



T.C
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ
GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

DIYABETİK MAKULA ÖDEMİ OLAN HASTALARDA
OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ BİYOBELİRTEÇLERİNİN
TEDAVİ SONUÇLARINA ETKİSİ

Dr. Özgü Canbolat Kaplan

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Zeliha Yazar

ANKARA/2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilimsel ve cerrahi yeteneğimin gelişmesinde önemli katkısı olan idari ve eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Özlem Evren Kemer'e,

Tezimin oluşumu, yönlendirilmesi ve sonuçlanma sürecinin her aşamasında her türlü fedakarlığı gösteren, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen ve her zaman kapısını rahatlıkla çalabildiğim tez danışmanım Prof. Dr. Zeliha Yazar'a ve bu süreçte benimle tıbbi verilerini paylaşıp tezimin sonuçlanmasına destek veren Op. Dr. Mehmet Önen'e,

Hem klinik hem de cerrahi eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım ve akademik olarak beni yönlendiren sayın hocalarım Prof. Dr. Mehmet Numan Alp, Prof. Dr. Defne Kalaycı, Prof. Dr. Özlem Gürbüz Köz, Prof. Dr. Nil İrem Uçgun Zeki Fikret, Prof. Dr. Alper Yarangümeli, Prof. Dr. Sinan Sarıcaoğlu, Doç. Dr. Emine Yıldız Özdemir, Doç. Dr. Mualla Hamurcu'ya ve kliniğimizin değerli uzmanlarına,

Her biriyle çalışmaktan ayrı mutluluk duyduğum, dört sene boyunca iyi kötü her anımı paylaştığım asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın her döneminde yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini her zaman gösteren ve varlıkları sayesinde çok şanslı hissettiğim canım annem ve babama,

Doğduğu günden bugüne kadar hayatımın neşesi olan, sırdaşım ve canım meslektaşım biricik kardeşime,

Kısa süre önce tanıdığım ve tanıdığım andan bu yana yaşadığım her zorlukta elimden tutan hayat arkadaşım, canım eşime

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Özgü CANBOLAT KAPLAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
TABLolar LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
GRAFİKLER LİSTESİ	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Retinanın Anatomi ve Histolojisi.....	2
2.1.1 Retinanın İçten Dışa Tabakaları	3
2.1.2 Retinanın Damarsal Yapısı	6
2.1.2.1 Arterler	6
2.1.2.2 Venler.....	6
2.1.2.3 Kapiller.....	6
2.1.2.4 Kan Retina Bariyerleri	7
2.2. Diyabetik Retinopati.....	7
2.2.1. Epidemiyoloji.....	7
2.2.2. Risk Faktörleri.....	7
2.2.3. Diyabetik Retinopati Patogenezi.....	9
2.2.4. Diyabetik Retinopati Sınıflaması.....	10
2.3. Diyabetik Makula Ödemi.....	13
2.3.1. Diyabetik Makula Ödemi Patogenezi	13
2.3.2. Diyabetik Makula Ödemi Sınıflaması.....	14
2.3.3. Diyabetik Makula Ödemi Tedavisi.....	15
2.4. Optik Koherens Tomografi.....	18
2.4.1. Optik Koherens Tomografi Çalışma Prensipleri.....	18
2.4.2. Spectral Domain Optik Koherens Tomografi.....	19
2.4.3. Diyabetik Retinopatide Optik Koherens Tomografi Bulguları.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24

4.	İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	27
5.	BULGULAR.....	28
6.	TARTIŞMA.....	54
7.	SONUÇLAR.....	60
8.	KAYNAKLAR.....	62
9.	ÖZGEÇMİŞ.....	71
10.	ETİK KURUL.....	73



SİMGELER VE KISALTMALAR

DEX	: Deksametazon
DM	: Diyabetes Mellitus
DMÖ	: Diyabetik Makula Ödemi
DR	: Diyabetik Retinopati
DRCR	: Diyabetik Retinopati Klinik Araştırma Grubu
DRIL	: Retina İç Katlarının Dezorganizasyonu
EDI	: Enhanced Depth Imaging-Artırılmış Derinlikli Görüntüleme
EİDGK	: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
ELM	: Eksternal Limitan Membran
ERM	: Epiretinal Membran
ETDRS	: Diyabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışma Grubu
EURETİNA	: Avrupa Retina Uzmanları Derneği
FA	: Flöresein Anjiyografi
FAZ	: Foveal Avasküler Zon
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
HIF-1	: Hypoxia-inducible transcription factor-1
HRN	: Hiperreflektif Nokta
ICAM-1	: Hücrelerarası adezyon molekülü-1
İRK	: İntraretinal Kist
İRMA	: İntraretinal Mikrovasküler Anomaliler
İS-OS	: Fotoresptör İç ve Dış Segment Birleşimi
KMÖ	: Kistoid Makula Ödemi
MCV	: Makular Küp Hacmi
NPDR	: Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati
NVD	: Optik disk neovaskülarizasyonu
NVE	: Retinal neovaskülarizasyon
OKT	: Optik Koherens Tomografi
PDR	: Proliferatif Diyabetik Retinopati
PIGF	: Plasental Büyüme Faktörü
PRN	: Pro re nata-Gerektikçe Tedavi

RPE	: Retina Pigment Epiteli
SD-OKT	: Spectral Domain Optik Koherens Tomografi
SMK	: Santral Makula Kalınlığı
SRD	: Seröz Retina Dekolmanı
TD-OKT	: Time Domain Optik Koherens Tomografi
UKPDS	: Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması
VMA	: Vitreomakular Adezyon
WESDR	: Wisconsin Diyabetik Retinopati Epidemiyolojik Çalışması



TABLÖLAR LİSTESİ

- Tablo 1.** Çalışmaya alınan hastaların özellikleri
- Tablo 2.** Hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki EİDGK değerlerinin karşılaştırılması
- Tablo 3.** Hastaların harf kazanımlarının tanımlayıcı istatistiği
- Tablo 4.** Hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki SMK değerlerinin karşılaştırılması
- Tablo 5.** Hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki SRD dağılımları ve karşılaştırılması
- Tablo 6.** İntravitreal anti-VEGF tedavisi alan hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki SRD dağılımları ve karşılaştırılması
- Tablo 7.** İntravitreal deksametazon tedavisi alan hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki SRD dağılımları ve karşılaştırılması
- Tablo 8.** Hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki DRIL dağılımları ve karşılaştırılması
- Tablo 9.** Hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki HRN değerlerinin karşılaştırılması
- Tablo 10.** İntravitreal anti-VEGF tedavisi alan hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki HRN değerlerinin karşılaştırılması
- Tablo 11.** İntravitreal deksametazon tedavisi alan hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki HRN değerlerinin karşılaştırılması
- Tablo 12.** Hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki EZ kaybı dağılımları ve karşılaştırılması
- Tablo 13.** Hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki ELM kaybı dağılımları ve karşılaştırılması
- Tablo 14.** Hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki ERM varlığı dağılımları ve karşılaştırılması
- Tablo 15.** Hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki İRK değerlerinin karşılaştırılması
- Tablo 16.** Hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki MCV değerlerinin karşılaştırılması
- Tablo 17.** Hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki VMA dağılımları ve karşılaştırılması
- Tablo 18.** Hastaların harf kazanımı dağılımları
- Tablo 19.** Harf kazanımı kötü, orta ve iyi olan hastaların yaş, HbA1c, DM süresi ve enjeksiyon sayısı karşılaştırmaları
- Tablo 20.** Harf kazanımı kötü, orta ve iyi olan hastaların cinsiyet, lens durumu ve anti-VEGF tedavi oranlarının karşılaştırması Harf kazanımı kötü, orta ve iyi olan hastaların cinsiyet, lens durumu ve anti-VEGF tedavi oranlarının karşılaştırılması
- Tablo 21.** Harf kazanımı kötü, orta ve iyi olan hastaların tedavi öncesi EİDGK, SMK, HRN, İRK ve MCV değerlerinin karşılaştırılması
- Tablo 22.** İntravitreal anti-VEGF tedavisi alan hastalarda harf kazanımı kötü, orta ve iyi olanların tedavi öncesi EİDGK, SMK, HRN, İRK ve MCV değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 23. Harf kazanımı kötü, orta ve iyi olan hastaların tedavi öncesi SRD, EZ kaybı, DRIL, ELM kaybı, ERM varlığı ve VMA varlığı oranlarının karşılaştırılması

Tablo 24. İntravitreal anti-VEGF tedavisi alan hastalarda harf kazanımı kötü, orta ve iyi olan hastaların tedavi öncesi SRD, EZ kaybı, DRIL, ELM kaybı, ERM varlığı ve VMA varlığı oranlarının karşılaştırılması



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Makula anatomisi

Şekil 2. Retinanın ışıık mikrosokopi görüntüsü ve tabakaları

Şekil 3. Rod ve kon hücresi

Şekil 4. Çok hafif non-proliferatif diyabetik retinopati

Şekil 5. Hafif hafif non-proliferatif diyabetik retinopati

Şekil 6. Orta hafif non-proliferatif diyabetik retinopati

Şekil 7. Şiddetli hafif non-proliferatif diyabetik retinopati

Şekil 8. Klinik anlamlı makula ödemi kriterleri

Şekil 9. Retina tabakalarının OKT'deki görüntüsü

Şekil 10. Kistoid makula ödemi

Şekil 11. Seröz retina dekolmanı

Şekil 12. OKT'de gölgelenme koridoru gösteren ve yüksek yansıtıcılık özelliikte eksuda

Şekil 13. Gölgelenme koridoru oluşturmayan hiperreflektif nokta

Şekil 14. OKT'de vitreomakular traksiyon

Şekil 15. OKT'de epiretinal membran

Şekil 16. OKT' de ELM ve EZ kaybı

Şekil 17. Retina iç katlarındaki dezorganizasyon (DRIL)

GRAFİKLER LİSTESİ

- Grafik 1.** Hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki EİDGK değerleri
- Grafik 2.** Hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki SMK değerleri
- Grafik 3.** Tüm hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki SRD oranları
- Grafik 4.** Hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki DRIL oranları
- Grafik 5.** Tüm hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki HRN değerleri
- Grafik 6.** Hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki EZ kaybı oranları
- Grafik 7.** Hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki ELM kaybı oranları
- Grafik 8.** Hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki ERM oranları
- Grafik 9.** Hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki İRK değerleri
- Grafik 10.** Hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki MCV değerleri
- Grafik 11.** Hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki VMA oranları

ÖZET

Amaç: Diyabetik makula ödemi olan olgularda tedavi öncesi optik koherens tomografi (OKT) biyobelirteçlerini değerlendirip, intravitreal anti-VEGF ve steroid uygulamasının ardından bir yıllık takip sonunda bu parametrelerdeki değişiklikleri ve tedavinin görme prognozuna etkisini araştırma amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Diyabetik makula ödemi bulunan 250 diyabetik hastanın 250 gözü retrospektif olarak incelendi. Tüm olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3.ay sonu, 6.ay ve 12.ay rutin oftalmoskopik muayeneleri ve en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK) değerlendirilip, SD-OKT'de biyobelirteç olarak tanımladığımız; santral makula kalınlığı (SMK), seröz retina dekolmanı (SRD) varlığı, retina iç katlarındaki dezoragnizasyon (DRIL) varlığı, hiperreflektif nokta (HRN) sayısı, elipsoid zon (EZ) ve eksternal limitan membran (ELM) bütünlüğü, intraretinal kistlerin (İRK) boyutu, vitreomakular adezyon (VMA), epiretinal membran (ERM) varlığı ve makular küp hacmi (MCV) tek tek irdelendi. Hastalar 1 yıllık tedavi sonucunda kazandıkları harf kazanımlarına göre iyi (>10 harf), orta (5-10 harf) ve kötü (<5 harf) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3.ay sonu, 6.ay ve 12.ay takip ölçümlerinin tedaviye yanıtı Friedman testi kullanılarak karşılaştırıldı. Gruplar arasındaki tedavi öncesi bakılan OKT biyobelirteçlerinin karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Kruskal Wallis varyans analizi kullanıldı. Gruplar arasındaki farklılık ise Kruskal Wallis çoklu karşılaştırma testi (Post Hoc) ile incelendi.

Bulgular: OKT biyobelirteçlerinin tedaviye yanıtlarını değerlendirdiğimizde, başlangıç EİDGK 3.ay, 6. ve 12.aydaki değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$). Başlangıç ortalama SMK, İRK, HRN, ve MCV değerlerine göre tedavi sonrası 3.ay, 6. ve 12.aydaki ortalama değerlerdeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$). Hastaların başlangıç VMA varlığı, DRIL varlığı, EZ ve ELM kaybı oranları ile tedavinin 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (sırasıyla $p>0,05$, $p>0,05$, $p>0,05$). Harf kazanımı gruplarına göre bakıldığında tedavi öncesi EİDGK, harf kazanımı iyi (>10 harf) olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0,001$). Başlangıç ortalama SMK, İRK ve HRN değerleri harf kazanımı iyi olan grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$). Harf kazanımı kötü (<5 harf) olan grupta başlangıç DRIL varlığı oranı istatistiksel olarak yüksekti ($p<0,001$). Başlangıç ELM ve EZ kayıp oranları harf kazanımı orta (5-10 harf) olan grupta istatistiksel olarak düşük bulundu (sırasıyla $p<0,01$, $p<0,01$). MCV, SRD, ERM ve VMA parametrelerinde ise bu 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (sırasıyla $p>0,05$, $p>0,05$, $p>0,05$, $p>0,05$).

Sonuç: Diyabetik makula ödemi olan hastalarda intravitreal anti-VEGF ve dexametazon tedavisi anatomik düzelme ve fonksiyonel kazanç açısından etkili yöntemlerdir. Tedavi öncesi yüksek SMK, HRN ve İRK değerlerinin varlığı iyi prognozu göstermektedir. Bu biyobelirteçleri olan hastalarda düzenli tedavi ile görme artışı beklenmelidir. Tedavi başlangıcında OKT'de DRIL saptanan hastalarda görme artışı beklenmeyeceği bilinmelidir. Çalışmanın başında biyobelirteç olarak tanımladığımız SRD, ERM ve VMA varlığı ile fonksiyonel kazanç arasında anlamlı bir ilişki bulunamadığından başlangıçta bu biyobelirteçleri bulunan hastalarla görme prognozu konusunda dikkatli konuşmak uygun olacaktır. Sonuçta DMÖ bulunan hastalarda tedavi başlangıcında prognoza ait doğru ve dikkatli bilgilendirme yapmak, hastanın tedaviye uyumunu artıracaktır.

ABSTRACT

Purpose: It was aimed to evaluate the pre-treatment optical coherence tomography (OCT) biomarkers in patients with diabetic macular edema, and to investigate the changes in these parameters and the effect of treatment on visual prognosis at the end of a one-year follow-up after intravitreal anti-VEGF and steroid administration.

Methods: 250 eyes of 250 diabetic patients with diabetic macular edema were analyzed retrospectively. Routine ophthalmoscopic examinations and best corrected visual acuity (BCVA) of all cases before and after the treatment at the end of the 3rd, 6th and 12th months were evaluated and defined as a biomarker in SD-OCT; central macular thickness (CMT), presence of serous retinal detachment (SRD), presence of disorganization in the inner retinal layers (DRIL), the number of hyperreflective dots (HRD), ellipsoid zone (EZ) and external limiting membrane (ELM) integrity, intraretinal cysts (IRC) size, presence of vitreomacular adhesion (VMA) and epiretinal membrane (ERM), and macular cube volume (MCV) were examined one by one. The patients were divided into 3 groups as good (>10 letters), moderate (5-10 letters) and poor (<5 letters) responders according to the letter gains they gained after 1 year of treatment. The treatment response of the patients before and after the treatment at the end of the 3rd, 6th and 12th months was compared using the Friedman test. One-way analysis of variance (ANOVA) and Kruskal Wallis analysis of variance were used to compare the OCT biomarkers examined before treatment between the groups. The difference between the groups was analyzed using the Kruskal Wallis multiple comparison test (Post Hoc).

Results: When we evaluated the response of OCT biomarkers to treatment, it was seen that the initial BCVA was significantly lower than the values at 3, 6, and 12 months after treatment (respectively, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$). According to the baseline mean CMT, IRC, HRD, and MCV values, the decrease in the mean values at the 3rd, 6th and 12th months after the treatment was found to be statistically significant (respectively, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$). There was no statistically significant difference between the initial presence of VMA, presence of DRIL, EZ and ELM loss rates and the rates at 3, 6 and 12 months of treatment (respectively $p>0.05$, $p>0.05$, $p>0.05$). Considering the letter gain groups, the initial BCVA letter gain was statistically significantly lower in the group with good responders (>10 letters) ($p<0.001$). The initial mean CMT, IRC and HRD values were found to be statistically significantly higher in the group with good responders (respectively, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$). In the group with poor letter gain (<5 letters), the initial rate of DRIL presence was statistically higher ($p<0.001$). The initial ELM and EZ loss rates were found to be statistically low in the group with moderate letter gain (5-10 letters) (respectively, $p<0.01$, $p<0.01$). In terms of MCV, SRD, ERM and VMA parameters, no statistically significant difference was found between these 3 groups (respectively, $p>0.05$, $p>0.05$, $p>0.05$, $p>0.05$).

Conclusion: In patients with diabetic macular edema, IVT anti-VEGF and dexamethasone therapy are effective methods in terms of anatomical improvement and functional gain. Presence of high pre-treatment CMT, HRD and IRC values indicates a good prognosis. In patients with these biomarkers, an increase in vision should be expected with regular treatment. It should be known that visual increase is not expected in patients with DRIL detected on OCT at the beginning of treatment. Since there is no significant relationship between the presence of SRD, ERM and VMA, which we defined as biomarkers at the beginning of the study, and functional gain, it would be appropriate to talk carefully about the visual prognosis with the patients who had these biomarkers at the beginning. As a result, providing accurate and careful information about the prognosis in patients with DME at the beginning of treatment will increase the patient's compliance with treatment

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes Mellitus (DM) pankreastan insülin salınımı sonucu hedef dokularda defektlerle sonuçlanan, hiperglisemi ile karakterize ve bunun sonucunda karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında birtakım bozukluklara yol açan kronik, metabolik bir hastalıktır. Dünya genelinde önemli bir sorun haline gelmiştir. 2016 yılında yayınlanan Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre dünya çapında yaklaşık 422 milyon DM hastası bulunurken, 2030 yılında bu sayının 750 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir¹.

Diyabetes Mellitus vücutta birçok organda makroanjiyopatik ve/veya mikroanjiyopatik komplikasyonlara sebep olmaktadır. Diyabetik retinopati (DR) en sık görülen oküler komplikasyonu olup yetişkin çağda görme kayıplarının veya körlüğün en önemli nedenlerinden biridir². DR'li hastalarda görme azlığının en sık sebebi ise diyabetik makula ödemi. Dünya genelinde tahmini 93 milyon DR ve 21 milyon diyabetik makular ödemi (DMÖ) insan olduğu düşünülmektedir³.

ETDRS (Diyabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışma Grubu) DMÖ'yü makulada fokal veya diffüz retinal kalınlaşma olarak tanımlamıştır. Bu kalınlaşma eğer foveayı içerir veya tehdit ederse 'klinik anlamlı ödem' olarak isimlendirilmiştir⁴. Tüm dünyada DMÖ sınıflamasında esas olarak ETDRS sınıflaması kullanılmakla birlikte, OKT'nin günlük pratiğimize girmesinden sonra DMÖ ile ilgili farklı birçok morfolojik optik koherens tomografi (OKT) sınıflaması yapılmıştır. Otani ve arkadaşlarının 1999 yılındaki çalışmasında DMÖ OKT sınıflaması; retinal şişme, kistoid makula ödemi ve seröz retina dekolmanı şeklinde ifade edilmiştir⁵. Arf ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı çalışmada DMÖ 3 grupta sınıflanmış olup bu gruplar; diffüz ödem, kistoid makula ödemi ve kistoid makular dejenerasyon adı altında incelenmiştir⁶.

Diyabetik makula ödemi tedavisinde intravitreal anti-VEGF, intravitreal steroid ve lazer fotokoagülasyon gibi birçok tedavi çeşidi uygulanmaktadır. ICO tarafından yayınlanan DMÖ Tedavi Kılavuzunda intravitreal steroid, anti-VEGF tedavinin fayda sağlamadığı hastalarda inflamasyonu baskılamak amacıyla kullanılmakta olup katarakt, glokom gibi oküler yan etkilerinden dolayı ilk seçenek olarak tercih edilmemektedir. DMÖ'de intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu görsel rehabilitasyona katkısı nedeniyle tedavinin ilk basamağını oluşturmaktadır. Farklı tedavi rejimleri olmasına rağmen aylık yükleme dozunun ardından OKT bulgularına göre gerektiğinde tedavi rejimi (PRN) önerilmektedir.

Diyabetik makula ödemi olan hastaların tanı ve tedavi takibinde optik koherens tomografi (OKT) büyük öneme sahiptir. OKT, gözün arkasını kaplayan ışığa duyarlı doku olan retinanın kesit resimlerini çekmek üzere ışık dalgalarının kullanıldığı invaziv olmayan yüksek çözünürlüklü bir görüntüleme tekniğidir. OKT yoluyla retinanın tüm tabakaları görülmekte ve her tabakanın kalınlıkları haritalanıp ölçülmektedir. Son zamanlarda, OKT makular anatomiye hem kantitatif hem de kalitatif olarak değerlendiren güvenli ve doğru bir görüntüleme yöntemi olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Bugüne kadar DMÖ'de takip ve tedavi kararını vermede kullanılan tek parametre santral makula kalınlığı (SMK) olmuştur. DR'de OKT, SMK hakkında bilgi sağlamanın yanı sıra yaşa bağlı makula dejenerasyonunda olduğu gibi yeni tanı koydurucu ve prognozu öngörmeye yardımcı parametreler ortaya çıkarmaktadır. Bu görüntüleme bulguları biyobelirteç olarak adlandırılmaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda OKT'de tanımlanabilen farklı yapısal değişikliklerin hastalığın prognozunu öngörmeye yardımcı olabileceği gösterilmiştir. Tedavi öncesi OKT'de mevcut olan bazı biyobelirteçlerin tedavi sonrası nasıl değiştiği ve bu biyobelirteçlerin görme keskinliğine etkisi henüz kesin olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada DMÖ tanı, tedavi ve takip aşamalarında OKT bulguları ile klinik bulguların korelasyonu hangi OKT bulgularının görme prognozunu göstermede etkin rol aldığı araştırılıp, biyobelirteçler tek tek değerlendirilecektir.

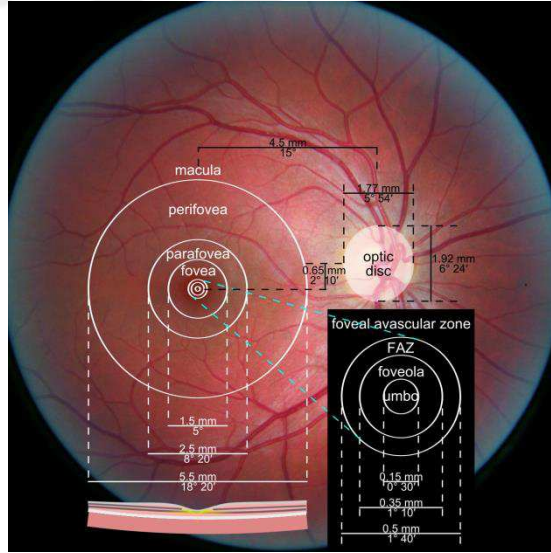
2. GENEL BİLGİLER

1. Retinanın Anatomi ve Histolojisi

Retina globun arka 2/3'lük kısmını örten koroid ve vitreus arasında yer alan ince, şeffaf bir dokudur. Nöroektoderm kaynaklı olup retinanın nöral katmanı ışığı algılar ve bu bilgiyi kısmi olarak işleyerek optik sinir aracılığıyla beyindeki görme merkezlerinin iletimine yardımcı olur. Bu yolla retinanın birçok hücre tabakası rol oynar.

Retina, ora serratadan optik diske kadar uzanır ve her iki bölgede de retina pigment epiteline (RPE) sıkı yapışıklık gösterir. Kalınlığı her yerde aynı olmayıp bölgesel değişiklik gösterir. Optik diskin temporalindeki papillomakular demette en kalın iken, anatomik foveolada ve ora serratada en incedir.

Santral ve periferik retina olmak üzere ikiye ayrılır. Periferik retina; ekvatoryal bölge ve ora serrata olmak üzere 2 farklı bölge olarak incelenir. Santral retina veya makula bölgesi olarak adlandırılan bu bölge ise optik diskin temporalinde, alt ve üst temporal damar arkı arasında yer alıp ortalama 4,5-6 mm çapa sahiptir. Makula anatomik olarak birkaç bölümde incelenebilir. Fovea santralis makula merkezindeki 1,5 mm çaplı alandır. Bu bölgede rod hücresi bulunmaz. Foveal avasküler zon (FAZ) ise makulanın 0,4 mm çaplı bölgesi olup retinal kapillerden yoksundur. Foveola merkezdeki 350 mikron çaplı bölgedir ve burada gangliyon hücre tabakası ve iç nükleer tabaka bulunmaz. Umbo ise yaklaşık 150-200 mikron çapında olup en keskin görmeyi bu bölge sağlar (Şekil 1).

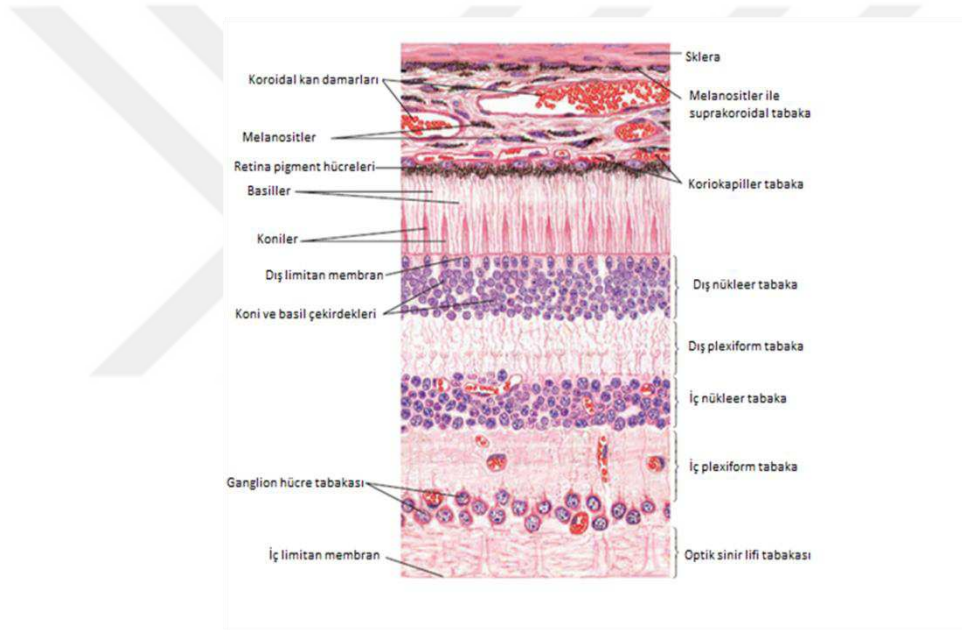


Şekil 1. Makula anatomisi

Retinanın histolojik yapısında fotorseptörler en dış tabakada, bipolar hücreler (1. nöron) orta tabakada, gangliyon hücreleri (2. nöron) ise en iç tabakada yer alırlar. Bu hücreler arasındaki sinaptik ağlar ise retinadaki plexiform tabakaları oluşturur.

Kalınlığı yaklaşık 100 ile 300 mikron arasında değişen ve ışık mikroskobunda laminar yapı olarak izlenen retina içten dışa doğru 10 tabakadan oluşmaktadır (Şekil 2).

1. İç limitan membran
2. Sinir lifi tabakası
3. Gangliyon hücre tabakası
4. İç pleksiform tabaka
5. İç nükleer tabaka
6. Dış pleksiform tabaka
7. Dış nükleer tabaka
8. Dış limitan membran
9. Fotoresptör tabakası
10. Retina pigment epiteli

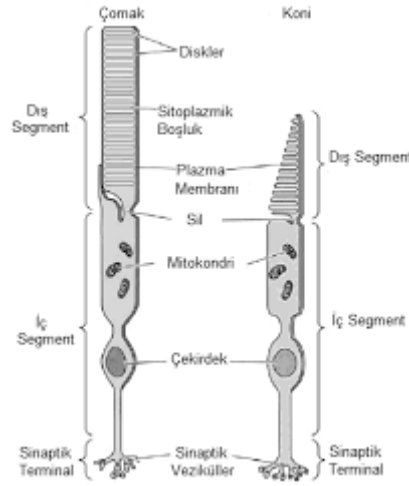


Şekil 2. Retinanın ışık mikrosokopi görüntüsü ve tabakaları

2.1.1 Retinanın İçten Dışa Tabakaları

1. **İç Limitan Membran:** Retinanın en iç tabakası olup gerçek bir membrandır. İçten dışa lamina rara interna, lamina densa ve lamina rara eksterna olmak üzere 3 kısımdan oluşmaktadır. Müller hücreleri ayaklı çıkıntılarıyla iç limitan membrana tutunmuşlardır. Diğer taraftan ise vitreusun ince fibrilleri bu membrana yapışmıştır.
2. **Sinir Lifi Tabakası:** Gangliyon hücre aksonlarından oluşan bir tabaka olup kalınlığı retina bölgelerine göre farklılık göstermektedir. Periferik retinada en ince olup, optik sinir çevresinde en kalındır. Aksonları lamina kribrosa kadar myelinli iken daha sonra bu myelinini kaybederler. Fovea santralisten çıkan lifler doğrudan mediale uzanarak optik sinire katılırken, temporaldaki lifler radyal uzanarak optik sinire katılır. Bununla birlikte papillomakular band yapısı oluşmaktadır.

