



ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2021, 9(3): 386-392

Diyabetik Makula Ödeminde İntravitreal Ranibizumab Enjeksiyonunun Farklı Optik Koherens Tomografi Morfolojileri Üzerindeki Etkisi

Effect of Intravitreal Ranibizumab Injection on Different Optical Coherence Tomographic Patterns of Diabetic Macular Edema

Muhammed Altinisik^{1*}, Havvanur Bayraktar², Arif Koytak³

¹Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye.

²Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Diyarbakır, Türkiye.

³Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

e-mail: dr.maltinisik@gmail.com , havvanurbayraktar91@gmail.com, akoytak@yahoo.com

ORCID: 0000-0003-0239-0180

ORCID: 0000-0001-5849-6633

ORCID: 0000-0002-5911-7065

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Muhammed Altinisik

Gönderim Tarihi / Received: 20.03.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 10.05.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.1090312

Öz

Giriş ve Amaç: Spektral-domain optik koherens tomografi (SD-OKT) ile belirlenen farklı paternlerdeki diyabetik makula ödemi (DMÖ) olgularında intravitreal ranibizumab (İVR) enjeksiyonunun erken dönem etkinliğini karşılaştırmak.

Gereç ve Yöntemler: Tek doz İVR uygulanmış nonproliferatif diyabetik retinopatiye sekonder DMÖ olguları retrospektif olarak analiz edildi. Klinik anlamlı santral DMÖ'sü olan ve santral fovea kalınlığı (SFK) ≥ 250 μm olan gözler çalışmaya dahil edildi. Olgular SD-OKT morfolojisine göre; süngerimsi diffüz retina kalınlaşması (DRK), kistoid makula ödemi (KMÖ) ve seröz retina dekolmanı (SRD) gruplarına ayrıldı. Gruplar enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası birinci ay kontrollerinde, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), SFK ve total makula volümü (TMV) değişimi açısından karşılaştırıldı. SFK değişimi üzerindeki başlangıç SFK değerlerinin etkisini dışlamak için ANCOVA analizi ve gruplar arasında randomizasyon yapılarak alt analizler yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya 101 olgu (44 DRK, 40 KMÖ ve 17 SRD) dahil edildi. Gruplar yaş ve cinsiyet dağılımı açısından benzerdi ($p > 0,05$). Başlangıç EİDGK ve TMV değerleri arasında anlamlı fark yok iken ($p > 0,05$), başlangıç SFK değerleri büyükten küçüğe doğru sırası ile SRD, KMÖ ve DRK şeklinde sıralandı ($p < 0,001$). Enjeksiyon sonrası EİDGK ve TMV, gruplar arasında benzer oranda değişim gösterdi ($p = 0,32$ ve $0,35$ sırası ile). SFK açısından ise, iyiden kötüye doğru sırası ile SRD (%37), KMÖ (%23) ve DRK (%13) şeklinde bir azalma tespit edildi ($p < 0,001$). Gruplar, başlangıç SFK etkisinden arındırılmak için randomize edildiğinde de bu anlamlılık korundu ($p = 0,04$).

Sonuç: DMÖ olgularında, İVR'ye en iyi anatomik cevap SRD olgularında gözlenebilir. Erken dönemde EİDGK'deki artış, gruplar arasında benzerdir. SRD ve iyi anatomik cevabın analiz edilmesi ve fonksiyonel sonuçları açısından uzun takipli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Diyabetik makula ödemi, Kistoid makula ödemi, Optik koherens tomografi, Ranibizumab, Seröz retina dekolmanı.

Abstract

Objective: To compare the early therapeutic effect of intravitreal ranibizumab (IVR) injection in eyes with diabetic macular edema (DME) of different patterns determined by spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT).

