63	0,116	0,735
Test İstatistikleri‡	F=1,537; p=0,224		F=0,417; p=0,523	
KK Santral 6*6 mm PP				
Bazal	33,43±14,02	31,82±14,80	0,105	0,748
3. Ay	35,83±12,98	33,13±14,06	0,335	0,567
Fark	-2,40±4,32	-1,32±7,18	0,297	0,590
Test İstatistikleri‡	F=3,310; p=0,078		F=0,789; p=0,381	

Özet veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. *Tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizi, [†]Her bir ölçümde ek hastalık varlığına göre karşılaştırmalar, [‡]Her bir ek hastalık durumunda preop ve postop 3. Ay karşılaştırmaları. YKP: Yüzeysel kapiller pleksus, DKP: Derin kapiller pleksus, DAR: Dış avasküler retina, KK: Koryokapillaris, PP:Peripapiller

Gruplar arası karşılaştırmalara göre ek hastalığı olan ve olmayanların bazal ve üçüncü ay EİDGK (LogMAR) değerleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmamaktadır. Gruplar arası karşılaştırmalara göre ek hastalığı olanların SMK değerleri istatistiksel olarak düşüktür. Ek hastalığı olmayan hasta grubunda bazal ile

üçüncü ay fark ölçümleri arasında maküler DKP santral kadran 6*6 mm damar yoğunluğunda istatistiksel anlamlı azalma ($p=0,025$), DAR santral kadran 3*3 mm ve KK santral kadran 6*6 mm'de istatistiksel anlamlı artış ($p=0,008$, $p=0,044$) mevcuttur.

Tablo 6: Bazal, Üçüncü Ay ve Fark Değerlerinin Yaş ve Diyabet Süresi ile Korelasyonu

		Yaş			Diyabet Süresi		
		Bazal	3. ay	Fark	Bazal	3. ay	Fark
EİDGK (Logmar)	<i>r</i>	0,248	0,166	0,213	0,026	0,085	-0,052
	<i>p</i>	0,157	0,348	0,227	0,885	0,631	0,771
Göz İçi Basıncı	<i>r</i>	0,136	0,135	0,017	-0,022	0,380	-0,501
	<i>p</i>	0,444	0,446	0,925	0,903	0,027	0,003
SMK	<i>r</i>	-0,365	-0,081	-0,329	-0,280	0,027	-0,330
	<i>p</i>	0,034	0,649	0,057	0,109	0,879	0,057
RSLT TOTAL	<i>r</i>	-0,281	-0,118	-0,174	-0,283	-0,155	0,158
	<i>p</i>	0,107	0,507	0,334	0,104	0,382	0,380
YKP FAZ ALANI	<i>r</i>	0,117	0,102	0,214	-0,018	-0,055	0,388
	<i>p</i>	0,509	0,566	0,224	0,919	0,757	0,023
YKP SANTRAL 3*3 MM	<i>r</i>	-0,103	-0,059	-0,066	-0,358	-0,120	-0,358
	<i>p</i>	0,561	0,738	0,711	0,038	0,499	0,037
YKP SANTRAL 6*6 MM	<i>r</i>	-0,205	-0,096	-0,114	-0,248	-0,198	-0,020
	<i>p</i>	0,244	0,587	0,521	0,158	0,261	0,910
DKP SANTRAL 3*3 MM	<i>r</i>	-0,135	-0,049	-0,077	-0,295	-0,092	-0,181
	<i>p</i>	0,445	0,782	0,666	0,090	0,607	0,306
DKP SANTRAL 6*6 MM	<i>r</i>	-0,241	-0,075	-0,178	-0,364	-0,100	-0,280
	<i>p</i>	0,169	0,675	0,314	0,034	0,574	0,109
DAR SANTRAL 3*3 MM	<i>r</i>	0,087	0,034	0,108	-0,336	-0,295	-0,240
	<i>p</i>	0,625	0,850	0,544	0,052	0,090	0,172
DAR SANTRAL 6*6 MM	<i>r</i>	-0,025	-0,008	-0,027	-0,200	-0,125	-0,150
	<i>p</i>	0,890	0,965	0,881	0,256	0,481	0,398
KK SANTRAL 3*3 MM	<i>r</i>	0,181	-0,059	0,221	-0,342	-0,198	-0,128
	<i>p</i>	0,305	0,742	0,210	0,048	0,261	0,470
KK SANTRAL 6*6 MM	<i>r</i>	0,210	0,001	0,273	-0,276	-0,425	-0,018
	<i>p</i>	0,232	0,999	0,118	0,114	0,012	0,918
YKP SANTRAL 6*6 MM PP	<i>r</i>	-0,166	-0,108	-0,032	0,001	-0,006	0,011
	<i>p</i>	0,349	0,544	0,858	0,994	0,972	0,952
DKP SANTRAL 6*6 MM PP	<i>r</i>	0,043	0,090	-0,082	0,178	-0,008	0,248
	<i>p</i>	0,809	0,614	0,646	0,315	0,966	0,157
DAR SANTRAL 6*6 MM PP	<i>r</i>	0,130	0,198	-0,114	0,152	-0,026	0,302
	<i>p</i>	0,463	0,263	0,521	0,390	0,886	0,083
KK SANTRAL 6*6 MM PP	<i>r</i>	0,202	0,218	-0,007	0,243	0,095	0,381
	<i>p</i>	0,251	0,215	0,970	0,166	0,592	0,026

r: Pearson korelasyon katsayısı, YKP: Yüzeysel kapiller pleksus, DKP: Derin kapiller pleksus, DAR: Dış avasküler retina, KK: Koryokapillaris, PP: Peripapiller

Bazal ölçümlerde yaş ile SMK arasında istatistiksel olarak zayıf negatif korelasyon bulunmaktadır. Bazal ölçümlerde diyabet süresi ile YKP santral kadran

3*3 mm, DKP santral kadran 6*6 mm ve KK santral kadran 3*3 mm arasında istatistiksel olarak zayıf negatif korelasyon bulunmaktadır. Üçüncü ayda diyabet süresi ile KK santral kadran 6*6 mm arasında istatistiksel olarak orta düzey negatif korelasyon bulunmaktadır. Değişkenlerin bazal ile üçüncü ay arasındaki farkları alındığında diyabet süresinin YKP FAZ alanı farkları ile zayıf pozitif, YKP santral kadran 3*3 mm farkları ile zayıf negatif ve KK santral kadran 6*6 mm PP ile zayıf pozitif korelasyona sahip olduğu görülmektedir. Tablo 6'daki diğer korelasyon katsayıları istatistiksel olarak önemli değildir.

Tablo 7: Bazal EGFR Gruplarına Göre Bazal EİDGK, Göz İçi Basıncı, SMK, RSLT total, OKTA Ölçümlerinin Karşılaştırılması

	EGFR		Test İstatistikleri	
	<90	>90	Test değeri	p değeri*
EİDGK LogMAR	0,48±0,28	0,37±0,36	0,976	0,336
Göz İçi Basıncı	15,46±2,50	14,94±2,48	0,603	0,551
SMK	470,53±123,41	400,63±92,51	1,889	0,068
RSLT Total	118,84±27,87	110,95±20,64	0,949	0,350
YKP Faz Alanı	593,57±757,05	500,14±443,47	0,450	0,656
YKP Santral 3*3 mm	18,97±5,63	20,14±6,13	0,571	0,572
YKP Santral 6*6 mm	20,72±5,23	20,90±4,62	0,103	0,919
DKP Santral 3*3 mm	20,53±8,85	22,64±9,09	0,680	0,502
DKP Santral 6*6 mm	20,78±11,08	24,04±8,35	0,979	0,335
DAR Santral 3*3 mm	37,00±7,61	38,31±6,40	0,546	0,589
DAR Santral 6*6 mm	36,45±8,71	38,35±6,46	0,730	0,471
KK Santral 3*3 mm	48,33±6,39	48,33±6,75	0,001	0,999
KK Santral 6*6 mm	48,89±6,08	47,98±6,99	0,398	0,693
YKP Santral 6*6 mm PP	45,41±8,36	45,10±7,56	0,111	0,912
DKP Santral 6*6 mm PP	51,19±9,77	54,73±6,12	1,291	0,206
DAR Santral 6*6 mm PP	42,72±13,78	47,34±9,24	1,167	0,252
KK Santral 6*6 mm PP	31,00±16,27	34,07±12,56	0,620	0,540

Özet veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.*Bağımsız iki örneklem t testi, YKP: Yüzeysel kapiller pleksus, DKP: Derin kapiller pleksus, DAR: Dış avasküler retina, KK: Koryokapillaris, PP:Peripapiller

Bazal EGFR gruplarına göre ölçümler arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak önemli değildir.

Tablo 8: Üçüncü Ay EGFR Gruplarına Göre Üçüncü Ay EİDGK, Göz İçi Basıncı, SMK, RSLT total, OKTA Ölçümlerinin Karşılaştırılması

	EGFR		Test İstatistikleri	
	<90	>90	Test değeri	p değeri*
EİDGK LogMAR	0,27±0,20	0,19±0,24	1,132	0,266
Göz İçi Basıncı	14,87±2,50	14,55±2,06	0,634	0,686
SMK	377,38±112,34	325,89±50,95	1,754	0,089
RSLT Total	110,31±25,07	103,47±18,48	0,912	0,369
YKP Faz Alanı	566,00±699,31	496,81±446,62	0,348	0,730
YKP Santral 3*3 mm	19,45±4,91	19,96±6,75	0,251	0,803
YKP Santral 6*6 mm	19,59±5,19	20,50±6,10	0,466	0,645
DKP Santral 3*3 mm	14,24±8,15	21,96±7,54	2,868	0,007
DKP Santral 6*6 mm	14,13±7,88	20,80±7,07	2,604	0,014
DAR Santral 3*3 mm	39,12±4,46	39,93±4,55	0,526	0,602
DAR Santral 6*6 mm	37,61±6,64	37,67±4,82	0,031	0,975
KK Santral 3*3 mm	52,38±4,02	49,13±8,08	1,456	0,155
KK Santral 6*6 mm	50,60±4,31	50,82±3,88	0,158	0,875
YKP Santral 6*6 mm PP	44,12±9,72	41,40±10,35	0,785	0,438
DKP Santral 6*6 mm PP	53,40±9,87	51,61±9,03	0,553	0,584
DAR Santral 6*6 mm PP	46,90±13,18	46,91±10,17	-0,002	0,998
KK Santral 6*6 mm PP	34,87±14,41	34,44±12,71	0,093	0,927

Özet veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.*Bağımsız iki örneklem *t* testi, YKP: Yüzeysel kapiller pleksus, DKP: Derin kapiller pleksus, DAR: Dış avasküler retina, KK: Koryokapillaris, PP: Peripapiller

Üçüncü ayda EGFR>90 olanların DKP santral kadran 3*3 ve 6*6 mm değerleri istatistiksel olarak yüksektir (p=0,007, p=0,014).

Tablo 9: Bazal EGFR Gruplarına Göre Bazal ve Üçüncü Ay EİDGK, Göz İçi Basıncı, SMK, RSLT total, OKTA Fark Ölçümlerinin Karşılaştırılması

	EGFR		Test İstatistikleri	
	<90	>90	Test değeri	p değeri*
Vizyon LogMAR	0,18±0,18	0,19±0,23	0,067	0,947
Göz İçi Basıncı	0,53±2,07	0,42±1,64	0,177	0,861
SMK	86,60±109,54	77,21±97,61	0,264	0,794
RSLT Total	7,25±12,60	8,48±8,67	0,330	0,744
YKP	10,25±62,80	13,36±46,16	0,166	0,869
YKP Santral 3*3 mm	-0,22±3,18	0,00±4,44	0,161	0,873
YKP Santral 6*6 mm	1,46±4,40	0,18±3,53	0,939	0,355
DKP Santral 3*3 mm	6,58±11,31	0,84±8,64	1,680	0,103
DKP Santral 6*6 mm	7,55±11,00	2,88±8,16	1,420	0,165
DAR Santral 3*3 mm	-2,07±4,32	-1,62±4,13	0,311	0,758
DAR Santral 6*6 mm	-1,35±5,14	0,83±5,30	1,207	0,236
KK Santral 3*3 mm	-4,00±5,49	-1,01±8,04	1,230	0,228
KK Santral 6*6 mm	-1,87±4,11	-2,70±5,74	0,477	0,637
YKP Santral 6*6 mm PP	1,41±5,82	3,46±7,42	0,877	0,387
DKP Santral 6*6 mm PP	-2,11±5,33	2,94±5,70	2,637	0,013
DAR Santral 6*6 mm PP	-4,16±7,62	0,42±5,43	2,049	0,049
KK Santral 6*6 mm PP	-3,86±6,38	-0,39±4,70	1,827	0,077

Özet veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.*Bağımsız iki örneklem *t* testi, YKP: Yüzeyel kapiller pleksus, DKP: Derin kapiller pleksus, DAR: Dış avasküler retina, KK: Koryokapillaris, PP: Peripapiller

Bazal ile üçüncü ay DKP santral kadran 6*6 mm PP ve DAR santral kadran 6*6 mm PP farkları EGFR gruplarında istatistiksel olarak farklılık göstermektedir (p=0,013, p=0,049).