3. **Gangliyon Hücre Tabakası:** Gangliyon hücrelerinin gövdelerinin bulunduğu tabakadır. Gangliyon hücreleri görme yolağının 3. sıra nöronlarıdır. Her gangliyon hücresinin bir aksonu olmakla birlikte bu aksonlar sinir lifi tabakasında bulunmaktadır. Aksonları birleşerek optik siniri oluşturur. Dendritleri ise bipolar ve amakrin hücreleriyle iç pleksiform tabakada sinaps yapar. Gangliyon hücre tabakası foveada en kalındır.
4. **İç Pleksiform Tabaka:** Gangliyon hücre dendritlerinin bipolar ve amakrin hücreleriyle sinaps yaptığı bölgedir. Bu sinapslar sayesinde nöronal sinyal gangliyon hücrelerine iletilir.
5. **İç Nükleer Tabaka:** Bu tabaka; horizontal ve amakrin hücrelerin nükleuslarını, bipolar hücrelerin gövde ve nükleuslarını ve Müller liflerinin oval nükleuslarını içerir. Müller hücre nükleusları bu tabakanın merkezinde yerleşmiş olup retinanın destek hücreleridir. Retinanın hemen bütün kalınlığına yer almaktadırlar. Bipolar hücreler ise görme yolağının 2. sıra nöronlarını oluşturmaktadır. Aksonları ganglion hücreleri ve amakrin hücrelerle, dendritleri ise fotoreseptör ve horizontal hücrelerle sinaps yaparlar. Amakrin hücreler ise bu tabakanın en iç kısmında bulunup bipolar ve gangliyon hücreleriyle sinaps yaparlar. Bu sayede sinirsel iletim ve bu iletimin düzenlenmesinden sorumludurlar.
6. **Dış Pleksiform Tabaka:** Fotoreseptör hücrelerin aksonlarıyla, bipolar ve horizontal hücrelerin dendritlerinin sinaps yaptığı tabakadır. Horizontal ve bipolar hücrelerin lifleri bu tabakanın en iç bölümünde yer almaktadır. Makula bölgesinde lifler uzamıştır. Foveadan dışarı doğru uzanarak Henle lif tabakasını oluşturur. Henle lif tabakası kanama ve eksuda birikimi için en elverişli dokudur.
7. **Dış Nükleer Tabaka:** Rod ve kon hücrelerinin nükleuslarından oluşan bir tabakadır. Kon hücrelerinin nükleusları dış kısmı, rod hücrelerinin nükleusları ise sıklıkla iç kısmı oluşturur.
8. **Dış Limitan Membran:** Gerçek membran değildir. Birbirine komşu fotoreseptör ve Müller hücrelerinin horizontal bağlantı bölgelerinden oluşan bir tabakadır. İçinden rod ve kon liflerinin geçtiği fenestrasyon bölgeleri mevcuttur.
9. **Fotoreseptör Hücre Tabakası:** Rod ve kon olarak adlandırılan gelişmiş nöroepitelyal hücrelerin yer aldığı tabakadır. Tüm retinada yaklaşık 7 milyon kon hücresi, 130 milyon rod hücresi bulunmaktadır. Foveanın 350 mikron çaplı merkezi olan foveolada rod hücresi bulunmazken, foveanın 20 derecelik çevresindeki bölgede en yüksek yoğunluğa ulaşırlar. Periferik retinaya doğru gittikçe rod hücre sayısı artar. Kon yoğunluğu ise foveada en yüksek düzeydedir. Fotoreseptörler dış ve iç olmak üzere 2 segmentten oluşurlar (Şekil 3). Işığa duyarlı dış segmenti ile retina pigment epiteli (RPE) temas halindedir.



Şekil 3. Rod (çomak) ve koni hücresi

Rod (çomak) hücreleri: Dış segmentlerinde yaklaşık 1000 adet disk olmakla birlikte her bir diskte 1 milyon rodopsin molekülü vardır. Rodopsin molekülü 11-cis retinal kromoforu ve opsinden oluşmuştur. En iyi 510 nm dalga boyundaki yeşil ışığı emerken mavi ve sarı ışığı daha az emer. Uzun dalga boyundaki kırmızı ışığı ise emmez. Rodlar loş ışıktaki görmeden sorumludurlar.

Kon hücreleri: Yapısındaki opsinlere göre 3 tip koni hücresi vardır. Bunlar 430nm (mavi), 530 nm (yeşil) ve 561 nm (kırmızı) olmak üzere üç farklı dalga boyundaki ışığı emerler. Kon hücreleri, parlak ışıktaki görme ve renkli görmeden sorumludurlar. Konların ışığa cevabı rodla kıyasla daha hızlıdır.

10. Retina Pigment Epiteli (RPE): Fotoreseptör dış segmenti ile koryokapillaris arasında bulunan tek sıralı pigment hücrelerden oluşan tabakadır. Yoğunluğu foveada en fazla olup perifere gittikçe azalır. İçlerinde bulunan melanin granüller fundusa karakteristik rengini verir. Foveadaki RPE hücreleri ince ve uzunken, periferdekiler daha düz ve geniştir. Dış kan-retina bariyerini RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar oluşturmaktadır. Retina pigment epiteli, retina hücrelerinin metabolizmalarını sağlıklı bir şekilde devam ettirebilmeleri için birçok görev üstlenmiştir. Bunlar;

- Işık emilimi
- Fotoreseptör dış segment fagitozu
- Besin, iyon ve sıvı transportu
- Sitokin ve büyüme faktörlerinin salgılanması
- Dış kan-retina bariyerinin oluşturulması
- Isı transferi

- Oksidatif strese koruma
- Retinol metabolizması
- Yara iyileşmesi

2.1.2 Retinanın Damarsal Yapısı

2.1.2.1 Arterler

Retina, vücutta birim doku ağırlığı başına en fazla oksijen tüketen yapı olup 2 kaynaktan dolaşım desteği alır. Dış 1/3 kısmı koroidin koryokapillaris tabakasından difüzyon ile beslenirken kalan 2/3 kısmı ise santral retinal arter tarafından beslenmektedir. Koroid dolaşımı yüksek akımlı ve değişken iken retina dolaşımı ise daha düşük fakat sabit hızda bir akıma sahiptir. Retina periferinde damarlar daha az sayıdadır. Ora serratada damar yoktur. Kapiller ağların en yoğun olduğu bölge makula'dır fakat foveada damar yapısı bulunmaz. Yaklaşık 0,4-0,5 mm çapındaki bu bölge foveal avasküler zon olarak adlandırılmaktadır.

Santral Retinal Arter

Oftalmik arterin ilk dalıdır. Çapı yaklaşık 0,3 mm'dir. Retinanın beslenmesinden esas sorumlu yapıdır. Oftalmik arterden ayrıldıktan sonra globun 10-12 mm gerisinde, dura ve araknoidi delerek glob içine kadar optik sinirin merkezinde santral retinal ven ile birlikte seyrederek Duvarında tek sıra endotel hücreleri, onun altında elastik lamina, ayrıca bir iç elastik lamina, düz kas katı ve dış elastik lamina bulunur. Santral retinal arter iki eşit dala ayrılır. Bunlar üst ve alt dallardır. Bu dallar daha sonra nazal ve temporal olarak ayrılır. Bu bölünme ya optik disk içinde ya da üzerinde meydana gelir.

Siliyoretinal Arter

Genellikle posterior silier arterin dalı olup papilla çevresindeki Zinn arter çemberinden orjin alır. Papilla temporalinden çıkarak makula bölgesini besler. Normal popülasyonda yaklaşık %6-20 sıklıkla bulunmaktadır. Flöresean anjiyografi (FA)'de koroidle eş zamanlı retinal vasküler dolum gerçekleşir.

2.1.2.2 Venler

Venler ekvatoral olarak itibaren arterlerle beraber seyrederek Venlerin çapı arterlerin çapından %25-30 daha büyük olup arterlere göre daha derinde yer alırlar. Bu nedenle arterler venleri yer yer çaprazlarlar. Ora serratada venler arterlere göre daha periferik kadar ilerlerler. Santral retinal ven göz küresini santral retinal artere eşlik ederek terk eder. Venler optik sinir içinde arterin temporalinde yer alır. Subaraknoid boşluğu çaprazlayarak geçer ve bu boşlukta arterden daha uzun seyrederek. Artere göre daha uzak mesafede dural kılıftan çıkar. Doğrudan ya kavernöz sinüse ya da üst oftalmik vene drene olur.

2.1.2.3 Kapiller

Retina vasküler sistemi birbirine kapiller sayesinde bağlanır. Retinada arter ve venler arasında şantlar bulunmamaktadır. Kapiller ağ, gangliyon hücre tabakasından iç nükleer tabakaya kadar uzanmaktadır. Kapiller duvarda sadece endotel hücreleri, perisit ve bazal membran bulunmaktadır. Yüzeyel kapiller retina sinir lifi tabakasında bulunurken, derin kapiller iç nükleer ve dış pleksiform tabakalarının birleşme bölgesindedir. Retinada 3 bölge kapiller ağ içermez. Bunlar; foveal avasküler

zon, büyük arter ve venlere komşu retina alanları, ora serrata ve 1,5 mm gerisine uzanan perifer retina bölgeleridir.

2.1.2.4 Kan Retina Bariyerleri

Fizyolojik olarak tek sıra endotel hücreleri ve sıkı bağlantılardan oluşan kan retina bariyerleri iç ve dış olmak üzere ikiye ayrılmaktadırlar. Flöresein gibi küçük elementlere karşı geçirgen değildirler. Burada bulunan endotel hücrelerinin bir apikal ve bir de bazal kısımları vardır. Endotelin dış tarafını bazal kısım oluşturmaktadır.

İç Retina Kan Bariyeri: Non-fenestre retinal vasküler endotel hücreleri ve bunların arasındaki sıkı bağlantılardan oluşur.

Dış Retina Kan Bariyeri: Komşu RPE hücrelerinin birbirlerine zonula adherens ve zonula okludens bağları ile tutunarak oluşturduğu bariyerdir.

2.2 Diyabetik Retinopati

2.2.1. Epidemiyoloji

Nüfus artışı, insan ömrünün uzaması, kentsel yaşam, obezite ve sedanter yaşam şekline bağlı olarak diyabet prevalansı her geçen gün artmaktadır. 2000 yılında 171 milyon, 2015’de 415 milyona yükselmiş diyabeti olan hasta sayısının 2040 yılında 642 milyona ulaşması beklenmektedir⁹. Gelişmiş ülkelerde hastalar genellikle 64 yaş üzerinde iken, gelişmekte olan ülkelerde daha genç popülasyonda görülmekle birlikte ortalama yaş 45-64 aralığındadır¹⁰. DR birçok ülkede 20-74 yaş arası bireylerde önlenabilir körlüğün en sık sebebidir¹¹. Dünyada DR olan hasta sayısı yaklaşık olarak 93 milyon olarak tespit edilmiştir (%34,6). Görmeyi tehdit eden DR’li hasta sayısı ise ortalama 28 milyon civarında bulunmuştur (%10,2)¹².

2.2.2. Risk Faktörleri

Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

1. **Diyabet tipi ve süresi:** DR’de değiştirilemeyen risk faktörleri arasında en önemli olanıdır. Wisconsin Diyabetik Retinopati Epidemiyolojik Çalışması (WESDR) grubunun yaptığı çalışmanın uzun yıllar sonuçları incelendiğinde diyabetin süresi arttıkça DR insidans oranında artış, DR’de progresyon ve artmış DMÖ ve proliferatif diyabetik retinopati (PDR) gelişim oranları izlenmiştir¹³. Yine aynı çalışma grubunda DR sıklığı 30 yaş altında diyabet tanısı alan ve diyabet süresi 5 yıldan az olanlarda %17 iken, diyabet süresi 15 yıl ve üstündekilerde %97,5 olarak bulunmuştur¹⁴. Tip 1 diyabet tanısı olan hastaların 10 yılın sonunda DR gelişme insidansı %50 iken, 30 yılın sonunda bu oran %90’dır. Tip 2 diyabet tanısı olan hastalarda ise tanı sırasında DR sıklığı %5 iken, 20 yılın sonunda ise bu oran % 60 civarında olduğu bilinmektedir¹⁵. Yau ve ark.nın tip 1 DM’lerdeki meta-analiz çalışmalarında DM süresi <10 yıl olanlarda DR progresyon oranı %21.1 iken, ≥20 yıl olanlarda %76.3 olarak bulunmuştur. Ayrıca 20 yıldan uzun süre tip 1 DM olan olgularda 10 yıldan kısa süre tip 2 DM olan olgulara göre DR prevalansının 2.7 kat, PDR’nin 15 kat, DMÖ’nün 5 kat ve görmeyi tehdit eden DR olasılığının 8.7 kat arttığı bildirilmiştir¹².
2. **Cinsiyet:** WESDR grubu çalışmasında, erkeklerde DR prevalansının kadınlara oranla daha yüksek olduğu bildirilmiş ancak bu durumun nedeni tam olarak açıklanamamıştır.

Yine aynı çalışmada PDR'ye ilerleme oranında iki cinsiyet arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır¹⁶.

3. Genetik Faktörler: Bugüne kadar yapılan çalışmalar sonucunda DR'nin ortaya çıkış şiddeti ve süresinin tek yumurta ikizlerinde, dizigotik ikizlere göre yüksek oranda benzerlik göstermesi ve her hastada komplikasyon oranlarının farklılık göstermesi, DR gelişim sürecinde genetik faktörlerin rolü olduğu düşünülmektedir.
4. İrk ve Etnik Köken: ABD'de de yapılan birçok çalışmada, İspanyol ve Afro-Amerikan'larda DR görülme sıklığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Avrupa, Yeni Zellanda ve Pasifik bölgesinde DR prevalansını araştıran bir çalışmada ise, bu bölgeler arasında prevalans açısından anlamlı fark bulunmamıştır¹⁷.
5. Gebelik ve Puberte: WESDR çalışmasında gebelikte DR progresyonunun arttığı gösterilmiştir¹⁶. Gebeliğin başında regüle olmayan DM ile gebeliğe başlayıp sonra kontrolü hızla sağlanan gebelerde ve ayrıca gebeliği esnasında preeklampsi geçirenlerde DR'de kötüye gidiş görülmektedir¹⁸. Genellikle tip 1 DM olgularında puberte döneminde hızlı bir progresyon izlenmektedir. WESDR çalışmasında menarş öncesi ile sonrası dönem kıyaslandığında, puberte sonrası DR gelişme süresinin azaldığı gösterilmiştir¹⁶.

Değiştirilebilir Risk Faktörleri

1. Hiperglisemi ve Glikolize Hemoglobin (HbA1c) Düzeyi: HbA1c düzeyi glisemik kontrolün en önemli laboratuvar verisidir. Normal seviyesi %4-6 arasındadır. Diyabet kontrol ve komplikasyonları çalışmasına göre; diyabetik hastalarda yoğun tedavi ile DR gelişiminde azalma veya DR'nin progresyonunda yavaşlama gösterilmiştir. Glisemik kontrolü iyi olmayan hastalarda ise DR gelişme ihtimali daha yüksek tespit edilmiştir¹⁹. 'Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması (UKPDS)' çalışmasında ise Tip 2 DM'si olan hasta grubuna ait en geniş kapsamlı sonuçlar elde edilmiştir. HbA1c'deki her %1'lik düşüş ile diyabete ait herhangi bir komplikasyon riskinin %35, mikrovasküler komplikasyonların ise %25 oranında azaldığı bu çalışmada gösterilmiştir²⁰.
2. Sistemik Kan Basıncı: Bugüne kadar yapılan çalışmalarda sistemik kan basıncının iyi regüle edilmesiyle DR gelişim ve ilerleme riskinde azalma olduğu gösterilmiştir. UKPDS çalışmasında kan basıncı hedef değeri olarak 150/85 mmHg olarak belirlenen grupta, hedef değer 180/105 mm Hg olan grupla karşılaştırıldığında mikroanevrizma, sert eksuda ve cotton wool spotlarda istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir²¹.
3. Serum Lipideri ve Obezite: Serum lipid düzeylerinin yüksek seyretmesiyle makulada eksuda oluşumuna neden olduğu, tedavi ve beslenme ile serum lipid düzeyleri normal değerlerine döndüğünde ise makuladaki eksudasyonun gerilediği gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada kolesterol düzeyleri <200 mg/dl olan DM olguları ile >240mg/dl olan olgular kıyaslandığında bazal kolesterol düzeyi yüksek olan grupta iki kat fazla retinal sert eksudasyon olduğu gösterilmiştir. Benzer durum LDL (düşük dansiteli lipoprotein) kolesterol düzeyleri<130mg/dl olan grup ile >160 mg/dl olan grup arasında saptanmıştır. LDL kolesterol düzeyi yüksek grupta iki kat fazla sert eksuda görülmüştür. HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) kolesterol düzeyleri ile diyabetik retinopati gelişme riski açısından bir ilişki gösterilememiştir²². Obezite ve DR gelişimi arasındaki ilişkiyi araştıran bugüne kadar yapılan çalışmalarda çeşitli sonuçlar elde edilmiştir. WESDR çalışma grubu geç başlangıçlı diyabet hastalarının bulunduğu bir seride vücut kitle

indeksi <20 kg/m² olan grupta normal kilolu olan gruba göre retinopati riskinin üç kat fazla olduğunu bildirmiştir²³.

4. Fiziksel Aktivite: Fiziksel aktivitenin glisemik kontrolü sağlamadaki etkinliği sayesinde DR prevalansında azalmaya yol açacağı düşünülmektedir. Bir çalışmada, kadınlarda günlük orta kuvvetli egzersizde 10 dakika artışın DR gelişimi riskinde %75, 20 dakika artışın %94 azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir. Erkeklerde ise ilişkili bulunmamıştır²⁴.
5. Sigara: Sigara ile DR arasındaki ilişki net olarak ortaya konulamamıştır. Trombosit agregasyonu ve vazokonstriksiyon sonucu doku hipoksisi ile DR gelişimini ağırlaştırabileceği yönünde görüşler bildirilmiştir²⁵.

2.2.3 Diyabetik Retinopati Patogenezi

Vasküler Yapısal Değişiklikler

DR, retinanın perikapiller arteriollerini, kapillerini ve venüllerini etkileyen ve hiperglisemi sonucu retina hücreleri üzerinde patolojik sonuçlara yol açan bir mikroanjiyopatidir. Perisit kaybı DR'nin en erken ve spesifik histolojik bulgusudur. Perisitler kontraktil özellikte olup mikrovasküler otoregülasyonda görev almaktadırlar. Perisitlerin kaybıyla birlikte venöz boncuklanma ortaya çıkar ve sonrasında kan retina bariyeri bozulur. Mikroanevrizmaların oluşumunda esasen endotel ve perisitlerin apoptozunun rol aldığı düşünülmektedir²⁶. Kapiller endotel hücrelerinin ve perisitlerin sayısında azalma sonucu aynı zamanda kapiller geçirgenlikte artış olmaktadır. Bu durum klinikte karşımıza retina içi hemoraji, sert eksuda ve retina ödemi şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Kapiller bazal membranın kalınlaşması, endotel hücre hasarı ve trombosit agregasyonunda artış sonucu arteriollerde oklüzyon dolayısıyla retina hipoksisi meydana gelmektedir. Bunun sonucunda retinadaki iskemik dokudan salınan vasküler endotelial büyüme faktörüne (VEGF) bağlı neovaskülarizasyon gelişebilir.

Biyokimyasal Mekanizmalar

1: Poliol (Sorbitol) yolu aktivasyonu: Bu metabolik yolak lens, retinal kapiller perisitler ve schwann hücrelerinde aktiftir. Hiperglisemi durumunda bu dokularda hücre içi glukoz artışı meydana gelmektedir. Bununla birlikte aldoz redüktaz yolu üzerinden, sorbitol intraselüler olarak artış gösterir. Sorbitol düzeylerinin artması sonucunda mitokondrial ozmotik hasar meydana gelir. Aynı zamanda sorbitolun artışı antioksidan olan glutatyon üretimini azaltır. Poliol yolunun son metabolik ürünü olan fruktoz, ileri glikasyon ürünlerinde artışa neden olur. Böylece oksidatif stres karşılanamaz ve retinal hücreler hasarla sonuçlanır.

2: İleri Glikolizasyon Son Ürünleri: Uzun süre devam eden hiperglisemi sonucu glikoz, proteinlere kimyasal bakımdan enzimatik olmayan şekilde yapışmaktadır. Bununla beraber bir dizi tepkime sonucu ileri glikolizasyon son ürünleri oluşmaktadır. Parçalanmaya dirençli bu ürünler proteinlerin, nükleik asitlerin ve makrofaj gibi hücrelerin fonksiyonlarında birtakım değişikliklere sebep olmaktadır²⁷.

3: Protein Kinaz-C (PKC) Aktivasyonu: Hiperglisemi glikoliz metabolik yolağını indükler. Bununla birlikte PKC aktivatörü olan diasilgliserol sentezi artmaktadır. PKC'nin artışı; DR patogenezinde görev alan ekstrasellüler matriks proteinlerinin oluşup yeniden yapılanması, anjiyogenetik faktör salınımı, kapiller oklüzyona neden olan lökosit ve endotel disfonksiyonu, dolayısıyla retinal vasküler yapıda değişikliklerle sonuçlanmaktadır. Ayrıca vazoaaktif mediatörlerdeki artış, bazal membran kalınlaşması, lökosit adezyonu, anjiyogenez ve apoptozis gibi diğer patolojik süreçleri de tetiklemektedir²⁸.

Oksidatif Hasar

Sağlıklı bireylerde hücre ve dokuları oksidatif stresten koruyan antioksidan enzimler mevcuttur. Bunlar; süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz gibi çeşitli endojen enzimlerdir. Yapılan araştırmalarda süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz gibi enzim düzeylerinin diyabetik hastalarda azaldığı gösterilmiştir²⁹. Oksidatif stresle birlikte proinflamatuvar sitokin salınımında ve lökosit adezyonunda artış meydana gelmektedir. Aynı zamanda oksidatif stres; nükleik asit ve hücre protein hasarına, nöronal, endotel ve perisit hücre kaybına, kan retina bariyeri bozulmasına yol açmaktadır.

VEGF

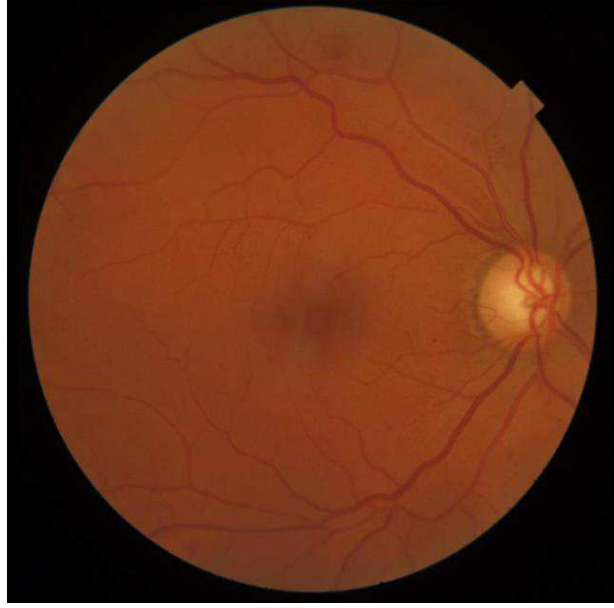
VEGF; endotel hücre büyümesi, neovaskülarizasyon ve vasküler permeabiliteyi artıran en önemli anjiyogenik moleküldür. Bu gen ailesi kromozom 6p12.3 üzerinde bulunmakta ve VEGF-A, B, C, D, E ve plasental büyüme faktörü (PIGF) olmak üzere 7 alt gruptan meydana gelmektedir³⁰. Anti-VEGF tedavinin esas hedefi anjiyogeneze ilişkisi en yüksek olan VEGF-A'dır³¹. VEGF-A'nın 9 izoformu bulunmaktadır. Bunlar içerdiği aminoasit sayısında göre isimlendirilmektedir^{32,33}. İnsan gözündeki en patojen izoformu VEGF 165 olarak bilinmektedir³⁴. Oksidatif stres ve özellikle hipoksik ortamda düzeyi hızla yükselen "hypoxia-inducible transcription factor-1" (HIF-1) de VEGF salınımı üzerinde etkilidir. Ayrıca, VEGF endotel hücrelerinde vasküler geçirgenliği artırır³⁵.

2.2.4 Diyabetik Retinopati Sınıflaması

Hastalığın progresyonuna öngörebilmek ve akılcı tedavi yöntemlerini tespit edebilmek için DR'nin sınıflandırılması önemlidir. Günümüzde altın standart olarak kabul edilen temelinde Modifiye Airlie House sınıflaması olan ve stereoskopik fundus fotoğraflarını evrelendiren Diyabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışma Grubu (ETDRS) grubunun yaptığı sınıflamadır.

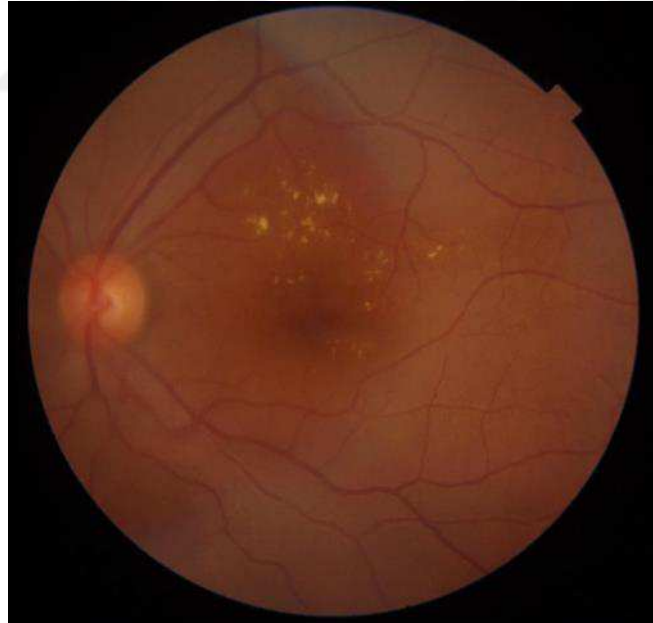
A. Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati (NPDR)

1. Çok Hafif NPDR: DR'nin en erken bulgusu olan mikroanevrizmalar vardır. Bunun dışında başka patoloji izlenmez (Şekil 4).



Şekil 4. Çok hafif non-proliferatif diyabetik retinopati

2.Hafif NPDR: Az miktarda mikroanevrizma ve/veya mikrohemorajilerin izlendiği evredir (Şekil 5). Bu hastalarda proliferatif diyabetik retinopati (PDR) gelişme ihtimali 1 yıl içerisinde %5 civarındadır³⁶.



Şekil 5. Hafif non-proliferatif diyabetik retinopati

3.Orta NPDR: 4 kadrandan daha az, ciddi retinal kanamalar (nokta ya da mum alevi şeklinde) ve/veya intraretinal mikrovasküler anomaliler (İRMA), 2 kadrandan daha az venöz boncuklanma ve yumuşak eksudalar olmalıdır (Şekil 6). Bu gözlerin, %12-27'sinde 1 yıl, %33'ünde 5 yıl içerisinde PDR gelişmektedir. Bundan dolayı bu hasta grubunda 6 aylık takipler önerilmektedir³⁶.



Şekil 6. Orta non-proliferatif diyabetik retinopati

4.Şiddetli (Ciddi) NPDR:

- 4 kadranda yoğun retinal hemoraji ve mikroanevrizma
- 2 veya daha fazla kadranda venöz boncuklanma
- 1 veya daha fazla kadranda IRMA (Şekil 7)

Bunlardan herhangi birinin olması ciddi NPDR olarak tanımlanmaktadır. Bu hastalarda 1 yıl içerisinde PDR gelişme ihtimali %52'dir³⁶.



Şekil 7. Şiddetli non-proliferatif diyabetik retinopati

5.Çok Şiddetli NPDR: Şiddetli NPDR kriterlerinin en az 2'sinin olması durumudur. Bu hasta grubunda 1 yıl içerisinde PDR gelişme ihtimali %75 olduğu için 2-3 ay aralıklarla takip önerilmektedir³⁶.

B. Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDR)

Optik diskte veya retinanın başka herhangi bir yerinde iskemi sonucunda VEGF salınımıyla beraber neovaskülarizasyon, preretinal hemoraji, vitreus içi hemoraji, fibröz doku proliferasyonun olması durumudur.

Erken PDR: Sadece optik diskin üzerinde neovaskülarizasyon (NVD) veya retinanın herhangi bir yerde neovaskülarizasyon (NVE) olduğu evredir.

Yüksek Riskli PDR: Aşağıdaki kriterlerden birinin dahi olması yüksek riskli PDR olarak kabul edilir.

- NVD ile vitreus içi veya preretinal hemoraji olması.
- NVD'nin 1/3-1/2 optik disk alanı veya daha fazla alanda olması
- NVE' nin 1/2 optik disk veya daha fazla alanda olup aynı zamanda vitreus içi veya preretinal hemorajinin NVE'ye eşlik etmesi gerekir.

2.3 Diyabetik Makula Ödemi

Diyabetik makula ödemi, diyabet hasta grubunda körlüğün önde gelen nedenidir. DMÖ, DR'ye sekonder retinanın arka kutbunda olan retina kalınlığındaki artışa denir. Retinal vasküler permeabilitenin artması ve retinal dolaşımdaki değişikliklerin etkili olduğu düşünülmektedir. DR'nin evresinden bağımsız olarak hem NPDR' de hem de PDR' de oluşabilir.

2.3.1. Diyabetik Makula Ödemi Patogenezi

Diyabetik retinopatide kan-retina bariyeri yıkımı VEGF başta olmak üzere bazı büyüme faktörlerine, sitokinlere, adezyon moleküllerine, lökostaza ve hidrostatik kuvvetteki değişimlere bağlı olarak meydana gelmektedir. Hipreglisemi iç retina tabakalarındaki perfüzyonu etkileyip oksijen miktarında azalmaya sebep olmaktadır. Oksijen miktarındaki düşüşe bağlı olarak retinada VEGF-A'nin sentezi artmaktadır. Normal şartlarda kan-retina bariyeri moleküllerin ve proteinlerin geçişine kısıtlı olarak izin vermektedir. VEGF-A artışı sonucu bu bariyerdeki sıkı bağlantı proteinleri fosforile olmakta ve fonksiyonlarını kaybetmektedir. Lökostazın da retinal kapillerin yüzeyinde lökosit birikimi yoluyla, kan retina bariyerinin bozulmasında önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. Lökosit birikimi farklı yollarla endotel disfonksiyonuna ve kapiller nonperfüzyona sebep olmaktadır. Lökostaz, hücrelerarası adezyon molekülü-1'in (ICAM-1) artışına sebep olduğu gibi, ICAM-1'in de aynı zamanda DR'de lökostaz, vasküler geçirgenlik artışı ve kan retina bariyeri bozulması gibi durumlara aracılık ettiği bilinmektedir. Kan-retina bariyerindeki yıkım sonucu plazma proteinlerinde birikim ve bununla birlikte yüksek onkotik basınç meydana gelmektedir. Starling prensibine göre sıvı akışındaki hidrostatik ve onkotik basınç farkıyla makulada ödem oluşmaktadır.

Müller hücreleri, retinal yapının stabilizasyonundan, inflamatuvar ve immün yanıtların regülasyonundan ve gangliyon ve fotoreseptör hücrelerin korunmasından sorumlu hücrelerdir. Diyabetik olgularda ödemden ilk etkilenen hücre grubu Müller hücreleridir. İlk hücresel yanıt bu hücrelerin şişmesi yani hücre içi ödem olarak karşımıza çıkmaktadır. Kan-retina bariyerinin yıkımıyla sıvı interstisyel boşluğa geçer ve iç tabakalarda küçük kistler oluşurken dış retina tabakalarında ise daha büyük kistler meydana gelmektedir.

Diyabetik makula ödemi oluşum mekanizması hala kesin olarak bilinmemekle birlikte sorumlu olduğu bilinen mediatörlere (protein kinaz C beta, VEGF) yönelik tedaviler denenmektedir. OKT'nin her geçen gün gelişmesi ve kullanım alanının genişlemesiyle DMÖ tanısı, tedavi ve takibinde daha kesin ve kantitatif kararlar verilebilmektedir.