Materials and Methods: Medical records of nonproliferatif diabetic retinopathy (NPDR) patients who had a single IVR injection for DME were analyzed retrospectively. Eyes with a clinically significant DME and a central foveal thickness (CFT) ≥ 250 μm determined by SD-OCT were included. Best-corrected visual acuity (BCVA), CFT and

total macular volume (TMV) values before and after the injection were recorded. Eyes were divided into sponge-like diffuse retinal thickening (DRT), cystoid macular edema (CME) and serous retinal detachment (SRD) groups according to SD-OCT. Sub-analyses were performed to exclude the effect of baseline CFT disparity. **Results:** A total of 101 eyes (44 DRT, 40 CME and 17 SRD) were included in the study. While there was no difference between the baseline BCVA and TMV values ($p>0.05$), the CFT values were ranked as SRD, CME and DRK ($p<0.001$). There was no significant difference regarding the change in BCVA and TMV ($p=0.32$ and 0.35 respectively). Both SRD and CME groups showed greater reductions (37% vs 23%) in CFT than DRT group (13%) ($p<0.001$). This significance was also maintained when groups were randomized to be free of the bias associated baseline CFT values ($p = 0.04$).

Conclusion: In DME cases, the best anatomical response to IVR can be observed in SRD cases. The increase in BCVA in the early period is similar between the groups.

Keywords: Cystoid macular edema, Diabetic macular edema, Optical coherence tomography, Ranibizumab, Serous retinal detachment.

1. Giriş

Diyabetik makula ödemi (DMÖ), diyabetik retinopati (DRP) olgularında görme kaybının en önemli nedenlerinden biridir. Kesin mekanizması bilinmemekle birlikte, iç ve/veya dış retina kan bariyerlerinin bozulması, vasküler geçirgenliğin artması, arka hyaloid yapışıklıkları ve retina pigment epitelindeki bozuklukların intraretinal veya subretinal sıvı birikimine yol açarak DMÖ'ye neden olabileceği bildirilmiştir.[1] DMÖ'de birinci basamak tedavi, intravitreal anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) enjeksiyonlardır.[2] Ranibizumab, VEGF'yi inhibe eden bir monoklonal antikor fragmanıdır ve DMÖ olgularında anatomik ve fonksiyonel iyileşme sağladığı gösterilmiştir.[2, 3] Fakat aynı ajana karşı, farklı yanıtlar alınması, tedavinin sonuçlarını etkileyen olası biyobelirteçlerin ve bunların altında yatan patofizyolojik mekanizmaların araştırılmasına yol açmıştır.[4, 5] Spektral-domain optik koherens tomografi (SD-OKT), bu anlamda, DMÖ'nün ayrıntılı morfolojik analizine olanak tanımış ve çeşitli biyobelirteçlerin ve morfolojik sınıflandırmaların ortaya çıkmasını sağlamıştır.[6] DMÖ'nün genel kabul gören ilk OKT tabanlı morfolojik sınıflandırması Otani ve ark.[7] tarafından, süngerimsi diffüz retina kalınlaşması (DRK), kistoid makula ödemi (KMÖ) ve seröz retina dekolmanı (SRD) şeklinde yapılmıştır. Retinanın diffüz kalınlaşması olarak tanımlanan DRK'nın, dış pleksiform tabakadaki Müller hücrelerinin intrasitoplazmik şişmesinden kaynaklandığı varsayılmaktadır. KMÖ ise Müller hücrelerinin likefaksiyon nekrozuna uğraması sonucunda kistoid boşlukların oluşması ile karakterizedir. SRD, sınırlanmış bir retina dekolmanı alanında subfoveal sıvı birikimi olarak tanımlanır.[1]