Tablo 10: Bazal UACR Gruplarına Göre Bazal EİDGK, Göz İçi Basıncı, SMK, RSLT total, OKTA Ölçümlerinin Karşılaştırılması

	UACR		Test İstatistikleri	
	<30	>30	Test değeri	p değeri*
EİDGK LogMAR	0,46±0,34	0,38±0,31	0,684	0,499
Göz İçi Basıncı	15,87±2,24	14,55±2,54	1,592	0,121
SMK	462,69±128,77	403,72±87,46	1,577	0,125
RSLT Total	127,22±25,24	103,07±16,35	3,266	0,003
YKP Faz Alanı	358,11±165,59	704,25±775,00	1,749	0,090
YKP Santral 3*3 mm	20,95±5,97	18,44±5,65	1,255	0,218
YKP Santral 6*6 mm	21,33±4,48	20,36±5,19	0,583	0,564
DKP Santral 3*3 mm	22,00±8,69	21,44±9,35	0,181	0,857
DKP Santral 6*6 mm	23,37±9,36	21,92±10,09	0,432	0,669
DAR Santral 3*3 mm	35,93±6,50	39,33±6,99	1,461	0,154
DAR Santral 6*6 mm	36,06±6,73	38,80±8,04	1,070	0,293
KK Santral 3*3 mm	47,40±5,80	49,16±7,12	0,783	0,439
KK Santral 6*6 mm	47,20±5,57	49,43±7,26	0,994	0,328
YKP Santral 6*6 mm PP	46,01±6,71	44,55±8,80	0,537	0,595
DKP Santral 6*6 mm PP	49,49±8,78	56,43±5,69	2,767	0,009
DAR Santral 6*6 mm PP	38,91±9,07	50,99±10,58	3,552	0,001
KK Santral 6*6 mm PP	24,97±9,85	39,60±14,05	3,472	0,002

Özet veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.*Bağımsız iki örneklem *t* testi, YKP: Yüzeysel kapiller pleksus, DKP: Derin kapiller pleksus, DAR: Dış avasküler retina, KK: Koryokapillaris, PP: Peripapiller

Bazal ölçümler değerlendirildiğinde UACR>30 olanlarda DKP santral kadran 6*6 mm PP, DAR santral kadran 6*6 mm PP ve KK santral kadran 6*6 mm PP değerleri istatistiksel olarak yüksektir (p=0,009, p=0,001, p=0,002).

Tablo 11: Üçüncü Ay UACR Gruplarına Göre Üçüncü Ay EİDGK, Göz İçi Basıncı, SMK, RSLT total, OKTA Ölçümlerinin Karşılaştırılması

	UACR		Test İstatistikleri	
	<30	>30	Test değeri	p değeri*
EİDGK LogMAR	0,23±0,16	0,23±0,27	0,076	0,940
Göz İçi Basıncı	14,42±2,45	14,88±2,08	0,452	0,654
SMK	101,21	340,00±74,37	0,664	0,511
RSLT Total	115,11±21,49	98,26±19,08	2,416	0,022
YKP Faz Alanı	416,93±197,78	641,81±779,08	1,154	0,257
YKP Santral 3*3 mm	19,84±5,95	19,59±5,97	0,123	0,903
YKP Santral 6*6 mm	20,29±5,75	19,86±5,66	0,218	0,829
DKP Santral 3*3 mm	19,46±7,71	17,20±9,59	0,758	0,454
DKP Santral 6*6 mm	18,55±8,21	16,76±8,11	0,640	0,527
DAR Santral 3*3 mm	38,95±5,23	40,15±3,60	0,779	0,442
DAR Santral 6*6 mm	37,85±5,37	37,43±6,09	0,218	0,829
KK Santral 3*3 mm	51,31±3,73	50,01±8,68	0,566	0,576
KK Santral 6*6 mm	51,02±3,75	50,41±4,38	0,436	0,665
YKP Santral 6*6 mm PP	41,38±11,55	43,99±8,34	0,755	0,456
DKP Santral 6*6 mm PP	50,13±9,45	54,78±8,88	1,479	0,149
DAR Santral 6*6 mm PP	43,42±10,55	50,39±11,65	1,828	0,077
KK Santral 6*6 mm PP	30,54±11,60	38,74±14,00	1,860	0,072

Özet veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.*Bağımsız iki örneklem *t* testi, YKP: Yüzeysel kapiller pleksus, DKP: Derin kapiller pleksus, DAR: Dış avasküler retina, KK: Koryokapillaris, PP: Peripapiller

Üçüncü ay ölçümleri değerlendirildiğinde UACR gruplarında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 12: Bazal UACR Gruplarına Göre Bazal ile Üçüncü Ay EİDGK, Göz İçi Basıncı, SMK, RSLT total, OKTA Fark Ölçümlerinin Karşılaştırılması

	UACR		Test İstatistikleri	
	<30	>30	Test değeri	p değeri*
EİDGK LogMAR	0,16±0,19	0,22±0,22	0,831	0,412
Göz İçi Basıncı	1,13±2,06	-0,11±1,37	2,034	0,052
SMK	91,88±113,69	72,00±91,71	0,564	0,577
RSLT Total	5,10±8,42	10,26±11,63	1,432	0,162
YKP Faz Alanı	-0,21±51,28	22,83±54,07	1,270	0,213
YKP Santral 3*3 mm	-0,50±3,97	0,26±3,87	0,563	0,578
YKP Santral 6*6 mm	-0,84±4,22	2,16±3,12	2,372	0,024
DKP Santral 3*3 mm	3,07±9,73	3,65±10,82	0,163	0,872
DKP Santral 6*6 mm	5,11±11,57	4,79±7,91	0,093	0,927
DAR Santral 3*3 mm	-1,75±4,11	-1,87±4,32	0,081	0,936
DAR Santral 6*6 mm	-0,68±4,55	0,36±5,92	0,566	0,575
KK Santral 3*3 mm	-3,47±5,20	-1,32±8,46	0,883	0,384
KK Santral 6*6 mm	-2,72±4,30	-1,99±5,71	0,420	0,678
YKP Santral 6*6 mm PP	4,26±8,16	1,04±4,93	1,413	0,167
DKP Santral 6*6 mm PP	0,12±7,93	1,25±3,76	0,541	0,592
DAR Santral 6*6 mm PP	-3,58±8,39	0,16±4,50	1,648	0,109
KK Santral 6*6 mm PP	-4,30±6,71	0,19±3,61	2,473	0,019

Özet veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.*Bağımsız iki örneklem *t* testi, YKP: Yüzeysel kapiller pleksus, DKP: Derin kapiller pleksus, DAR: Dış avasküler retina, KK: Koryokapillaris, PP: Peripapiller

Bazal ile üçüncü ay YKP santral kadran 6*6 mm ve KK santral kadran 6*6 mm PP farkları UACR gruplarında istatistiksel olarak farklılık göstermektedir (p=0,024, p=0,019).

Tablo 13: Bazal Serum Kreatinin Gruplarına Göre Bazal EİDGK, Göz İçi Basıncı, SMK, RSLT total, OKTA Ölçümlerinin Karşılaştırılması

	Serum Kreatinin		Test İstatistikleri	
	<1,2	>1,2	Test değeri	p değeri*
EİDGK LogMAR	0,42±0,34	0,38±0,23	0,237	0,814
Göz İçi Basıncı	15,03±2,55	16,00±1,87	0,804	0,428
SMK	405,59±88,08	581,60±121,35	3,913	<0,001
RSLT Total	109,31±19,65	144,20±27,56	3,463	0,002
YKP Faz Alanı	577,24±637,02	333,24±72,01	0,845	0,404
YKP Santral 3*3 mm	19,32±6,07	21,36±4,53	0,714	0,480
YKP Santral 6*6 mm	20,58±5,00	22,19±3,76	0,683	0,499
DKP Santral 3*3 mm	22,63±8,79	16,36±8,52	1,479	0,149
DKP Santral 6*6 mm	23,20±9,21	19,11±12,42	0,873	0,389
DAR Santral 3*3 mm	38,13±6,99	35,46±6,42	0,797	0,432
DAR Santral 6*6 mm	37,98±7,59	34,80±6,82	0,874	0,389
KK Santral 3*3 mm	48,76±6,61	45,86±5,78	0,918	0,365
KK Santral 6*6 mm	48,59±6,77	47,15±5,32	0,451	0,655
YKP Santral 6*6 mm PP	44,58±7,69	49,05±8,21	1,191	0,242
DKP Santral 6*6 mm PP	53,65±7,63	50,39±10,46	0,838	0,408
DAR Santral 6*6 mm PP	46,98±10,88	35,61±11,29	2,148	0,039
KK Santral 6*6 mm PP	34,35±14,36	23,24±9,01	1,661	0,106

Özet veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.*Bağımsız iki örneklem *t* testi, YKP: Yüzeysel kapiller pleksus, DKP: Derin kapiller pleksus, DAR: Dış avasküler retina, KK: Koryokapillaris, PP: Peripapiller

Bazal ölçümler değerlendirildiğinde serum kreatinin >1,2 olanların SMK ve RSLT total değerleri istatistiksel olarak yüksektir ($p<0,001$, $p=0,002$).

Tablo 14: Üçüncü Ay Serum Kreatinin Gruplarına Göre Üçüncü Ay EİDGK, Göz İçi Basıncı, SMK, RSLT total, OKTA Ölçümlerinin Karşılaştırılması

	Serum Kreatinin		Test İstatistikleri	
	<1,2	>1,2	Test değeri	p değeri*
EİDGK LogMAR	0,24±0,23	0,18±0,16	0,608	0,548
Göz İçi Basıncı	14,85±2,39	14,00±1,26	0,843	0,405
SMK	333,04±67,11	429,83±132,67	1,740	0,136
RSLT Total	103,52±19,16	121,50±28,71	1,908	0,065
YKP Faz Alanı	565,58±623,67	360,40±106,79	0,794	0,433
YKP Santral 3*3 mm	19,62±6,35	20,19±3,05	0,214	0,832
YKP Santral 6*6 mm	19,82±6,09	21,26±2,60	0,566	0,576
DKP Santral 3*3 mm	20,15±8,21	9,84±4,92	2,942	0,006
DKP Santral 6*6 mm	19,49±7,37	9,10±5,58	3,243	0,003
DAR Santral 3*3 mm	39,75±4,58	38,62±4,11	0,556	0,582
DAR Santral 6*6 mm	37,47±5,46	38,44±7,01	0,375	0,710
KK Santral 3*3 mm	50,45±7,02	51,66±4,60	0,402	0,691
KK Santral 6*6 mm	50,48±3,51	51,81±6,24	0,729	0,471
SKP Santral 6*6 mm PP	40,97±10,04	50,68±4,81	2,292	0,029
DKP Santral 6*6 mm PP	51,93±10,07	54,91±4,21	0,704	0,487
DAR Santral 6*6 mm PP	48,30±11,76	40,41±8,08	1,557	0,129
KK Santral 6*6 mm PP	36,50±13,59	25,97±8,10	1,817	0,079

Özet veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.*Bağımsız iki örneklem t testi, YKP: Yüzeysel kapiller pleksus, DKP: Derin kapiller pleksus, DAR: Dış avasküler retina, KK: Koryokapillaris, PP: Peripapiller

Üçüncü ay ölçümlerinde serum kreatinin <1,2 olanların DKP santral kadran 3*3 mm ve 6*6 mm değerleri istatistiksel olarak yüksek iken (p=0,006,p=0,003), serum kreatinin >1,2 olanların YKP santral kadran 6*6 mm PP değerleri istatistiksel olarak yüksektir (p=0,029).

Tablo 15: Bazal Serum Kreatinin Gruplarına Göre Bazal ile Üçüncü Ay EİDGK, Göz İçi Basıncı, SMK, RSLT total, OKTA Fark Ölçümlerinin Karşılaştırılması

	Serum Kreatinin		Test İstatistikleri	
	<1,2	>1,2	Test değeri	p değeri*
EİDGK LogMAR	0,19±0,21	0,17±0,18	0,202	0,841
Göz İçi Basıncı	0,28±1,69	1,60±2,30	1,539	0,134
SMK	74,69±100,82	120,00±108,21	0,919	0,365
RSLT Total	7,47±9,40	10,42±16,48	0,573	0,571
YKP Faz Alanı	16,79±47,81	-15,88±79,19	1,279	0,210
YKP Santral 3*3 mm	-0,27±4,05	0,92±2,75	0,626	0,535
YKP Santral 6*6 mm	0,82±4,12	0,33±2,88	0,255	0,801
DKP Santral 3*3 mm	2,58±10,47	7,97±7,34	1,098	0,281
DKP Santral 6*6 mm	3,78±9,00	11,71±11,60	1,749	0,090
DAR Santral 3*3 mm	-1,77±4,34	-2,09±3,27	0,160	0,874
DAR Santral 6*6 mm	0,15±5,50	-1,76±3,67	0,743	0,463
KK Santral 3*3 mm	-1,91±7,46	-4,79±4,14	0,834	0,411
KK Santral 6*6 mm	-2,27±5,16	-2,68±4,71	0,166	0,869
YKP Santral 6*6 mm PP	3,13±7,02	-0,75±3,67	1,197	0,240
DKP Santral 6*6 mm PP	1,58±5,64	-4,32±6,23	2,129	0,041
DAR Santral 6*6 mm PP	-1,07±6,36	-4,68±9,10	1,102	0,279
KK Santral 6*6 mm PP	-1,46±5,30	-4,64±7,71	1,162	0,254

Özet veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.*Bağımsız iki örneklem *t* testi, YKP: Yüzeysel kapiller pleksus, DKP: Derin kapiller pleksus, DAR: Dış avasküler retina, KK: Koryokapillaris, PP: Peripapiller

Bazal ile üçüncü ay fark ölçümleri incelendiğinde serum kreatinin gruplarında DKP santral kadran 6*6 mm PP farkları istatistiksel olarak farklılık göstermektedir (p=0,041).