2.3.2. Diyabetik Makula Ödemi Sınıflaması

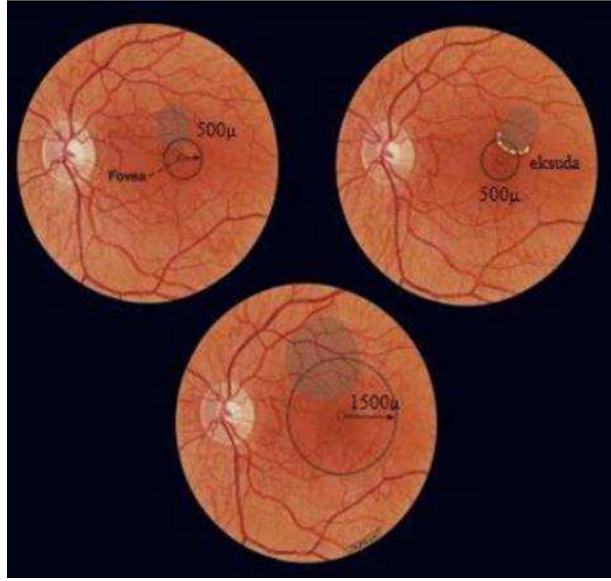
Diyabetik makula ödemi, flöresein anjiyografi (FA) bulgularına göre iki tipte görülür. Bunlar fokal ve diffüz ödemdir. Fokal makula ödemi FA'da mikroanevrizmalardan fokal sızıntı sonucu birbirinden ayrı retinal hiperfloresan özellik gösteren noktalar şeklinde görülmektedir. Diffüz makula ödeminde ise FA'da görülen diffüz sızıntı alanları dilate retinal kapiller yataktan, IRMA'lardan, arterioller ve venüllerden kaynaklanabilmektedir. Diffüz ödemde mikroanevrizmalara bağlı fokal sızıntı odakları bulunmamaktadır, kan retina bariyerindeki diffüz bozukluk sonucu süngerimsi kalınlaşma (diffüz kalınlaşma) görülmekte ve bu durum retinanın dış tabakalarında daha belirgin olarak izlenmektedir.

Diyabetik makula ödemi, OKT bulgularına göre ise kistik, diffüz ve mikst ödem şeklinde sınıflandırılabilir. Kistoid makula ödemi diğerlerine oranla daha sık görülmektedir. OKT kesitlerinde kistler hiporeflektif özellikte olup büyüklükleri ve sayısı değişkendir. Kistler arasında Müller hücrelerinin iskeletini oluşturan septalar vardır. Diffüz makula ödemi ise daha nadir görülmekte ve kistoid boşluklar olmadan retinal kalınlaşma izlenmektedir. Bu kalınlaşma genellikle dış pleksiform tabakanın üstünde olmaktadır. Bazı vakalarda kalınlaşmayla birlikte foveal kontür bozulmuş ya da kaybolmuş olarak izlenebilir. Diffüz tip makula ödemi kistoid tipe oranla tedaviye daha dirençlidir ve bu olgularda ERM varlığı diğerlerine oranla çok daha fazla izlenmektedir. Mikst tip makula ödeminde ise hem intraretinal kistler hem de diffüz retinal kalınlaşma mevcuttur. Bu tip ödemde kalınlaşma retinanın daha yüzeysel tabakalarında görülmekte ve kistler dış pleksiform tabakanın hemen üstünde veya hemen altında yer almaktadır.

Klinik Anlamlı Makula Ödemi

Makulanın santralinde olmayan ödemin görme keskinliği üzerinde çok fazla etkisi olmadığı bilinmektedir. Bununla birlikte fokal ödemin şiddetinin belirlemek ve tedavi için bir eşik tanımlamak gerektiği için ETDRS klinik anlamlı makular ödem tanımı yapmıştır. Bu tanıma göre DR sonucu oluşan ödeme klinik anlamlı makular ödem denebilmesi için aşağıdaki 3 kriterden en az birini karşılaması gerekmektedir.

1. Foveal avasküler zon (FAZ) merkezinde ya da 500 mikron çevresinde retinal kalınlaşma
2. FAZ merkezinde ya da 500 mikron çevresinde, bitişiğindeki retinanın kalınlaşmasıyla birlikte olan sert eksudalar
3. Herhangi bir bölümü, FAZ merkezinden bir disk çapı uzaklıktaki bir alanda yerleşmiş, bir disk çapı ya da daha büyük retinal kalınlaşma olması^{37,38} (Şekil 8).



Şekil 8. Klinik anlamlı makula ödemi kriterleri

2.3.3. Diyabetik Makula Ödemi Tedavisi

Fokal/Grid Laser Fotokoagülasyon

Diyabetik makula ödeminde uzun yıllar standart tedavi yöntemi olarak kullanılmışlardır. Grid laser retinada rod ve kon hücrelerini tahrip ederek retinal dokunun oksijen ihtiyacını azaltır. Fokal laser ise makuladaki sızıntı odaklarını ve retinal kalınlaşma alanlarını tedavi etmektedir³⁹. Laser fotokoagülasyon ile oluşan skar dokusu sayesinde koryokapillaristen difüzyon yolu ile retinanın dış tabakalarına ulaşan oksijenin iç retina tabakalarına ulaşımı sağlanır.

Laser fotokoagülasyon tedavisi sonucunda RPE atrofisi, subretinal fibrozis, görme alanı değişiklikleri gibi birçok istenmeyen etkinin ortaya çıktığı görülmüştür. Bu istenmeyen sonuçlar yeni tedavi arayışlarına neden olmuştur⁴⁰.

Intravitreal Kortikosteroid

Kortikosteroidler, anti inflamatuvar ve anti anjiyogenik özelliklerinden dolayı oküler hastalıkların tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. Fosfolipaz A2 inhibisyonu yapıp, lipokortin proteinlerinin ekspresyonunu artırır. Bu sayede lökosit kemotaksisini azaltıp, arışidonik asit üretimini baskılayarak prostoglandin ve lökotrienlerin sentezini engeller.

Özellikle kronik DMÖ hastalarında; anti-VEGF enjeksiyonuna dirençli hastalarda, kardiyovasküler risk profili yüksek hastalarda ve vizitlere düzenli gelemeyen hastalarda intravitreal (IVT) steroidler iyi bir tedavi alternatifi oluşturmaktadır.

Triamsinolon asetonid (TA) intravitreal enjeksiyon sonrası ortalama üç ay etkinliği gösterilmiştir. Vitrektomize gözlerden daha hızlı metabolize olmaktadır. İntravitreal TA uygulanan vakalarda tedavinin istenmeyen etkisi olarak göz içi basıncında artış, katarakt, endoftalmi ve retina dekolmanı gelişimi bildirilmiştir⁴¹.

Deksametazon

Deksametazonun TA'dan 5 kat daha potent bir etkiye sahip olduğu ve aynı zamanda retina toksik etkisinin daha düşük olduğu kanıtlanmıştır. Deksametazon, 20 gauge transskleral insizyon ile girilen yavaş salınımlı IVT implant (DEX implant 0.7mg; Ozurdex, Allergan, Irvin, CA, USA) yardımı ile arka segmente ulaştırılmaktadır. İlaç sabit salınım özelliği sayesinde retina ve vitreusta yüksek konsantrasyonlara ulaşabilmekte ve sistemik dolaşıma daha az geçiş özelliği ile sistemik yan etki riski azalmaktadır. Ayrıca, çalışmalar vitrektomize gözlerde anti-VEGF ilaçlarla karşılaştırıldığında deksametazon implantın daha uzun süre etkili olduğunu göstermiştir⁴². İmplantın içinde 0,7 mg deksametazon bulunur ve etki süresi yaklaşık 6 aydır. İlk aylar hızlı salınım ile daha sonra salınım hızı yavaşlayıp 6 ayda etkisi sonlanmaktadır.

Çift kör MEAD faz III çalışmaları, DMÖ'de Ozurdex'in etkinliği ve güvenliliğinin değerlendirildiği en önemli çalışmalar olup paralel kolda ilerlemiş olan randomize ve çok merkezlidir. Çalışmaya 1048 diyabetik hasta dahil edilmiş olup; 0,7 mg DEX, 0,35 mg DEX ve sham gruplarına randomize edilmiştir. Hastalar en az 6 ay aralıklarla tedavi görmüşlerdir. Steroid tedavisi alan grupta >15 harf kazanımı sham grubuna göre daha fazla olmuştur (0,7 mg DEX grubunda %22,2, 0,35 mg DEX grubunda %18,4, sham grubunda %12,0). Santral makula kalınlığı (SMK) ölçümlerindeki azalma DEX gruplarında (0,7 mg ve 0,35 mg için sırasıyla 111,6 µm ve 107,9 µm) sham grubuna (41,9 µm) kıyasla daha fazla olmuştur. Steroid tedavisi alan gruplardaki hastaların yaklaşık üçte birinde göz içi basıncında tedavi gerektirecek derecede artış olmuş. Bu hastalardan ikisine glokom cerrahisi uygulanmış. Göz içi basıncı (GİB) benzer aralıklarla yükselmiş ve her enjeksiyondan sonra altıncı ayda başlangıç seviyesine dönmüştür. Tekrarlayan enjeksiyonlarda GİB'de artış olmadığı izlenmiştir. Bununla birlikte DEX implantının GİB artışına kümülatif bir etkisinin olmadığı şeklinde yorumlanmıştır⁴³.

Deksametazon implantasyonunun kesin kontraendikasyonları arasında kontrol altına alınamayan glokom, lokal enfeksiyon ve ön kamara ile olan bağlantı olarak sayılabilmektedir. Sifiliz, tüberküloz veya diğer enfektif koryoretinopatiler için risk faktörü bulunan hasta grubunda ise intravitreal steroid tedavisi öncesi bu durumlar araştırılıp tedavi ona göre planlanmalıdır⁴⁴.

Fluosinolon Asetonid

Biyolojik olarak ayrışma özelliği olmayan, fluosinolon asetonidin (FA) sabit salınımına izin veren bir implant (Iluvien, AlimeraSciences, GA, USA) geliştirilmiştir. Bu implant vitreus boşluğuna 25 gauge enjektörle uygulanır ve etkinliği 36 aya kadar devam edebilmektedir.

FAME Çalışma Grubu, FA'nın intravitreal uygulamasının uzun dönem etkinliğini ve güvenirliliğini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada FA'nın 0,2µg/gün ve 0,5µg/gün salınım yapan iki FA implantı ile sham implantı karşılaştırılmıştır. EİDGK'deki artış 24 ay ve 36 aylık takip sonunda FA uygulanan gruplarda sham grubuna göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. 36 haftalık sonunda hastalarda cerrahi yapılmasını gerektirecek glokom gelişme oranı ise FA grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur⁴⁵.

İntravitreal Anti-VEGF

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) in vivo angiogenezi uyaran bir büyüme faktörüdür. RPE hücreleri, gangliyon hücreleri, retinal vasküler yataktaki endotel hücreleri tarafından salınımı olmaktadır. DR patogeneğinde etkili olan izoformu ise esasen VEGF165'tir. Yapılan çalışmalar sonucunda DR'li gözlerde vitreus ve hümör aközde VEGF165 düzeyi yüksek olarak bulunmuştur⁴⁶.

Yapılan çalışmalar sonucunda DMÖ patogeneğinde VEGF'in rolü anlaşılmıştır. Böylelikle tedavide anti-VEGF ajanların kullanılmasının önemi ortaya çıkmıştır. Günümüzde DMÖ tedavisinde

daha güvenli oldukları bilinen VEGF inhibitörleri olan Ranibizumab (Lucentis), Bevacizumab (Avastin) ve Aflibercept (Eylea) yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak bunlardan sadece aflibercept ve ranibizumab Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onay almıştır. Kolo-rektal kanser tedavisi için onaylı olan bevacizumab ise kullanılan sistemik dozun yaklaşık 1/500'ünü içeren paketlenmiş dozlarda DMÖ tedavisinde endikasyon dışı (off-label) olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.

Standart tedavi protokolü aylık ziyaret ve enjeksiyonu gerektirmekte olup bu durum hastaların tedaviye uyumunu azaltmakta ve tedavi maliyetini artırmaktadır. Henüz ideal bir tedavi protokolü geliştirilememiş olsa da, bazı esnek protokoller mevcuttur. Pro re nata (PRN) protokolü gerektiğinde tedavi rejimi olarak tanımlanır. Hastalar aylık düzenli takip edilir ve OKT bulgularına göre gerekirse yeniden IVT enjeksiyon yapılır. PRN rejimi ile IVT enjeksiyon sayısı azalmakla birlikte yapılan ziyaret sayısında bir değişiklik olmamaktadır. Tedavi et ve uzat (treat and extend) (T&E) protokolünde ise daha az ziyaret sayısı ve anatomik olarak ödemsiz bir makula elde edilmesi hedeflenmiştir. T&E protokolünün PRN'den farkı DMÖ'nün durumuna göre hastaya özgü tedavi takviminin belirlenmesi ve ziyaret sayısının yıl içerisinde nispeten daha az olmasıdır. Az ziyaret sayısı fakat her ziyarette tedavi ile bu protokolle daha iyi görsel rehabilitasyon amaçlanmıştır.

Ranibizumab

İnsanlaştırılmış monoklonal antikor olan ranibizumab, rekombinant DNA teknolojisiyle Escherichia coli tarafından üretilmiştir. Ranibizumab (RNB), VEGF-A'nın tüm izoformlarına bağlanabilmektedir. DMÖ tedavisinde intravitreal ranibizumab (Lucentis, Genentech, CA, USA) FDA tarafından onay alan ilk anti VEGF ajandır. RNB 0.5 veya 0.3mg şeklinde intravitreal enjeksiyon formları vardır. DMÖ için FDA tarafından onaylanan doz 0.3mg olsa da Avrupa'da 0.5mg kullanılmaktadır.

Diyabetik makula ödemi tedavisinde ranibizumabın etkinliği ve güvenilirliğine dair literatürde birçok çalışma vardır. Bunlardan biri olan RESOLVE çalışmasıdır. Çok merkezli, çift kör, faz 2 çalışma olup, sham enjeksiyonuna karşı IVT ranibizumab enjeksiyonunun EİDGK üzerine olan etkinliği araştırılmıştır. 1. yılın sonunda EİDGK sonuçlarında ranibizumab grubunda 10.3 harf artışı, sham enjeksiyon grubunda ise 1.4 harf kaybı görülmüştür. SMK sonuçlarında ise sham grubunda 48,4 µm, RNB grubunda ise 194,2 µm azalma izlenilmiştir⁴⁷.

DRCR.net Protokol T çalışması DMÖ tedavisinde kullanılan anti-VEGF ajanları karşılaştıran randomize, çok merkezli bir çalışmadır. Çalışmaya santral tutulumu olan 660 DMÖ'lü hasta (2.0 mg Aflibercept; 1.25mg Bevacizumab; 0.3mg Ranibizumab) dahil edilmiştir. Aylık intravitreal enjeksiyonlar uygulanmış olup dirençli olgularda 6 ay sonrasında fokal/grid laser fotokoagülasyon tedavisi uygulanmıştır. Sonuç olarak, birinci yıl sonunda ortalama EİDGK artışı aflibercept grubunda 13.3, bevacizumab grubunda 11.2, ranibizumab grubunda ise 9.7 harf olmuştur. Başlangıç görme keskinliği iyi olanlarda her 3 ajanla da görme keskinliğinde kazanım açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Başlangıç görme keskinliği kötü olanlarda aflibercept görmeyen rehabilitasyonu açısından diğer iki ajandan daha etkili bulunmuştur⁴⁸.

Aflibercept

Aflibercept (Eylea, Regeneron, Tarrytown, NY, ABD ve Bayer, Leverkusen, Almanya)(AFL), VEGFR-1 ve VEGFR-2'nin ekstraselüler parçası ile insan immunglobulin G1'in Fc parçasının füzyonuyla rekombinant olarak geliştirilmiş bir füzyon proteinidir⁴⁹. VEGF-A, VEGF-B ve PlGF'yi yüksek afinite ile bağlayıp daha düşük dozlarda daha uzun süreli etki sağlamaktadır. Ayrıca intravitreal AFL'nin, intravitreal ranibizumaba göre biyolojik etkinliğinin daha uzun olduğu ve bu nedenle daha az

uygulama sayısının mümkün olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur^{49,50}. Ayrıca, literatürde afliberceptin oküler dokularda metabolize olmadığını gösteren bir çalışma mevcuttur.⁵¹

Lim ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, ranibizumab veya bevacizumaba yanıt vermeyen santral tutulumlu DMÖ olgularında, aflibercept tedavisine geçiş sonrası anatomik ve fonksiyonel iyileşme gösterilmiştir⁵².

Bevacizumab

Bevacizumab (Avastin, Genentech Inc. San Francisco, CA)(BCZ) VEGF-A'nın tüm izoformlarına etkili olduğu bilinen insan monoklonal antikorudur. Genel olarak kullanılan tedavi dozu 1.25 mg'dır. Yapılan birçok çalışma sonucunda bevacizumabın; DMÖ'de, santral retinal ven tıkanıklığında, PDR'ye bağlı neovasküler oluşumlarda ve yaşa bağlı makula dejenerasyonuna sekonder gelişen koroid neovasküler membran tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir^{53,54}.

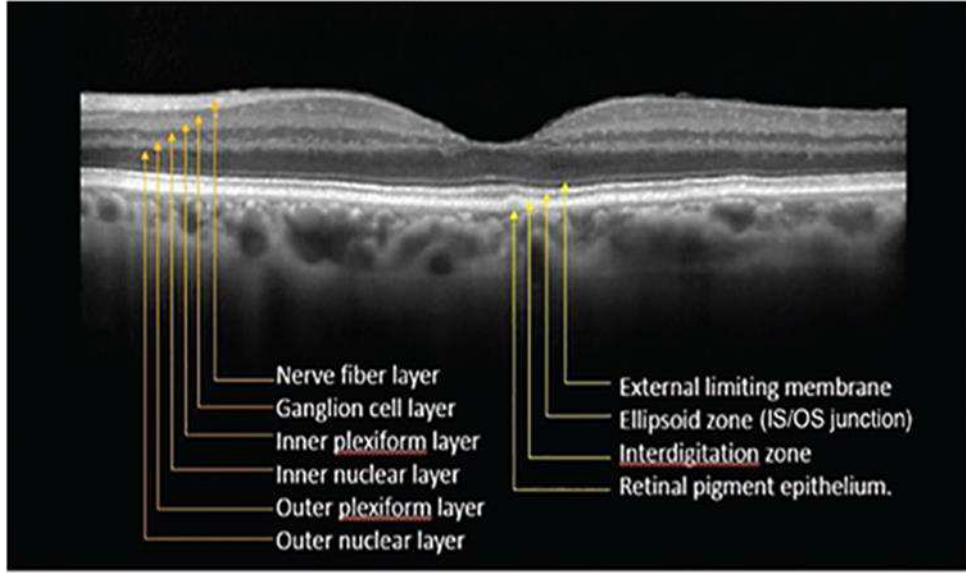
Cerrahi Tedavi

Vitrektominin DMÖ üzerindeki iyileştirici etki mekanizmalarının olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu etki mekanizmaları anormal vitreomakular adezyonların serbestleştirilmesi, makula üzerindeki traksiyonları azaltma, vitreus kavitesinden retinaya artmış oksijen difüzyonu, vitreustaki serbest ve bağlı VEGF yükünün azaltılması ve yine vitreustaki büyüme faktörlerinin eliminasyonu şeklinde tarif edilmiştir^{55,56}. Cerrahi tedavide amaç retinadaki anatomik durumu düzeltmek ve yatıştırmak, traksiyonları serbestleştirmek, fizyolojik olarak ise proliferasyonu ve kanamayı kontrol altına almak, potansiyel görmeyi ortaya çıkarmak ve bunu koruyabilmektir. Klinikte diyabetik olgularda en sık karşımıza çıkan cerrahi endikasyon vitre içi hemorajidir. Bunun dışında vitrektomi gerektiren endikasyonlar traksiyonel ve/veya yırtıklı retina dekolmanı, traksiyonel makula dekolmanı, makulayı etkileyen fibröz poliferasyonlar, premakular subhyaloid kanamalar ve neovasküler glokom şeklinde sıralanabilir.

2.4 Optik Koherens Tomografi

2.4.1 Optik Koherens Tomografi Çalışma Prensi

Optik koherens tomografi, biyolojik dokularda çözünürlüğü yüksek kesitler almayı sağlayan invaziv olmayan bir görüntüleme yöntemidir. 1990'lı yılların başında geliştirilen bu görüntüleme yöntemi, oftalmolojide makulanın değerlendirilmesi, optik sinir ve sinir lifi tabakasının değerlendirilmesi ve ön segment değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Bu cihazın görüntü elde etme mekanizması kısaca dokudan yansıyan ışığın görüntüye çevrilmesi şeklinde tanımlanabilir. Çalışma prensibi ultrasonografiye benzemekle birlikte, ultrasonografide ses dalgaları kullanılarak dokunun akustik geri yansıma özellikleri değerlendirilirken, OKT'de ışık dalgaları kullanılarak dokuların optik geri yansıma özellikleri değerlendirilmektedir. Işık dalga boyu ses dalga boyundan daha kısa olduğu için OKT'nin uzaysal çözünürlüğü ultrasonografiye oranla çok daha yüksektir. Fakat dokuya penetrasyon gücü daha düşüktür. Bu nedenle OKT daha yüksek çözünürlüklü görüntüler elde etmesine karşılık, retina altı yapıların değerlendirilmesinde en iyi yöntem değildir. OKT, dokunun farklı katlarında yansıyan ışıklardaki gecikmeyi hesaplar. Yansıyan ışığın şiddetinin bu gecikme zamanına göre dağılması sonucu renk skalaları oluşur. Siyah-beyaz renk skalasındaki beyaza yakın renkler (renkli skalada ise sarı-kırmızı tonları) yüksek yansıtıcılığı simgelerken, siyaha yakın renkler (renkli skalada koyu mavi, mavi tonları) ise düşük yansıtıcılığı simgeler (Şekil 9).



Şekil 9. Retina tabakalarının OKT'deki görüntüsü

2.4.2 Spectral Domain Optik Koherens Tomografi

Spectral-domain OKT yüksek hızlı ve çok yüksek çözünürlüklü OKT olarak da isimlendirilebilir. Bu teknolojiye ışık yansımalarını hesaplamak için interferometreler, yüksek hızlı kamera ve Fournier matematiksel hesaplaması kullanılmaktadır. Işık kaynağı olarak ise diyod lazer kullanılmaktadır. Yüksek hızından dolayı retinada çok sayıda kesitten görüntü elde ettiği için fokal patolojilerin atlanması olasılığını azaltır. Bu cihazlar ile 3 boyutlu görüntüler elde edilebilmektedir. Aynı zamanda retina sinir lifi tabakası ya da gangliyon hücre tabakası gibi spesifik katmanların kalınlık haritalarına da ulaşılabilmektedir. Ancak asıl gelişme EDI (Enhanced Depth Imaging) tekniklerinin kullanıma girmesiyle koroid kalınlığının ölçümü ve koroid damar yapılarının görülmesiyle olmuştur.

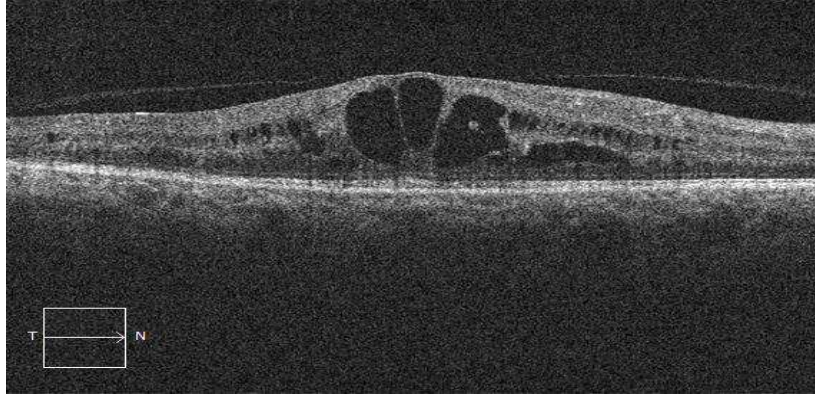
2.4.3 Diyabetik Retinopati'de OKT Bulguları

Optik koherens tomografi DR'nin erken dönem bulgularını tespit etmede tek başına yeterli bir yöntem değildir. Fakat flöresein anjiyografi ve renkli fundus görüntüleme teknikleriyle tanı, tedavi ve takipte yol gösterici bir görüntüleme yöntemidir.

Spektral domain OKT, DMÖ'de biyobelirteç olarak kullanılabilecek çeşitli görüntüleme bulgularının belirlenmesinde yararlıdır⁷. Bu morfolojik bulgular; subretinal sıvı, intraretinal sıvı, retina iç katlarının dezorganizasyonu (DRIL), hiperreflektif noktalar, vitreomakular ara yüzey bozuklukları, elipsoid zon (EZ) tabakasının kaybı, epiretinal membran (ERM), seröz retina dekolmanı (SRD)'dır. Aynı zamanda retinanın kalınlık ve hacim haritalarına da kantitatif olarak ulaşmak mümkündür. SD-OKT aynı zamanda ödem tipini belirlemede, uygulanacak tedavi seçeneğini belirlemede, tedavi etkinliğinin takibi ve tedavinin sağlayacağı fonksiyonel kazanımı tahmin etmede oldukça önemli bir yöntemdir⁸.

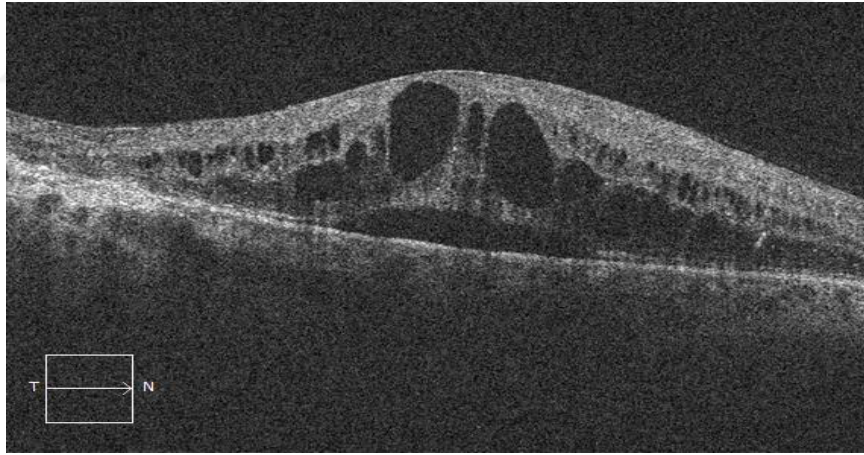
Makula Ödemi: DR'de OKT en sık makula ödeminin tespiti ve takibinde kullanılmaktadır. Kaynağına göre fokal, diffüz ya da kombine olarak sınıflanmaktadır. Bu sınıflama FA bulgularına göre yapılmaktadır. OKT ile yapılan sınıflamada ise DMÖ diffüz, kistoid ya da kombine şeklinde ayrılmaktadır. En sık görülen tip kistoid makula ödemidir. Bu tip ödemde OKT'de retina içi yansıma özelliği olmayan ve içinde sıvı bulunan retina içi yuvarlak-oval boşluklar bulunmaktadır. Kistler arasında

müller hücreleri tarafından oluşturulan septalar izlenmektedir (Şekil 10). Diffüz makula ödemi daha nadir görülen formu olup tedaviye daha dirençlidir.



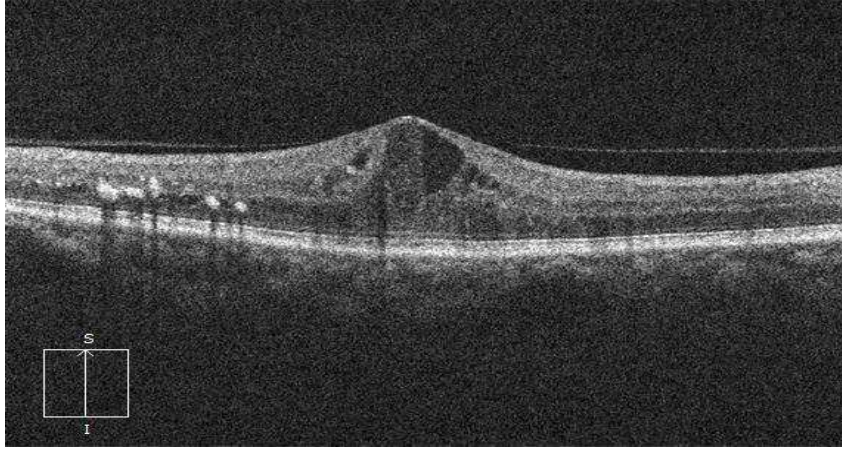
Şekil 10. Kistoid makula ödemi

Seröz Retina Dekolmanı: DR'ye özgü bir bulgu olmayıp OKT görüntüleri sayesinde tanımlanmış bir patolojidir. Fovea altında, tepesi genellikle fovea çukurluğuna karşılık gelen üçgen ya da oval şekilli, içinde yansıtıcılık bulunmayan ve tavanını retina tabanının oluşturduğu yapılardır. Tek hiporeflektif bir boşluk olarak bulunur (Şekil 11).



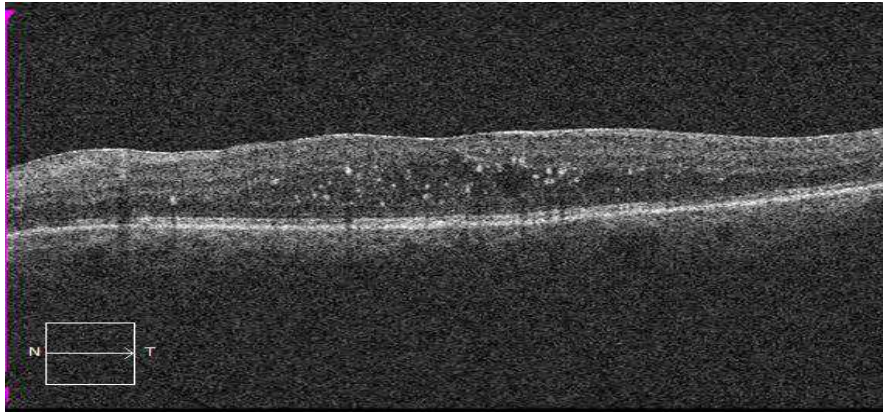
Şekil 11. Seröz Retina Dekolmanı

Eksudalar: OKT'de retina içinde ya da altında iyi sınırlı, yansıtıcılık özelliği yüksek olan ve genellikle altlarında gölgelenme koridoru oluşturan lezyonlardır (Şekil 12). OKT eksudaların lokalizasyonu konusunda oldukça yardımcıdır.