Bu paternlerin patofizyolojisi, floresein anjiyografi bulguları ve görme keskinliği ile ilişkileri araştırılmış, DMÖ'nün, bu morfolojik alt tiplere göre, aynı tedaviye farklı cevaplar verdiği ve DMÖ tedavisinin bu morfolojik paternlere göre standardize edilebileceği speküle edilmiştir.[8] SRD'nin, morfolojik bir alt grup olarak tanımlanması yerine, bir komorbidite olarak tanımlanmasını önerenler olduğu gibi, görsel prognozun bu morfolojik gruplar yerine daha çok dış retinal katmanlardaki yapısal hasarla ilişkili olduğunu belirten çalışmalar da yayınlanmıştır.[9] Öte yandan bu

morfolojik paternlerin birlikte bulunduğu miks olgular konusundaki yaklaşım farklılıkları, son dekatta tanımlanan yeni biyobelirteçler ve gruplar arasındaki başlangıç değerlerinin bazı çalışmalarda randomize edilmemiş olması çelişkili sonuçlara yol açmıştır.

Makula ödeminin her bir morfolojik alt tipinin, bazı ortak özellikleri bulunmasının yanı sıra, farklı tedavi yanıtlarından sorumlu olabilecek kendine özgü patofizyolojik yönleri olması muhtemeldir. Bunun aydınlatılması için yeni biyobelirteçler, bazal klinik ve demografik veriler açısından grupların randomize edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmada, farklı paternlerdeki DMÖ olgularının tek doz intravitreal ranibizumab (İVR) enjeksiyonuna verdikleri anatomik ve fonksiyonel yanıtların bu anlamda karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. Gereç ve Yöntem:

Çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine bağlı kalınarak gerçekleştirildi ve Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 22/430 sayılı kararı ile onaylandı. Hastalardan aydınlatılmış yazılı onam formları alındı.

DMÖ tedavisi için İVR enjeksiyonu uygulanan non-proliferatif diyabetik retinopati (NPDR) olguları retrospektif olarak incelendi. Öncesinde tedavi naif olup, tek enjeksiyon sonrası birinci ay kontrollerinde tam oftalmolojik muayeneleri ve SD-OKT görüntülemeleri olan DMÖ olguları çalışmaya dahil edildi. SD-OKT ile santral fovea kalınlığı (SFK) 250 mikron ve üzerinde tespit edilen, SD-OKT'de intraretinal veya subretinal sıvı gözlenen olgular DMÖ olarak kabul edildi. Aynı hastanın her iki gözü de dahil edilme kriterlerini karşılıyorsa, rastgele seçilen tek gözü çalışma kapsamında değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların enjeksiyondan hemen önce ve 4 hafta sonra Snellen eşeli ile ölçülen EİDGK, ön segment ve fundus muayene bulguları, SD-OKT (Spectralis OKT; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) ile değerlendirilen SFK ve total makula volümü (TMV) ölçümleri kaydedildi. Tüm olguların enjeksiyon öncesine ait SD-OKT görüntülemeleri mevcuttu. Demografik özellikler ve görüntülemenin yapıldığı zamandan 3 ayı geçmeyecek

şekilde, hemoglobinA1c (HbA1c) düzeyleri ile ilgili klinik veriler kaydedildi.

Çalışmanın dışlama kriterleri; proliferatif diyabetik retinopati (PDR), oküler cerrahi veya travma öyküsü, özgeçmişinde herhangi bir intravitreal veya perioküler enjeksiyon veya lazer fotokoagülasyon uygulanmış olması; eşlik eden diğer oküler patolojilerin (glukom, üveit, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu vb.) varlığı, vitreoretinal cerrahi öyküsü, diyabet dışında diğer sistemik hastalığı olması ve SD-OKT görüntülemenin güvenilirliğini etkileyen ortam opasitelerinin varlığı olarak belirlendi. SD-OKT kesitlerinde vitreomaküler traksiyon, epiretinal membran, iç retinal tabakaların disorganizasyonu (DRIL), elipzoid zon (EZ) defekti ve eksternal limitan membran (ELM) defekti saptanan gözler çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca, takip döneminde lazer fotokoagülasyon gibi ek tedaviler uygulanan gözler de çalışma dışı bırakıldı.