Tablo 16: Bazal EMG Gruplarına Göre Bazal EİDGK, Göz İçi Basıncı, SMK, RSLT total, OKTA Ölçümlerinin Karşılaştırılması

	EMG			Test İstatistikleri	
	Duysal	Mikst	Normal	<i>Test değeri</i>	<i>p değeri*</i>
EİDGK LogMAR	0,41±0,42	0,46±0,29	0,31±0,33	0,536	0,591
Göz İçi Basıncı	15,28±2,69	15,00±2,77	15,57±1,27	0,140	0,870
SMK	484,00±107,39	432,90±120,93	374,86±56,85	1,768	0,187
RSLT Total	125,29±23,32	113,69±25,56	105,71±18,27	1,201	0,315
YKP Faz Alanı	421,95±172,87	624,54±752,73	423,09±243,61	0,461	0,635
YKP Santral 3*3 mm	19,50±9,13	18,91±5,28	21,78±3,14	0,607	0,551
YKP Santral 6*6 mm	19,69±6,46	20,54±4,71	22,76±3,12	0,786	0,465
DKP Santral 3*3 mm	20,40±14,52	20,49±6,49	26,48±7,69	1,286	0,291
DKP Santral 6*6 mm	19,68±14,35	22,03±8,77	27,14±5,05	1,142	0,332
DAR Santral 3*3 mm	38,56±5,77	37,63±6,79	37,19±8,94	0,070	0,933
DAR Santral 6*6 mm	38,95±7,41	36,98±7,80	37,58±7,49	0,172	0,843
KK Santral 3*3 mm	49,01±6,76	49,63±4,94	43,95±8,97	2,173	0,131
KK Santral 6*6 mm	49,51±5,72	49,61±5,69	43,75±8,19	2,416	0,106
YKP Santral 6*6 mm PP	44,22±8,66	44,71±8,66	47,77±3,53	0,459	0,636
DKP Santral 6*6 mm PP	54,26±5,72	51,42±9,13	57,06±5,12	1,402	0,261
DAR Santral 6*6 mm PP	41,67±7,46	45,03±13,12	49,72±9,45	0,861	0,433
KK Santral 6 mm PP	28,33±11,55	32,86±14,85	36,67±15,23	0,594	0,558

Özet veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.*Tek Yönlü Varyans Analizi, YKP: Yüzeysel kapiller pleksus, DKP: Derin kapiller pleksus, DAR: Dış avasküler retina, KK: Koryopakillaris, PP: Peripapiller

Bazal EMG gruplarına göre bazal EİDGK, GİB, SMK, RSLT total, OKTA ölçümleri arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildir.

Tablo 17: Üçüncü Ay EMG Gruplarına Göre Üçüncü Ay EİDGK, Göz İçi Basıncı, SMK, RSLT total, OKTA Ölçümlerinin Karşılaştırılması

	EMG			Test İstatistikleri	
	Duysal	Mikst	Normal	<i>Test değeri</i>	<i>p değeri*</i>
EİDGK LogMAR	0,23±0,34	0,26±0,18	0,11±0,12	0,900	0,417
Göz İçi Basıncı	14,87±1,45	14,38±2,55	15,08±1,78	0,824	0,448
SMK	342,00±58,55	344,71±96,04	385,80±99,90	0,468	0,630
RSLT Total	112,25±24,36	105,41±23,14	103,20±10,28	0,347	0,709
YKP Faz Alanı	438,44±157,37	610,83±702,57	332,74±284,12	0,596	0,557
YKP Santral 3*3 mm	18,31±5,41	19,95±5,53	20,99±8,60	0,350	0,708
YKP Santral 6*6 mm	19,41±5,70	20,12±5,77	20,95±6,01	0,111	0,896
DKP Santral 3*3 mm	19,03±9,84	17,77±8,06	19,56±10,88	0,115	0,892
DKP Santral 6*6 mm	19,28±10,42	16,30±7,35	20,75±7,25	0,811	0,454
DAR Santral 3*3 mm	39,68±3,26	39,82±4,98	38,21±4,35	0,255	0,777
DAR Santral 6*6 mm	37,37±3,58	38,28±6,61	35,40±3,84	0,517	0,601
KK Santral 3*3 mm	50,34±3,19	51,29±7,93	48,55±4,50	0,346	0,710
KK Santral 6*6 mm	48,93±4,70	51,71±3,88	49,37±2,50	1,791	0,184
YKP Santral 6*6 mm PP	44,04±9,70	40,84±10,70	48,24±5,33	1,217	0,310
DKP Santral 6*6 mm PP	52,16±10,74	51,58±9,35	56,58±7,33	0,570	0,572
DAR Santral 6*6 mm PP	43,06±9,93	47,38±11,46	51,03±14,50	0,777	0,469
KK Santral 6*6 mm PP	29,67±11,57	35,65±12,39	38,34±19,80	0,799	0,459

Özet veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.*Tek Yönlü Varyans Analizi, YKP: Yüzeyel kapiller pleksus, DKP: Derin kapiller pleksus, DAR: Dış avasküler retina, KK: Koryopakillaris, PP: Peripapiller

Üçüncü ay EMG gruplarına göre üçüncü ay EİDGK, GİB, SMK, RSLT total, OKTA ölçümleri arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildir.

Tablo 18: Bazal EMG Gruplarına Göre Bazal ile Üçüncü Ay EİDGK, Göz İçi Basıncı, SMK, RSLT total, OKTA Fark Ölçümlerinin Karşılaştırılması

	EMG			Test İstatistikleri	
	Duysal	Mikst	Normal	Test değeri	p değeri*
EİDGK LogMAR	0,15±0,11	0,19±0,19	0,21±0,33	0,131	0,878
Göz İçi Basıncı	0,86±1,77	0,55±2,06	-0,14±0,90	0,564	0,575
SMK	139,86±132,88	83,10±80,09	17,86±100,13	2,812	0,075
RSLT Total	5,58±4,24	8,76±11,93	7,83±11,36	0,227	0,798
YKP Faz Alanı	22,71±53,53	-0,96±52,01	38,27±51,73	1,647	0,209
YKP Santral 3*3 mm	0,04±4,99	-0,77±2,93	1,70±5,04	1,059	0,359
YKP Santral 6*6 mm	-0,63±3,53	0,62±4,24	2,48±3,12	1,129	0,336
DKP Santral 3*3 mm	1,22±11,42	3,34±8,99	5,62±13,07	0,315	0,732
DKP Santral 6*6 mm	0,08±11,82	6,28±9,20	5,98±8,37	1,129	0,336
DAR Santral 3*3 mm	-1,29±2,89	-1,69±3,96	-2,69±5,99	0,207	0,814
DAR Santral 6*6 mm	-1,18±3,62	-0,69±4,64	2,52±7,80	1,150	0,330
KK Santral 3*3 mm	-1,18±4,24	-1,43±7,61	-6,07±7,43	1,243	0,302
KK Santral 6*6 mm	-0,16±3,98	-2,00±3,44	-5,47±8,28	2,207	0,127
YKP Santral 6*6 mm PP	0,34±6,15	3,93±7,51	0,85±4,26	1,014	0,375
DKP Santral 6*6 mm PP	3,00±7,77	0,09±6,21	0,21±2,99	0,623	0,543
DAR Santral 6*6 mm PP	0,11±4,38	-2,33±8,21	-1,21±3,86	0,336	0,717
KK Santral 6*6 mm PP	-0,39±2,37	-3,09±7,07	-0,13±1,71	1,021	0,372

Özet veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. *Tek Yönlü Varyans Analizi, YKP: Yüzeysel kapiller pleksus, DKP: Derin kapiller pleksus, DAR: Dış avasküler retina, KK: Koryokapillaris, PP: Peripapiller

Bazal EMG gruplarına göre bazal ile üçüncü ay EİDGK, GİB, SMK, RSLT total, OKTA ölçümleri arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildir.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda tip 2 DM’li hastalarda nefropati ve nöropati varlığının diyabetik maküla ödeminde kullanılan kısa dönem intravitreal bevasizumab tedavisine etkisi değerlendirilmiştir.

Wong ve ark, sistemik faktörlerin diyabetik maküla ödeminin intravitreal anti-VEGF tedaviye cevabı üzerine etkisini araştırdıkları çalışmada düşük HbA1c seviyelerinin (%7 ve altı) anti-VEGF tedavi sonrası santral maküla kalınlığında daha fazla azalma ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir; ancak aynı ilişki EİDGK ile gösterilememiştir. Aynı çalışmada serum kreatinin, eGFR düzeyleri, lipid profili ve kan basıncı seviyeleri ile anti-VEGF tedavi sonrasında santral maküla kalınlığı ve EİDGK arasında bir ilişki saptanmamıştır (171).

Dirençli diyabetik maküla ödeminin intravitreal bevasizumabla tedavisine yanıtı etkileyen, tedavi öncesi klinik değişkenlerin incelendiği bir çalışmada Warid Al-Laftah ve ark. enjeksiyon sonrası görme keskinliği ile diyabet süresinin, diyabet kontrolünün (HbA1c), maküla ödem paterninin, serum kreatinin ve kolesterol düzeylerinin ilişkili olduğunu; SMK ile de serum kreatinin ve kolesterol düzeylerinin ilişkili olduğunu göstermiştir, her iki değişkenle hipertansiyon arasında korelasyon saptanmamıştır (174).

Bizim çalışmamızda serum kreatinini <1,2 mg/dl olan grupla >1,2 mg/dl olan grup arasında, eGFR <90 olan grupla >90 olan grup arasında, UACR <30 olan grupla >30 olan grup arasında EİDGK ve SMK bazal ile üçüncü ay fark ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı.

Ek hastalık (hipertansiyon, hiperlipidemi) varlığı ile yokluğu intravitreal bevasizumab tedavisi sonrası EİDGK’deki artışı etkilememektedir, her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir görme keskinliği artışı saptandı. Ek hastalık olmayan grupta bazal SMK daha yüksek olmasına karşın bazal ve üçüncü ay fark ölçümleri incelendiğinde tedaviye yanıtın bu grupta daha iyi olduğu görüldü. Ek hastalık olan grupta bazal SMK daha düşük olmasına rağmen tedavi sonrası SMK’da gerileme daha

azdı, tedaviye yanıtın daha kötü olmasının nedeni YKP FAZ alanının bu grupta daha geniş olmasından ve eşlik eden maküla iskemisinden kaynaklanabileceği düşünülebilir. Usui-Ouchi ve ark. yaptıkları bir çalışmada FAZ alanı genişledikçe anti-VEGF tedaviye verilen anatomik iyileşme yanıtının azaldığını saptamışlardır (175).

Sistemik faktörlerin, diyabetik maküla ödeminin intravitreal anti-VEGF'le tedavisine yanıtı nasıl etkilediğine cevap arayan çalışmalarda bugüne kadar diyabetik nöropati varlığı üzerinde bildiğimiz kadarıyla hiç durulmamıştır. Çalışmamızda diyabetik nöropati varlığı elektromiyografi ile tespit edilmiş hastalar, nöropatisi olmayan hastalarla karşılaştırıldığında bazal ve üçüncü ay fark ölçümleri arasında EİDGK ile SMK arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Optik kohorens tomografi anjiyografi dolaşımdaki eritrosit hareketlerinin yarattığı kontrastı kullanarak retinanın mikrovasküler yapısının görüntülenmesini sağlayan invaziv olmayan, tekrarlanabilirliği yüksek yeni bir cihazdır. Diyabetik retinopatinin karakteristikleri olan mikroanevrizmaları, intraretinal damar anomalilerini, neovaskülarizasyonları, perfüze olmayan alanları göstermekle kalmayıp kantitatif olarak değerlendirilmesini sağlamaktadır. Diyabetik retinopatinin erken tanısı, evrelemesi ve progresyonunun takibinde OKTA'dan türetilmiş çeşitli parametreler kullanılmaktadır. Bu parametrelerden bazıları: Foveal avasküler zon ölçümleri, damar yoğunluğu (VD), perfüzyon yoğunluğu (PD), damar uzunluğu yoğunluğu (iskelet yoğunluğu (SD))dur (176). İçel ve arkadaşlarının bir çalışmasında DM'li hastaların diyabetik retinopati gelişmemiş gözlerinde kontrol grubu ile kıyaslandığında FAZ alanı değerleri daha yüksek, maküla yüzeyel ve derin kapiler pleksus ile radyal peripapiller damar yoğunlukları daha düşük bulunmuştur (177).