Şekil 12. OKT’de gölgeleme koridoru gösteren ve yüksek yansıtıcılık özellikte eksuda

Retina İçi Hiperreflektif Noktalar: OKT’de retinanın derin katmanlarında lokalize, inflamatuvar hücrelerin birikimi sonucu yüksek yansıtıcılıkta ve gölgeleme oluşturmayan noktalar olarak tarif edilmektedir (Şekil 13). Bu noktaların hastalığın aktivitesi hakkında bilgi verdiği düşünülmektedir. DR’ye özgü lezyonlar değildirler.

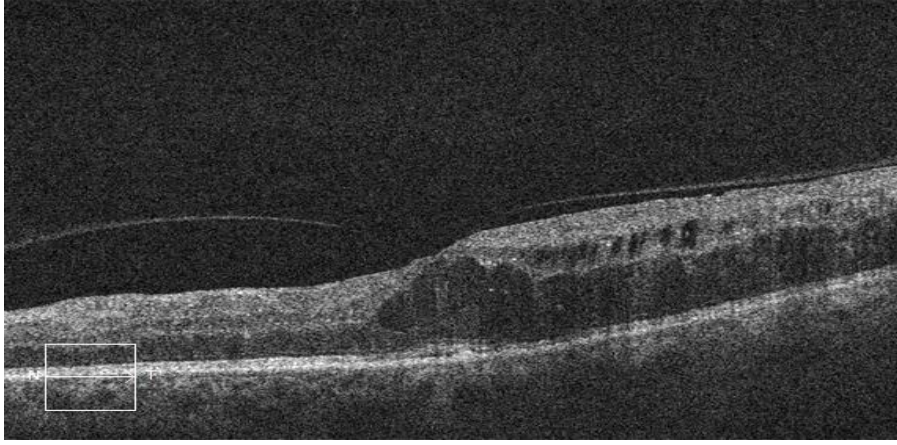


Şekil 13. Gölgeleme koridoru oluşturmayan hiperreflektif noktalar

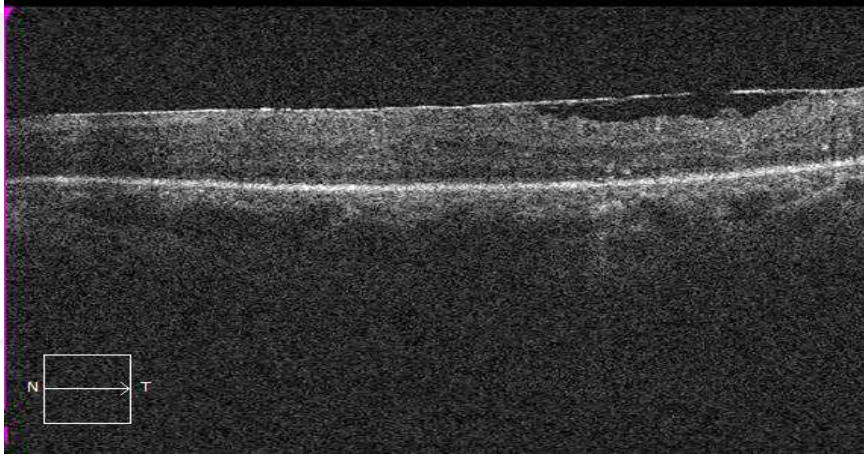
Vitreomakular Ara Yüzey Patolojileri: OKT’nin günümüzde yaygın kullanımıyla DR’de vitreomakular traksiyon/adezyon (VMT/VMA), epiretinal membran (ERM), makula deliği gibi retina ara yüzey patolojileri görülme sıklığı artmıştır.

VMT’de anormal arka vitreusun ayrılması sonucu foveal bölgede traksiyon mevcuttur (Şekil 14).

ERM, herhangi bir nedene bağlı olarak erken dönemlerde retina yüzeyinde ince, hiperreflektif bir çizgi olarak görülmektedir (Şekil 15). Distorsiyona yol açmayan ve görme keskinliğinde bozulmaya yol açmayan erken dönem ERM sadece OKT ile görülebilmektedir.

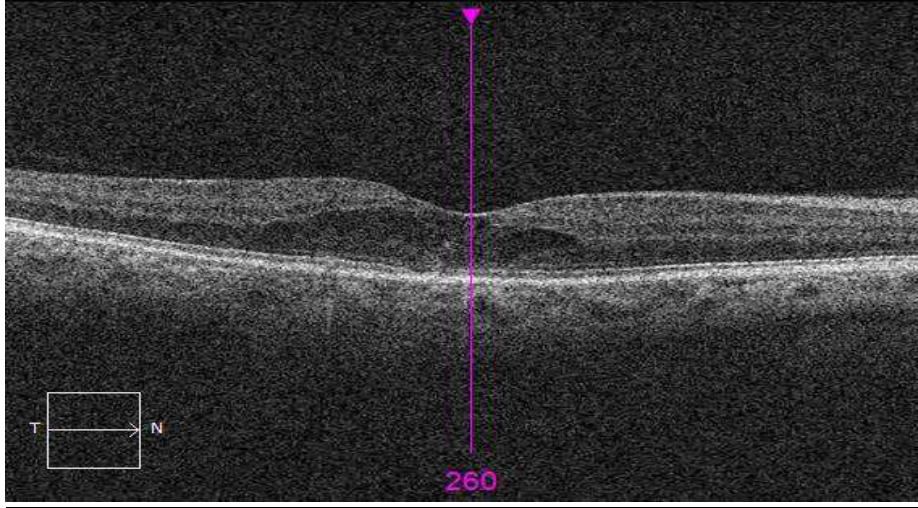


Şekil 14. OKT'de vitreomakular adezyon



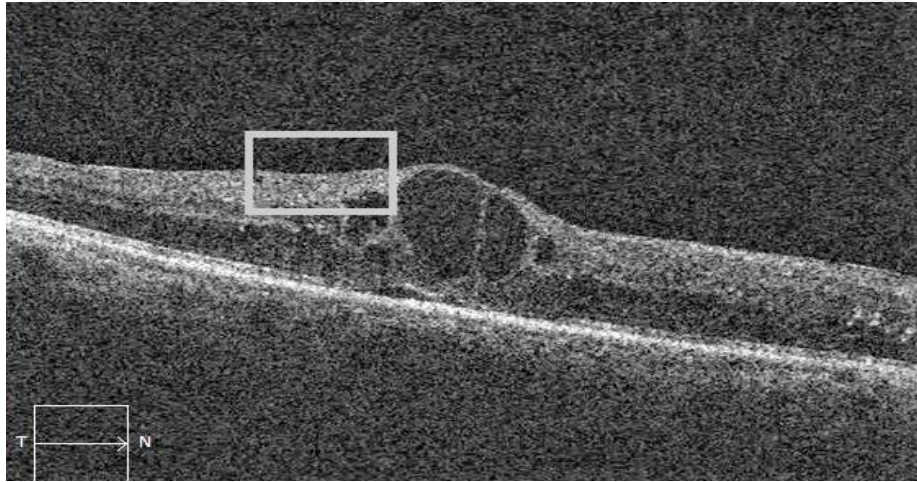
Şekil 15. OKT'de epiretinal membran

Elipsoid Zon (EZ) ve Eksternal Limitan Membran (ELM) Bozuklukları: Önceden IS-OS bandı olarak tanımlanan elipsoid zon (EZ), fotoreseptör hücrelerin iç ve dış segmentlerinin kesiştiği hiperreflektif hat olarak bilinmektedir. EZ doğrudan fotoreseptör hücre sağlığını gösteren bir parametre olarak günümüzde diyabetik hastalarda da değerlendirilmektedir. Eksternal limitan membran (ELM) ise elipsoid zonun ile dış nükleer tabaka arasında yer alan gerçek membran yapısında olmayan tabakadır. OKT ile bu tabakalardaki bozukluklar belirlenebilmektedir (şekil 16).



Şekil 16. OKT' de ELM ve EZ kaybı

DRIL(Retina İç Katlarının Dezorganizasyonu): Horizontal planda gangliyon hücre-iç pleksiform tabaka, iç nükleer tabaka ve dış pleksiform tabakanın sınırlarının net olarak seçilemediği alanlar olup, OKT'de yeni tanımlanmış bir bulgudur (Şekil 17). Mikrometre cinsinden ölçülür. DRIL, retinal ödem, intraretinal kist veya herhangi başka bir patolojiden bağımsız olarak tek başına bir parametre olarak değerlendirilmektedir.



Şekil 17. Retina iç katlarındaki dezorganizasyon (DRIL)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Kasım 2015- Mart 2020 aralığında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Ankara Şehir Hastanesi Retina birimine başvuran ve diyabetik makula ödemi (DMÖ) bulunan hastalar geriye dönük olarak incelendi. Daha önce hiç tedavi almamış, eğer almış ise; anti-VEGF tedavisini minimum 6 hafta, deksametazon tedavisini ise 6 ay önce alan 250 hastanın 250 gözü (sağ göz) çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- >18 yaş
- Tip 1 veya tip 2 DM hastaları
- Başlangıç EİDGK 1.3 ve 0.1 logMAR (Snellene göre 20/400 - 20/25) arasında olan olgular
- OKT'de SMK > 300µm olan DMÖ olguları
- Anti-VEGF tedavisi alan hastalarda aylık olarak ilk 3 doz uygulanmış ve sonrasında gerektiğinde tedavi rejimi ile takipli olgular
- İntravitreal deksametazon implant tedavisi alan grupta başlangıçta tek implant uygulandıktan sonra gerektiğinde tedavi rejimi uygulanan olgular

Çalışmadan hariç tutulma kriterleri;

- Makula ödemi yapan diğer oküler hastalıkların olması (retinal ven tıkanıklığı, yaşa bağlı makula dejeneresansı, üveit,)
- Bir yıllık izlem ve tedavi süreci boyunca ilaç değişimi yapılan hastalar;
- Katarakt cerrahisi dışında intraoküler cerrahi öyküsü olanlar,
- Son 6 ay içerisinde katarakt cerrahisi geçiren olgular,
- Son 6 ay içerisinde fokal/grid lazer fotokoagülasyon yapılmış olgular,
- Glukom ya da oküler hipertansiyonu olan hastalar,
- Görmeyi tehdit eden katarakt varlığı,
- Diyabetik makulopati dışında bir nedenle makula patolojisi varlığı
- Görme keskinliğini azaltan herhangi bir başka oküler patolojiye sahip olan hastalar

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların 0, 3.ay, 6.ay ve 12. aydaki vizitlerinde otorefraktometre (Canon RK-F1 Auto Ref-Keratometer, Tokyo, Japonya) refraksiyon ölçümü sonrasında belirlenen EİDGK değeri logMAR eşdeğerine çevrildi. Tüm olguların yapılan ön segment muayeneleri, otomatik tonometre (Reichert 7 Auto-Tonometer, Köniz, İsviçre) ile göz içi basıncı ölçümü, 90 D non-kontakt lens veya transequator kontakt lens kullanılarak yarıklı lamba biyomikroskop ile yapılan arka segment muayeneleri değerlendirildi. Hastaların ilk başvuruda flöresein anjiyografi görüntüleri kaydedildi. Tüm hastaların yaş, cinsiyet, DM tipi, DM süresi, başlangıç HbA1c düzeyleri kaydedildi.

Hastaların 0, 3.ay, 6.ay ve 12. aylardaki vizitlerinde klinik ve OKT bulgularına göre tedavi kararı verildi. Her vizitte görme seviyelerindeki objektif değişim ETDRS tablosunda logMAR eşeline göre harf kazanımı şeklinde değerlendirildi;

1. 0-5 arası harf kazanımı kötü görsel kazanç
2. 5-10 arası harf kazanımı orta görsel kazanç
3. >10 üzeri iyi görsel kazanç olarak değerlendirilerek hastalar 3 gruba ayrıldı.

Bu 3 grup, OKT parametreleri ile birlikte değerlendirildiklerinde orta ve iyi harf kazanımı olanlar görsel prognoz açısından iyi olarak ifade edildi.

Spectral-Domain Optik Koherens Tomografi Görüntülemesi

Tüm hastaların 0, 3.ay, 6.ay ve 12. aydaki arka segment görüntülemeleri SD-OKT; Cirrus HD-OCT 5000/500 (Carl Zeiss Meditec, Dublin) cihazı ile tek kişi (E.A.) tarafından yapıldı. Tüm hastaların 0, 3, 6 ve 12. ayda çekilmiş OKT görüntüleri aşağıdaki kriterler göz önüne alınarak iki kişi (Z.Y. ve Ö.C.K.) tarafından değerlendirildi ve kaydedildi.

- **Santral Makula Kalınlığı (SMK):** B-tarama moduyla foveadan geçen kesitle birlikte foveanın 500 µm üstü ve 500 µm altından geçen toplam 3 adet horizontal 512 x 128 çözünürlükteki 6 x 6 mm²'lik OKT görüntüsü 1mm'lik alanda değerlendirildi. Cihaz tarafından otomatize oluşturulan ETDRS ızgarasındaki santral 1 mm'deki değer olarak kaydedildi.
- **Makula Küp Hacmi (MCV):** Retina kalınlık haritasında yer alan 6 x 6 mm²'lik alandaki ETDRS ızgarasındaki 9 bölgenin ortalaması makula hacmi olarak cihaz tarafından otomatik belirlenmiş olup, mm³ cinsinden kaydedildi.
- **Seröz retina dekolmanı (SRD):** Fovea altında, tepesi genellikle fovea çukurluğuna karşılık gelen üçgen ya da oval şekilli, içinde yansıtıcılık bulunmayan ve hiporeflektif boşluk olarak bulunan ve tavanını retina tabanının oluşturduğu yapılar olarak değerlendirildi. Var ya da yok şeklinde kaydedildi.
- **Intraretinal kistler (İRK):** Fovea santrali, foveanın 500 µm nazali ve temporalinden olmak üzere 1mm'lik horizontal alanda değerlendirildi. Bu alan içerisindeki kistlerin yükseklikleri cihazın manuel moduyla ölçülerek ölçümlerin toplamı kaydedildi.
- **Retina İç Katlarındaki Dezorganizasyon (DRIL):** Horizontal planda gangliyon hücre-iç pleksiform tabaka, iç nükleer tabaka ve dış pleksiform tabakanın sınırlarının net olarak seçilemediği alanlar olarak tanımlanan DRIL, OKT'de horizontal planda fovea santralde kalacak şekilde 1 mm'lik alanda değerlendirildi. Var ya da yok şeklinde kaydedildi.
- **Hiperreflektif nokta (HRN):** Gölgeleme yapmayan, yansıtıcılık özelliği olan noktalar olarak değerlendirilip, aynı şekilde fovea merkezde yer alacak şekilde 1mm'lik alan içerisinde sayısal olarak kaydedildi.
- **Eksternal Limitan Membran (ELM) ve Elipsoid Zon (EZ):** Fovea merkezde olacak şekilde 1 mm'lik alanda incelenip, horizontal hatta herhangi bir kesilme ya da bozulma varlığının olup olmaması olarak değerlendirildi.
- **Epiretinal Membran (ERM):** Vitreoretinal ara yüzey patolojisi olan ERM, OKT'de 3mm'lik foveayı merkez alan bölgede, retinanın en iç yüzeyinde yer alan, traksiyon yapmayan hiperreflektif horizontal hat olarak belirlenip var ya da yok şeklinde kayıt edildi.
- **Vitreomakular Adezyon (VMA):** Bir diğer vitreoretinal ara yüzey patolojisi olan VMA var ya da yok şeklinde kaydedildi.

ETDRS ızgarasının pozisyonu kontrol edildi. Otomatik yerleşim fovea merkezinde değil ise manuel olarak ızgaraya yeniden pozisyon verildi.

Tüm hastalar tedavi edilen ilaca göre ve tedavi sonunda elde edilen harf kazancına göre gruplara ayrıldı. Her grupta tedavi başlangıcında, ardışık üç anti-VEGF enjeksiyonunun sonu olan 3. ay bitiminde, tedavinin 6. ayında ve tedavinin 12. ayında biyobelirteçlerin değişimi kaydedildi. Elde edilen tüm bulgular gruplar arasında karşılaştırılarak istatistiki analizleri yapıldı; görme kazanımları ile korelasyonları saptandı.

Çalışmamız için Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Akademik Kurulundan tez konusu onayı ve Ankara Şehir Hastanesi Etik Kurulundan etik kurul onayı alındı. Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yürütüldü.



4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde Ortalama Standart Sapma (SD), Ortanca, Minimum (min), Maksimum (max) değerleri, kesikli verilerde ise yüzde (%) değerleri verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi.

Hastaların tedavi öncesi ve 3.ay, 6.ay ve 12.ay takip ölçümlerinin karşılaştırılmasında Friedman test kullanıldı. Farklılığın hangi zamanlardan kaynaklandığı Friedman çoklu karşılaştırma testi ile incelendi.

Nominal değişkenlerin tedavi öncesi ve 3.ay, 6.ay ve 12.ay karşılaştırmalarında McNemar test kullanıldı.

Harf kazanımı kötü, orta ve iyi olan hastaların normal dağılım gösteren sürekli verilerinin karşılaştırılmasında Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA), normal dağılıma uymayan verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanıldı. Kruskal Wallis Varyans Analizi sonucunda fark bulunan değişkenlerde farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı Kruskal Wallis çoklu karşılaştırma testi (Post hoc) ile incelendi.

Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare test kullanıldı.

Değerlendirmelerde IBM SPSS Statistics 20 programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

5. BULGULAR

Çalışmaya diyabetik makula ödemi olan ve dahil edilme-hariç tutulma kriterlerine uygunluk gösteren 250 hastanın 250 gözü (sağ göz) dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 64.69 ± 8.99 yıl olup minimum 25, maksimum 90 yaş idi. Hastaların HbA1c ortalaması 8.88 ± 0.95 , Diyabet süresi ortalaması 17.55 ± 5.39 yıl idi. Enjeksiyon sayısı 7.48 ± 1.64 olarak bulundu. Deksametazon tedavisi alan hasta sayısı 17 iken, anti-VEGF tedavi alan hasta sayısı 233 olarak bulundu. Anti-VEGF tedavi alan hasta grubunda enjeksiyon sayısı ortalaması 7.82 ± 1.06 olarak hesaplandı. Hastaların %53.2'si kadın, %46.8'i erkek olup %46'sı Fakik, %54'ü Psö dofakik idi. Hastaların intravitreal tedavilerinde en fazla sıklıkta (%44) uygulanan ajan Ranibizumab idi (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışmaya Alınan Hastaların Özellikleri

	Mean $\pm$ SD	
	Median (Min-Max)	
Yaş (yıl)	64.69 ± 8.99	
	65 (25-90)	
HbA1c (%)	8.88 ± 0.95	
	8.9 (7-10.9)	
DM süre (yıl)	17.55 ± 5.39	
	18 (7-38)	
Enjeksiyon sayısı (adet)	7.48 ± 1.64	
	8 (2-10)	
Enjeksiyon sayısı (adet) (n=233)	7.82 ± 1.06	
	8 (5-10)	
	N	%
Cinsiyet		
Kadın	133	53.2
Erkek	117	46.8
Lensin Durumu		
Fakik	115	46
Psö dofakik	135	54
Intravitreal tedavi		
Aflibercept	42	16.8
Bevacizumab	81	32.4
Deksametazon	17	6.8
Ranibizumab	110	44

Hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki EİDGK değerleri arasında fark saptandı ($p<0.001$). Farklılığın hangi zamanlardan kaynaklandığı Friedman çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde;

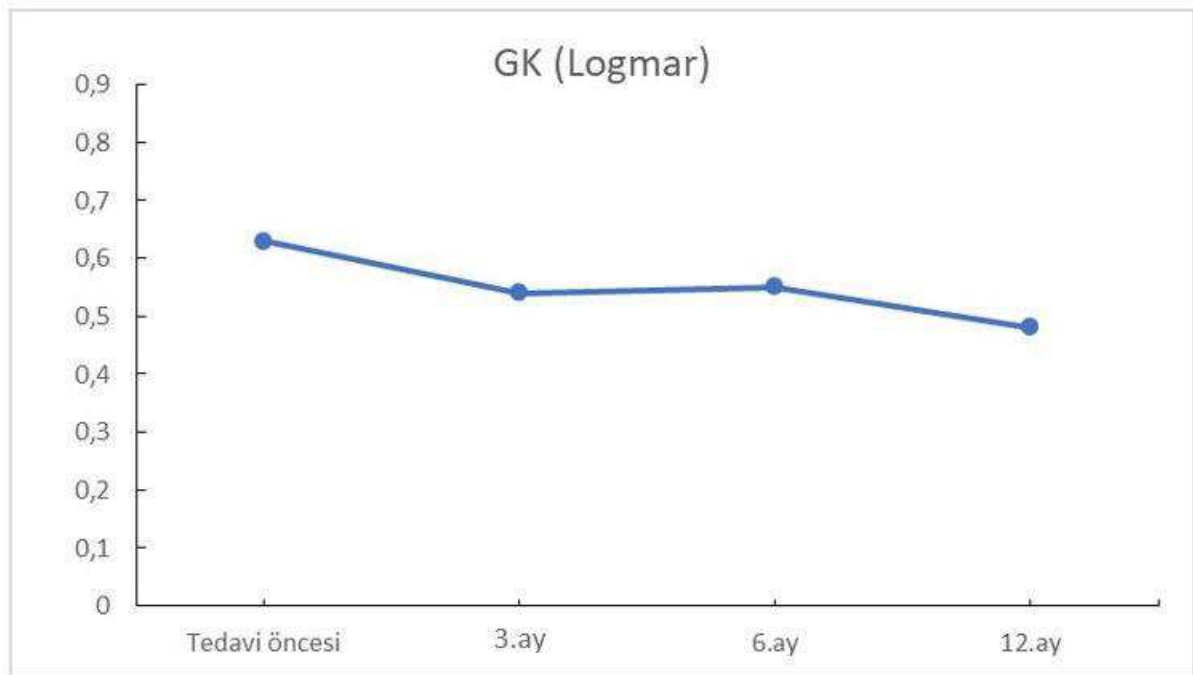
EİDGK ortalaması LogMAR cinsinden; tedavi öncesi 0.63 ± 0.36 , 3.ayda 0.54 ± 0.33 , 6. ayda 0.55 ± 0.36 ve 12. ayda 0.48 ± 0.32 idi. Tedavi öncesine göre 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki EİDGK değerlerindeki artış anlamlı bulundu (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$). 3.aydaki EİDGK değerlerine göre 12.aydaki artışlar ve 6.aya göre 12. aydaki EİDGK değerlerindeki artışlar anlamlı bulundu (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$). 3.aydaki EİDGK değerleri ile 6.ay EİDGK değerleri arasında ise fark bulunmadı ($p>0.05$). (Tablo 2)

Tablo 2. Hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki EİDGK değerlerinin karşılaştırılması

GK (Logmar)	Mean $\pm$ SD	Median (Min-Max)	Test istatistiği	P değeri
Tedavi öncesi	0.63 $\pm$ 0.36	0.52 (0.05-1.30)		
Tedavi sonrası 3.ay	0.54 $\pm$ 0.33	0.39 (0.05-1.30)	$\chi^2 =150.688$	0.001
Tedavi sonrası 6.ay	0.55 $\pm$ 0.36	0.39 (0-1.30)		
Tedavi sonrası 12.ay	0.48 $\pm$ 0.32	0.39 (0-1.30)		

0, 3.ay, 6.ay ve 12 aydaki EİDGK logMAR cinsinden eğrisi grafik 1’de gösterilmiştir

Grafik 1. Hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki EİDGK logMAR cinsinden değerleri



Tüm hastaların aldıkları intravitreal tedaviden bağımsız olarak bazal ve 12. aydaki EİDGK logMAR cinsinden değerlendirilip ortalama harf kazanımları hesaplandı. Ortalama harf kazanımı 7.57 ± 11.50 olarak bulundu (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların harf kazanımlarının tanımlayıcı istatistiği

	Mean±SD	Median (Min-Max)
Harf kazanımı	7.57±11.50	5 (-0.30-45)

Ortalama SMK değerleri tedavi öncesi $424.30 \mu\text{m} \pm 12.73 \mu\text{m}$, 4. ayda $264.58 \mu\text{m} \pm 109.42 \mu\text{m}$, 6. ayda $369.44 \mu\text{m} \pm 120.23 \mu\text{m}$ ve 12. ayda $334.23 \mu\text{m} \pm 104.03 \mu\text{m}$ olarak bulundu. Hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki SMK değerleri arasında fark saptandı ($p<0.001$). Farklılığın hangi zamanlardan kaynaklandığı Friedman çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde;

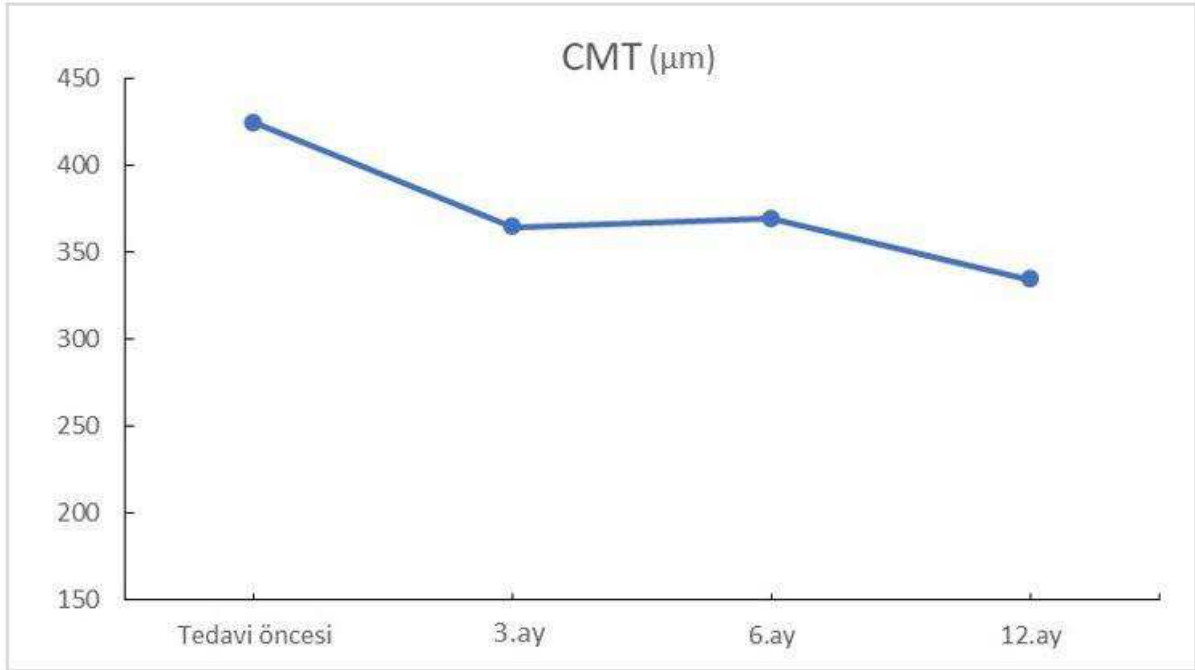
Tedavi öncesine göre 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki SMK değerlerindeki düşüş anlamlı bulundu (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$). 3.aydaki SMK değerlerine göre 12.aydaki düşüşler ve 6.aya göre 12. aydaki SMK değerlerindeki düşüşler anlamlı bulundu (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$). 3.ay SMK değerleri ile 6.ay SMK değerleri arasında ise fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki SMK değerlerinin karşılaştırılması

Santral Makula Kalınlığı (µm)	Mean±SD	Median (Min-Max)	Test istatistiği	P değeri
Tedavi öncesi	424.30±112.73	388 (300-830)		
Tedavi sonrası 3.ay	264.58±109.42	331.5 (190-727)	$\chi^2 = 154.456$	0.000
Tedavi sonrası 6.ay	369.44±120.23	335 (154-882)		
Tedavi sonrası 12.ay	334.23±104.03	301.5 (163-774)		

Hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki ortalama SMK değerlerinin eğrisi grafik 2’de gösterilmiştir.

Grafik 2. Hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki SMK değerleri



Seröz retina dekolmanı (SRD) tedavi öncesi 53 hastada (%21.2), 3.ayda 26 hastada (%10.4), 6.ayda 27 hastada (%10.8) ve 12. ayda (%4.8) hastada saptandı. Hastaların tedavi öncesine göre 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki SRD varlığı oranları arasında fark saptandı (sırasıyla $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$).

3.aya göre 12.aydaki ve 6.aya göre 12.aydaki SRD oranları arasında fark saptandı (sırasıyla $p<0.05$, $p<0.01$). 3.ay ile 6.ay SRD oranları arasında ise fark bulunmadı (Tablo 5).

Tedavi öncesi SRD'si olan 53 hastanın tedavi sonrası 12.ayda 48'inde SRD'de kaybolma olduğu görüldü.

Tablo 5. Hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki SRD dağılımları ve karşılaştırılması

	SRD YOK		SRD VAR		P değeri	
	n	%	n	%		
					Tö-3.ay	p=0.000
Tedavi öncesi	197	78.8	53	21.2	Tö-6.ay	p=0.000
Tedavi sonrası 3.ay	224	89.6	26	10.4	Tö-12.ay	p=0.000
Tedavi sonrası 6.ay	223	89.2	27	10.8	3.ay-6.ay	p=1.000
Tedavi sonrası 12.ay	238	95.2	12	4.8	3.ay-12.ay	p=0.020
					6.ay-12.ay	p=0.006

Anti-VEGF tedavisi alan hastaların tedavi öncesine göre 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki SRD varlığı oranları arasında fark saptandı (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.01$, $p<0.001$). 3.aya göre 12.aydaki ve 6.aya göre 12.aydaki SRD oranları arasında fark saptandı (sırasıyla $p<0.05$, $p<0.01$). 3.ay ile 6.ay SRD oranları arasında ise fark bulunmadı (Tablo 6).