Intravitreal ranibizumab enjeksiyonu

Intravitreal enjeksiyonlar ameliyathanede steril koşullarda uygulandı. Topikal anestezi, en az üç damla %0,5 proparakain hidroklorür (Alcaine, Alcon) damlatılarak elde edildi. Oküler yüzey temizliği %5'lik povidon-iyot çözeltisi ile yapıldı. 0.05 mg/0.05 mL (Lucentis®, Novartis) 30 gauge iğne kullanılarak limbusun 4 mm gerisinden (psödofovakik gözlerde 3,5 mm) vitreus içine enjekte edildi. Son olarak, enjeksiyon bölgesine %5'lik povidon iyot damlası damlatıldı.

OKT ölçümleri ve DMÖ'nün sınıflandırılması

Çalışmaya dahil edilen tüm gözler SD-OKT'deki maküla ödemi morfolojisine göre süngerimsi DRK, KMÖ ve SRD olarak gruplara ayrıldı (Resim 1). Birden fazla ödem paterni mevcut olan gözler açıkça baskın paternin ait olduğu gruba dahil edildi. Birden fazla ödem paterninin mevcut olduğu ve hiçbirinin açık bir şekilde baskın olmadığı gözler çalışma kapsamına alınmadı. Tüm değerlendirmeler iki araştırmacı (M.A. ve H.B.) tarafından değerlendirildi. Görüş farklılığı durumunda üçüncü araştırmacı söz konusu SD-OKT görüntülemesini değerlendirdi (A.K.).

İVR enjeksiyonunun üç farklı DMÖ alt grubu üzerindeki terapötik etkisindeki farklılıkları değerlendirmek için, enjeksiyon öncesi ve sonrasına ait EİDGK, SFK ve TMV değerleri arasındaki farklar ile SFK ve TMV değerlerindeki değişim yüzdeleri karşılaştırıldı. Parametrelerdeki mutlak azalma enjeksiyon öncesi ve kontrol muaynesinde ölçülen değerler arasındaki fark olarak tanımlandı. Değişkenlerin azalma oranı (%), mutlak azalma / bazal değer × 100 olarak tanımlandı. SFK, fovea merkez olacak şekilde 1-mm çapındaki daire içindeki retinanın ortalama kalınlığı; TMV ise makülada 6x6 mm alandaki toplam hacim olarak hesaplandı.

İstatistiksel analiz

Tüm bulgular ve parametrelerin istatistiksel analizinde SPSS 20.0 for Windows (SPSS, Chicago, IL, ABD) paket programı kullanıldı. EİDGK ölçümleri istatistiksel analiz için minimum rezolüsyon açısının logaritması (logMAR) birimine dönüştürüldü. Tüm veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. Her grup için enjeksiyon öncesi ve sonrasına ait sürekli veriler eşleştirilmiş t-testi

veya Wilcoxon işaretli sıra testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Üç grubun verilerinin karşılaştırılması varyans analizi (ANOVA) veya Kruskal-Wallis testi kullanılarak gerçekleştirildi. Enjeksiyon öncesi başlangıç SFK değerlerinin farklılığından kaynaklanan biası minimize etmek için 2 yöntem ile alt analiz yapıldı. Öncelikle başlangıç değerlerini kontrol ederek enjeksiyon sonrası değerleri analiz etmek için, başlangıç değerleri kovaryant faktör olarak kabul edilip kovaryans analizi (ANCOVA) yapıldı. Gruplar arasında başlangıç değerleri ile değişim arasındaki ilişkinin gösterildiği regresyon eğrilerinin homojenitesine bakıldı. İkinci bir alt analiz olarak da başlangıç SFK değerleri 350-500 mikron arasında olan olgular seçilerek, başlangıç SFK değerleri eşitlendikten sonra gruplar karşılaştırıldı. P değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. Bulgular ve Tartışma

3.1. Bulgular

Çalışmaya 44 DRK, 40 KMÖ ve 17 SRD olgusu olmak üzere toplam 101 göz dahil edildi. Gruplarda yer alan olguların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Üç grup arasında yaş ortalamaları, cinsiyet dağılımı, hastalık süresi ve lens durumu açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0,05 bütün değerler için).