Elnahry ve ark. 2020 yılında yayınladıkları derlemede, diyabetik maküla ödemi nedeniyle intravitreal anti-VEGF tedavi uygulanan hastalarda tedavinin maküler perfüzyon üzerine etkilerini değerlendirmişlerdir. Çalışmada maküler perfüzyonun değerlendirilmesinde konvansiyonel floresein anjiyografi, geniş açılı floresein anjiyografi ve OKTA kullanılan çalışmalar toplanmış ve sonuçlar karşılaştırılmıştır. OKTA kullanılan grupta üç çalışma enjeksiyon sonrası stabil maküler perfüzyon, altı çalışma maküler perfüzyonda azalma, iki çalışma ise çelişkili sonuçlar göstermiştir (178).

Diyabetik maküla ödemi olan tedavi naif diyabetik hastalarda üç doz bevasizumab enjeksiyonu sonrası maküler perfüzyonun değerlendirildiği prospektif bir çalışmada FAZ alanında %8,1 artma, damar yoğunluğunda YKP'de %9,1, DKP'de %10,6, tam kat retinada %8 azalma görülmüştür. 3*3 mm ile 6*6 mm'lik alanla yapılan ölçümlerde fark saptanmamıştır (179).

Hsieh ve ark. diyabetik maküla ödeminin ranibizumabla tedavisi sonrasında YKP FAZ alanında %31 azalma, YKP damar yoğunluğunda iç parafoveada %5,9, dış parafoveada %8,8 artış, DKP FAZ alanında %31 azalma, DKP damar yoğunluğunda iç parafoveada %9,1, dış parafoveada %9,4 artış saptamışlardır. OKTA parametreleri ile anatomik iyileşme arasında korelasyon bulunamamıştır (180).

Bir diğer çalışmada Sorour ve ark. herhangi bir anti-VEGF ajanla üç doza kadar uygulanan diyabetik maküla ödemi tedavisinin maküler damar yoğunluğunu değiştirmedini göstermişlerdir (181).

Çalışmamızda tedaviye yanıt değerlendirilirken EİDGK ve SMK'de meydana gelen değişimler yanında OKTA parametrelerindeki değişimler de göz önüne alınmıştır. Maküler OKTA'da YKP üst kadran 6*6 mm, YKP nazal kadran 6*6 mm, DKP santral kadran 6*6 mm'deki damar yoğunluklarında bazal ve üçüncü ay ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı azalma görülürken, DAR santral kadran 3*3 mm, DAR nazal kadran 3*3 mm, KK santral kadran 6*6 mm'deki damar yoğunluklarında istatistiksel anlamlı artış görülmüştür. Peripapiller OKTA'da KK temporal kadran 6*6 mm'deki damar yoğunluğunda bazal ve üçüncü ay ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı azalma görülmüştür. Diğer kadrarlarda istatistiksel olarak anlamlı değişiklik görülmemektedir. YKP ve DKP FAZ alanında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik görülmemiştir (182). Bizim çalışmamızla benzer şekilde anti-VEGF tedavi sonrası maküler ve peripapiller alan damar yoğunluğunda azalma gösteren yayınlar bulunmaktadır (183,184).

OKTA çalışmaları arasında görülen değişken sonuçlar farklı çalışma dizaynlarından, farklı hasta gruplarının çalışmaya dahil edilmesinden, farklı analiz yöntemlerinden kaynaklanıyor olabilir. Anti-VEGF ajanların intravitreal enjeksiyonları sonrası retinanın bazı bölgelerinde perfüzyon artarken, bazı bölgelerde

perfüzyon kötüleşmektedir (185). Perfüzyonun kötüleşmesinin nedeni Anti-VEGF enjeksiyonu takiben retina damar çaplarındaki daralma (186) veya diyabetik retinopati nedeniyle perisitlerinde kayıp olan endotel hücrelerinin VEGF inhibisyonuna verdikleri apoptozis yanıtı olabilir (187). Damar yoğunluğu ve perfüzyon farklılıklarının bir diğer nedeni de tedavi sonrası maküla ödeminde meydana gelen değişiklikler sonucu retina kapillerlerinin yer değiştirmesi ve segmentasyon hatalarında düzelmeler olmasına bağlı olabilir (188). Bizim çalışmamızda da maküler OKTA'da dış avasküler retina ve koryokapillarisde görülen damar yoğunluğundaki artış aynı sebeplerden kaynaklanıyor olabilir. Dikkat çeken bir diğer nokta ise tarama alanı değiştiğinde aynı segment veya kadran damar yoğunluklarında değişikliklerin olmasıdır. Bu durumun sebebi Lei ve ark. tarafından 3*3 mm'lik taramalarda çözünürlüğün daha yüksek olması nedeniyle daha fazla kılcal damarı ayırt etme yeteneğine bağlanmıştır (189).

Nefropati ve nöropati varlığının diyabetik maküla ödeminin intravitreal anti-VEGF tedavi cevabına etkisini OKTA parametreleri üzerinden değerlendiren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Nefropati, nöropati varlığı ve diğer sistemik faktörlerin tedavi yanıtına etkisi OKTA parametreleri üzerinden incelendiğinde, hipertansiyon ve hiperlipidemi varlığının tedavi yanıtı üzerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı görülmüştür.

DM süresi, YKP FAZ alanı ile pozitif korelasyon, maküler YKP santral kadran 3*3 mm ile negatif korelasyon, peripapiller KK santral kadran 6*6 mm ile pozitif korelasyon göstermektedir. Tedavi sonrasında daha uzun süreli diyabeti olan olgularda YKP FAZ alanı daha geniş, maküla damar yoğunluğu daha düşük saptanmıştır (190).

Anti-VEGF tedavi sonrası EGFR, serum kreatinin ve UACR'de bazal ve üçüncü ay EİDGK ve SMK fark ölçümlerinde anlamlı fark görülmezken, EGFR gruplarında bazal ve üçüncü ay OKTA fark ölçümleri karşılaştırıldığında <90 altında olan grupta DKP santral kadran 6*6 mm PP'de ve DAR santral kadran 6*6 mm PP'de >90 üzerinde olan gruba göre anlamlı artış saptanmıştır. Serum kreatinin gruplarında bazal ve üçüncü ay OKTA fark ölçümleri karşılaştırıldığında serum kreatinini >1,2 mg/dl olan grupta DKP santral kadran 6*6 mm PP'de <1,2 mg/dl'nin altında olan gruba göre anlamlı artış saptanmıştır. Renal fonksiyonların takibinde kullanılan diğer

bir parametre olan UACR’de ise fark ölçümleri karşılaştırıldığında >30 üzerinde olan grupta YKP santral kadran 6*6 mm’de ve KK santral kadran 6*6 mm PP’de anlamlı azalma olduğu görülmüştür. Renal fonksiyon değişikliklerinin ağırlıklı olarak peripapiller damar yoğunluğunu etkilediği görülmektedir, maküler damar yoğunluğunda kadranların çoğunda anlamlı değişiklik saptanmamıştır

EMG gruplarına göre bazal ve üçüncü ay OKTA parametreleri fark ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Nöropati varlığı tedaviye yanıtı etkilememektedir.

Bu çalışma ile elde ettiğimiz bir başka sonuç da çalışmamızın kısa dönem anti-VEGF tedavi sonrası renal fonksiyonlarda ve periferik sinirlerdeki değişimi göstermesidir. HbA1c düzeylerinde üçüncü ayda bazale göre anlamlı düşüş saptanırken, renal fonksiyonlarda ve elektromiyografide istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmamıştır. Sistemik anti-VEGF tedavi sonrası renal fonksiyonlarda bozulma birçok çalışma ile belgelenmiş bir durumdur ve renal glomerüllerdeki podosit hücrelerinde bulunan VEGF reseptörlerinin blokajına bağlanmaktadır. Bu reseptörler endotel fonksiyonunun korunmasında büyük önem taşımaktadır (191-193). İntravitreal olarak uygulanan anti-VEGF dozları sistemik uygulamalarla karşılaştırıldığında çok düşük miktarlara denk gelmektedir. İntravitreal anti-VEGF tedavi sonrası akut renal yetmezlik gelişen birkaç vaka bildirilmiş olmakla birlikte mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır (194,195). Kameda ve arkadaşlarının yaptığı farklı anti-VEGF ajanlarla diyabetik maküla ödeminin tedavi edildiği bir çalışmada hiçbir ajanla anlamlı bir EGFR değişikliği saptanmamıştır (196). Çalışmamızda da kısa dönem anti-VEGF tedavi sonrası sistemik fonksiyonlarda kötüleşme saptanmamıştır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları kontrol grubumuzun olmaması, hasta sayısının az olması ve takip süresinin görece kısa olması olarak sıralanabilir. Bu durum bazı segmentlerdeki damar yoğunluğunda azalma veya artışların istatistiksel öneme ulaşmasını engelliyor olabilir.

6. SONUÇ

Tip 2 DM’li hastalarda diyabetik maküla ödeminde kullanılan kısa dönem intravitreal bevasizumab tedavisi ile SMK’de istatistiksel anlamlı azalma, EİDGK’de istatistiksel anlamlı artış görülmektedir. Maküler OKTA’da yüzeysel kapiller pleksusta nazal ve üst kadranlarda 6*6 mm’de, derin kapiller pleksusta santral kadranda 6*6 mm’de damar yoğunluğunda azalma görülürken, dış avasküler retinada santral ve nazal kadran 3*3 mm’de, koryokapillariste santral kadran 6*6 mm’de damar yoğunluklarında istatistiksel anlamlı artış görülmüştür. Bununla birlikte Tip 2 DM’li hastalarda nefropati ve nöropati varlığı diyabetik maküla ödeminde kullanılan kısa dönem intravitreal bevasizumab tedavisinin anatomik ve fonksiyonel iyileşme yanıtını etkilememektedir. OKTA parametreleri üzerindeki etkisine bakıldığında ise nöropati varlığı ile parametrelerde değişiklik görülmezken, nefropati varlığı peripapiller vasküler damar yoğunluğunu etkiliyor görünmektedir.

KAYNAKÇA

- 1- TEMD Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Klavuzu- 2022
- 2- Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol. 1994 Sep;112(9):1217-28. doi: 10.1001/archopht.1994.01090210105023. PMID: 7619101.
- 3- Rathmann W, Giani G. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care. 2004 Oct;27(10):2568-9; author reply 2569. doi: 10.2337/diacare.27.10.2568. PMID: 15451946.
- 4- Faselis C, Katsimardou A, Imprialos K, Deligkaris P, Kallistratos M, Dimitriadis K. Microvascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. Curr Vasc Pharmacol. 2020;18(2):117-124. doi: 10.2174/1570161117666190502103733. PMID: 31057114.
- 5- Zakin E, Abrams R, Simpson DM. Diabetic Neuropathy. Semin Neurol. 2019 Oct;39(5):560-569. doi: 10.1055/s-0039-1688978. Epub 2019 Oct 22. PMID: 31639839.
- 6- Meza Letelier CE, San Martín Ojeda CA, Ruiz Provoste JJ, Frugone Zaror CJ. Fisiopatología de la nefropatía diabética: una revisión de la literatura [Pathophysiology of diabetic nephropathy: a literature review]. Medwave. 2017 Jan 12;17(1):e6839. Spanish. doi: 10.5867/medwave.2017.01.6839. PMID: 28112712.
- 7- Henriques J, Vaz-Pereira S, Nascimento J, Rosa PC. Doença Ocular Diabética [Diabetic eye disease]. Acta Med Port. 2015 Jan-Feb;28(1):107-13. Portuguese. Epub 2015 Feb 27. PMID: 25817504.
- 8- Bresnick GH. Diabetic macular edema. A review. Ophthalmology. 1986 Jul;93(7):989-97. doi: 10.1016/s0161-6420(86)33650-9. PMID: 3531959.
- 9- Voigt M, Schmidt S, Lehmann T, Köhler B, Kloos C, Voigt UA, Meller D, Wolf G, Müller UA, Müller N. Prevalence and Progression Rate of Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Patients in Correlation with the Duration of Diabetes. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2018 Sep;126(9):570-576. doi: 10.1055/s-0043-120570. Epub 2017 Nov 28. PMID: 29183104.
- 10- Klein R, Klein BE, Moss SE. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. Diabetes Care. 1992 Dec;15(12):1875-91. doi: 10.2337/diacare.15.12.1875. PMID: 1464243.
- 11- Kisilevsky M, Hudson C, Flanagan JG, Nrusimhadevara RK, Guan K, Wong T, Mandelcorn M, Lam WC, Devenyi RG. Agreement of the Heidelberg Retina Tomograph II macula edema module with fundus biomicroscopy in diabetic maculopathy. Arch Ophthalmol. 2006 Mar;124(3):337-42. doi: 10.1001/archopht.124.3.337. PMID: 16534053.
- 12- Tan GS, Cheung N, Simó R, Cheung GC, Wong TY. Diabetic macular oedema. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 Feb;5(2):143-155. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30052-3. Epub 2016 Aug 3. PMID: 27496796.
- 13- Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, Chen SJ, Dekker JM, Fletcher A, Grauslund J, Haffner S, Hamman RF, Ikram MK, Kayama T, Klein BE, Klein R,