Tablo 6. İntravitreal anti-VEGF tedavisi alan hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki SRD dağılımları ve karşılaştırılması

	SRD YOK		SRD VAR		P değeri	
	n	%	n	%		
					Tö-3.ay	p=0.000
Tedavi öncesi	188	80.7	45	19.3	Tö-6.ay	p=0.004
Tedavi sonrası 3.ay	210	90.1	23	9.9	Tö-12.ay	p=0.000
Tedavi sonrası 6.ay	206	88.4	27	11.6	3.ay-6.ay	p=0.557
Tedavi sonrası 12.ay	223	95.7	10	4.3	3.ay-12.ay	p=0.019
					6.ay-12.ay	p=0.001

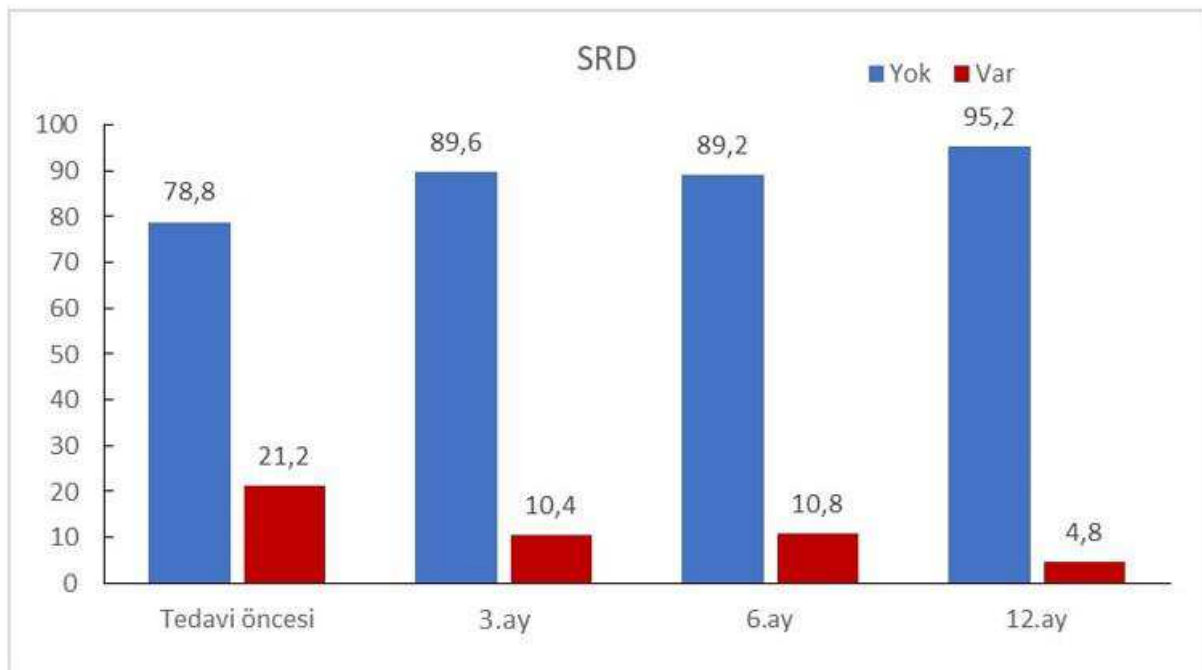
Deksametazon tedavisi alan hastaların tedavi öncesi, 3.ay, ve 12.aydaki SRD varlığı oranları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Tedavi sonrası 6.ayda SRD olan hasta bulunamadı bu nedenle 6.ay karşılaştırması yapılamadı (Tablo 7).

Tablo 7. İntravitreal deksametazon tedavisi alan hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki SRD dağılımları ve karşılaştırılması

	SRD YOK		SRD VAR		P değeri	
	n	%	n	%		
					Tö-3.ay	p=0.063
Tedavi öncesi	9	52.9	8	47.1	Tö-6.ay	-
Tedavi sonrası 3.ay	14	82.4	3	17.6	Tö-12.ay	p=0.070
Tedavi sonrası 6.ay	17	100	-	-	3.ay -6.ay	-
Tedavi sonrası 12.ay	15	88.2	2	11.8	3.ay -12.ay	p=1.000
					6.ay-12.ay	-

Tüm hastaların 0.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki SRD oranları grafik 3'te özetlenmiştir.

Grafik 3. Tüm hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki SRD oranları



Tedavi öncesi ve 3.ay, 6.ay ve 12.ay DRIL oranları arasında fark bulunmadı ($p > 0.05$).Tedavi öncesi 75 hastada (%30), 3.ayda 78 hastada (%31.2), 6.ayda 81 hastada (%32.4) ve 12.ayda 81 hastada (%32.4) DRIL saptandı (Tablo 8).

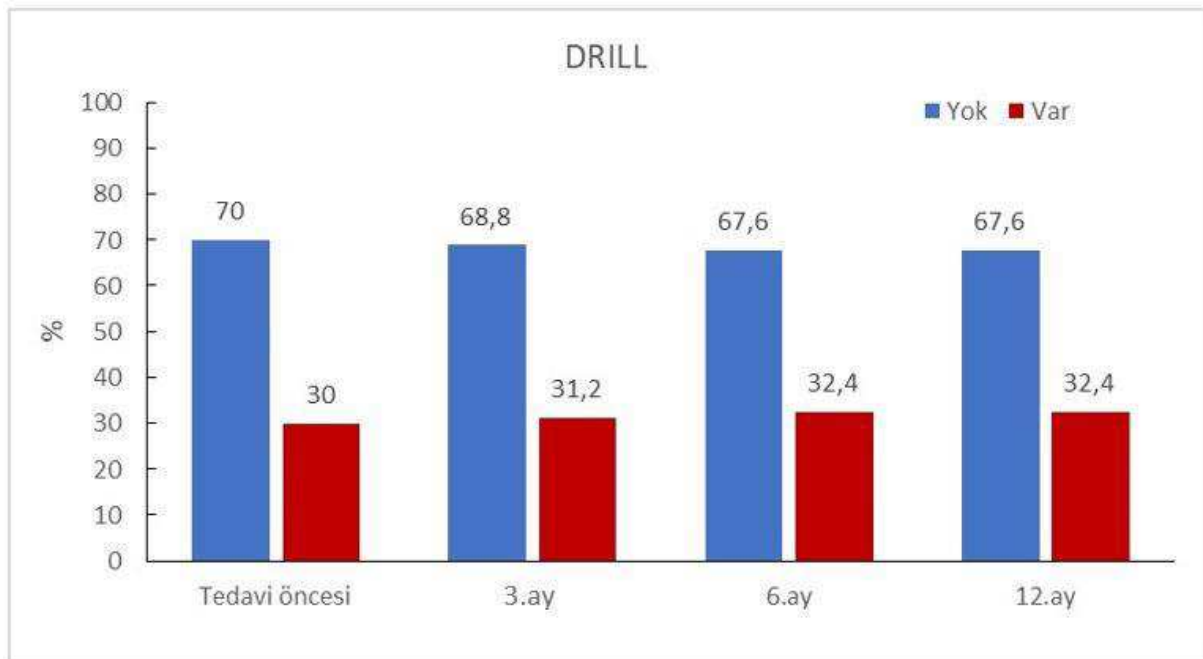
Tedavi öncesi DRIL'i olan 75 hastanın tedavi sonrası 12.ayda 2'sinde DRIL'in kaybolduğu, kalan 73 hastada ise sebat ettiği görüldü.

Tablo 8. Hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki DRIL dağılımları ve karşılaştırılması

	DRIL YOK		DRIL VAR		P değeri	
	n	%	n	%		
					Tö-3.ay	p=0.375
Tedavi öncesi	175	70	75	30	Tö-6.ay	p=0.109
Tedavi sonrası 3.ay	172	68.8	78	31.2	Tö-12.ay	p=0.109
Tedavi sonrası 6.ay	169	67.6	81	32.4	3.ay -6.ay	p=0.375
Tedavi sonrası 12.ay	169	67.6	81	32.4	3.ay -12.ay	p=0.375
					6ay-12.ay	p=1.000

Grafik 4'te hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki DRIL oranları gösterilmiştir.

Grafik 4. Hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki DRIL oranları



Ortanca hiperreflektif nokta değerleri(HRN) tedavi öncesi 6 (0-25) adet, 3.ay 5 (0-20) adet, 6.ay 5 (0-22) adet ve 12.ay 4 (0-20) adet olarak bulundu. Hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki HRN değerleri arasında fark saptandı ($p<0.001$). Farklılığın hangi zamanlardan kaynaklandığı Friedman çoklu karşılaştırma testi ile incelendi;

Tedavi öncesine göre 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki HRN değerlerindeki düşüş anlamlı bulundu (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$). 3.aydaki HRN değerlerine göre 12.aydaki düşüşler ve 6.aya göre 12.aydaki HRN değerlerindeki düşüşler anlamlı bulundu (sırasıyla $p<0.01$, $p<0.01$). 3.aydaki HRN değerleri ile 6.ay HRN değerleri arasında ise fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki HRN değerlerinin karşılaştırılması

Hiperreflektif nokta sayısı (adet)	Mean $\pm$ SD	Median (Min-Max)	Test istatistiği	P değeri
Tedavi öncesi	7.26 $\pm$ 4.35	6 (0-25)		
Tedavi sonrası 3.ay	5.36 $\pm$ 3.76	5 (0-20)	$\chi^2 =122.016$	0.000
Tedavi sonrası 6.ay	5.44 $\pm$ 4.07	5 (0-22)		
Tedavi sonrası 12.ay	4.73 $\pm$ 4.07	4 (0-20)		

Anti-VEGF tedavi alan hasta grubu incelendiğinde; hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki HRN değerleri arasında fark saptandı ($p<0.001$). Farklılığın hangi zamanlardan kaynaklandığı Friedman çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde;

Tedavi öncesine göre 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki HRN değerlerindeki düşüş anlamlı bulundu (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$). 3.aydaki HRN değerlerine göre 12.aydaki düşüşler ve 6.aya göre 12.aydaki HRN değerlerindeki düşüşler anlamlı bulundu (sırasıyla $p<0.01$, $p<0.01$). 3.aydaki HRN değerleri ile 6.ay HRN değerleri arasında ise fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 10).

Tablo 10. İntravitreal anti-VEGF tedavisi alan hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki HRN değerlerinin karşılaştırılması

Hiperreflektif nokta sayısı (adet)	Mean $\pm$ SD	Median (Min-Max)	Test istatistiği	P değeri
Tedavi öncesi	7.06 $\pm$ 4.17	6 (0-25)		
Tedavi sonrası 3.ay	5.25 $\pm$ 3.74	4 (0-20)	$\chi^2 =115.674$	0.000
Tedavi sonrası 6.ay	5.36 $\pm$ 3.98	5 (0-20)		
Tedavi sonrası 12.ay	4.58 $\pm$ 3.89	4 (0-20)		

İntravitreal deksametazon tedavisi alan hasta grubunda ise; hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki HRN değerleri arasında fark saptandı ($p<0.05$)(Tablo 11). Farklılığın hangi zamanlardan kaynaklandığı Friedman çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde;

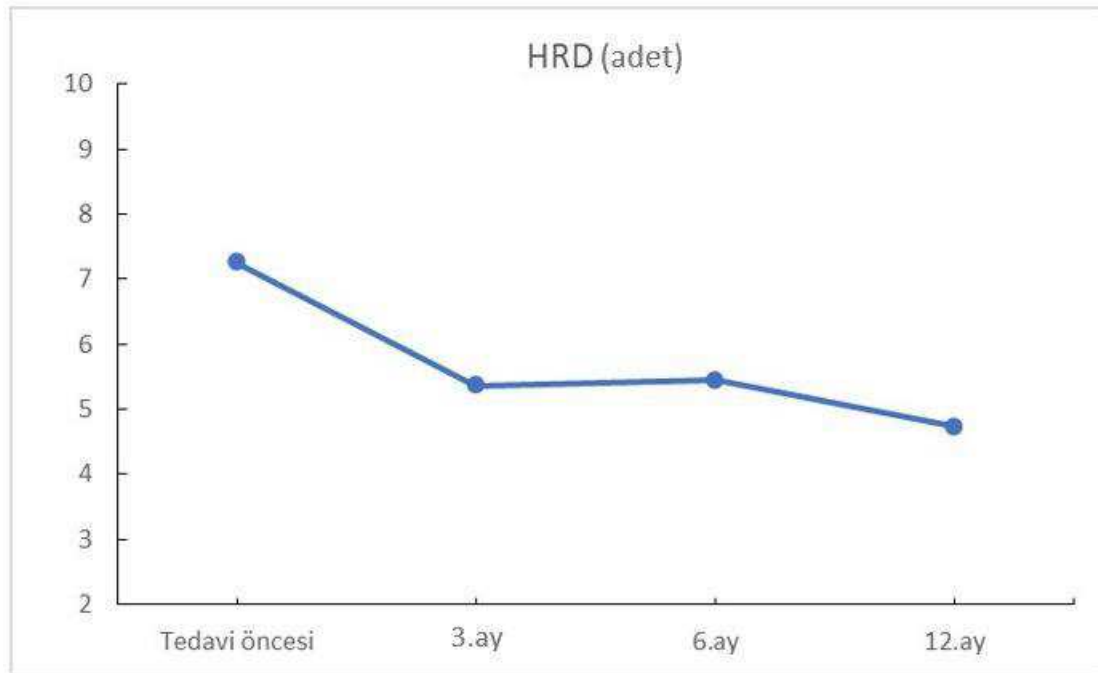
Tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki HRN karşılaştırmalarında fark bulunmadı.

Tablo 11. İntravitreal deksametazon tedavisi alan hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki HRN değerlerinin karşılaştırılması

Hiperreflektif nokta sayısı (adet)	Mean $\pm$ SD	Median (Min-Max)	Test istatistiği	P değeri
Tedavi öncesi	9.88 $\pm$ 5.89	8 (3-20)	$\chi^2 = 7.931$	0.047
Tedavi sonrası 3.ay	6.88 $\pm$ 3.82	7 (2-18)		
Tedavi sonrası 6.ay	6.47 $\pm$ 5.14	5 (0-22)		
Tedavi sonrası 12.ay	6.76 $\pm$ 5.80	5 (0-20)		

Grafik 5'te tüm hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki HRN değerlerinin değişimi gösterilmiştir.

Grafik 5. Tüm hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki HRN değerleri



Tedavi öncesi 170 (%68) hastada, 3.ayda 169 (%67.6) hastada, 6.ayda 178 (%71.2) hastada ve 12.ayda 170 (%68) hastada elipsoid zon (EZ) kaybına rastlandı. Tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.ay oranları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 12).

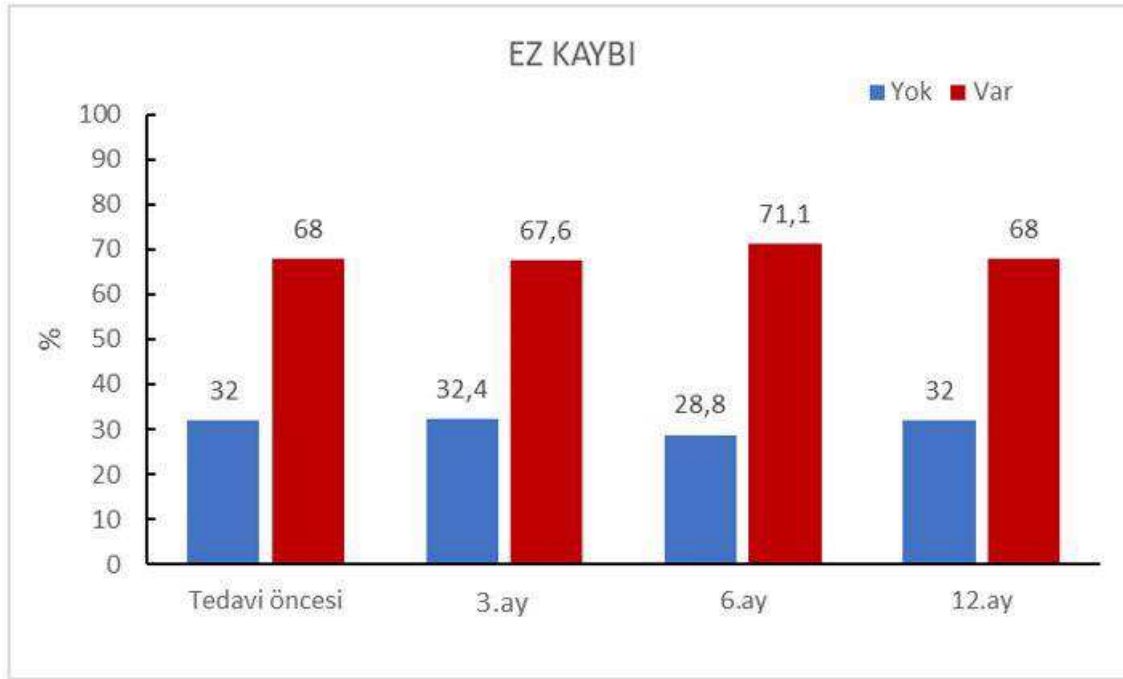
Tedavi öncesi EZ kaybı olan 170 hastanın tedavi sonrası 12.ayda 17'sinde iyileşme kalan 153 hastada ise EZ kaybının sebat ettiği görüldü.

Tablo 12. Hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki EZ kaybı dağılımları ve karşılaştırılması

	EZ KAYBI YOK		EZ KAYBI VAR		P değeri	
	n	%	n	%		
Tedavi öncesi	80	32	170	68	Tö-3.ay	p=1.000
					Tö-6.ay	p=0.200
Tedavi sonrası 3.ay	81	32.4	169	67.6	Tö-12.ay	p=1.000
Tedavi sonrası 6.ay	72	28.8	178	71.2	3.ay-6.ay	p=0.064
Tedavi sonrası 12.ay	80	32	170	68	3.ay -12.ay	p=1.000
					6.ay-12.ay	p=0.057

Grafik 6'da hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki EZ kaybı oranları gösterilmiştir.

Grafik 6. Hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki EZ kaybı oranları



Eksternal limitan membran (ELM) kaybı tedavi öncesi 172 (%68.8) hastada, 3.ayda 169 (%67.6) hastada, 6.ayda 177 (%70.8) hastada ve 12.ayda 167 (%66.8) hastada saptandı. Hastaların 6.aya göre 12. aydaki ELM kaybı oranları arasında fark saptandı ($p<0.05$). Diğer zamanlardaki ölçümler arasında fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 13).

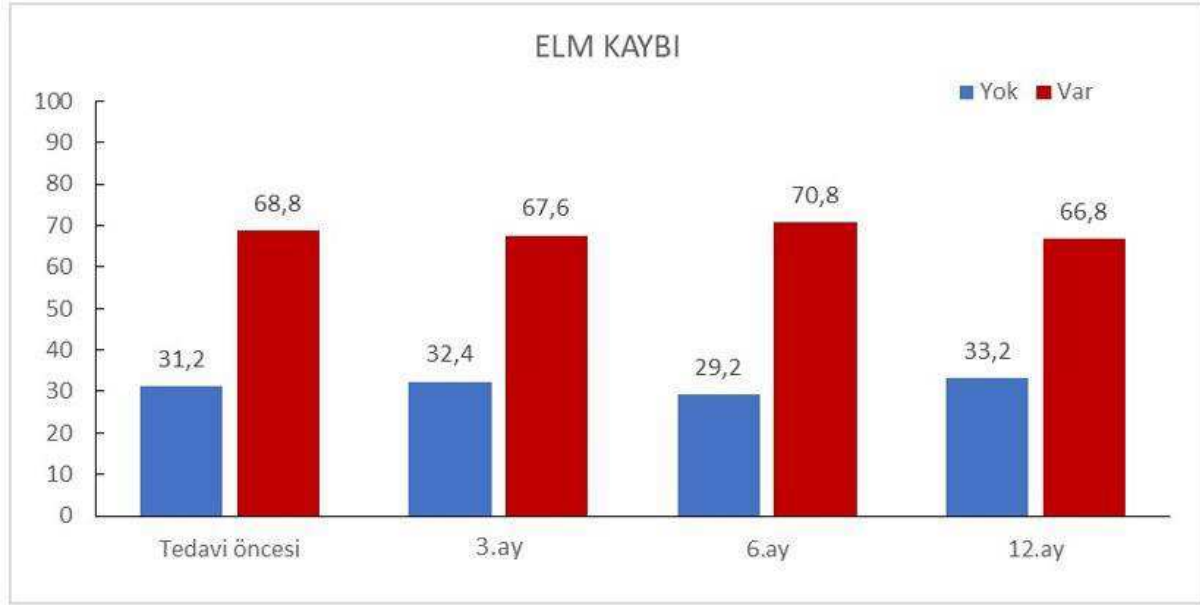
Tedavi öncesi ELM kaybı 172 hastada izlenirken, tedavi sonrası 12.ayda 20'sinde düzelme ve kalan 152 hastada sebat ettiği görüldü.

Tablo 13. Hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki ELM kaybı dağılımları ve karşılaştırılması

	ELM KAYBI YOK		ELM KAYBI VAR		P değeri	
	n	%	n	%		
					Tö-3.ay	p=0.664
Tedavi öncesi	78	32.2	172	68.8	Tö-6.ay	p=0.473
Tedavi sonrası 3.ay	81	32.4	169	67.6	Tö-12.ay	p=0.500
Tedavi sonrası 6.ay	73	29.2	177	70.8	3.ay-6.ay	p=0.115
Tedavi sonrası 12.ay	83	33.2	167	66.8	3.ay-12.ay	p=0.824
					6.ay-12.ay	p=0.013

Grafik 7’de hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki ELM kaybı oranları gösterilmiştir.

Grafik 7. Hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki ELM kaybı oranları



Epiretinal membran varlığı (ERM) tedavi öncesi 131 (%52.4) hastada, 3.ayda 134 (%53.6), 6.ayda 135 (%54) ve 12.ayda 142 (%56.8) hastada saptandı. Hastaların tedavi öncesine göre 12.ay ERM varlığı oranları arasında fark saptandı ($p<0.01$). 3.ay ve 6.aya göre 12.ay ERM varlığı oranları arasında fark saptandı (sırasıyla $p<0.05$, $p<0.05$) (Tablo 14).

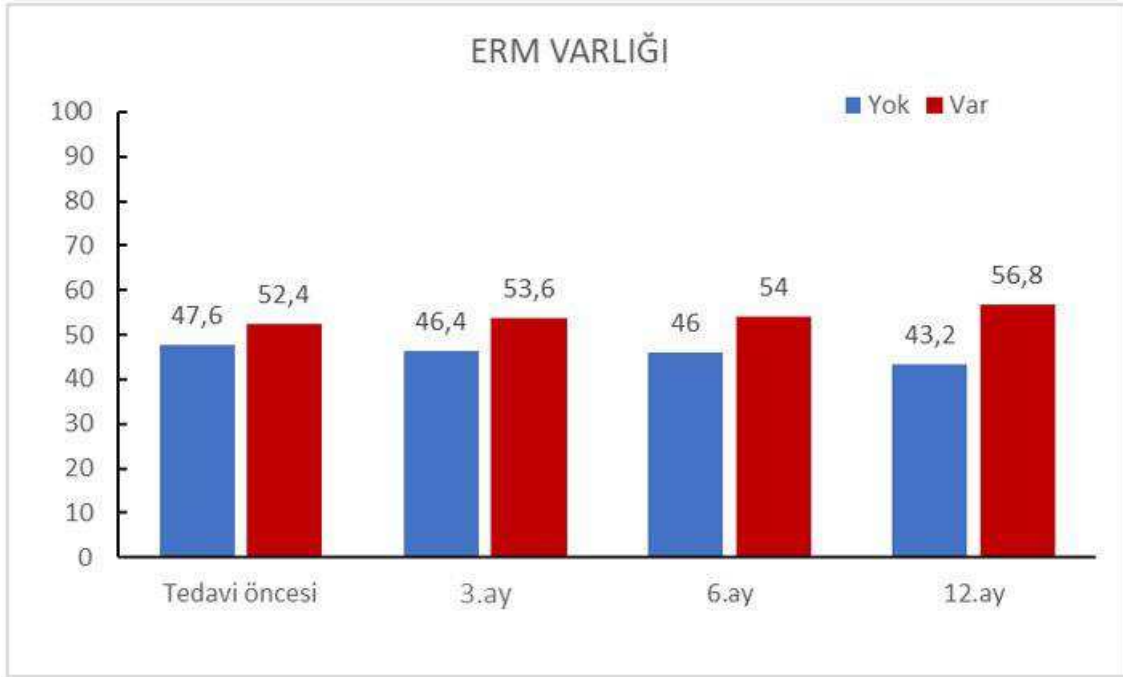
Tedavi öncesi 131 hastada ERM varlığı izlenirken tedavi sonrası bunların 2’sinde düzelme ve başlangıçta olmayıp 12.ayda ERM izlenen 13 hasta izlendi.

Tablo 14. Hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki ERM varlığı dağılımları ve karşılaştırılması

	ERM YOK		ERM VAR		P değeri
	n	%	n	%	
Tedavi öncesi	119	47.6	131	52.4	Tö-3.ay p=0.250
Tedavi sonrası 3.ay	116	46.4	134	53.6	Tö-6.ay p=0.344
Tedavi sonrası 6.ay	115	46	135	54	Tö-12.ay p=0.007
Tedavi sonrası 12.ay	108	43.2	142	56.8	3.ay-6.ay p=1.000
					3.ay-12.ay p=0.039
					6.ay-12.ay p=0.016

Hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki ERM oranları grafik 8’de gösterilmiştir.

Grafik 8. Hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki ERM oranları



İntraretinal kist (İRK) ortalama değerleri tedavi öncesi $455.03 \mu\text{m} \pm 365.83 \mu\text{m}$, 3.ayda $285.53 \mu\text{m} \pm 286.28 \mu\text{m}$, 6.ayda $302.05 \mu\text{m} \pm 315.22 \mu\text{m}$ ve 12.ayda $234.35 \mu\text{m} \pm 278.27 \mu\text{m}$ olarak bulundu. Hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki İRK değerleri arasında fark saptandı ($p < 0.001$). Farklılığın hangi zamanlardan kaynaklandığı Friedman çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde;

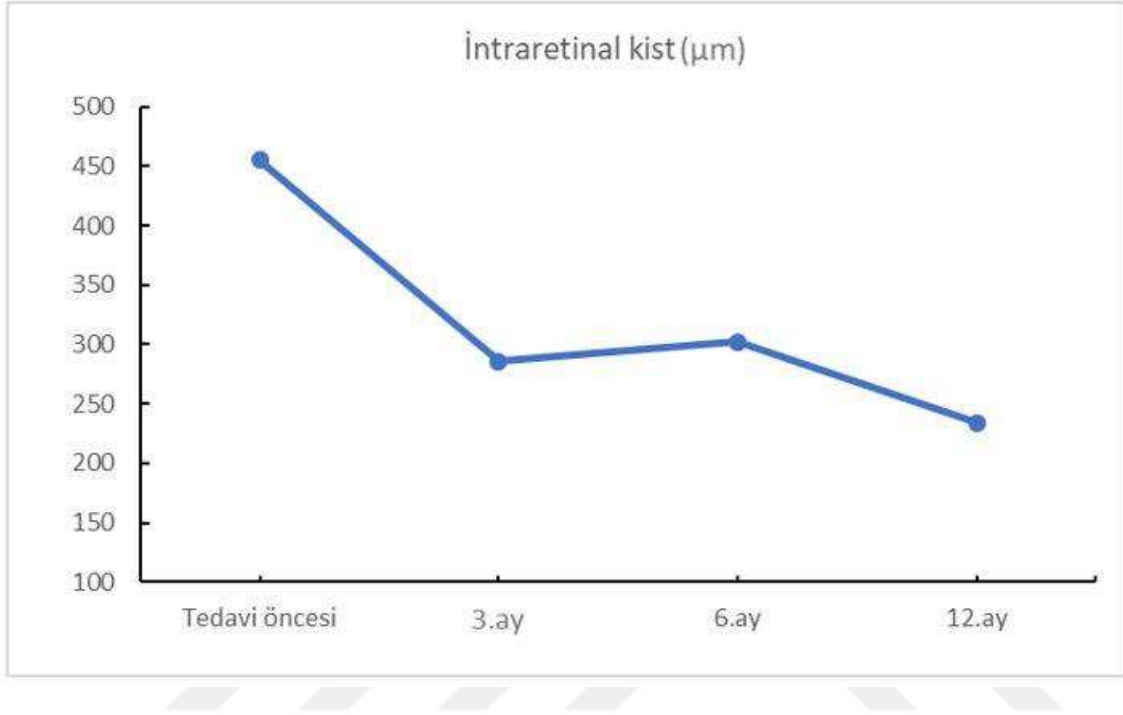
Tedavi öncesine göre 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki İRK değerlerindeki azalma anlamlı bulundu (sırasıyla $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$). 3.aydaki İRK değerlerine göre 12.aydaki düşüş anlamlı bulundu ($p < 0.05$). 3.aydaki İRK değerleri ile 6.ay İRK değerleri ve 6.ay ile 12 ay İRK değerleri arasında ise anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 15).

Tablo 15. Hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki İRK değerlerinin karşılaştırılması

İntraretinal kist (μm)	Mean $\pm$ SD	Median (Min-Max)	Test istatistiği	P değeri
Tedavi öncesi	455.03 $\pm$ 365.83	355.5 (58-3896)		
Tedavi sonrası 3.ay	285.53 $\pm$ 286.28	207 (0-1488)	$\chi^2 = 119.49$	0.000
Tedavi sonrası 6.ay	302.05 $\pm$ 315.22	205.5 (0-1710)		
Tedavi sonrası 12.ay	234.35 $\pm$ 278.27	158 (0-1626)		

Grafik 9’da hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki ortalama İRK değerlerinin değişimi gösterilmektedir.

Grafik 9. Hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki İRK değerleri



Makular küp hacminin (MCV) ortalama değeri tedavi öncesi $12.18 \text{ mm}^3 \pm 1.72 \text{ mm}^3$, 3.ayda $11.53 \text{ mm}^3 \pm 1.55 \text{ mm}^3$, 6.ayda $11.43 \text{ mm}^3 \pm 1.63 \text{ mm}^3$ ve 12.ayda $11.09 \text{ mm}^3 \pm 1.49 \text{ mm}^3$ olarak hesaplandı. Hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki MCV değerleri arasında anlamlı fark saptandı ($p < 0.001$). Farklılığın hangi zamanlardan kaynaklandığı Friedman çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde;

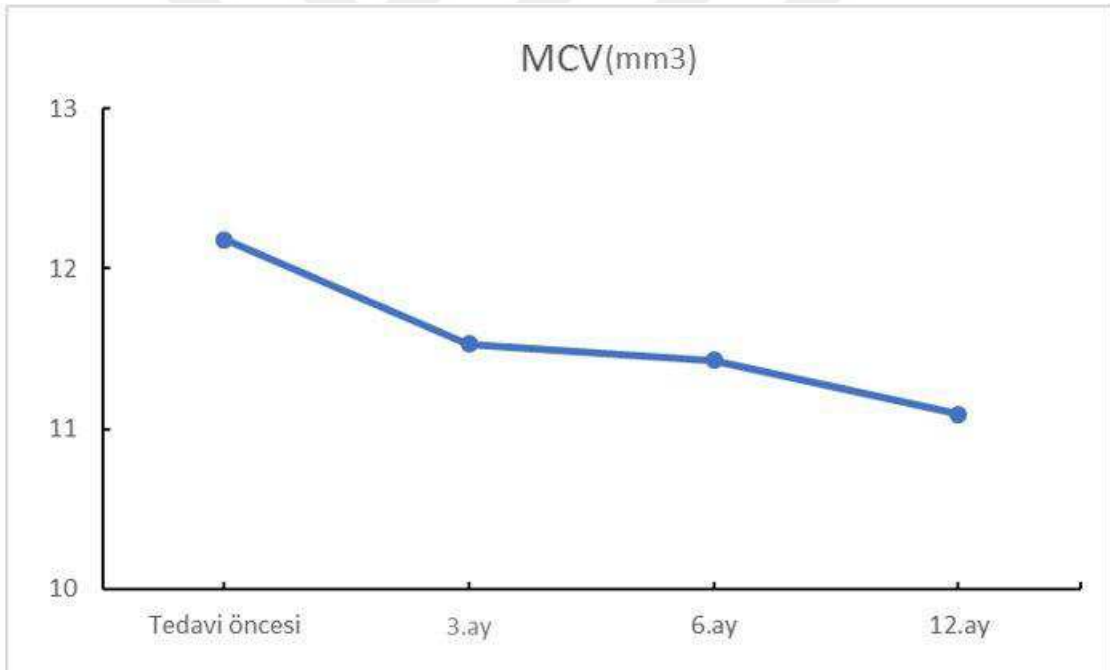
Tedavi öncesine göre 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki MCV değerlerindeki azalma anlamlı bulundu (sırasıyla $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$). 3.aydaki MCV değerlerine göre 12.aydaki azalma ve 6.aya göre 12. Aydaki MCV değerlerindeki azalma anlamlı bulundu (sırasıyla $p < 0.001$, $p < 0.001$). 3.aydaki MCV değerleri ile 6.ay MCV değerleri arasında ise anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 16).