- Krishnaiah S, Mayurasakorn K, O'Hare JP, Orchard TJ, Porta M, Rema M, Roy MS, Sharma T, Shaw J, Taylor H, Tielsch JM, Varma R, Wang JJ, Wang N, West S, Xu L, Yasuda M, Zhang X, Mitchell P, Wong TY; Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012 Mar;35(3):556-64. doi: 10.2337/dc11-1909. Epub 2012 Feb 1. PMID: 22301125; PMCID: PMC3322721.
- 14- Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis (Lond)*. 2015 Sep 30;2:17. doi: 10.1186/s40662-015-0026-2. PMID: 26605370; PMCID: PMC4657234.
 - 15- Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology*. 1995 Jan;102(1):7-16. doi: 10.1016/s0161-6420(95)31052-4. PMID: 7831044.
 - 16- Sun JK, Jampol LM. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net) and Its Contributions to the Treatment of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmic Res*. 2019;62(4):225-230. doi: 10.1159/000502779. Epub 2019 Sep 25. PMID: 31554001.
 - 17- Relhan N, Flynn HW Jr. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study historical review and relevance to today's management of diabetic macular edema. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017 May;28(3):205-212. doi: 10.1097/ICU.0000000000000362. PMID: 28151747.
 - 18- Gupta N, Mansoor S, Sharma A, Sapkal A, Sheth J, Falatoonzadeh P, Kuppermann B, Kenney M. Diabetic retinopathy and VEGF. *Open Ophthalmol J*. 2013;7:4-10. doi: 10.2174/1874364101307010004. Epub 2013 Feb 1. PMID: 23459241; PMCID: PMC3580758.
 - 19- Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, Brucker AJ, Ferris FL, Hampton GR, Jhaveri C, Melia M, Beck RW; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016 Jun;123(6):1351-9. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.02.022. Epub 2016 Feb 27. PMID: 26935357; PMCID: PMC4877252.
 - 20- Moore K, Persaud T. *The Developing Human*. Philadelphia, USA: W.B. Saunders: 1993; 423-29.
 - 21- Spalton J, Hitchings A, Hunter AP. *Atlas of Clinical Ophthalmology*. Third Edition. Mosby: 2004; 398-408.
 - 22- S. Akar and S. Akyol, *Temel Göz Hastalıkları*, 3. baskı. 2015.
 - 23- Aydın P, Akova YA. Retinanın Embriyogenezi ve Fizyolojisi. *Temel Göz Hastalıkları* 3. baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 2015:634-638.
 - 24- H. Özdemir, S. Arf, M. Karaçorlu; *Maküla Hastalıklarında Optik Kohorens Tomografi* 1. Baskı, İstanbul : Güneş Tıp Kitabevi, 2015:7-10.
 - 25- Gupta MP, Herzlich AA, Sauer T, Chan CC. Retinal Anatomy and Pathology. *Dev Ophthalmol*. 2016; 55:7-17. doi: 10.1159/000431128. Epub 2015 Oct 26. PMID: 26502225.
 - 26- Schubert HD. Structure and function of neural retina. In: Yanoff M, Duker JS (Editors). *Ophthalmology*. Mosby, 2009:511-4

- 27- Sigelman J. Surgical anatomy of the retina. Retinal diseases pathogenesis, laser therapy and surgery. Boston, Toronto: Little Brown and Company, 1984:3- 65.
- 28- Snell RS, Lemp MA. Clinical anatomy of the eye. The orbital blood vessels. 2nd Edition. Oxford, UK: Blackwell Science Ltd, 1998:277-89.
- 29- Green WR. Retinal ischemia: vascular and circulatory conditions and diseases In: Spencer WH (Editor). Ophthalmic pathology. 3th Edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1985:655-710
- 30- S. İnan, "Retina Anatomisi," Kocatepe Tıp Derg., vol. 15, no. 3, pp. 355–359, 2014.
- 31- Kolb H. Simple Anatomy of the Retina. 2005 May 1 [updated 2012 Jan 31]. In: Kolb H, Fernandez E, Nelson R, editors. Webvision: The Organization of the Retina and Visual System [Internet]. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center; 1995–. PMID: 21413391.
- 32- Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, Malanda B. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract. 2018 Apr;138:271-281. doi: 10.1016/j.diabres.2018.02.023. Epub 2018 Feb 26. PMID: 29496507.
- 33- Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, Stein C, Basit A, Chan JCN, Mbanya JC, Pavkov ME, Ramachandaran A, Wild SH, James S, Herman WH, Zhang P, Bommer C, Kuo S, Boyko EJ, Magliano DJ. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract. 2022 Jan;183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119. Epub 2021 Dec 6. PMID: 34879977.
- 34- Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. Arch Ophthalmol 1984; 102:527-32
- 35- Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. Ophthalmology 1984;91(12):1464-74.
- 36- Taş A, Bayraktar MZ, Erdem Ü, Sobacı G, Uçar M. Diyabetik hastalarda retinopati sıklığı ve risk faktörleri. Gülhane Tıp Dergisi 2005; 47:167-174
- 37- İdil A. Diyabetik retinopatide prevalans, insidans, risk faktörleri ve körlüğün önlenmesi konusunda saha çalışması, 2003.
- 38- Behl T, Kaur I, Kotwani A: Implication of oxidative stress in progression of diabetic retinopathy. Surv Ophthalmol 2016, 61(2):187-196.
- 39- Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, Rand L, Siebert C. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993 Sep 30;329(14):977-86. doi: 10.1056/NEJM199309303291401. PMID: 8366922.
- 40- Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group, Lachin JM, White NH, Hainsworth DP, Sun W, Cleary PA, Nathan DM. Effect of intensive diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy

- in patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC. *Diabetes*. 2015 Feb;64(2):631-42. doi: 10.2337/db14-0930. Epub 2014 Sep 9. PMID: 25204977; PMCID: PMC4303965.
- 41- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):837-53. Erratum in: *Lancet* 1999 Aug 14;354(9178):602. PMID: 9742976.
 - 42- Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia* 2001;44:156-63
 - 43- Matthews DR, Stratton IM, Aldington SJ, Holman RR, Kohner EM, UK Prospective Diabetes Study Group. Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus: UKPDS 69. *Arch Ophthalmol* 2004;122:1631-40.
 - 44- Wat N, Wong RL, Wong IY. Associations between diabetic retinopathy and systemic risk factors. *Hong Kong Med J*. 2016 Dec;22(6):589-99. doi: 10.12809/hkmj164869. Epub 2016 Oct 24. PMID: 27779095.
 - 45- Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, Chen SJ, Dekker JM, Fletcher A, Grauslund J, Haffner S, Hamman RF, Ikram MK, Kayama T, Klein BE, Klein R, Krishnaiah S, Mayurasakorn K, O'Hare JP, Orchard TJ, Porta M, Rema M, Roy MS, Sharma T, Shaw J, Taylor H, Tielsch JM, Varma R, Wang JJ, Wang N, West S, Xu L, Yasuda M, Zhang X, Mitchell P, Wong TY; Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012 Mar;35(3):556-64. doi: 10.2337/dc11-1909. Epub 2012 Feb 1. PMID: 22301125; PMCID: PMC3322721.
 - 46- van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD, Polak BC. Risk factors for incident retinopathy in a diabetic and nondiabetic population: the Hoorn study. *Arch Ophthalmol*. 2003 Feb;121(2):245-51. doi: 10.1001/archophth.121.2.245. PMID: 12583792.
 - 47- van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD, Polak BC. Blood pressure, lipids, and obesity are associated with retinopathy: the hoorn study. *Diabetes Care*. 2002 Aug;25(8):1320-5. doi: 10.2337/diacare.25.8.1320. PMID: 12145228.
 - 48- Wong TY, Klein R, Islam FM, Cotch MF, Folsom AR, Klein BE, Sharrett AR, Shea S. Diabetic retinopathy in a multi-ethnic cohort in the United States. *Am J Ophthalmol*. 2006 Mar;141(3):446-455. doi: 10.1016/j.ajo.2005.08.063. PMID: 16490489; PMCID: PMC2246042.
 - 49- Rajalakshmi R, Amutha A, Ranjani H, Ali MK, Unnikrishnan R, Anjana RM, Narayan KM, Mohan V. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy in Asian Indians with young onset type 1 and type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2014 May-Jun;28(3):291-7. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2013.12.008. Epub 2014 Jan 6. PMID: 24512748.

- 50- Price SA, Gorelik A, Fourlanos S, Colman PG, Wentworth JM. Obesity is associated with retinopathy and macrovascular disease in type 1 diabetes. *Obes Res Clin Pract.* 2014 Mar-Apr;8(2):e178-82. doi: 10.1016/j.orcp.2013.03.007. PMID: 24743014.
- 51- Gaedt Thorlund M, Borg Madsen M, Green A, Sjølie AK, Grauslund J. Is smoking a risk factor for proliferative diabetic retinopathy in type 1 diabetes? *Ophthalmologica.* 2013;230(1):50-4. doi: 10.1159/000350813. Epub 2013 Jun 7. PMID: 23751972.
- 52- Park YH, Shin JA, Han JH, Park YM, Yim HW. The association between chronic kidney disease and diabetic retinopathy: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2010. *PLoS One.* 2015 Apr 7;10(4):e0125338. doi: 10.1371/journal.pone.0125338. PMID: 25849364; PMCID: PMC4388494.
- 53- Zhang H, Wang J, Ying GS, Shen L, Zhang Z. Diabetic retinopathy and renal function in Chinese type 2 diabetic patients. *Int Urol Nephrol.* 2014 Jul;46(7):1375-81. doi: 10.1007/s11255-014-0675-4. Epub 2014 Feb 27. PMID: 24573395.
- 54- Penno G, Solini A, Zoppini G, Orsi E, Zerbini G, Trevisan R, Gruden G, Cavalot F, Laviola L, Morano S, Nicolucci A, Pugliese G; Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Rate and determinants of association between advanced retinopathy and chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes: the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian multicenter study. *Diabetes Care.* 2012 Nov;35(11):2317-23. doi: 10.2337/dc12-0628. PMID: 23093684; PMCID: PMC3476898.
- 55- Rodríguez-Poncelas A, Mundet-Tudurí X, Miravet-Jiménez S, Casellas A, Barrot-De la Puente JF, Franch-Nadal J, Coll-de Tuero G. Chronic Kidney Disease and Diabetic Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes. *PLoS One.* 2016 Feb 17;11(2):e0149448. doi: 10.1371/journal.pone.0149448. PMID: 26886129; PMCID: PMC4757564.
- 56- Rand LI, Krolewski AS, Aiello LM, Warram JH, Baker RS, Maki T. Multiple factors in the prediction of risk of proliferative diabetic retinopathy. *N Engl J Med.* 1985 Dec 5;313(23):1433-8. doi: 10.1056/NEJM198512053132302. PMID: 3864010.
- 57- Fu Y, Geng D, Liu H, Che H. Myopia and/or longer axial length are protective against diabetic retinopathy: a meta-analysis. *Acta Ophthalmol.* 2016 Jun;94(4):346-52. doi: 10.1111/aos.12908. Epub 2015 Nov 7. PMID: 26547796.
- 58- Wang X, Tang L, Gao L, Yang Y, Cao D, Li Y. Myopia and diabetic retinopathy: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016 Jan;111:1-9. doi: 10.1016/j.diabres.2015.10.020. Epub 2015 Oct 23. PMID: 26531140.
- 59- Jaffe GJ, Burton TC, Kuhn E, Prescott A, Hartz A. Progression of nonproliferative diabetic retinopathy and visual outcome after extracapsular cataract extraction and intraocular lens implantation. *Am J Ophthalmol.* 1992 Oct 15;114(4):448-56. doi: 10.1016/s0002-9394(14)71857-4. PMID: 1415456.
- 60- Dowler JG, Sehmi KS, Hykin PG, Hamilton AM. The natural history of macular edema after cataract surgery in diabetes. *Ophthalmology.* 1999 Apr;106(4):663-8. doi: 10.1016/S0161-6420(99)90148-3. PMID: 10201584.