Tablo 16. Hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki MCV değerlerinin karşılaştırılması

Makular Küp Hacmi (mm ³)	Mean±SD	Median (Min-Max)	Test istatistiği	P değeri
Tedavi öncesi	12.18±1.72	11.9 (8.7-19.6)	$\chi^2 = 179.794$	0.000
Tedavi sonrası 3.ay	11.53±1.55	11.3 (7.6-18)		
Tedavi sonrası 6.ay	11.43±1.63	11.1 (7.9-19)		
Tedavi sonrası 12.ay	11.09±1.49	10.9 (6.3-17.6)		

Grafik 10'da hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki MCV değerleri arasındaki değişim gösterildi.

Grafik 10. Hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki MCV değerleri



Vitreomakular adezyon (VMA) tedavi öncesi 45 hastada (%18), 3.ayda 45 hastada (%18), 6.ayda 41 hastada (%16.4) ve 12.ayda 41 (%16.4) hastada saptandı. Tedavi öncesi ve 3.ay, 6.ay ve 12.ay VMA oranları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 17).

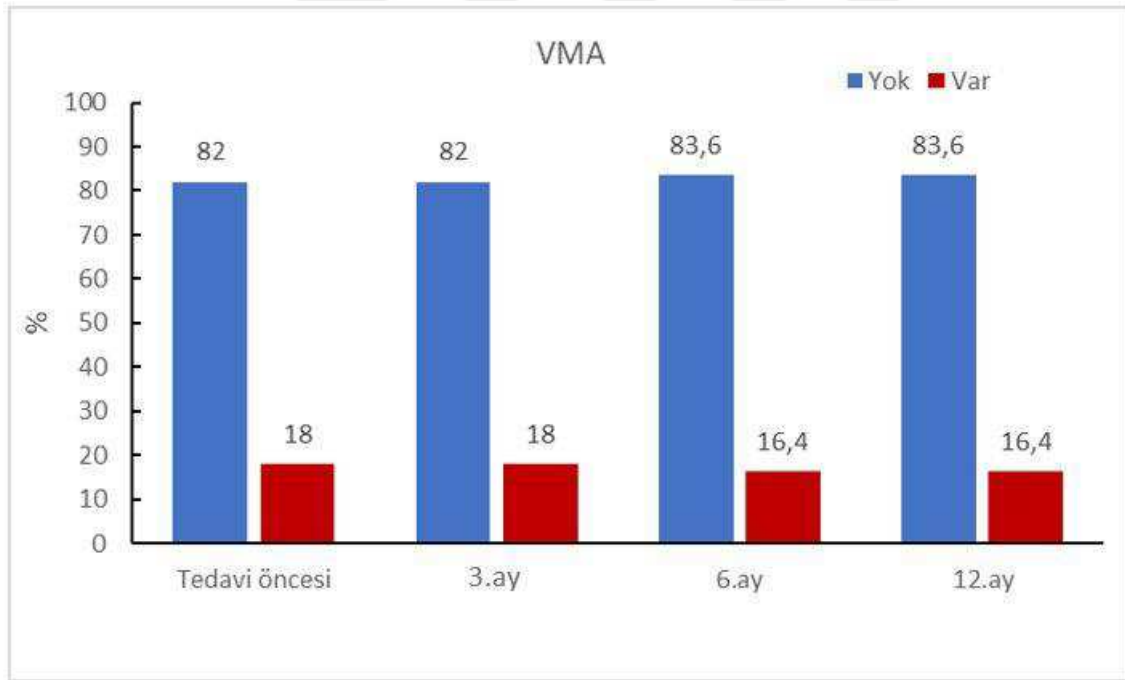
Tedavi öncesi 45 hastada VMA izlenirken tedavi sonrası 12.ayda 4 hastada VMA'nın kaybolduğu görüldü.

Tablo 17. Hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki VMA dağılımları ve karşılaştırılması

	VMA YOK		VMA VAR		P değeri	
	N	%	n	%		
					Tö-3.ay	p=1.000
Tedavi öncesi	205	82	45	18	Tö-6.ay	p=0.125
Tedavi sonrası 3.ay	205	82	45	18	Tö-12.ay	p=0.125
Tedavi sonrası 6.ay	209	83.6	41	16.4	3.ay-6.ay	p=0.125
Tedavi sonrası 12.ay	209	83.6	41	16.4	3.ay-12.ay	p=0.125
					6.ay-12.ay	p=1.000

Grafik 11’de hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12. aydaki VMA oranları gösterilmiş.

Grafik 11. Hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki VMA oranları



Hastaların 91’inde (%36.4) harf kazanımı 5 in altında olup bunların 25’inde (%10) harf kaybı olurken, 54’ünde (%21.6) ise hiçbir değişim olmadığı tespit edildi. 0-5 arası harf kazanımı 12 (%4.8) hastada saptandı. 57 (%22.8) hastada 5-10 arasında harf kazanımı olurken, 102 (%40.8) hastada 10 ve üzerinde harf kazanımı olduğu saptandı (Tablo 18).

Tablo 18. Hastaların harf kazanımı dağılımları

Harf kazanımı	n	%
(-) olanlar	25	10
Değişmeyenler (0 olanlar)	54	21.6
0-5 arası	12	4.8
5-10 (Orta)	57	22.8
≥10 (İyi)	102	40.8

Harf kazanımı kötü (<5),orta (5-10) ve iyi (>10) olan hastaların yaş değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Harf kazanımı kötü, orta ve iyi olan hastaların HbA1c değerleri arasında fark saptandı ($p<0.001$). Farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı Kruskal Wallis çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde;

Kötü – orta $p=0.320$ $p>0.05$ fark yok

Kötü – iyi $p=0.043$ $p<0.05$ fark var

Orta – iyi $p=0.000$ $p<0.001$ fark var şeklinde bulundu.

Harf kazanımı iyi olan hastalarda HbA1c değerleri hem kötü olan hem de orta olan hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.05$, $p<0.001$).

Harf kazanımı kötü, orta ve iyi olan hastaların DM süreleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Harf kazanımı kötü, orta ve iyi olan hastaların enjeksiyon sayısı değerleri arasında fark saptandı ($p<0.001$). Farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı Kruskal Wallis çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde;

Kötü – Orta $p=0.000$ $p<0.001$ fark var

Kötü – iyi $p=0.001$ $p<0.01$ fark var

Orta – iyi $p=0.018$ $p<0.05$ fark var şeklinde bulundu.

Harf kazanımı kötü olan hastaların enjeksiyon sayıları diğer iki gruptan daha fazla, harf kazanımı orta olan katılımcıların enjeksiyon sayıları diğer iki gruptan daha düşük idi (Tablo 19).

Tablo 19. Harf kazanımı kötü, orta ve iyi olan hastaların yaş, HbA1c, DM süresi ve Enjeksiyon sayısı karşılaştırmaları

	Harf kazanımı Kötü	Harf kazanımı Orta	Harf kazanımı İyi	Test İstatistiği p değeri	
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD		
	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)		
Yaş (yıl)	64.48±7.35 65 (47-83)	63.09±10.07 65 (25-81)	65.76±9.63 66 (25-90)	F=1.664	0.192
HbA1c (%)	8.82±0.99 8.8 (7.1-10.9)	8.54±0.95 8.2 (7-10.4)	9.12±0.84 9.2 (7.3-10.8)	$\chi^2 = 15.252$	0.000
DM süre (yıl)	17.26±4.97 18 (7-30)	16.70±4.93 16 (8-30)	18.27±5.94 18 (8-38)	$\chi^2 = 2.203$	0.332
Enjeksiyon sayısı (adet)	7.95±1.78 9 (3-10)	6.93±1.27 7 (2-9)	7.37±1.60 8 (2-9)	$\chi^2 = 34.016$	0.000

Harf kazanımı kötü, orta ve iyi olan hastaların cinsiyet oranları arasında fark bulunmadı (p>0.05).

Harf kazanımı kötü, orta ve iyi olan hastaların Fakik/Psödofakik olma oranları arasında fark bulunmadı (p>0.05).

Harf kazanımı kötü, orta ve iyi olan hastaların anti-VEGF tedavileri arasında fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo 20).

Tablo 20. Harf kazanımı kötü, orta ve iyi olan hastaların cinsiyet, lens durumu ve anti-VEGF tedavi oranlarının karşılaştırılması

	Harf kazanımı Kötü		Harf kazanımı Orta		Harf kazanımı İyi		Test istatistiği P değeri	
	n	%	n	%	n	%		
Cinsiyet								
Kadın	47	51.6	32	56.1	54	52.9	$\chi^2 = 0.289$	0.866
Erkek	44	48.4	25	43.9	48	47.1		
Lens Durumu								
Fakik	44	48.4	30	52.6	41	40.2	$\chi^2 = 2.595$	0.273
Psödo fakik	47	51.6	27	47.4	61	59.8		
İntravitreal tedavi								
Aflibercept	16	17.6	9	15.8	17	16.7	$\chi^2 = 0.458$	0.998
Bevacizumab	29	31.9	19	33.3	33	32.4		
Deksametazon	7	7.7	3	5.3	7	6.9		
Ranibizumab	39	42.9	26	45.6	45	44.1		

Harf kazanımı kötü, orta ve iyi olan hastaların tedavi öncesi EİDGK değerleri arasında fark saptandı ($p < 0.001$). Farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı Kruskal Wallis çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde;

Kötü – Orta $p = 0.043$ $p < 0.05$ fark var

Kötü – iyi $p = 0.000$ $p < 0.001$ fark var

Orta – iyi $p = 0.000$ $p < 0.001$ fark var şeklinde bulundu.

Harf kazanımı kötü olan hastaların tedavi öncesi EİDGK değerleri; harf kazanımı orta olanlardan daha düşük, harf kazanımı iyi olanlardan daha yüksek idi. Harf kazanımı orta olan katılımcıların EİDGK diğer iki gruptan daha yüksek idi. Harf kazanımı iyi olan katılımcıların tedavi öncesi EİDGK değerleri diğer iki gruptan daha düşük idi.

Harf kazanımı kötü, orta ve iyi olan hastaların tedavi öncesi SMK değerleri arasında fark saptandı ($p < 0.001$). Farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı Kruskal Wallis çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde;

Kötü – Orta $p = 0.141$ $p > 0.05$ fark yok

Kötü – iyi $p = 0.005$ $p < 0.01$ fark var

Orta – iyi $p = 0.000$ $p < 0.001$ fark var şeklinde bulundu.

Harf kazanımı iyi olan (10 ve üzerinde olan) tedavi öncesi SMK değerleri hem kötü olan hem de orta olan hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırasıyla $p<0.01$, $p<0.001$).

Harf kazanımı kötü, orta ve iyi olan hastaların tedavi öncesi HRN değerleri arasında fark saptandı ($p<0.001$). Farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı Kruskal Wallis çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde;

Kötü – Orta $p=0.829$ $p>0.05$ fark yok

Kötü – iyi $p=0.025$ $p<0.05$ fark var

Orta – iyi $p=0.002$ $p<0.01$ fark var şeklinde bulundu.

Harf kazanımı iyi olan (10 ve üzerinde olan) tedavi öncesi HRN değerleri hem kötü olan hem de orta olan hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırasıyla $p<0.05$, $p<0.01$).

Harf kazanımı kötü, orta ve iyi olan hastaların tedavi öncesi İRK değerleri arasında fark saptandı ($p<0.001$). Farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı Kruskal Wallis çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde;

Kötü – Orta $p=1.000$ $p>0.05$ fark yok

Kötü – iyi $p=0.001$ $p<0.01$ fark var

Orta – iyi $p=0.00$ $p<0.001$ fark var şeklinde bulundu.

Harf kazanımı iyi olan (10 ve üzerinde olan) tedavi öncesi İRK değerleri hem kötü olan hem de orta olan hastalara göre anlamlı düzeyde büyük bulundu (sırasıyla $p<0.01$, $p<0.001$).

Harf kazanımı kötü, orta ve iyi olan hastaların tedavi öncesi MCV değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 21).

Tablo 21. Harf kazanımı kötü, orta ve iyi olan hastaların tedavi öncesi EİDGK, SMK, HRN, İRK ve MCV değerlerinin karşılaştırılması

	Harf kazanımı Kötü	Harf kazanımı Orta	Harf kazanımı İyi	Test İstatistiği	P değeri
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD		
	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)		
Tedavi öncesi EİDGK (Logmar)	0.54±0.35 0.40 (0.05-1.30)	0.39±0.17 0.39 (0.10-0.82)	0.85±0.32 0.82 (0.30-1.30)	$\chi^2 = 75.617$	0.000
Tedavi öncesi SMK (µm)	412.11±107.85 367 (300-766)	377.88±84.27 347 (300-651)	461.13±119.62 431 (300-830)	$\chi^2 = 24.651$	0.000
Tedavi öncesi HRN (adet)	6.63±3.89 6 (0-25)	5.95±3.15 5 (1-15)	8.55±4.98 7.5 (2-25)	$\chi^2 = 13.470$	0.001
Tedavi öncesi İRK (µm)	394.12±282.79 289 (70-1352)	412.33±519.70 267 (85-3896)	533.24±313.66 498.5 (58-1613)	$\chi^2 = 20.218$	0.000
Tedavi öncesi MCV (mm ³)	12.14±1.77 11.8 (9.5-19.6)	11.81±1.44 11.6 (9.5-16.8)	12.44±1.78 12.1 (8.7-18.5)	$\chi^2 = 5.398$	0.067

Anti-VEGF tedavi alan hasta grubuna bakıldığı zaman; harf kazanımı kötü, orta ve iyi olan hastaların tedavi öncesi EİDGK değerleri arasında fark saptandı ($p < 0.001$). Farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı Kruskal Wallis çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde;

Kötü – Orta $p = 0.047$ $p < 0.05$ fark var

Kötü – iyi $p = 0.000$ $p < 0.001$ fark var

Orta – iyi $p = 0.000$ $p < 0.001$ fark var şeklinde bulundu.

Harf kazanımı kötü olan hastaların tedavi öncesi EİDGK değerleri harf kazanımı orta olanlardan daha düşük harf kazanımı iyi olanlardan daha yüksek idi. Harf kazanımı orta olan katılımcıların EİDGK diğer iki gruptan daha yüksek idi. Harf kazanımı iyi olan katılımcıların tedavi öncesi EİDGK değerleri diğer iki gruptan daha düşük idi.

Harf kazanımı kötü, orta ve iyi olan hastaların tedavi öncesi SMK değerleri arasında fark saptandı ($p < 0.001$). Farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı Kruskal Wallis çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde;

Kötü – Orta $p = 0.197$ $p > 0.05$ fark yok

Kötü – iyi $p = 0.011$ $p < 0.05$ fark var

Orta – iyi $p = 0.000$ $p < 0.001$ fark var şeklinde bulundu.

Harf kazanımı iyi olan (10 ve üzerinde olan) tedavi öncesi SMK değerleri hem kötü olan hem de orta olan hastalara göre anlamlı düzeyde büyük bulundu (sırasıyla $p<0.05$, $p<0.001$).

Harf kazanımı kötü, orta ve iyi olan hastaların tedavi öncesi HRN değerleri arasında fark saptandı ($p<0.01$). Farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı Kruskal Wallis çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde;

Kötü – Orta $p=0.824$ $p>0.05$ fark yok

Kötü – iyi $p=0.062$ $p<0.05$ fark var

Orta – iyi $p=0.005$ $p<0.01$ fark var şeklinde bulundu.

Harf kazanımı iyi olan (10 ve üzerinde olan) tedavi öncesi HRN değerleri orta olan hastalara göre anlamlı düzeyde büyük bulundu ($p<0.01$).

Harf kazanımı kötü, orta ve iyi olan hastaların tedavi öncesi İRK değerleri arasında fark saptandı ($p<0.001$). Farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı Kruskal Wallis çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde;

Kötü – Orta $p=1.000$ $p>0.05$ fark yok

Kötü – iyi $p=0.002$ $p<0.01$ fark var

Orta – iyi $p=0.001$ $p<0.01$ fark var şeklinde bulundu.

Harf kazanımı iyi olan (10 ve üzerinde olan) tedavi öncesi İRK değerleri hem kötü olan hem de orta olan hastalara göre anlamlı düzeyde büyük bulundu (sırasıyla $p<0.01$, $p<0.01$).

Harf kazanımı kötü, orta ve iyi olan hastaların tedavi öncesi MCV değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 22).

Tablo 22. İntravitreal anti-VEGF tedavisi alan hastalarda harf kazanımı kötü, orta ve iyi olan hastaların tedavi öncesi EİDGK, SMK, HRN, İRK ve MCV değerlerinin karşılaştırılması

	Harf kazanımı Kötü	Harf kazanımı Orta	Harf kazanımı İyi	Test İstatistiği	P değeri
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD		
	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)		
Tedavi öncesi EİDGK (Logmar)	0.53±0.34 0.39 (0.05-1.30)	0.38±0.15 0.39 (0.10-0.82)	0.85±0.32 0.82 (0.30-1.30)	$\chi^2 = 75.652$	0.000
Tedavi öncesi SMK (µm)	408.95±108.84 366.5 (300-766)	376.04±84.46 345 (300-651)	451.77±116.47 422 (300-830)	$\chi^2 = 21.079$	0.000
Tedavi öncesi HRN (adet)	6.57±3.91 6 (0-25)	5.89±3.17 5 (1-15)	8.17±4.64 7 (2-25)	$\chi^2 = 11.174$	0.004
Tedavi öncesi İRK (µm)	389.19±289.94 285 (70-1352)	408.07±530.27 266.5 (85-3896)	510.24±301.76 487 (58-1613)	$\chi^2 = 17.309$	0.000
Tedavi öncesi MCV (mm ³)	12.16±1.81 11.8 (9.5-19.6)	11.81±1.48 11.5 (9.5-16.8)	12.42±1.76 12.1 (8.7-18.5)	$\chi^2 = 4.958$	0.084

Harf kazanımı kötü, orta ve iyi olan hastaların SRD oranları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Harf kazanımı kötü, orta ve iyi olan hastaların EZ kaybı oranları arasında fark saptandı ($p<0.01$).

Kötü – Orta $p=0.021$ $p<0.05$ fark var

Kötü – iyi $p=0.105$ $p>0.05$ fark yok

Orta – iyi $p=0.000$ $p<0.001$ fark var şeklinde bulundu.

Harf kazanımı orta olan hastalarda EZ kaybı oranı hem harf kazanımı kötü hem de iyi olanların EZ kaybı oranlarına göre anlamlı düzeyde düşük idi.

Harf kazanımı kötü, orta ve iyi olan hastaların DRIL oranları arasında fark saptandı ($p<0.001$).

Kötü – Orta $p=0.000$ $p<0.001$ fark var

Kötü – iyi $p=0.000$ $p<0.001$ fark var

Orta – iyi $p=0.923$ $p>0.05$ fark yok şeklinde bulundu.

Harf kazanımı kötü olan hastalarda DRIL oranı hem harf kazanımı orta hem de iyi olanların DRIL oranlarına göre anlamlı düzeyde yüksek idi.

Harf kazanımı kötü, orta ve iyi olan hastaların ELM kaybı oranları arasında fark saptandı ($p<0.01$).

Kötü – Orta $p=0.017$ $p<0.05$ fark var

Kötü – iyi $p=0.260$ $p>0.05$ fark yok

Orta – iyi $p=0.001$ $p<0.01$ fark var şeklinde bulundu.

Harf kazanımı orta olan hastalarda ELM kaybı oranı hem harf kazanımı kötü hem de iyi olanların ELM kaybı oranlarına göre anlamlı düzeyde düşük idi.

Harf kazanımı kötü, orta ve iyi olan hastaların ERM oranları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Harf kazanımı kötü, orta ve iyi olan hastaların VMA oranları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 23).

Tablo 23. Harf kazanımı kötü, orta ve iyi olan hastaların tedavi öncesi SRD, EZ kaybı, DRIL, ELM kaybı, ERM varlığı ve VMA varlığı oranlarının karşılaştırılması

	Harf kazanımı Kötü		Harf kazanımı Orta		Harf kazanımı İyi		Test istatistiği	P değeri
	n	%	n	%	n	%		
SRD								
Yok	74	81.3	45	78.9	78	76.5	$\chi^2=0.678$	0.713
Var	17	18.7	12	21.1	24	23.5		
EZ kaybı								
Yok	29	31.9	29	50.9	22	21.6	$\chi^2=14.436$	0.001
Var	62	68.1	28	49.1	80	78.4		
DRIL								
Yok	35	38.5	50	87.7	90	88.2	$\chi^2=67.776$	0.000
Var	56	61.5	7	12.3	12	11.8		
ELM kaybı								
Yok	27	29.7	28	49.1	23	22.5	$\chi^2=12.185$	0.002
Var	64	70.3	29	50.9	79	77.5		
ERM								
Yok	45	49.5	30	52.6	44	43.1	$\chi^2=1.519$	0.468
Var	46	50.5	27	47.4	58	56.9		
VMA								
Yok	73	80.2	47	82.5	85	83.3	$\chi^2=0.326$	0.849
Var	18	19.8	10	17.5	17	16.7		

Sadece anti-VEGF alan hasta grubuna bakıldığı zaman harf kazanımı kötü, orta ve iyi olan hastaların SRD oranları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Harf kazanımı kötü, orta ve iyi olan hastaların EZ kaybı oranları arasında fark saptandı ($p<0.01$).

Kötü – Orta $p=0.018$ $p<0.05$ fark var

Kötü – iyi $p=0.130$ $p>0.05$ fark yok

Orta – iyi $p=0.000$ $p<0.001$ fark var şeklinde bulundu.

Harf kazanımı orta olan hastalarda EZ kaybı oranı hem harf kazanımı kötü hem de iyi olanların EZ kaybı oranlarına göre anlamlı düzeyde düşük idi.

Harf kazanımı kötü, orta ve iyi olan hastaların DRIL oranları arasında fark saptandı ($p<0.001$).

Kötü – Orta $p=0.000$ $p<0.001$ fark var

Kötü – iyi $p=0.000$ $p<0.001$ fark var

Orta – iyi $p=0.660$ $p>0.05$ fark yok şeklinde bulundu.

Harf kazanımı kötü olan hastalarda, DRIL oranı hem harf kazanımı orta hem de iyi olanların DRIL oranlarına göre anlamlı düzeyde yüksek idi.

Harf kazanımı kötü, orta ve iyi olan hastaların ELM kaybı oranları arasında fark saptandı ($p<0.01$).

Kötü – Orta $p=0.014$ $p<0.05$ fark var

Kötü – iyi $p=0.313$ $p>0.05$ fark yok

Orta – iyi $p=0.001$ $p<0.01$ fark var şeklinde bulundu.

Harf kazanımı orta olan hastalarda ELM kaybı oranı hem harf kazanımı kötü hem de iyi olanların ELM kaybı oranlarına göre anlamlı düzeyde düşük idi.

Harf kazanımı kötü, orta ve iyi olan hastaların ERM oranları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Harf kazanımı kötü, orta ve iyi olan hastaların VMA oranları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 24).

Tablo 24. İntravitreal anti-VEGF tedavisi alan hastalarda harf kazanımı kötü, orta ve iyi olan hastaların tedavi öncesi SRD, EZ kaybı, DRIL, ELM kaybı, ERM varlığı ve VMA varlığı oranlarının karşılaştırılması

	Harf kazanımı Kötü		Harf kazanımı Orta		Harf kazanımı İyi		Test istatistiği	P değeri
	N	%	n	%	n	%		
SRD								
Yok	70	83.3	43	79.6	75	78.9	$\chi^2=0.601$	0.741
Var	14	16.7	12	20.4	20	21.1		
EZ kaybı								
Yok	28	33.3	29	53.7	22	23.2	$\chi^2=14.354$	0.001
Var	56	66.7	25	46.3	73	76.8		
DRIL								
Yok	32	38.1	49	90.7	84	88.4	$\chi^2=68.135$	0.000
Var	52	61.9	5	9.3	11	11.6		
ELM kaybı								
Yok	26	31	28	51.9	23	24.2	$\chi^2=12.150$	0.002
Var	58	69	26	48.1	72	75.8		
ERM								
Yok	41	48.8	29	53.7	42	44.2	$\chi^2=1.272$	0.529
Var	43	51.2	25	46.3	53	55.8		
VMA								
Yok	69	82.1	44	81.5	78	82.1	$\chi^2=0.012$	0.994
Var	15	17.9	10	18.5	17	17.9		

6. TARTIŞMA

OKT; in vivo retina kalınlığının ölçümünde en hassas tekniktir. Retinanın iki ya da üç boyutlu görüntülerini elde etmenin yanı sıra kantitatif ölçümler yaparak retinayı morfolojik olarak değerlendirmeye izin verir^{57,58}. Yüksek çözünürlük ve yüksek hız özelliğiyle günümüzde Time-Domain OKT (TD-OKT) 'lerin yerini artık SD-OKT'ler almıştır. Yüksek hızı nedeniyle artefaktlarda azalma, yüksek çözünürlük özelliğiyle ise daha kaliteli üç boyutlu görüntüler elde edilmektedir. DMÖ'de anti-VEGF tedavinin etkinliğini göstermek için birçok büyük faz 3 klinik çalışmada (RIDE/RISE, RESTORE, DRCR.net protocol I) TD-OKT kullanılmıştır. Yakın zamanda pratiğimizde kullanıma girmesiyle birlikte DMÖ'de anti-VEGF tedavinin etkinliğini gösteren birkaç SD-OKT çalışması da yapılmıştır⁵⁹.

DMÖ tanısında altın standart olan FA halen vasküler kaynaklı sızıntının varlığını, mikroanevrizmaların dağılımını ve iskemik alanların yoğunluğunu belirlemede ilk seçenektir. OKT ise DMÖ takip ve tedavisini belirlemede, ödem tipini sınıflandırmada ve morfolojik özelliklerini göstermede yardımcıdır. Bu morfolojik özellikler SRD (fovea altında, tepesi genellikle fovea çukurluğuna karşılık gelen üçgen ya da oval şekilli, içinde yansıtıcılık bulunmayan ve tavanını retina tabanının oluşturduğu yapı), DRIL (gangliyon hücre-iç pleksiform tabaka, iç nükleer tabaka ve dış pleksiform tabakanın sınırlarının net olarak seçilemediği alanlar), HRN (retinanın derin katmanlarında lokalize, inflamatuvar hücrelerin birikimi sonucu yüksek yansıtıcılıkta ve gölgelenme oluşturmayan noktalar), EZ ve ELM bütünlüğü, ERM (retina yüzeyinde ince, hiperreflektif bir çizgi), İRK (retina içi hiporeflektan özellikte kistler) ve VMA (retina ve vitreus arasındaki yapışıklık) olup, DMÖ'nün tedaviye direncini göstermede ve görsel prognoz hakkında bilgi sağladıkları için parametre olarak günümüzde yaygın kullanılmaktadır.

Intravitreal enjeksiyonlar DMÖ'nün güncel tedavi prokolünde en ön sırada yer almaktadırlar. Tedavi rejimlerini karşılaştıran birçok çalışma yapılmış olsa da halen ortak bir karara varılamamıştır. Genellikle bu ajanların yan etki profili göz önünde bulundurularak kişiye yönelik tedavi planlanmaktadır.

Çalışmamızda diyabete bağlı kistoid makula ödemi olan hastalarda IVT anti-VEGF ve deksametazon tedavisiyle, OKT'deki morfolojik parametrelerin bir yılın sonundaki görsel prognoza katkılarını retrospektif olarak incelemeyi amaçladık.

Çalışmamızda hastaların aldıkları tedaviden bağımsız 1. yılın sonunda ETDRS tablosuna göre harf kazanımlarını belirleyip; iyi (>10 harf), orta (5-10 harf), kötü (<5 harf) şeklinde 3 grupta sınıflandırdık. Harf kazanımı kötü olan gruptaki hasta sayısı 91 (%36.4), orta olan gruptaki hasta sayısı 57 (%22.8), iyi olan gruptaki ise 102 (%40.8) olarak bulundu. Bu 3 grupta hastalar arasında yaş ortalaması ve diyabet süresi açısından fark bulunmadı. Harf kazanımı iyi olan grupta; ortalama HbA1c düzeyi diğer iki gruba göre daha yüksekti. RISE/RISE çalışmasının post hoc analizinde başlangıç HbA1c seviyesi ile GK'deki iyileşme, makular ödemde anatomik olarak düzelme ve ranibizumab ile diyabetik retinopati şiddet skorunda iyileşme arasında ilişki olmadığı bulunmuştur⁶⁰. VIVID/VISTA çalışmasında ise DMÖ'sü olan hastalarda lazer tedavisine kıyasla IVT aflibercept tedavisi alan grupta tedavi yanıtıyla glisemik indeksin daha az ilişkili olduğu belirtilmiştir⁶¹. Zur ve ark. yaptığı çalışmada bizim çalışmamızla benzer şekilde başlangıçta GK kötü olan hasta grubunda HbA1c seviyelerinin daha yüksek olduğu bulunmuş⁶². Harf kazanımı kötü olan grupta ise çalışmamızda beklenildiği gibi ortalama enjeksiyon sayısı daha yüksekti.

3 grupta da cinsiyet dağılım oranları, lens durumlarının dağılım oranları ve aldıkları intravitreal tedavi dağılım oranları benzerdi.