- 61- Loprinzi PD, Brodowicz GR, Sengupta S, Solomon SD, Ramulu PY. Accelerometer-assessed physical activity and diabetic retinopathy in the United States. *JAMA Ophthalmol.* 2014 Aug;132(8):1017-9. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.402. PMID: 25124951.
- 62- Varma R, Macias GL, Torres M, Klein R, Peña FY, Azen SP; Los Angeles Latino Eye Study Group. Biologic risk factors associated with diabetic retinopathy: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology.* 2007 Jul;114(7):1332-40. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.10.023. Epub 2007 Feb 16. PMID: 17306879.
- 63- Skrivarhaug T, Fosmark DS, Stene LC, Bangstad HJ, Sandvik L, Hanssen KF, Joner G. Low cumulative incidence of proliferative retinopathy in childhood-onset type 1 diabetes: a 24-year follow-up study. *Diabetologia.* 2006 Oct;49(10):2281-90. doi: 10.1007/s00125-006-0364-7. Epub 2006 Aug 29. PMID: 16955208.
- 64- Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol.* 1984 Apr;102(4):520-6. doi: 10.1001/archopht.1984.01040030398010. PMID: 6367724.
- 65- Zhang X, Saaddine JB, Chou CF, Cotch MF, Cheng YJ, Geiss LS, Gregg EW, Albright AL, Klein BE, Klein R. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008. *JAMA.* 2010 Aug 11;304(6):649-56. doi: 10.1001/jama.2010.1111. PMID: 20699456; PMCID: PMC2945293.
- 66- Emanuele N, Sacks J, Klein R, Reda D, Anderson R, Duckworth W, Abraira C; Veterans Affairs Diabetes Trial Group. Ethnicity, race, and baseline retinopathy correlates in the veterans affairs diabetes trial. *Diabetes Care.* 2005 Aug;28(8):1954-8. doi: 10.2337/diacare.28.8.1954. PMID: 16043738.
- 67- Raymond NT, Varadhan L, Reynold DR, Bush K, Sankaranarayanan S, Bellary S, Barnett AH, Kumar S, O'Hare JP; UK Asian Diabetes Study Retinopathy Study Group. Higher prevalence of retinopathy in diabetic patients of South Asian ethnicity compared with white Europeans in the community: a cross-sectional study. *Diabetes Care.* 2009 Mar;32(3):410-5. doi: 10.2337/dc08-1422. Epub 2008 Dec 15. PMID: 19074992; PMCID: PMC2646018.
- 68- Zhou JB, Yang JK. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with proliferative diabetic retinopathy: a meta-analysis. *Acta Diabetol.* 2010 Dec;47 Suppl 1:187-93. doi: 10.1007/s00592-009-0160-1. Epub 2009 Oct 29. PMID: 19865794.
- 69- Beránek M, Kanková K, Benes P, Izakovicová-Hollá L, Znojil V, Hájek D, Vlková E, Vácha J. Polymorphism R25P in the gene encoding transforming growth factor-beta (TGF-beta1) is a newly identified risk factor for proliferative diabetic retinopathy. *Am J Med Genet.* 2002 May 15;109(4):278-83. doi: 10.1002/ajmg.10372. PMID: 11992481.
- 70- Kim HW, Ko GJ, Kang YS, Lee MH, Song HK, Kim HK, Cha DR. Role of the VEGF 936 C/T polymorphism in diabetic microvascular complications in type 2 diabetic patients. *Nephrology (Carlton).* 2009 Oct;14(7):681-8. doi: 10.1111/j.1440-1797.2009.01085.x. PMID: 19796028.
- 71- Katakami N, Kaneto H, Takahara M, Matsuoka TA, Imamura K, Ishibashi F, Kanda T, Kawai K, Osonoi T, Matsuhisa M, Kashiwagi A, Kawamori R, Shimomura I, Yamasaki Y. Aldose reductase

- C-106T gene polymorphism is associated with diabetic retinopathy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011 Jun;92(3):e57-60. doi: 10.1016/j.diabres.2011.02.017. Epub 2011 Mar 21. PMID: 21420193.
- 72- Peng D, Wang J, Zhang R, Tang S, Jiang F, Chen M, Yan J, Sun X, Wang T, Wang S, Bao Y, Hu C, Jia W. C-reactive protein genetic variant is associated with diabetic retinopathy in Chinese patients with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord.* 2015 Mar 2;15:8. doi: 10.1186/s12902-015-0006-5. PMID: 25887518; PMCID: PMC4350906.
 - 73- Pescosolido N, Campagna O, Barbato A. Diabetic retinopathy and pregnancy. *Int Ophthalmol.* 2014 Aug;34(4):989-97. doi: 10.1007/s10792-014-9906-z. Epub 2014 Jan 31. PMID: 24482250.
 - 74- Rosenn B, Miodovnik M, Kranias G, Khoury J, Combs CA, Mimouni F, Siddiqi TA, Lipman MJ. Progression of diabetic retinopathy in pregnancy: association with hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1992 Apr;166(4):1214-8. doi: 10.1016/s0002-9378(11)90608-5. PMID: 1566772.
 - 75- Forlenza GP, Stewart MW. Diabetic retinopathy in children. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2012 Dec-2013 Jan;10(2):217-26. PMID: 23539833.
 - 76- Klein BE, Moss SE, Klein R, Surawicz TS. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology.* 1991 Aug;98(8):1261-5. doi: 10.1016/s0161-6420(91)32145-6. PMID: 1923364.
 - 77- Zhang K, Ferreyra HA, Grob S, Bedell M, Zhang JJ. Diabetic retinopathy: genetics and etiologic mechanisms. In: Ryan SJ, ed. "Retina" 5. Baski. Los Angeles, CA: Elsevier, 2013; 925-39
 - 78- Akagi Y, Kador PF, Kuwabara T, Kinoshita JH. Aldose reductase localization in human retinal mural cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1983 Nov;24(11):1516-9. PMID: 6417042.
 - 79- Lindahl P, Johansson BR, Leveén P, Betsholtz C. Pericyte loss and microaneurysm formation in PDGF-B-deficient mice. *Science.* 1997 Jul 11;277(5323):242-5. doi: 10.1126/science.277.5323.242. PMID: 9211853.
 - 80- Cogan DG, Toussaint D, Kuwabara T. Retinal vascular patterns. IV. Diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 1961 Sep;66:366-78. doi: 10.1001/archopht.1961.00960010368014. PMID: 13694291.
 - 81- Stitt AW, Gardiner TA, Archer DB. Histological and ultrastructural investigation of retinal microaneurysm development in diabetic patients. *Br J Ophthalmol.* 1995 Apr;79(4):362-7. doi: 10.1136/bjo.79.4.362. PMID: 7742285; PMCID: PMC505103.
 - 82- Gardiner TA, Archer DB, Curtis TM, Stitt AW. Arteriolar involvement in the microvascular lesions of diabetic retinopathy: implications for pathogenesis. *Microcirculation.* 2007 Jan;14(1):25-38. doi: 10.1080/10739680601072123. PMID: 17365659.
 - 83- Robison WG Jr, Kador PF, Kinoshita JH. Retinal capillaries: basement membrane thickening by galactosemia prevented with aldose reductase inhibitor. *Science.* 1983 Sep 16;221(4616):1177-9. doi: 10.1126/science.6612330. PMID: 6612330.

- 84- Kohner EM, Henkind P. Correlation of fluorescein angiogram and retinal digest in diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1970 Mar;69(3):403-14. doi: 10.1016/0002-9394(70)92273-7. PMID: 4907465.
- 85- Engerman RL. Pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes*. 1989 Oct;38(10):1203-6. doi: 10.2337/diab.38.10.1203. PMID: 2676655.
- 86- Chen Y, Hu Y, Zhou T, Zhou KK, Mott R, Wu M, Boulton M, Lyons TJ, Gao G, Ma JX. Activation of the Wnt pathway plays a pathogenic role in diabetic retinopathy in humans and animal models. *Am J Pathol*. 2009 Dec;175(6):2676-85. doi: 10.2353/ajpath.2009.080945. Epub 2009 Nov 5. PMID: 19893025; PMCID: PMC2789621.
- 87- Haefliger IO, Flammer J, Bény JL, Lüscher TF. Endothelium-dependent vasoactive modulation in the ophthalmic circulation. *Prog Retin Eye Res*. 2001 Mar;20(2):209-25. doi: 10.1016/s1350-9462(00)00020-3. PMID: 11173252.
- 88- Asnaghi V, Gerhardinger C, Hoehn T, Adeboje A, Lorenzi M. A role for the polyol pathway in the early neuroretinal apoptosis and glial changes induced by diabetes in the rat. *Diabetes*. 2003 Feb;52(2):506-11. doi: 10.2337/diabetes.52.2.506. PMID: 12540628.
- 89- Nakazawa H, Genka C, Fujishima M. Pathological aspects of active oxygens/free radicals. *Jpn J Physiol*. 1996 Feb;46(1):15-32. doi: 10.2170/jjphysiol.46.15. PMID: 8743715.
- 90- Koya D, King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes*. 1998 Jun;47(6):859-66. doi: 10.2337/diabetes.47.6.859. PMID: 9604860.
- 91- Harhaj NS, Felinski EA, Wolpert EB, Sundstrom JM, Gardner TW, Antonetti DA. VEGF activation of protein kinase C stimulates occludin phosphorylation and contributes to endothelial permeability. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Nov;47(11):5106-15. doi: 10.1167/iovs.06-0322. PMID: 17065532.
- 92- Yamagishi S, Matsui T. Advanced glycation end products (AGEs), oxidative stress and diabetic retinopathy. *Curr Pharm Biotechnol*. 2011 Mar 1;12(3):362-8. doi: 10.2174/138920111794480534. PMID: 20939798.
- 93- Knels L, Worm M, Wendel M, Roehlecke C, Kniep E, Funk RH. Effects of advanced glycation end products-inductor glyoxal and hydrogen peroxide as oxidative stress factors on rat retinal organ cultures and neuroprotection by UK-14,304. *J Neurochem*. 2008 Aug;106(4):1876-87. doi: 10.1111/j.1471-4159.2008.05540.x. Epub 2008 Jul 4. PMID: 18624919.
- 94- Barile GR, Pachydaki SI, Tari SR, Lee SE, Donmoyer CM, Ma W, Rong LL, Buciarelli LG, Wendt T, Hörig H, Hudson BI, Qu W, Weinberg AD, Yan SF, Schmidt AM. The RAGE axis in early diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005 Aug;46(8):2916-24. doi: 10.1167/iovs.04-1409. PMID: 16043866.
- 95- Adamis AP. Is diabetic retinopathy an inflammatory disease? *Br J Ophthalmol*. 2002 Apr;86(4):363-5. doi: 10.1136/bjo.86.4.363. PMID: 11914197; PMCID: PMC1771111.
- 96- Kern TS, Engerman RL. Pharmacological inhibition of diabetic retinopathy: aminoguanidine and aspirin. *Diabetes*. 2001 Jul;50(7):1636-42. doi: 10.2337/diabetes.50.7.1636. PMID: 11423486.

- 97- Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, Rohan R, Murata T, Clermont AC, Aiello LP, Ogura Y, Adamis AP. Prevention of leukostasis and vascular leakage in streptozotocin-induced diabetic retinopathy via intercellular adhesion molecule-1 inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Sep 14;96(19):10836-41. doi: 10.1073/pnas.96.19.10836. PMID: 10485912; PMCID: PMC17969.
- 98- Joussen AM, Murata T, Tsujikawa A, Kirchhof B, Bursell SE, Adamis AP. Leukocyte-mediated endothelial cell injury and death in the diabetic retina. *Am J Pathol*. 2001 Jan;158(1):147-52. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63952-1. PMID: 11141487; PMCID: PMC1850259.
- 99- Byrne AM, Bouchier-Hayes DJ, Harmey JH. Angiogenic and cell survival functions of vascular endothelial growth factor (VEGF). *J Cell Mol Med*. 2005 Oct-Dec;9(4):777-94. doi: 10.1111/j.1582-4934.2005.tb00379.x. PMID: 16364190; PMCID: PMC6740098.
- 100- Bhisitkul RB. Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatments. *Br J Ophthalmol*. 2006 Dec;90(12):1542-7. doi: 10.1136/bjo.2006.098426. PMID: 17114590; PMCID: PMC1857529.
- 101- Mackenzie F, Ruhrberg C. Diverse roles for VEGF-A in the nervous system. *Development*. 2012 Apr;139(8):1371-80. doi: 10.1242/dev.072348. PMID: 22434866.
- 102- Murata T, Ishibashi T, Khalil A, Hata Y, Yoshikawa H, Inomata H. Vascular endothelial growth factor plays a role in hyperpermeability of diabetic retinal vessels. *Ophthalmic Res*. 1995;27(1):48-52. doi: 10.1159/000267567. PMID: 7596559.
- 103- Viores SA, Youssri AI, Luna JD, Chen YS, Bhargava S, Viores MA, Schoenfeld CL, Peng B, Chan CC, LaRochelle W, Green WR, Campochiaro PA. Upregulation of vascular endothelial growth factor in ischemic and non-ischemic human and experimental retinal disease. *Histol Histopathol*. 1997 Jan;12(1):99-109. PMID: 9046048.
- 104- Qaum T, Xu Q, Joussen AM, Clemens MW, Qin W, Miyamoto K, Hassessian H, Wiegand SJ, Rudge J, Yancopoulos GD, Adamis AP. VEGF-initiated blood-retinal barrier breakdown in early diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001 Sep;42(10):2408-13. PMID: 11527957.
- 105- Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, Pasquale LR, Thieme H, Iwamoto MA, Park JE, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*. 1994 Dec 1;331(22):1480-7. doi: 10.1056/NEJM199412013312203. PMID: 7526212.
- 106- Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, Moromizato Y, Aiello LP, Ogura Y, Adamis AP. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-induced retinal vascular permeability is mediated by intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1). *Am J Pathol*. 2000 May;156(5):1733-9. doi: 10.1016/S0002-9440(10)65044-4. PMID: 10793084; PMCID: PMC1876909.
- 107- Lu M, Perez VL, Ma N, Miyamoto K, Peng HB, Liao JK, Adamis AP. VEGF increases retinal vascular ICAM-1 expression in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999 Jul;40(8):1808-12. PMID: 10393052.
- 108- Mitamura Y, Tashimo A, Nakamura Y, Tagawa H, Ohtsuka K, Mizue Y, Nishihira J. Vitreous levels of placenta growth factor and vascular endothelial growth factor in patients with

- proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2002 Dec;25(12):2352. doi: 10.2337/diacare.25.12.2352. PMID: 12453985.
- 109- Shinoda K, Ishida S, Kawashima S, Wakabayashi T, Matsuzaki T, Takayama M, Shinmura K, Yamada M. Comparison of the levels of hepatocyte growth factor and vascular endothelial growth factor in aqueous fluid and serum with grades of retinopathy in patients with diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol*. 1999 Jul;83(7):834-7. doi: 10.1136/bjo.83.7.834. PMID: 10381671; PMCID: PMC1723111.
 - 110- Fukumura D, Gohongi T, Kadambi A, Izumi Y, Ang J, Yun CO, Buerk DG, Huang PL, Jain RK. Predominant role of endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis and vascular permeability. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Feb 27;98(5):2604-9. doi: 10.1073/pnas.041359198. PMID: 11226286; PMCID: PMC30185.
 - 111- Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991 May;98(5 Suppl):786-806. PMID: 2062513.
 - 112- Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, Dills D, Kampik A, Pararajasegaram R, Verdaguer JT; Global Diabetic Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003 Sep;110(9):1677-82. doi: 10.1016/S0161-6420(03)00475-5. PMID: 13129861.
 - 113- Cunha-Vaz JG, Shakib M, Ashton N. Studies on the permeability of the blood-retinal barrier. I. On the existence, development, and site of a blood-retinal barrier. *Br J Ophthalmol*. 1966 Aug;50(8):441-53. doi: 10.1136/bjo.50.8.441. PMID: 5915319; PMCID: PMC506252.
 - 114- Nishikiori N, Osanai M, Chiba H, Kojima T, Mitamura Y, Ohguro H, Sawada N. Glial cell-derived cytokines attenuate the breakdown of vascular integrity in diabetic retinopathy. *Diabetes*. 2007 May;56(5):1333-40. doi: 10.2337/db06-1431. PMID: 17470563.
 - 115- Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol*. 2009 Jan-Feb;54(1):1-32. doi: 10.1016/j.survophthal.2008.10.001. PMID: 19171208.
 - 116- Antonetti DA, Barber AJ, Hollinger LA, Wolpert EB, Gardner TW. Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occludin and zonula occluden 1. A potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors. *J Biol Chem*. 1999 Aug 13;274(33):23463-7. doi: 10.1074/jbc.274.33.23463. PMID: 10438525.
 - 117- Bringmann A, Pannicke T, Grosche J, Francke M, Wiedemann P, Skatchkov SN, Osborne NN, Reichenbach A. Müller cells in the healthy and diseased retina. *Prog Retin Eye Res*. 2006 Jul;25(4):397-424. doi: 10.1016/j.preteyeres.2006.05.003. Epub 2006 Jul 12. PMID: 16839797.
 - 118- Kerimoğlu H, HB T. Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Maküla Ödeminde Patogenez. *Güncel Retina*. 2018;2(2):94-101.

- 119- Bresnick GH, Engerman R, Davis MD, de Venecia G, Myers FL. Patterns of ischemia in diabetic retinopathy. *Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1976 Jul-Aug;81(4 Pt 1):OP694-709. PMID: 822560.
- 120- Mathew C, Yunirakasiwi A, Sanjay S. Updates in the management of diabetic macular edema. *J Diabetes Res.* 2015;2015:794036. doi: 10.1155/2015/794036. Epub 2015 Apr 23. PMID: 25984537; PMCID: PMC4423013.
- 121- Bresnick GH. Diabetic maculopathy. A critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology.* 1983 Nov;90(11):1301-17. doi: 10.1016/s0161-6420(83)34388-8. PMID: 6664669.
- 122- Arend O, Remky A, Harris A, Bertram B, Reim M, Wolf S. Macular microcirculation in cystoid maculopathy of diabetic patients. *Br J Ophthalmol.* 1995 Jul;79(7):628-32. doi: 10.1136/bjo.79.7.628. PMID: 7662623; PMCID: PMC505186.
- 123- Chew EY, Klein ML, Ferris FL 3rd, Remaley NA, Murphy RP, Chantry K, Hoogwerf BJ, Miller D. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Arch Ophthalmol.* 1996 Sep;114(9):1079-84. doi: 10.1001/archophth.1996.01100140281004. PMID: 8790092.
- 124- Bresnick GH, Condit RS, Palta M, Korth K, Groo A, Syrjala S. Association of hue discrimination loss and diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 1985 Sep;103(9):1317-24. doi: 10.1001/archophth.1985.01050090069034. PMID: 4038123.
- 125- Menteş J. Diyabetik makülopati ve tedavisi. Ed: Özkan Ş, Akar S, Diyabetik Retinopati. *Türk Oftalmoloji Derneği, İstanbul, 2000.*
- 126- Shi L, Wu H, Dong J, Jiang K, Lu X, Shi J. Telemedicine for detecting diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol.* 2015 Jun;99(6):823-31. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305631. Epub 2015 Jan 6. PMID: 25563767; PMCID: PMC4453504.
- 127- Novotny HR, Alvis DL. A method of photographing fluorescence in circulating blood in the human retina. *Circulation.* 1961 Jul;24:82-6. doi: 10.1161/01.cir.24.1.82. PMID: 13729802.
- 128- Jacobs J. Fluorescein sodium – what is it? *J Ophthalmic Photography* 1992;14(2):62.
- 129- Kwiterovich KA, Maguire MG, Murphy RP, Schachat AP, Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Frequency of adverse systemic reactions after fluorescein angiography. Results of a prospective study. *Ophthalmology.* 1991 Jul;98(7):1139-42. doi: 10.1016/s0161-6420(91)32165-1. PMID: 1891225.
- 130- Dithmar S, Holz FG. Retinal Vascular Disease In: Dithmar S, Holz FG, Fluorescein Angiography in Ophthalmology, Springer 2007;131-57
- 131- Markan A, Agarwal A, Arora A, Bazgain K, Rana V, Gupta V. Novel imaging biomarkers in diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Ther Adv Ophthalmol.* 2020 Sep 4;12:2515841420950513. doi: 10.1177/2515841420950513. PMID: 32954207; PMCID: PMC7475787.

- 132- Wessel MM, Aaker GD, Parlitsis G, Cho M, D'Amico DJ, Kiss S. Ultra-wide-field angiography improves the detection and classification of diabetic retinopathy. *Retina*. 2012 Apr;32(4):785-91. doi: 10.1097/IAE.0b013e3182278b64. PMID: 22080911.
- 133- Shahidi M, Ogura Y, Blair NP, Rusin MM, Zeimer R. Retinal thickness analysis for quantitative assessment of diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 1991 Aug;109(8):1115-9. doi: 10.1001/archoph.1991.01080080075032. PMID: 1867554.
- 134- de Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker JS. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *Int J Retina Vitreous*. 2015 Apr 15;1:5. doi: 10.1186/s40942-015-0005-8. PMID: 27847598; PMCID: PMC5066513.
- 135- Campbell JP, Zhang M, Hwang TS, Bailey ST, Wilson DJ, Jia Y, Huang D. Detailed Vascular Anatomy of the Human Retina by Projection-Resolved Optical Coherence Tomography Angiography. *Sci Rep*. 2017 Feb 10;7:42201. doi: 10.1038/srep42201. PMID: 28186181; PMCID: PMC5301488.
- 136- Durlu YK KI. Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Maküla Ödeminde Flöresein Anjiyografi ve Optik Koherens Tomografi Anjiyografi Bulguları. *Güncel Retina*. 2018:130-7.
- 137- Takase N, Nozaki M, Kato A, Ozeki H, Yoshida M, Ogura Y. Enlargement of foveal avascular zone in diabetic eyes evaluated by en face optical coherence tomography angiography. *Retina* 2015;35(11):2377-2383.
- 138- de Carlo TE, Bonini Filho MA, Bauman CR, Reichel E, Rogers A, Witkin AJ, Duker JS, Waheed NK. Evaluation of Preretinal Neovascularization in Proliferative Diabetic Retinopathy Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2016 Feb;47(2):115-9. doi: 10.3928/23258160-20160126-03. PMID: 26878443.
- 139- Aldington SJ, Kohnner EM, Meuer S, Klein R, Sjølie AK. Methodology for retinal photography and assessment of diabetic retinopathy: the EURODIAB IDDM complications study. *Diabetologia*. 1995 Apr;38(4):437-44. doi: 10.1007/BF00410281. PMID: 7796984.
- 140- Klein R, Klein BE. Are individuals with diabetes seeing better?: a long-term epidemiological perspective. *Diabetes*. 2010 Aug;59(8):1853-60. doi: 10.2337/db09-1904. PMID: 20668290; PMCID: PMC2911057.
- 141- Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):854-65. Erratum in: *Lancet* 1998 Nov 7;352(9139):1558. PMID: 9742977.
- 142- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998 Sep 12;317(7160):703-13. Erratum in: *BMJ* 1999 Jan 2;318(7175):29. PMID: 9732337; PMCID: PMC28659.
- 143- Patz A, Schatz H, Berkow JW, Gittelsohn AM, Ticho U. Macular edema--an overlooked complication of diabetic retinopathy. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1973 Jan-Feb;77(1):OP34-42. PMID: 4738180.

- 144- Bandello F, Pognuz R, Polito A, Pirracchio A, Menchini F, Ambesi M. Diabetic macular edema: classification, medical and laser therapy. *Semin Ophthalmol.* 2003 Dec;18(4):251-8. doi: 10.1080/08820530390895262. PMID: 15513012.
- 145- Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas BS, Jonas J, Larsen M, Tadayoni R, Loewenstein A. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica.* 2017;237(4):185-222. doi: 10.1159/000458539. Epub 2017 Apr 20. PMID: 28423385.
- 146- Çıtırık M, Teke M Y. Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Maküla Ödeminde Eşik Altı Lazer ve Subliminal (Mikropulse) Lazer. *Güncel Retina* 2018;2(2):177-184
- 147- Luttrull JK, Sramek C, Palanker D, Spink CJ, Musch DC. Long-term safety, high-resolution imaging, and tissue temperature modeling of subvisible diode micropulse photocoagulation for retinovascular macular edema. *Retina.* 2012 Feb;32(2):375-86. doi: 10.1097/IAE.0b013e3182206f6c. PMID: 21971077.
- 148- Yu AK, Merrill KD, Truong SN, Forward KM, Morse LS, Telander DG. The comparative histologic effects of subthreshold 532- and 810-nm diode micropulse laser on the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 Mar 1;54(3):2216-24. doi: 10.1167/iovs.12-11382. PMID: 23439599.
- 149- Veselá Š, Hejsek L, Stepanov A, Dusová J, Marak J, Jirásková N, Studnička J. The use of micropulse laser in patients with diabetic macular edema at the Department of Ophthalmology, Faculty Hospital Hradec Králové. *Cesk Slov Oftalmol.* 2018 Summer;74(2):53-58. English. doi: 10.31348/2018/1/2-2-2018. PMID: 30441950.
- 150- Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol.* 1985 Dec;103(12):1796-806. PMID: 2866759.
- 151- Tamura H, Miyamoto K, Kiryu J, Miyahara S, Katsuta H, Hirose F, Musashi K, Yoshimura N. Intravitreal injection of corticosteroid attenuates leukostasis and vascular leakage in experimental diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005 Apr;46(4):1440-4. doi: 10.1167/iovs.04-0905. PMID: 15790913.
- 152- Jonas JB, Söfker A. Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2001 Sep;132(3):425-7. doi: 10.1016/s0002-9394(01)01010-8. PMID: 11530068.
- 153- Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2008 Sep;115(9):1447-9, 1449.e1-10. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.06.015. Epub 2008 Jul 26. PMID: 18662829; PMCID: PMC2748264.
- 154- Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, Chen S, Boyer D, Ruiz-Moreno J, Garretson B, Gupta A, Hariprasad SM, Bailey C, Reichel E, Soubrane G, Kapik B, Billman K, Kane FE, Green K; FAME Study Group. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2012 Oct;119(10):2125-32. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.04.030. Epub 2012 Jun 21. PMID: 22727177.