Hastaların tedavi öncesi EİDGK logMAR cinsinden ortalaması 0.63 ± 0.36 iken, tedavi sonrası 12.ayda ortalama EİDGK 0.48 ± 0.32 olup görme keskinliğindeki artış anlamlı bulundu. Hastaların harf kazanımı ortalaması 7.57 ± 11.50 , ortanca değeri ise 5 olarak bulundu. Tedavi öncesi SMK ortalaması $424.30 \mu\text{m} \pm 112.73 \mu\text{m}$ iken tedavi sonrası 12.ayda bu ortalama $334.23 \mu\text{m} \pm 104.03 \mu\text{m}$ olarak hesaplandı ve tedaviyle SMK'daki bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Vujosevic ve ark. yaptığı çalışmada DMÖ'sü olan daha önce hiç tedavi almamış 49 göz değerlendirilmiş ve IVT doksameton ya da ranibizumab tedavisi uygulanmıştır. Her iki tedaviyle de çalışmanın sonunda görme keskinliğinde artış ve SMK'daki azalma bizim çalışmamızda olduğu gibi anlamlı bulunmuş⁶³. Santos ve ark. yaptığı başka bir çalışmada ise daha önce tedavi almamış ve DMÖ'sü olan 67 hastaya IVT ranibizumab tedavisi uygulanmış ve ilk 3 yükleme dozundan sonra PRN tedavi rejimi ile takip edilmiş. 6.ayın sonunda SMK'da anlamlı azalma ve görme keskinliğinde anlamlı bir artış bulmuşlar⁶⁴. Fickweiler ve ark. çok merkezli, DMÖ'sü olan 119 hasta üzerinde yaptığı çalışmada daha önce tedavi almamış hastalara intravitreal bevacizumab ya da ranibizumab tedavisi uygulanmış. 6 ayın sonunda bizim çalışmamızla benzer şekilde ortalama harf kazanımı 5 olarak bulunmuş ve görme keskinliğinde anlamlı bir artış tespit edilmiş⁶⁵. Harf kazanımına göre bakıldığı zaman, harf kazanımı iyi olan grupta başlangıç EİDGK diğer 2 gruba göre beklenildiği gibi daha düşük bulundu. Masson ve ark. yaptığı çalışmada DMÖ'sü olan 242 hasta grubunda IVT ranibizumab tedavisinin bir yıllık sonuçlarını değerlendirmiş ve başlangıç GK düşük olan grupta 1.yılın sonunda daha fazla harf kazanımı olduğunu bulmuş⁶⁶. Daha önce DRCR.net Protokol I çalışmasında da hastalar harf kazanımına göre gruplandırılmış ve başlangıç GK düşük olan hastalarda tedavi sonunda harf kazanımının daha fazla olduğu gösterilmiş^{67,68}. Aynı şekilde RETAIN, RIDE/RISE ve buna benzer birkaç çalışmada da aynı sonuç gösterilmiş⁶⁹⁻⁷⁵. Başlangıç SMK değeri harf kazanımı iyi olan grupta çalışmadan beklediğimiz gibi daha yüksekti. Santos ve ark. yaptıkları çalışmada da aynı şekilde harf kazanımı iyi olan grupta başlangıç SMK değeri daha yüksek bulunmuş⁶⁴.

Çalışmamızda tedavi öncesi 53 (%21.2) hastada SRD mevcutken, tedavi sonrası 12.ayda bu hastaların 48'inde SRD'nin kaybolduğu izlendi. VEGF supresyonu ve inflamasyonun inhibisyonu ile bu subretinal sıvının gerilemesi beklenen bir durumdu. Başlangıçta SRD varlığı oranına bakıldığı zaman gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasa da; harf kazanımı iyi olan grupta SRD varlığı 53 hastadan 24'ünde (%45) tespit edilip, sayısal olarak daha fazlaydı. Ceravolo ve ark. yaptığı çalışmada DMÖ'sü olan olgulara ranibizumab ve DEX implant uygulayarak hastaları 2 gruba ayırmışlar. Her iki tedavi rejimi ile tedavi sonunda SRD'de kaybolma veya yüksekliğinde azalma tespit etmişler ve başlangıçta SRD varlığını iyi görsel prognozla ilişkilendirmişler⁷⁶. Başlangıçta SRD varlığını bazı çalışmalar iyi görsel prognoz, bazı çalışmalar kötü görsel prognozla ilişkili bulmuş, bazılarında ise bu parametreyle GK arasında anlamlı bir ilişki olmadığı şeklinde raporlanmış⁷⁷⁻⁷⁹. RISE/RISE çalışmasının post hoc subanalizinde ranibizumab ile tedavi edilen olgularda başlangıçta SRD varlığı iyi görsel prognozla ilişkilendirilmiş⁷⁴. Zur ve ark. DEX implant ile yaptığı çalışmada da başlangıçta SRD olan olgularda iyi görsel sonuç alındığı bulunmuş⁶². Bonfiglio ve ark. yaptığı çalışmada anti-VEGF dirençli DMÖ olgularına DEX implant uygulanmış ve başlangıçta SRD'si olan grupta 1.ayın sonundaki GK 'de artış anlamlı bulunsada 3.aydaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış⁸⁰. Campos ve ark. çalışmasında ise, DMÖ'sü olan hastalara PRN tedavi protokolü ile aflibercept ve ranibizumab uygulanmış ve 6.ayın sonunda başlangıçta SRD olan grupta tedaviyle anatomik olarak iyileşme saptanıp, fonksiyonel olarak anlamlı bir görsel kazanç bulunamamış⁷⁵.

Bir hipoteze göre DRIL, ödem nedeniyle bipolar hücrelerin aksonlarında elastikiyet limitlerinin aşımı sonucu meydana gelmektedir⁸¹. Aynı zamanda iç retina tabakalarındaki bipolar, amakrin ve horizontal hücrelerin kaybını temsil etmektedir⁸². Bu hücreler fotoreseptörlerden gangliyon hücrelerine kadar olan görme yolağında önemli rol aldıkları için, DRIL mevcudiyeti kötü prognozla ilişkilendirilmiştir⁸³. Çalışmamızda başlangıçta 75 hastada (%30) DRIL mevcuttu. Tedavi sonrası 12.ayda bu 75 hastanın 73'ünde DRIL devam etmekteydi. Harf kazanımı kötü olan grupta başlangıçta DRIL olan hasta sayısı, beklediğimiz gibi diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Fickweiler ve ark. çalışmasında başlangıçta DRIL tespit edilen hastalarda tedavi sonrası 3. ve

6.aydaki GK'ları DRIL olmayan hastalara göre anlamlı olarak düşük bulundu⁶⁵. Eraslan ve ark. yaptıkları çalışmada DMÖ'sü olan 296 gözü incelemişler ve DRIL'i olan hastalarda GK'yı anlamlı olarak daha düşük olarak bulmuşlar. Cavalleri ve ark. yaptığı çalışmada ise ranibizumaba dirençli DMÖ olgularına DEX implant uygulamışlar ve tedavi öncesi DRIL olan hasta grubunda GK'yı, DRIL olmayan gruba göre anlamlı olarak düşük bulmuşlar⁸⁴. Das ve ark. ise DMÖ olan 102 gözü incelemiş ve DRIL mesafesini ölçmüşler. Her 100 µm'luk artışta 6 harf kaybı olduğunu tespit etmişler⁸⁵. Aynı şekilde Sun ve ark. da çalışmalarında 4 ayda DRIL horizontal uzunluğundaki 250 µm'luk artış sonucu 8.ay sonunda 1 sıra bile görme kazancı olmadığını, tam tersi 250 µm'luk azalma sonucu %77.7 oranında en az 1 sıra harf kazanımı olduğunu bulmuşlar ve böylece DRIL horizontal mesafesinin GK ile ters orantılı olduğunu göstermişler⁸². Santos ve ark. DMÖ'sü olan 67 hastaya ilk 3 ay IVT ranibizumab enjeksiyonundan sonra PRN tedavi protokolünü uygulamışlar. 6.ayın sonunda başlangıçta DRIL olan hastalarda GK'yı anlamlı olarak düşük bulmuşlar. Hatta horizontal olarak DRIL mesafesi ile ters orantılı olarak GK elde etmişler⁶⁴.

SD-OKT'nin günümüzde yaygın kullanıma girmesiyle retina katmanları daha detaylı incelenebilmektedir. Fotoresptör iç ve dış segmentlerinin bileşkesi olan, yeni ismiyle elipsoid zon tabaka (EZ) ve eksternal limitan membran (ELM) tabaka fotoresptör bütünlüğünün önemli birer göstergeleri olup, DMÖ'de görsel prognozu tahmin etmede birer parametre olarak kullanılabileceği son çalışmalarda vurgulanmıştır. Özellikle EZ tabakanın görme prognozundaki etkisi birçok çalışma tarafından kanıtlanmıştır⁸⁶⁻⁸⁹. ELM ve EZ kaybı yine birçok çalışmada kötü görsel prognozla ilişkili bulunmuştur^{3,90-92}. Bizim çalışmamızda 170 (%68) hastada tedavi öncesi EZ kaybı, 172 (%68.8) hastada ise ELM'de kayıp izlendi. Tedavi sonrası 12.ayda başlangıçta EZ kaybı olan 17 hastada iyileşme izlenirken 153 hastada kayıp devam etmekteydi. Başlangıçta ELM kaybı olan hastaların ise 20'sinde düzelme izlenirken kalan 152 hastada kayıp izlenmekteydi. Harf kazanımı orta olan hasta grubunda (5-10 harf), tedavi öncesi EZ ve ELM kaybı oranı diğer iki gruba göre anlamlı düzeyde düşük bulundu. Iacono ve ark. DMÖ'sü olan 13 hastaya IVT DEX tedavisi uygulamışlar ve 1.yılın sonunda son görme keskinliğiyle ELM ve EZ tabakanın bütünlüğü arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlar⁹³. Mori ve ark. ise IVT ranibizumab enjeksiyonu ile tedavi ettikleri DMÖ'sü olan 62 gözü 1 yıl boyunca incelemişler. Tedaviyle birlikte EZ tabakasındaki düzelme sonucu görme keskinliğinde artış tespit etmişler⁹⁴. Santos ve ark. çalışmasında tedavi yanıtı kötü olan hasta grubunda başlangıçta ELM ve EZ kayıp oranını anlamlı olarak yüksek bulmuşlar. Çalışma sonucunda DMÖ olgularında anti-VEGF tedavisiyle birlikte tedavi öncesi iç ve dış retina katlarındaki bütünlüğün olmasını iyi görsel prognostik biyobelirteç olarak yorumlamışlar⁶⁴. Wang ve ark. yaptığı çalışmada DMÖ'sü olan 61 göz incelenmiş ELM ve EZ kaybı olanlarda görme keskinliği istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuş⁹⁵. Fickweiler ve ark. çalışmasında ELM ve EZ bütünlüğü ile görme keskinliği arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlar. Bu farklı sonucu kullandıkları OKT cihazındaki çözünürlük kalitesinin farklı olması ve bu yüzden bu tabakalardaki bütünlüğü doğru tanımlayamadıkları şeklinde yorumlamışlar⁶⁵. Bizim çalışmamızda harf kazanımı iyi olan grupla kötü olan grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Bu farklı sonuç, hastalarımızın daha önce tedavi alan hasta grubundan oluşması ve çalışma boyunca farklı tedavi almaları şeklinde açıklanabilir.

Hiperreflektif noktalar (HRN), iç kan-retina bariyerinin bozulması sonucu retina içine ekstrasvaze olan lipoproteinlerdir⁹⁶. OKT'de retina sinir lifi tabakası ile benzer yansıtıcılıkta olup genellikle 20-40 µm boyutunda ve gölgelenme yapmayan özelliktedir. Retinadaki inflamasyonu gösteren önemli bir OKT biyobelirteçidir⁹⁷. Büyüklüğü ve sayısı IVT anti-VEGF ve steroid tedavisi ile azalabilmektedir. Çalışmamızda tedavi öncesi HRN ortalaması 7.26 ± 4.35 adet iken, tedavi sonrası 12.ayda bu ortalamanın 4.73 ± 4.07 'ye düşüşü istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Daha önce yapılan birçok çalışmada anti-VEGF enjeksiyonundan sonra HRN sayısındaki azalma DMÖ, retina ven dal tıkanıklığı ve yaşa bağlı makula dejenerasyonu gibi birçok farklı hastalıkta gösterildi⁹⁸⁻¹⁰¹. Vujosevic ve ark. yaptığı çalışmada da hem IVT ranibizumab hem de IVT dexametazon tedavisi alan hastalarda HRN sayısındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş⁶³. Çalışmamızda gruplara göre bakıldığı zaman harf kazanımı iyi olan grupta başlangıç HRN ortalaması istatistiksel olarak diğer iki gruba göre

anlamli yüksek bulundu. Başlangıç HRN sayısı ile son GK doğru orantılı idi. Hwang ve ark. DMÖ ve retinal ven tıkanıklığı sonucu makula ödemi olan 68 göze 3 doz IVT bevacizumab uygulamış, bevacizumaba yanıtsız hastalara tedaviye IVT deksametazon implant ile devam etmişler. Başlangıçtaki HRN sayısı; bevacizumaba yanıtı olan hastalarda yanıtı olmayanlara göre daha az bulunmuş. Fakat bevacizumaba yanıtsız deksametazona yanıtı olan hasta grubunda ise HRN sayısı her 2 ilaca yanıtsız hasta grubundan daha yüksek bulunmuş. Bu çalışma deksametazonun etkisinin başlangıçtaki HRN sayısı ile doğru orantılı olduğunu göstermiş¹⁰². Schreur ve ark. DMÖ'sü olan 54 göze 3 ay IVT bevacizumab enjeksiyonu uygulamışlar ve bazal HRN sayısı ile tedaviye yanıtı değerlendirmişler. Bizim çalışmamızla benzer bir şekilde başlangıçta HRN sayısı fazla olan hastalarda tedavi yanıtının daha iyi, görme keskinliğindeki artışın daha fazla olduğunu bulmuşlar¹⁰³. HRN lokalizasyonun DMÖ'de prognoza etkili olabileceğı ile ilgili birçok çalışma vardır. Bunlardan biri Kang ve ark. DMÖ'sü olan ve IVT bevacizumab tedavisi alan 97 gözü retrospektif olarak incelediğı çalışmadır. Bu çalışmada DMÖ olgularını OKT bulgularına göre; diffüz retinal kalınlaşma, KMÖ ve SRD olmak üzere 3 grupta sınıflandırmışlar. İç ve dış retinadaki HRN sayılarını ayrı ayrı değerlendirmişler. 3 grupta da başlangıçtaki dış retinadaki HRN sayısı ile son GK'yı doğru orantılı olarak bulmuşlar. SRD olan grupta ise başlangıçtaki iç retinadaki HRN sayısı ile son GK arasındaki ilişkiyi pozitif korele bulmuşlar¹⁰⁴. Yoshitake ve ark. DMÖ'sü olan ve PRN tedavi rejimi ile ranibizumab uygulanan 77 gözün 1 yıllık takibini retrospektif olarak incelemişler. Dış retina katlarında HRN olan hastaların, olmayanlara göre 1 yılın sonunda daha iyi görme keskinliğindeki kazancın daha iyi olduğunu bulmuşlar¹⁰⁵. Buna benzer birkaç çalışmada da dış retina katlarındaki HRN'lerin görsel iyileşme üzerinde iyi prognostik biyobelirteç olabileceğı vurgulanmış^{104,106-108}. Zur ve ark. ile Chatziralli ve ark. yaptığı iki farklı çalışmada da DEX implantı yapılan DMÖ'sü olan hastalarda başlangıçta HRN varlığını tedavi sonundaki görme keskinliği üzerinde kötü prognostik faktör olarak tanımlamışlar^{62,109}.

Çalışmamızda fovea santralde olacak şekilde 1000 µm'luk horizontal mesafede bulunan intraretinal kist (İRK)'lerin uzunluğunu µm cinsinden ölçüldü. Tedavi öncesi İRK uzunluk ortalaması 455.03 µm ± 365.83 µm iken, bu değer tedaviyle birlikte 1.yılın sonunda ortalama 234.35 µm ± 278.27 µm olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak bu düşüş anlamli olarak bulundu. Ceravolo ve ark. çalışmasında da DMÖ'sü olan hastalarda İRK uzunluğu ölçülmüş ve ranibizumab ve deksametazon tedavisi alan 2 grupta da bu ortalama uzunlukta istatistiksel olarak anlamli düşüş bulunmuş⁷⁶. Çalışmamızda grupları kıyasladığımız zaman, harf kazanımı iyi olan grupta başlangıçtaki İRK ortalamasının anlamli olarak daha yüksek olduğunu bulduk. Sophie ve ark. büyük intraretinal kistlerin varlığında görme keskinliğinde azalma tespit etmişler⁷⁴. Aynı şekilde Santos ve ark. da yaptıkları çalışmada, bizden farklı olarak kistoid boşlukların büyüklüğünü kötü görsel prognoz olarak nitelendirmişler⁶⁴. Zur ve ark. ise yaptıkları çalışmada kistlerin büyüklüğü ve lokalizasyonunun fonksiyonel kazancı değiştirdiğine dair anlamli bir sonuç bulamamışlar⁶². Daha önce yapılan birkaç çalışmada anti-VEGF tedavisine rağmen dış retina tabakasında bulunan kistlerin makula fonksiyonu üzerinde ve görme keskinliğinde negatif etkisi olduğu bildirilmiş^{110,111}. Dış pleksiform tabaka sınırında oluşan kistlerin fotoreseptör hücreler üzerinde risk oluşturduğu ve EZ tabakasında bozulmaya yol açtığı, böylece görme fonksiyonu üzerinde kötü etkisi olabileceğı düşünülmektedir¹¹². DMÖ olan hastalarda kistlerin büyüklüğü ve lokalizasyonu fonksiyonel kazanç açısından önemlidir. DR'de artmış VEGF seviyesinin iç kan-retina bariyerinde vasküler permeabilitede artışa ve böylelikle ekstraselüler sıvı birikimi ve kist formasyonuna sebep olduğu bilinmektedir¹¹³. Anti-VEGF tedavi ile bu kistlerin hem sayılarında hem de büyüklüklerinde azalma sonucu görme keskinliğinde artış olduğu bildirilmiştir¹¹¹. Bizim çalışmamızda harf kazanımı iyi olan grupta bazal İRK ortalamasının daha yüksek bulunmasını; hastalarımızın KMÖ 'sü olan olgular olması, daha önce IVT anti-VEGF ya da steroid tedavisi almış olmaları ve çalışmamızda kistlerin lokalizasyonunun incelenmemesiyle açıklayabiliriz. Ayrıca başlangıçta daha fazla İRK olan grubun daha fazla intraretinal sıvı olarak nitelendirebiliriz. Anti-VEGF tedavinin etkinliği de intraretinal sıvının miktarı ile korele olduğu için tedaviyle hem kistlerin miktarında azalma hem de GK'de artış olması kaçınılmazdır.

Epiretinal membran (ERM) retina iç yüzeyinde birçok retinal hastalık sonucu oluşabilen fibröz bir doku olup, OKT’de hiperreflektif band şeklinde izlenir. Kalınlığına, lokalizasyonuna ve traksiyon yapmasına göre görme keskinliğinde azalma ve görüntülerde şekil ve büyüklük bozukluğuna yol açabilir. DMÖ’sü olan olgularda da sıkça karşımıza çıkan bir patoloji olup, son zamanlarda görme prognozuna ve tedaviye etkisi açısından OKT’de biyobelirteç olarak değerlendirilebileceği tartışılmaktadır. Çalışmamızda tedavi öncesi 131 (%52.4) hastada ERM saptandı. Tedavi sonunda bu hastaların 129’unda ERM varlığı devam etmekteydi. Harf kazanımı gruplarına baktığımızda ise 3 grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Itoh ve ark. yaptığı çalışmada DMÖ’sü olan 159 göze IVT bevacizumab enjeksiyonu uygulamışlar ve 3 ay takip etmişler. Harf kazanımına göre hastaları gruplara ayırmışlar. Başlangıçta 30 hastada ERM, 3.ayın sonunda ise 43 hastada ERM saptamışlar. Başlangıç ERM varlığı ile harf kazanımı grupları arasında anlamlı bir sonuç bulamamışlar¹¹⁴. Santas ve ark. çalışmasında da DMÖ’sü olan hastaların harf kazanımı grupları arasında başlangıç ERM varlığı açısından anlamlı bir ilişki bulunamamış⁶⁴. Zur ve ark. da yaptıkları çalışmada ERM varlığı ile harf kazanımı arasında anlamlı bir fark izleyememiş⁶². Fakat bazı DMÖ ile ilgili çalışmalar da başlangıçta ERM varlığını kötü görsel prognozla ilişkilendirmiş. Kulikov ve ark. DMÖ olgularında ERM varlığına göre görme keskinliğindeki değişimi incelemiş ve ERM olan hastalarda olmayanlara kıyasla hem tedaviye direnç hem de görme keskinliğindeki kazancı anlamlı olarak daha düşük bulmuşlar¹¹⁵. Aynı şekilde Wong ve ark. yaptığı çalışmada da DMÖ olgularında ERM varlığının görme prognozunu kötü etkilediği bulunmuş¹¹⁶. Eraslan ve ark. da yaptıkları çalışmada, DMÖ hastalarında ERM varlığını kötü görsel prognozla ilişkilendirmiş¹¹⁷. Bizim çalışmamızda ERM varlığı ile görme prognozu arasında ilişki bulunamaması, hem hastaların daha önce IVT anti-VEGF ya da steroid tedavi almasıyla hem de OKT’de 3000 µm’luk alanda değerlendirilmesi ve tam lokalizasyonun belirtilmemiş olmasıyla açıklanabilir.

RESTORE çalışmasına göre, çalışma süresi boyunca vitreomakular adezyon (VMA) bulunan hastaların başlangıç EİDGK’nin daha yüksek olduğu ve bu görme keskinliğinin tedavi sürecinde de korunduğu bildirilmiş¹¹⁸. Çalışmamızda tedavi öncesi 45 hastada (%18) VMA tespit edildi ve tedavi sonrası 12.ayda bu hastaların 41’inde (%16.4) VMA devam etmekteydi. Harf kazanımı gruplarına bakıldığı zaman başlangıç VMA varlığının bu 3 gruptaki dağılımı açısından anlamlı bir fark bulunamadı. Fickweiler ve ark. da yaptıkları çalışmada DMÖ olgularında VMA varlığını son görme keskinliği ile ilişkili bulamamışlar⁶⁵. Sadiq ve ark. yaptığı çalışmada ise DMÖ’sü olan hastalara aylık IVT ranibizumab tedavisi uygulanmış ve 6 ay takip edilmiş. Hastalar başlangıçta VMA varlığına göre 2 gruba ayrılmışlar. Vitreomakular traksiyonu olan olgular çalışmadan dışlanmış. Çalışmanın sonunda başlangıçta VMA olan olguların tedaviye daha iyi yanıt verdiği ve olmayanlara göre görme keskinliklerindeki kazancın istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bildirilmiş¹¹⁹.

Makular küp volümü (MCV), ETDRS ızgarasındaki 6 x 6 mm’lik tüm alanı içeren, iç limitan membran ve retina pigment epiteli arasındaki dokuların genel ortalama hacmi olarak tanımlanmaktadır¹²⁰. DR hastalık şiddetinde ve prognozu belirlemede SMK ve MCV arasındaki ilişki çok fazla bilinmemekle birlikte çalışmamızda MCV’yi de inceledik. Tedavi öncesi ortalama MCV 12.18 mm³ ± 1.72 mm³ iken, tedavi sonrası 12.ayda bu ortalama değer 11.09 mm³ ± 1.49 mm³ olarak bulundu. Bu düşüş SMK’daki düşüşle korele olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Harf kazanımı gruplarına bakıldığında ise 3 gruptaki bazal MCV ortalama değerleri benzer izlendi. Saxena ve ark. yaptıkları çalışmada DR’yi ETDRS’e göre sınıflandırmışlar ve bu gruplarda SMK, MCV ve küp ortalama kalınlığına bakmışlar. Bu 3 değer de hastalığın şiddetine göre değişen biyobelirteç olarak tanımlamışlar. Hastalığın şiddeti arttıkça bu değerlerin 3’ünde de birbirinden bağımsız istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermişler¹²¹. Biz de çalışmamızda tedaviyle birlikte MCV değerlerindeki anlamlı düşüşü göstermiş olduk.

Çalışmamızın kısıtlayıcı özelliklerinin başında, retrospektif bir çalışma olması ve daha önce IVT enjeksiyon tedavisi alan hastaları içermesi yer almaktadır. Çalışmada anti-VEGF (233 hasta) tedavisi alan hasta grubu sayısal olarak deksametazon (17 hasta) grubuna göre üstündü.

Deksametazon ve anti-VEGF olarak 2 tedavi grubu şeklinde sınıflayıp biyobelirteçler tek tek değerlendirildiği zaman sonuçlarımız değişmese de gruplar arasındaki örneklem büyüklüğünün orantısız olmasından dolayı bu subgroup analizini değerlendirme dışı bıraktık. Böylece ilaçların tek başlarına bu biyobelirteçler üzerindeki etkinliğini gösterememiş olduk. İntraretinal kistlerin retina içinde lokalize edilmeden sadece vertikal mesafelerinin ölçümleri çalışma sonucunu etkilemiş olabilir^{110,111}. Çalışmamızda sadece ELM ve EZ varlığı yerine aynı zamanda 1000 µm'luk alanda kayıpların mesafesi ölçülseydi daha farklı bir sonuç alınabilirdi. Bu çalışmanın kısıtlılığı arasında yer alan subjektif parametreler olan HRN sayısı, DRIL, ELM ve EZ gibi biyobelirteçlerin kantitatif olarak değerlendirilmesine yönelik OKT'de yazılım programları geliştirilebilir ve bu sayede DR hastalarında daha erken tanı ve tedavinin prognozu hakkında önceden bilgi sahibi olunabilir.



7. SONUÇLAR

Dişabetik makula ödemi (DMÖ) tedavisinde etkin olduğu bilinen intravitreal anti-VEGF (bevacizumab, ranibizumab, aflibercept) ve steroid (deksametazon) tedavileri, çalışmaya dahil edilen 250 hastanın yan etki profiline göre gerektiğinde tedavi (PRN) protokolü ile uygulanmış ve hastalar 1 yıl boyunca takip edilmişlerdir. Tedavi başlangıcında, tedavinin 3. ayında, 6. ayında ve 12. ayındaki OKT parametreleri ile birlikte elde edilen sonuçlarımız:

- DMÖ hastalarında yaş, cinsiyet, diyabet süresi ve HbA1c düzeyi görsel prognoz açısından tek başına bir kriter olarak belirlenememektedir.
- İntravitreal anti-VEGF ve deksametazon tedavileri ile DMÖ hastalarında yüz güldürücü sonuçlar alınmaktadır. Bir yıllık izlemde, ortalama 8 enjeksiyon ile hastaların üçte ikisinde görme kazancı elde edilmiş, yaklaşık beşte birinde görme kazancı olmasa da mevcut görme korunmuş, sadece onda birinde tedaviye rağmen görme azalmıştır.
- DMÖ hastalarında intravitreal uygulanan ilaçlar arasında görme kazancı yönünden farklılık veya üstünlük saptanmamıştır.
- Tedavi başlangıcında görme düzeyleri daha düşük olan hastalarda, santral makula kalınlıkları daha yüksek olan hastalarda tedavi ile daha fazla görsel kazanç elde edilmiştir.
- DMÖ hastalarında tedavi ile görme kazancı olup olmaması hastanın yaşı, cinsiyeti, diyabet süresi ve fakik/psödofakik olmasından bağımsızdır.
- Tedavi başlangıcında HbA1c düzeyleri yüksek olan hastalarda bile metabolik kontrol ve düzenli tedavi ile iyi görsel sonuçlar elde edilebilmektedir.
- İntravitreal anti-VEGF ve deksametazon tedavileri DMÖ'lü hastalarda santral makula kalınlığında ve makular küp volümünde belirgin azalmaya ve görme keskinliğinde belirgin artışa yol açmaktadır. Bir yıl içinde ortalama 8 intravitreal enjeksiyon sayısı hastaların yeterli tedavi aldığını göstermektedir; bunun sonucunda hem anatomik hem de fonksiyonel kazanç elde edilmektedir.
- Tedavi başlangıcında makulada seröz retina dekolmanı (SRD) olan olgularda tedaviyle birlikte SRD küçülmekte ve kaybolmaktadır. Tedavi öncesi SRD olan olgularda tedavi ile daha iyi görme kazancı elde edilmektedir. DMÖ hastalarında tedavi başlangıcında makulada OKT ile saptanan SRD iyi prognostik belirteçtir.
- Fovea merkezli 1mm.lik alan içinde bulunan hiperreflektif nokta (HRN) sayısında tedaviyle belirgin azalma olmaktadır. Aynı zamanda başlangıç HRN sayısı fazla olan olgularda görsel kazancın daha iyi olduğu gösterilmiştir. DMÖ hastalarında tedavi başlangıcında fovea merkezinde OKT'de görülen hiperreflektif noktalar iyi prognozu işaret etmektedir.
- İntravitreal tedavi ile fovea merkezindeki 1mm.lik horizontal alan içinde bulunan intraretinal kistlerin (İRK) boyutları azalmakta veya İRK'ler kaybolmaktadır. Tedavi öncesi yüksek İRK boyutları olan hastalarda görme kazancı daha fazla olmaktadır. DMÖ hastalarında tedavi öncesi makulada OKT ile İRK saptanması iyi prognostik belirteçtir.
- Tedavi öncesi DRIL varlığı kötü prognozu işaret etmekte, bu hastalarda tedavi ile görme kazancı elde edilememekte, DRILL görüntüsü kaybolmamaktadır. DRIL varlığı kötü prognostik belirteçtir. Tedavi öncesi OKT'de DRILL görülen olgularda tedavi ile görmenin artmayacağını bilmesi gereksiz yere tedaviye ısrarla devam etmeme konusunda uyarıcı olabilir.
- Fovea merkezli 1mm.lik alan içinde OKT'de elipsoid zon (EZ) veya eksternal limitan membran (ELM) düzensizliği veya kesintiye uğraması kötü prognostik belirteçtir. EZ kaybı olan veya ELM düzensizliği olan hastalarda intravitreal tedavi ile düzelme olmamakta, görme kazancı elde edilememektedir. ni incelediğimizde tedaviyle düzelme olmadığı ve tek başlarına görsel prognoz tayininde kriter olmadığı söylenebilir.
- Başlangıçta VMA ve ERM olan hastalarda intravitreal tedavi ile bu bulgularda iyileşme olmamakta; bu hasta grubunda anlamlı görsel kazanç sağlanamamaktadır. İntravitreal tedavinin

ERM gelişimine engel olamadığı düşünülebilir. Başlangıçta ERM olmayan hastaların bazılarında bir yıllık takip sonunda ERM geliştiği gözlenmiştir.

Diyabetik makula ödemli hastalarda günlük pratikte PRN tedavi protokolü sıkça uygulanmakla birlikte tedavi kararında sadece santral makula kalınlığını kriter olarak almak ve bu nedenle gerekli gereksiz intravitreal enjeksiyon yapmak hem maddi hem manevi kayıplara yol açmaktadır. DMÖ etiyojisi tek bir nedene bağlı olmadığından tedavi sonuçlarının da kesin kriterlere dayandırılması mümkün değildir. OKT biyobelirteçleri tedavi sonuçlarını öngörmeye yararlı olabilir. Ancak her hastada birden fazla OKT biyobelirtecinin bir arada bulunduğu göz önüne alınarak prognoz hakkında kesin yargılarda bulunmaktan kaçınılmalıdır.



8. KAYNAKLAR

1. Rathmann W, Giani G. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27(10):2568-9; author reply 2569. DOI: 10.2337/diacare.27.10.2568.
2. Congdon NG, Friedman DS, Lietman T. Important causes of visual impairment in the world today. *JAMA* 2003;290(15):2057-60. DOI: 10.1001/jama.290.15.2057.
3. Ruia S, Saxena S, Gemmy Cheung CM, Gilhotra JS, Lai TY. Spectral Domain Optical Coherence Tomography Features and Classification Systems for Diabetic Macular Edema: A Review. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2016;5(5):360-7. (In eng). DOI: 10.1097/apo.0000000000000218.
4. Panozzo G, Parolini B, Gusson E, et al. Diabetic macular edema: an OCT-based classification. *Semin Ophthalmol* 2004;19(1-2):13-20. DOI: 10.1080/08820530490519934.
5. Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 1999;127(6):688-93. DOI: 10.1016/s0002-9394(99)00033-1.
6. Arf S, Sayman Muslubas I, Hocaoglu M, Ersoz MG, Ozdemir H, Karacorlu M. Spectral domain optical coherence tomography classification of diabetic macular edema: a new proposal to clinical practice. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2020;258(6):1165-1172. DOI: 10.1007/s00417-020-04640-9.
7. Castro-Navarro V, Cervera-Taulet E, Navarro-Palop C, et al. Analysis of anatomical biomarkers in subtypes of diabetic macular edema refractory to anti-vascular endothelial growth factor treated with dexamethasone implant. *Eur J Ophthalmol* 2020;30(4):764-769. DOI: 10.1177/1120672119834182.
8. Shahidi M, Ogura Y, Blair NP, Rusin MM, Zeimer R. Retinal thickness analysis for quantitative assessment of diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 1991;109(8):1115-9. DOI: 10.1001/archophth.1991.01080080075032.
9. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;103(2):137-49. DOI: 10.1016/j.diabres.2013.11.002.
10. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87(1):4-14. DOI: 10.1016/j.diabres.2009.10.007.
11. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *Jama* 2007;298(8):902-16. (In eng). DOI: 10.1001/jama.298.8.902.
12. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012;35(3):556-64. DOI: 10.2337/dc11-1909.
13. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology* 2008;115(11):1859-68. DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.08.023.
14. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984;102(4):520-6. (In eng). DOI: 10.1001/archophth.1984.01040030398010.
15. Klein R, Lee KE, Knudtson MD, Gangnon RE, Klein BE. Changes in visual impairment prevalence by period of diagnosis of diabetes: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology* 2009;116(10):1937-42. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.03.012.

16. Klein BE, Moss SE, Klein R, Surawicz TS. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology* 1991;98(8):1261-5. DOI: 10.1016/s0161-6420(91)32145-6.
17. Emanuele N, Sacks J, Klein R, et al. Ethnicity, race, and baseline retinopathy correlates in the veterans affairs diabetes trial. *Diabetes Care* 2005;28(8):1954-8. DOI: 10.2337/diacare.28.8.1954.
18. Rosenn B, Miodovnik M, Kranias G, et al. Progression of diabetic retinopathy in pregnancy: association with hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166(4):1214-8. DOI: 10.1016/s0002-9378(11)90608-5.
19. The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 1995;113(1):36-51. DOI: 10.1001/archophth.1995.01100010038019.
20. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352(9131):854-65. (In eng).
21. Matthews DR, Stratton IM, Aldington SJ, Holman RR, Kohner EM. 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(11):1631-40. (In eng). DOI: 10.1001/archophth.122.11.1631.
22. Klein R, Sharrett AR, Klein BE, et al. The association of atherosclerosis, vascular risk factors, and retinopathy in adults with diabetes : the atherosclerosis risk in communities study. *Ophthalmology* 2002;109(7):1225-34. DOI: 10.1016/s0161-6420(02)01074-6.
23. Klein R, Klein BE, Moss SE. Is obesity related to microvascular and macrovascular complications in diabetes? The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Arch Intern Med* 1997;157(6):650-6. (In eng).
24. van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC, et al. Risk factors for incident retinopathy in a diabetic and nondiabetic population: the Hoorn study. *Arch Ophthalmol* 2003;121(2):245-51. DOI: 10.1001/archophth.121.2.245.
25. Hawkins RI. Smoking, platelets and thrombosis. *Nature* 1972;236(5348):450-2. DOI: 10.1038/236450a0.
26. Stitt AW, Gardiner TA, Archer DB. Histological and ultrastructural investigation of retinal microaneurysm development in diabetic patients. *Br J Ophthalmol* 1995;79(4):362-7. DOI: 10.1136/bjo.79.4.362.
27. Chen BH, Jiang DY, Tang LS. Advanced glycation end-products induce apoptosis involving the signaling pathways of oxidative stress in bovine retinal pericytes. *Life Sci* 2006;79(11):1040-8. DOI: 10.1016/j.lfs.2006.03.020.
28. Huang Q, Yuan Y. Interaction of PKC and NOS in signal transduction of microvascular hyperpermeability. *Am J Physiol* 1997;273(5):H2442-51. DOI: 10.1152/ajpheart.1997.273.5.H2442.
29. Agardh CD, Agardh E, Hultberg B, Qian Y, Ostenson CG. The glutathione levels are reduced in Goto-Kakizaki rat retina, but are not influenced by aminoguanidine treatment. *Curr Eye Res* 1998;17(3):251-6. (In eng). DOI: 10.1076/ceyr.17.3.251.5217.
30. Byrne AM, Bouchier-Hayes DJ, Harmey JH. Angiogenic and cell survival functions of vascular endothelial growth factor (VEGF). *J Cell Mol Med* 2005;9(4):777-94. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2005.tb00379.x.
31. Bhisitkul RB. Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatments. *Br J Ophthalmol* 2006;90(12):1542-7. DOI: 10.1136/bjo.2006.098426.

32. Kaiser PK. Antivascular endothelial growth factor agents and their development: therapeutic implications in ocular diseases. *Am J Ophthalmol* 2006;142(4):660-8. (In eng). DOI: 10.1016/j.ajo.2006.05.061.
33. Shams N, Ianchulev T. Role of vascular endothelial growth factor in ocular angiogenesis. *Ophthalmol Clin North Am* 2006;19(3):335-44. DOI: 10.1016/j.ohc.2006.05.005.
34. Usui T, Ishida S, Yamashiro K, et al. VEGF164(165) as the pathological isoform: differential leukocyte and endothelial responses through VEGFR1 and VEGFR2. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(2):368-74. (In eng). DOI: 10.1167/iov.03-0106.
35. Adamis AP, Shima DT. The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. *Retina* 2005;25(2):111-8. DOI: 10.1097/00006982-200502000-00001.
36. Agarwal S, Agarwal A, Agarwal A, Apple DJ. *Textbook of Ophthalmology*: Jaypee Brothers, 2002.
37. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol* 1985;103(12):1796-806. (In eng).
38. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1987;94(7):761-74. (In eng). DOI: 10.1016/s0161-6420(87)33527-4.
39. 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.
40. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol* 2009;54(1):1-32. DOI: 10.1016/j.survophthal.2008.10.001.
41. Jonas JB, Degenring RF, Kreissig I, Akkoyun I, Kamppeiter BA. Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Ophthalmology* 2005;112(4):593-8. (In eng). DOI: 10.1016/j.ophtha.2004.10.042.
42. Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(1):80-6. (In eng). DOI: 10.1167/iov.10-5285.
43. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, Jr., et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014;121(10):1904-14. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.04.024.
44. Lattanzio R, Cicinelli MV, Bandello F. Intravitreal Steroids in Diabetic Macular Edema. *Dev Ophthalmol* 2017;60:78-90. (In eng). DOI: 10.1159/000459691.
45. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et al. Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118(4):626-635 e2. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.12.028.
46. Qaum T, Xu Q, Jousen AM, et al. VEGF-initiated blood-retinal barrier breakdown in early diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(10):2408-13. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11527957>).
47. Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 2010;33(11):2399-405. DOI: 10.2337/dc10-0493.
48. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology* 2016;123(6):1351-9. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.02.022.

49. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis* 2012;15(2):171-85. DOI: 10.1007/s10456-011-9249-6.
50. Stewart MW, Rosenfeld PJ. Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap. *Br J Ophthalmol* 2008;92(5):667-8. DOI: 10.1136/bjo.2007.134874.
51. Stewart M. Aflibercept ophthalmic solution: drug development and clinical uses. *Clinical Investigation* 2013;3:1045-1056. DOI: 10.4155/cli.13.94.
52. Lim LS, Ng WY, Mathur R, et al. Conversion to aflibercept for diabetic macular edema unresponsive to ranibizumab or bevacizumab. *Clin Ophthalmol* 2015;9:1715-8. DOI: 10.2147/OPTH.S81523.
53. Arevalo JF, Sanchez JG, Wu L, et al. Primary intravitreal bevacizumab for diffuse diabetic macular edema: the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 24 months. *Ophthalmology* 2009;116(8):1488-97, 1497.e1. (In eng). DOI: 10.1016/j.opthta.2009.03.016.
54. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Marcus EN, Venkatraman AS. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* 2005;112(6):1035-47. (In eng). DOI: 10.1016/j.opthta.2005.02.007.
55. Recchia FM, Ruby AJ, Carvalho Recchia CA. Pars plana vitrectomy with removal of the internal limiting membrane in the treatment of persistent diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2005;139(3):447-54. DOI: 10.1016/j.ajo.2004.09.076.
56. Laidlaw DA. Vitrectomy for diabetic macular oedema. *Eye (Lond)* 2008;22(10):1337-41. (In eng). DOI: 10.1038/eye.2008.84.
57. Knudsen ST, Bek T, Poulsen PL, Hove MN, Rehling M, Mogensen CE. Macular edema reflects generalized vascular hyperpermeability in type 2 diabetic patients with retinopathy. *Diabetes Care* 2002;25(12):2328-34. DOI: 10.2337/diacare.25.12.2328.
58. Schaudig U, Scholz F, Lerche RC, Richard G. [Optical coherence tomography for macular edema. Classification, quantitative assessment, and rational usage in the clinical practice]. *Ophthalmologie* 2004;101(8):785-93. DOI: 10.1007/s00347-004-1054-9.
59. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, et al. 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.
60. Bansal AS, Khurana RN, Wieland MR, Wang PW, Van Everen SA, Tuomi L. Influence of Glycosylated Hemoglobin on the Efficacy of Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: A Post Hoc Analysis of the RIDE/RISE Trials. *Ophthalmology* 2015;122(8):1573-9. (In eng). DOI: 10.1016/j.opthta.2015.04.029.
61. Singh RP, Wykoff CC, Brown DM, et al. Outcomes of Diabetic Macular Edema Patients by Baseline Hemoglobin A1c: Analyses from VISTA and VIVID. *Ophthalmol Retina* 2017;1(5):382-388. (In eng). DOI: 10.1016/j.oret.2017.02.003.
62. Zur D, Iglicki M, Busch C, Invernizzi A, Mariussi M, Loewenstein A. OCT Biomarkers as Functional Outcome Predictors in Diabetic Macular Edema Treated with Dexamethasone Implant. *Ophthalmology* 2018;125(2):267-275. (In eng). DOI: 10.1016/j.opthta.2017.08.031.
63. Vujosevic S, Torresin T, Bini S, et al. Imaging retinal inflammatory biomarkers after intravitreal steroid and anti-VEGF treatment in diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol* 2017;95(5):464-471. (In eng). DOI: 10.1111/aos.13294.
64. Santos AR, Costa M, Schwartz C, et al. OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY BASELINE PREDICTORS FOR INITIAL BEST-CORRECTED VISUAL ACUITY RESPONSE TO INTRAVITREAL ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR TREATMENT IN EYES WITH DIABETIC

- MACULAR EDEMA: The CHARTRES Study. *Retina* 2018;38(6):1110-1119. (In eng). DOI: 10.1097/iae.0000000000001687.
65. Fickweiler W, Schauwvlieghe AME, Schlingemann RO, Maria Hooymans JM, Los LI, Verbraak FD. PREDICTIVE VALUE OF OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHIC FEATURES IN THE BEVACIZUMAB AND RANIBIZUMAB IN PATIENTS WITH DIABETIC MACULAR EDEMA (BRDME) STUDY. *Retina* 2018;38(4):812-819. (In eng). DOI: 10.1097/iae.0000000000001626.
 66. Massin P, Creuzot-Garcher C, Kodjikian L, et al. Real-World Outcomes with Ranibizumab 0.5 mg in Patients with Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema: 12-Month Results from the 36-Month BOREAL-DME Study. *Ophthalmic Res* 2019;62(2):101-110. (In eng). DOI: 10.1159/000497406.
 67. Gonzalez VH, Campbell J, Holekamp NM, et al. Early and Long-Term Responses to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Diabetic Macular Edema: Analysis of Protocol I Data. *Am J Ophthalmol* 2016;172:72-79. (In eng). DOI: 10.1016/j.ajo.2016.09.012.
 68. Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, et al. Intravitreal Ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results. *Ophthalmology* 2015;122(2):375-81. (In eng). DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.08.047.
 69. Bressler SB, Glassman AR, Almukhtar T, et al. Five-Year Outcomes of Ranibizumab With Prompt or Deferred Laser Versus Laser or Triamcinolone Plus Deferred Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol* 2016;164:57-68. (In eng). DOI: 10.1016/j.ajo.2015.12.025.
 70. Prünte C, Fajnkuchen F, Mahmood S, et al. Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: the RETAIN study. *Br J Ophthalmol* 2016;100(6):787-95. (In eng). DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-307249.
 71. Boyer DS, Nguyen QD, Brown DM, Basu K, Ehrlich JS. Outcomes with As-Needed Ranibizumab after Initial Monthly Therapy: Long-Term Outcomes of the Phase III RIDE and RISE Trials. *Ophthalmology* 2015;122(12):2504-13.e1. (In eng). DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.08.006.
 72. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012;119(4):789-801. (In eng). DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.12.039.
 73. Sato S, Shinoda H, Nagai N, et al. Predictive factors of better outcomes by monotherapy of an antivascular endothelial growth factor drug, ranibizumab, for diabetic macular edema in clinical practice. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(16):e6459. (In eng). DOI: 10.1097/md.00000000000006459.
 74. Sophie R, Lu N, Campochiaro PA. Predictors of Functional and Anatomic Outcomes in Patients with Diabetic Macular Edema Treated with Ranibizumab. *Ophthalmology* 2015;122(7):1395-401. (In eng). DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.02.036.
 75. Campos A, Campos EJ, do Carmo A, et al. Evaluation of markers of outcome in real-world treatment of diabetic macular edema. *Eye Vis (Lond)* 2018;5:27. (In eng). DOI: 10.1186/s40662-018-0119-9.
 76. Ceravolo I, Oliverio GW, Alibrandi A, et al. The Application of Structural Retinal Biomarkers to Evaluate the Effect of Intravitreal Ranibizumab and Dexamethasone Intravitreal Implant on Treatment of Diabetic Macular Edema. *Diagnostics (Basel)* 2020;10(6) (In eng). DOI: 10.3390/diagnostics10060413.
 77. Shimura M, Yasuda K, Yasuda M, Nakazawa T. Visual outcome after intravitreal bevacizumab depends on the optical coherence tomographic patterns of patients with diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2013;33(4):740-7. (In eng). DOI: 10.1097/IAE.0b013e31826b6763.

78. Giocanti-Aurégan A, Hrarat L, Qu LM, et al. Functional and Anatomical Outcomes in Patients With Serous Retinal Detachment in Diabetic Macular Edema Treated With Ranibizumab. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(2):797-800. (In eng). DOI: 10.1167/iovs.16-20855.
79. Seo KH, Yu SY, Kim M, Kwak HW. VISUAL AND MORPHOLOGIC OUTCOMES OF INTRAVITREAL RANIBIZUMAB FOR DIABETIC MACULAR EDEMA BASED ON OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY PATTERNS. *Retina* 2016;36(3):588-95. (In eng). DOI: 10.1097/iae.0000000000000770.
80. Bonfiglio V, Reibaldi M, Pizzo A, et al. Dexamethasone for unresponsive diabetic macular oedema: optical coherence tomography biomarkers. *Acta Ophthalmol* 2019;97(4):e540-e544. (In eng). DOI: 10.1111/aos.13935.
81. Pelosini L, Hull CC, Boyce JF, McHugh D, Stanford MR, Marshall J. Optical coherence tomography may be used to predict visual acuity in patients with macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(5):2741-8. (In eng). DOI: 10.1167/iovs.09-4493.
82. Sun JK, Lin MM, Lammer J, et al. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(11):1309-16. (In eng). DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2014.2350.
83. 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;12:2515841420950513. (In eng). DOI: 10.1177/2515841420950513.
84. Cavalleri M, Cicinelli MV, Parravano M, et al. Prognostic role of optical coherence tomography after switch to dexamethasone in diabetic macular edema. *Acta Diabetol* 2020;57(2):163-171. (In eng). DOI: 10.1007/s00592-019-01389-4.
85. Das R, Spence G, Hogg RE, Stevenson M, Chakravarthy U. Disorganization of Inner Retina and Outer Retinal Morphology in Diabetic Macular Edema. *JAMA Ophthalmol* 2018;136(2):202-208. (In eng). DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2017.6256.
86. Ota M, Tsujikawa A, Murakami T, et al. Association between integrity of foveal photoreceptor layer and visual acuity in branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2007;91(12):1644-9. (In eng). DOI: 10.1136/bjo.2007.118497.
87. Hayashi H, Yamashiro K, Tsujikawa A, Ota M, Otani A, Yoshimura N. Association between foveal photoreceptor integrity and visual outcome in neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2009;148(1):83-9.e1. (In eng). DOI: 10.1016/j.ajo.2009.01.017.
88. Sayanagi K, Sharma S, Kaiser PK. Photoreceptor status after antivascular endothelial growth factor therapy in exudative age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2009;93(5):622-6. (In eng). DOI: 10.1136/bjo.2008.151977.
89. Piccolino FC, de la Longrais RR, Ravera G, et al. The foveal photoreceptor layer and visual acuity loss in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 2005;139(1):87-99. (In eng). DOI: 10.1016/j.ajo.2004.08.037.
90. Murakami T, Nishijima K, Sakamoto A, Ota M, Horii T, Yoshimura N. Association of pathomorphology, photoreceptor status, and retinal thickness with visual acuity in diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2011;151(2):310-7. (In eng). DOI: 10.1016/j.ajo.2010.08.022.
91. Murakami T, Nishijima K, Sakamoto A, Ota M, Horii T, Yoshimura N. Foveal cystoid spaces are associated with enlarged foveal avascular zone and microaneurysms in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118(2):359-67. (In eng). DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.03.035.
92. Jain A, Saxena S, Khanna VK, Shukla RK, Meyer CH. Status of serum VEGF and ICAM-1 and its association with external limiting membrane and inner segment-outer segment junction disruption in type 2 diabetes mellitus. *Mol Vis* 2013;19:1760-8. (In eng).

93. Iacono P, Parodi MB, Scaramuzzi M, Bandello F. Morphological and functional changes in recalcitrant diabetic macular oedema after intravitreal dexamethasone implant. *Br J Ophthalmol* 2017;101(6):791-795. (In eng). DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-308726.
94. Mori Y, Suzuma K, Uji A, et al. Restoration of foveal photoreceptors after intravitreal ranibizumab injections for diabetic macular edema. *Sci Rep* 2016;6:39161. (In eng). DOI: 10.1038/srep39161.
95. Wang JW, Jie CH, Tao YJ, et al. Macular integrity assessment to determine the association between macular microstructure and functional parameters in diabetic macular edema. *Int J Ophthalmol* 2018;11(7):1185-1191. (In eng). DOI: 10.18240/ijo.2018.07.18.
96. Bolz M, Schmidt-Erfurth U, Deak G, Mylonas G, Kriechbaum K, Scholda C. Optical coherence tomographic hyperreflective foci: a morphologic sign of lipid extravasation in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009;116(5):914-20. (In eng). DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.12.039.
97. Midena E, Pilotto E, Bini S. Hyperreflective Intraretinal Foci as an OCT Biomarker of Retinal Inflammation in Diabetic Macular Edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(13):5366. (In eng). DOI: 10.1167/iovs.18-25611.
98. Kang JW, Lee H, Chung H, Kim HC. Correlation between optical coherence tomographic hyperreflective foci and visual outcomes after intravitreal bevacizumab for macular edema in branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252(9):1413-21. (In eng). DOI: 10.1007/s00417-014-2595-5.
99. Framme C, Wolf S, Wolf-Schnurbusch U. Small dense particles in the retina observable by spectral-domain optical coherence tomography in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(11):5965-9. (In eng). DOI: 10.1167/iovs.10-5779.
100. Framme C, Schweizer P, Imesch M, Wolf S, Wolf-Schnurbusch U. Behavior of SD-OCT-detected hyperreflective foci in the retina of anti-VEGF-treated patients with diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(9):5814-8. (In eng). DOI: 10.1167/iovs.12-9950.
101. Coscas G, De Benedetto U, Coscas F, et al. Hyperreflective dots: a new spectral-domain optical coherence tomography entity for follow-up and prognosis in exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 2013;229(1):32-7. (In eng). DOI: 10.1159/000342159.
102. Hwang HS, Chae JB, Kim JY, Kim DY. Association Between Hyperreflective Dots on Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in Macular Edema and Response to Treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(13):5958-5967. (In eng). DOI: 10.1167/iovs.17-22725.
103. Schreur V, Altay L, van Asten F, et al. Hyperreflective foci on optical coherence tomography associate with treatment outcome for anti-VEGF in patients with diabetic macular edema. *PLoS One* 2018;13(10):e0206482. (In eng). DOI: 10.1371/journal.pone.0206482.
104. Kang JW, Chung H, Chan Kim H. CORRELATION OF OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHIC HYPERREFLECTIVE FOCI WITH VISUAL OUTCOMES IN DIFFERENT PATTERNS OF DIABETIC MACULAR EDEMA. *Retina* 2016;36(9):1630-9. (In eng). DOI: 10.1097/iae.0000000000000995.
105. Yoshitake T, Murakami T, Suzuma K, Dodo Y, Fujimoto M, Tsujikawa A. Hyperreflective Foci in the Outer Retinal Layers as a Predictor of the Functional Efficacy of Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *Sci Rep* 2020;10(1):873. (In eng). DOI: 10.1038/s41598-020-57646-y.
106. Uji A, Murakami T, Nishijima K, et al. Association between hyperreflective foci in the outer retina, status of photoreceptor layer, and visual acuity in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2012;153(4):710-7, 717.e1. (In eng). DOI: 10.1016/j.ajo.2011.08.041.

107. Ota M, Nishijima K, Sakamoto A, et al. Optical coherence tomographic evaluation of foveal hard exudates in patients with diabetic maculopathy accompanying macular detachment. *Ophthalmology* 2010;117(10):1996-2002. (In eng). DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.06.019.
108. Nishijima K, Murakami T, Hirashima T, et al. Hyperreflective foci in outer retina predictive of photoreceptor damage and poor vision after vitrectomy for diabetic macular edema. *Retina* 2014;34(4):732-40. (In eng). DOI: 10.1097/iae.0000000000000005.
109. Chatziralli I, Theodossiadis P, Parikakis E, et al. Dexamethasone Intravitreal Implant in Diabetic Macular Edema: Real-Life Data from a Prospective Study and Predictive Factors for Visual Outcome. *Diabetes Ther* 2017;8(6):1393-1404. (In eng). DOI: 10.1007/s13300-017-0332-x.
110. Deák GG, Bolz M, Ritter M, Prager S, Benesch T, Schmidt-Erfurth U. A systematic correlation between morphology and functional alterations in diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(12):6710-4. (In eng). DOI: 10.1167/iovs.09-5064.
111. Reznicek L, Cserhati S, Seidensticker F, et al. Functional and morphological changes in diabetic macular edema over the course of anti-vascular endothelial growth factor treatment. *Acta Ophthalmol* 2013;91(7):e529-36. (In eng). DOI: 10.1111/aos.12153.
112. Murakami T, Nishijima K, Akagi T, et al. Optical coherence tomographic reflectivity of photoreceptors beneath cystoid spaces in diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(3):1506-11. (In eng). DOI: 10.1167/iovs.11-9231.
113. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, et al. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1995;113(8):1019-29. (In eng). DOI: 10.1001/archophth.1995.01100080071031.
114. Itoh Y, Petkovsek D, Kaiser PK, Singh RP, Ehlers JP. Optical Coherence Tomography Features in Diabetic Macular Edema and the Impact on Anti-VEGF Response. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2016;47(10):908-913. (In eng). DOI: 10.3928/23258160-20161004-03.
115. Kulikov AN, Sosnovskii SV, Berezin RD, Maltsev DS, Oskanov DH, Gribanov NA. Vitreoretinal interface abnormalities in diabetic macular edema and effectiveness of anti-VEGF therapy: an optical coherence tomography study. *Clin Ophthalmol* 2017;11:1995-2002. (In eng). DOI: 10.2147/opth.S146019.
116. Wong Y, Steel DHW, Habib MS, Stubbing-Moore A, Bajwa D, Avery PJ. Vitreoretinal interface abnormalities in patients treated with ranibizumab for diabetic macular oedema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017;255(4):733-742. (In eng). DOI: 10.1007/s00417-016-3562-0.
117. Eraslan S, Yıldırım Ö, Dursun Ö, Dinç E, Orekiçi Temel G. Relationship Between Final Visual Acuity and Optical Coherence Tomography Findings in Patients with Diabetic Macular Edema Undergoing Anti-VEGF Therapy. *Turk J Ophthalmol* 2020;50(3):163-168. (In eng). DOI: 10.4274/tjo.galenos.2019.91962.
118. Gerendas BS, Prager S, Deak G, et al. Predictive imaging biomarkers relevant for functional and anatomical outcomes during ranibizumab therapy of diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2018;102(2):195-203. (In eng). DOI: 10.1136/bjophthalmol-2017-310483.
119. Sadiq MA, Soliman MK, Sarwar S, et al. Effect of Vitreomacular Adhesion on Treatment Outcomes in the Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes (READ-3) Study. *Ophthalmology* 2016;123(2):324-329. (In eng). DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.09.032.
120. Pokharel A, Shrestha GS, Shrestha JB. Macular thickness and macular volume measurements using spectral domain optical coherence tomography in normal Nepalese eyes. *Clin Ophthalmol* 2016;10:511-9. (In eng). DOI: 10.2147/opth.S95956.

121. Saxena S, Caprnda M, Ruia S, et al. Spectral domain optical coherence tomography based imaging biomarkers for diabetic retinopathy. *Endocrine* 2019;66(3):509-516. (In eng). DOI: 10.1007/s12020-019-02093-7.



9. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı: Özgü Canbolat Kaplan

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu: TC Vatandaşı

Medeni durumu: Evli

Yabancı dil bilgisi: İngilizce

Görev yeri: Ankara Şehir Hastanesi Göz Kliniği

E-posta Adresi:

Telefon:

EĞİTİM BİLGİLERİ

2005-2009 Adana Anadolu Lisesi

2009-2016 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

2016 Ekim-2017 Şubat Adıyaman Gölbaşı Devlet Hastanesi Pratisyen Hekim

2017-2019 Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği Asistan Doktor

2019-Halen Ankara Şehir Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği Asistan Doktor

2020 Ocak-2020 Mart The University of California, San Francisco, Retina Department Visiting Fellow, America

BİLİMSEL İLGİ ALANI YAYINLARI

Canbolat O, Karaca E,E, Ozek D, Kemer Evren O, Siklosporin A'nın Kısa Dönem Kullanımının Korneal Aberasyonlara Etkisi Var mıdır? (Kasım 2019, TOD 53. Ulusal Kongresi, Antalya, Sözlü Sunum)

Canbolat O, Zeki Fikret Ucgun N,I, Zeki Fikret C, Nadir Görülen Retinal Vasküler Hastalıklardan Coats Hastalığı : Olgu Sunumu (Kasım 2019, TOD 53. Ulusal Kongresi, Antalya, Poster Sunumu)

Canbolat O, Ozdemir E,Y, Koz Gurbuz O. Ersoy A, Arka Üveit Olgularında Sık Karşılaşılan Toksoplazma Üveiti : Olgu Sunumu (Kasım 2018, TOD 52. Ulusal Kongresi, Antalya, Poster Sunumu)

Canbolat O, Ozdemir E,Y, Alp M,N, Koz Gurbuz O, Beyaz Nokta Sendromlarının Ayırıcı Tanısında Yer Alan Serpiginöz Koroidopati Olgu Sunumu (Kasım 2018, TOD 52. Ulusal Kongresi, Antalya, Poster Sunumu)

ÜYE OLDUĞU BİLİMSEL KURULUŞLAR

Türk Oftalmoloji Derneği (TOD) (2017-Halen)

European Society of Cataract and Refractive Surgeons (ESCRS) (2017-Halen)



10. ETİK KURUL



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı**

Sayı : E.Kurul –E1-20-1392

1392-no’lu çalışma

Ankara Şehir Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği’nde yapılması planlanan “Diyabetik makula ödemi olan hastalarda optik koherens tomografi (OKT) biyobelirteçlerinin tedavi sonuçlarına etkisi” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

20/01/2021

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Diyabetik makula ödemi olan hastalarda optik koherens tomografi (OKT) biyobelirteçlerinin tedavi sonuçlarına etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURULUN ADI	Ankara Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
AÇIK ADRESİ:	Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara
TELEFON	0312 552 66 00
FAKS	0312 552 99 82
E-POSTA	ankarash.etikkurul@sağlık.gov.tr

BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Zeliha Yazar	
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Göz Hastalıkları	
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Şehir Hastanesi	
VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-	
DESTEKLEYİCİ	-	
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-	
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-	
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐
	FAZ 2	☐
	FAZ 3	☐
	FAZ 4	☐
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐
	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐
	İlaç dışı klinik araştırma	☐

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Diyabetik makula ödemi olan hastalarda optik koherens tomografi (OKT) biyobelirteçlerinin tedavi sonuçlarına etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama	
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: E1/1392/2020	Tarih: 20.01.2021		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Hürrem BODUR					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Diyabetik makula ödemi olan hastalarda optik koherens tomografi (OKT) biyobelirteçlerinin tedavi sonuçlarına etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

Prof. Dr. Hürrem BODUR	Enf. Hast.ve Kl.Mikrobiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒
Prof. Dr. Süreyya BARUN	Tıbbi Farmakoloji	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒
Prof. Dr. Doğan UNCU	Tıbbi Onkoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒
Prof.Dr.Mehmet Numan ALP	Göz Hastalıkları	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒
Prof.Dr.Birol KORUKLUOĞLU	Genel Cerrahi	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒
Doç. Dr. Mehmet Salih KAYA	Fizyoloji	Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒
Doç.Dr.Afşin Emre KAYIPMAZ	Acil Tıp	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒
Doç.Dr.Hatice SELÇUK	Kardiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒
Doç.Dr.Seyhan YAĞAR	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒
Doç.Dr.Berrak Gümüşkaya ÖCAL	Patoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒
Doç.Dr.Hesna BEKTAŞ	Nöroloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒
Uzm. Dr. Dilek KANYILMAZ	Halk Sağlığı	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒
Avukat İsmail BAŞDAŞ	Hukuk	Ankara Barosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒
Çiğdem KOCAMAN	Mühendis	işletmeci	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒

*:Toplantıda Bulunma