- 155- Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, Li XY, Cui H, Hashad Y, Whitcup SM; Ozurdex MEAD Study Group. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014 Oct;121(10):1904-14. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.04.024. Epub 2014 Jun 4. PMID: 24907062.
- 156- Arevalo JF, Sanchez JG, Wu L, Maia M, Alezzandrini AA, Brito M, Bonafonte S, Lujan S, Diaz-Llopis M, Restrepo N, Rodríguez FJ, Udaondo-Mirete P; Pan-American Collaborative Retina Study Group. Primary intravitreal bevacizumab for diffuse diabetic macular edema: the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 24 months. *Ophthalmology*. 2009 Aug;116(8):1488-97, 1497.e1. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.03.016. Epub 2009 Jul 9. PMID: 19545900.
- 157- Baz Ö., Özkaya A., Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Makula Ödeminde Bevacizumab ve Tedavi Rejimleri. *Güncel Retina* 2017
- 158- Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, Mitchell P, Sharp D, Wolf-Schnurrbusch UE, Gekkieva M, Weichselberger A, Wolf S. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010 Nov;33(11):2399-405. doi: 10.2337/dc10-0493. PMID: 20980427; PMCID: PMC2963502.
- 159- Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, Sutter F, Simader C, Burian G, Gerstner O, Weichselberger A; RESTORE study group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011 Apr;118(4):615-25. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.031. PMID: 21459215
- 160- Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, Schlottmann PG, Rundle AC, Zhang J, Rubio RG, Adamis AP, Ehrlich JS, Hopkins JJ; RIDE and RISE Research Group. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2013 Oct;120(10):2013-22. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.02.034. Epub 2013 May 22. PMID: 23706949.
- 161- Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, Rafique A, Rosconi MP, Shi E, Pyles EA, Yancopoulos GD, Stahl N, Wiegand SJ. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis*. 2012 Jun;15(2):171-85. doi: 10.1007/s10456-011-9249-6. PMID: 22302382; PMCID: PMC3338918.
- 162- Do DV, Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH, Gordon CM, Tolentino M, Berliner AJ, Vitti R, Rückert R, Sandbrink R, Stein D, Yang K, Beckmann K, Heier JS. The DA VINCI Study: phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011 Sep;118(9):1819-26. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.02.018. Epub 2011 May 5. PMID: 21546089.
- 163- Do DV, Nguyen QD, Boyer D, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Vitti R, Berliner AJ, Gao B, Zeitz O, Ruckert R, Schmelter T, Sandbrink R, Heier JS; da Vinci Study Group. One-year outcomes of

- the da Vinci Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2012 Aug;119(8):1658-65. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.02.010. Epub 2012 Apr 24. PMID: 22537617.
- 164- Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Midena E, Boyer DS, Terasaki H, Kaiser PK, Marcus DM, Nguyen QD, Jaffe GJ, Slakter JS, Simader C, Soo Y, Schmelter T, Vitti R, Berliner AJ, Zeitz O, Metz C, Holz FG. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 148-Week Results from the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. 2016 Nov;123(11):2376-2385. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.07.032. Epub 2016 Sep 17. PMID: 27651226.
- 165- Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, Arnold-Bush B, Baker CW, Bressler NM, Browning DJ, Elman MJ, Ferris FL, Friedman SM, Melia M, Pieramici DJ, Sun JK, Beck RW. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015 Mar 26;372(13):1193-203. doi: 10.1056/NEJMoa1414264. Epub 2015 Feb 18. PMID: 25692915; PMCID: PMC4422053.
- 166- Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, Brucker AJ, Ferris FL, Hampton GR, Jhaveri C, Melia M, Beck RW; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016 Jun;123(6):1351-9. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.02.022. Epub 2016 Feb 27. PMID: 26935357; PMCID: PMC4877252.
- 167- Chin HS, Park TS, Moon YS, Oh JH. Difference in clearance of intravitreal triamcinolone acetonide between vitrectomized and nonvitrectomized eyes. *Retina*. 2005 Jul-Aug;25(5):556-60. doi: 10.1097/00006982-200507000-00002. PMID: 16077349.
- 168- Stolba U, Binder S, Gruber D, Krebs I, Aggermann T, Neumaier B. Vitrectomy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2005 Aug;140(2):295-301. doi: 10.1016/j.ajo.2005.03.045. PMID: 16023067.
- 169- Raman M, Middleton RJ, Kalra PA, Green D. Estimating renal function in old people: an in-depth review. *Int Urol Nephrol*. 2017 Nov;49(11):1979-1988. doi: 10.1007/s11255-017-1682-z. Epub 2017 Sep 15. PMID: 28913589; PMCID: PMC5643354.
- 170- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2020 Oct;98(4S):S1-S115. doi: 10.1016/j.kint.2020.06.019. PMID: 32998798.
- 171- Wong WM, Chee C, Bhargava M, Chai C, Lin H, Zhao P, Ariadarma Mangunkusumo E, Naing T, Yuen YS, Wong TY, Su X, Lingam G. Systemic Factors Associated with Treatment Response in Diabetic Macular Edema. *J Ophthalmol*. 2020 Mar 19;2020:1875860. doi: 10.1155/2020/1875860. PMID: 32280516; PMCID: PMC7125481.
- 172- Fernández-Vigo JI, Kudsieh B, Shi H, De-Pablo-Gómez-de-Liaño L, Serrano-Garcia I, Ruiz-Moreno JM, Martínez-de-la-Casa JM, García-Feijóo J, Fernández-Vigo JÁ. Normative Database of Peripapillary Vessel Density Measured by Optical Coherence Tomography Angiography and

- Correlation Study. *Curr Eye Res.* 2020 Nov;45(11):1430-1437. doi: 10.1080/02713683.2020.1744164. Epub 2020 Mar 27. PMID: 32188270.
- 173- Byon I, Alagorie AR, Ji Y, Su L, Sadda SR. Optimizing the Repeatability of Choriocapillaris Flow Deficit Measurement From Optical Coherence Tomography Angiography. *Am J Ophthalmol.* 2020 Nov;219:21-32. doi: 10.1016/j.ajo.2020.05.027. Epub 2020 May 23. PMID: 32454035.
 - 174- Warid Al-Laftah FA, Elshafie M, Alhashimi M, Pai A, Farouq M. Pretreatment clinical variables associated with the response to intravitreal bevacizumab (Avastin) injection in patients with persistent diabetic macular edema. *Saudi J Ophthalmol.* 2010 Oct;24(4):133-8. doi: 10.1016/j.sjopt.2010.05.001. Epub 2010 May 25. PMID: 23960890; PMCID: PMC3729384.
 - 175- Usui-Ouchi A, Tamaki A, Sakanishi Y, Tamaki K, Mashimo K, Sakuma T, Ebihara N. Factors Affecting a Short-Term Response to Anti-VEGF Therapy in Diabetic Macular Edema. *Life (Basel).* 2021 Jan 25;11(2):83. doi: 10.3390/life11020083. PMID: 33503815; PMCID: PMC7912394.
 - 176- Sun Z, Yang D, Tang Z, Ng DS, Cheung CY. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: an updated review. *Eye (Lond).* 2021 Jan;35(1):149-161. doi: 10.1038/s41433-020-01233-y. Epub 2020 Oct 24. PMID: 33099579; PMCID: PMC7852654.
 - 177- Erel İCEL, Turgay Ucak, Aykut İCEL, Hayati YILMAZ Retinal Microvascular Changes in Diabetic Patients: OCTA Findings**Arch Basic Clin Res* 2021; 3(3): 94–99 • DOI: 10.5152/ABCR.2021.21014
 - 178- Elnahry AG, Abdel-Kader AA, Habib AE, Elnahry GA, Raafat KA, Elrakhawy K. Review on Recent Trials Evaluating the Effect of Intravitreal Injections of Anti-VEGF Agents on the Macular Perfusion of Diabetic Patients with Diabetic Macular Edema. *Rev Recent Clin Trials.* 2020;15(3):188-198. doi: 10.2174/1574887115666200519073704. PMID: 32427087; PMCID: PMC7536789.
 - 179- Elnahry AG, Abdel-Kader AA, Raafat KA, Elrakhawy K. Evaluation of Changes in Macular Perfusion Detected by Optical Coherence Tomography Angiography following 3 Intravitreal Monthly Bevacizumab Injections for Diabetic Macular Edema in the IMPACT Study. *J Ophthalmol.* 2020 Apr 27;2020:5814165. doi: 10.1155/2020/5814165. PMID: 32411431; PMCID: PMC7201518.
 - 180- Hsieh YT, Alam MN, Le D, Hsiao CC, Yang CH, Chao DL, Yao X. OCT Angiography Biomarkers for Predicting Visual Outcomes after Ranibizumab Treatment for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmol Retina.* 2019 Oct;3(10):826-834. doi: 10.1016/j.oret.2019.04.027. Epub 2019 May 7. PMID: 31227330; PMCID: PMC6921516.
 - 181- Sorour OA, Sabrosa AS, Yasin Alibhai A, Arya M, Ishibazawa A, Witkin AJ, Bauman CR, Duker JS, Waheed NK. Optical coherence tomography angiography analysis of macular vessel density before and after anti-VEGF therapy in eyes with diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol.* 2019 Oct;39(10):2361-2371. doi: 10.1007/s10792-019-01076-x. Epub 2019 May 22. PMID: 31119505.
 - 182- Bromeo AJ, Grulla-Quilendrino P, Antolin RC, Salcedo EJJ, Arcinue CA, De Jesus RA, Veloso A Jr. Optical coherence tomography angiography analysis of changes in the foveal avascular zone

- in eyes with diabetic macular edema treated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor. *Int J Retina Vitreous*. 2022 Aug 26;8(1):57. doi: 10.1186/s40942-022-00406-z. PMID: 36028899; PMCID: PMC9419407.
- 183- Dabir S, Rajan M, Parasseril L, Bhatt V, Samant P, Webers CAB, Berendschot TTJM. Early Visual Functional Outcomes and Morphological Responses to Anti-Vascular Growth Factor Therapy in Diabetic Macular Oedema Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Clin Ophthalmol*. 2021 Jan 28;15:331-339. doi: 10.2147/OPTH.S285388. PMID: 33536741; PMCID: PMC7850571.
 - 184- Nicolai M, Franceschi A, Turriz S, Rosati A, Pirani V, Mariotti C. Papillary Vessel Density Changes After Intravitreal Anti-VEGF Injections in Hypertensive Patients with Central Retinal Vein Occlusion: An Angio-OCT Study. *J Clin Med*. 2019 Oct 6;8(10):1636. doi: 10.3390/jcm8101636. PMID: 31590449; PMCID: PMC6832619.
 - 185- Rosen R, Romo JSA, Toral MVC, et al. Reference-Based OCT angiography perfusion density mapping for identifying acute and chronic changes in eyes with retinopathy over time. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019; 60(11): 00
 - 186- Tatlipinar S, Dinç UA, Yenerel NM, Görgün E. Short-term effects of a single intravitreal bevacizumab injection on retinal vessel calibre. *Clin Exp Optom*. 2012 Jan;95(1):94-8. doi: 10.1111/j.1444-0938.2011.00662.x. Epub 2011 Sep 28. PMID: 21954975.
 - 187- Stitt AW, Gardiner TA, Archer DB. Histological and ultrastructural investigation of retinal microaneurysm development in diabetic patients. *Br J Ophthalmol*. 1995 Apr;79(4):362-7. doi: 10.1136/bjo.79.4.362. PMID: 7742285; PMCID: PMC505103.
 - 188- Dastiridou A, Karathanou K, Riga P, Anagnostopoulou S, Balasubramanian S, Mataftsi A, Brazitikos P, Ziakas N, Androudi S. OCT Angiography Study of the Macula in Patients with Diabetic Macular Edema Treated with Intravitreal Aflibercept. *Ocul Immunol Inflamm*. 2021 Jul 4;29(5):926-931. doi: 10.1080/09273948.2019.1704028. Epub 2020 Jan 17. PMID: 31951761.
 - 189- Lei J, Durbin MK, Shi Y, Uji A, Balasubramanian S, Baghdasaryan E, Al-Sheikh M, Sadda SR. Repeatability and Reproducibility of Superficial Macular Retinal Vessel Density Measurements Using Optical Coherence Tomography Angiography En Face Images. *JAMA Ophthalmol*. 2017 Oct 1;135(10):1092-1098. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.3431. PMID: 28910435; PMCID: PMC5710485.
 - 190- Ghassemi F, Fadakar K, Berijani S, Babeli A, Gholizadeh A, Sabour S. Quantitative assessment of vascular density in diabetic retinopathy subtypes with optical coherence tomography angiography. *BMC Ophthalmol*. 2021 Feb 12;21(1):82. doi: 10.1186/s12886-021-01831-8. PMID: 33579225; PMCID: PMC7881539.
 - 191- Saif MW, Mehra R. Incidence and management of bevacizumab-related toxicities in colorectal cancer. *Expert Opin Drug Saf* 2006; 5: 553-566.
 - 192- Schrijvers BF, Flyvbjerg A, De Vriese AS. The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in renal pathophysiology. *Kidney Int* 2004; 65: 2003-2017.

- 193- Izzedine H, Massard C, Spano JP et al. VEGF signaling inhibition-induced proteinuria: Mechanisms, significance and management. *Eur J Cancer* 2010; 46: 439-448
- 194- Hanna RM, Lopez E, Wilson J, Barathan S, Cohen AH. Minimal change disease onset observed after bevacizumab administration. *Clin Kidney J.* 2016 Apr;9(2):239-44. doi: 10.1093/ckj/sfv139. Epub 2015 Dec 28. PMID: 26985375; PMCID: PMC4792614.
- 195- Kenworthy J-A, Davis J, Chandra V, Clark JB, Desmond M. Worsening Proteinuria Following Intravitreal Anti-VEGF Therapy for Diabetic Macular Edema. *Journal of VitreoRetinal Diseases.* 2019;3(1):54-56. doi:10.1177/2474126418815823
- 196- Kameda Y, Babazono T, Uchigata Y, Kitano S. Renal function after intravitreal administration of vascular endothelial growth factor inhibitors in patients with diabetes and chronic kidney disease. *J Diabetes Investig.* 2018 Jul;9(4):937-939. doi: 10.1111/jdi.12771. Epub 2018 Jan 1. PMID: 29108104; PMCID: PMC6031523.