Tablo 1. Grupların demografik ve klinik özellikleri

	DRK (n=44)	KMÖ (n=40)	SRD (n=17)	p değeri
Yaş (yıl)	60.41 ± 7.33	59.3 ± 8.78	59.06 ± 7.28	0.75 ^a
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	31/13	25/15	11/6	0.73 ^b
Göz (Sağ/Sol)	21/23	26/14	11/6	0.22 ^b
Lens (Fakik/PF)	29/15	32/8	12/5	0.35 ^b
Diyabet süresi (yıl)	13.59 ± 4.87	14.12 ± 4.56	13.87 ± 5.43	0.37 ^a

DRK: Diffüz retina kalınlaşması; KMÖ: Kistoid maküla ödemi; SRD: Seröz retina dekolmanı; PF: Psödofovak.

Numerik veriler ortalama ± standart sapma, kategorik veriler sayı olarak verilmiştir.

- ANOVA
- Ki-kare testi
- Kruskal-Wallis testi

Enjeksiyon öncesine ait EİDGK ve SD-OKT ölçüm verileri Tablo 2-4'te özetlenmiştir. Enjeksiyon öncesi ortalama EİDGK açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildi ($p=0,377$). Bununla birlikte, üç grubun enjeksiyon öncesi ortalama SFK ve TMV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,015$).

Enjeksiyon öncesi ve sonrasına ait veriler her grup içinde karşılaştırıldığında EİDGK ortalamalarındaki artışın tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu (DRK grubunda $p=0,002$, KMÖ grubunda $p=0,005$ ve SRD grubunda $p=0,004$). Ortalama SFK değerlerinin ise her üç grupta enjeksiyon öncesine göre anlamlı şekilde azaldığı saptandı (tüm gruplarda $p<0,001$). Ayrıca, ortalama TMV değerlerinin de tüm gruplarda anlamlı şekilde azaldığı tespit edildi (DRK ve KMÖ gruplarında $p<0,001$, SRD grubunda $p=0,004$).

Kontrol muayenesinde (enjeksiyondan 4 hafta sonra) tespit edilen ortalama EİDGK, SFK ve TMV verileri Tablo 2-4'te özetlenmiştir. Enjeksiyon sonrası EİDGK, SFK ve TMV değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,577$, $p=0,101$ ve $p=0,171$).

Tablo 2. Enjeksiyon öncesi ve sonrasında EİDGK ölçümleri (logMAR)

	Enjeksiyon öncesi EİDGK	Enjeksiyon sonrası EİDGK	Değişim	P-değeri
DRK (ort.±SD)	0.48±0.27	0.41±0.25	-0.07±0.14	0.002 ^b
KMÖ (ort.±SD)	0.41±0.26	0.36±0.24	-0.05±0.12	0.005 ^b
SRD (ort.±SD)	0.47±0.25	0.35±0.19	-0.12±0.15	0.004 ^a
p-değeri	0.377 ^c	0.557 ^c	0.318 ^c	

EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, DRK: Diffüz retina kılınlaşması, KMÖ: Kistoid maküla ödemi, SRD: Seröz retina dekolmanı, Ort: ortalama, SD: standart deviasyon

- a. Eşleştirilmiş t-testi
b. Wilcoxon işaretli sıra testi
c. Kruskal-Wallis testi

EİDGK (LogMAR) ölçümlerindeki ortalama değişim DRK grubunda $-0.07±0.14$, KMÖ grubunda $-0.05±0.12$ ve SRD grubunda $-0.12±0.15$ olarak hesaplandı. Gruplar arasında EİDGK değerlerindeki değişim açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,318$) (Tablo 2).

SFK değerlerindeki ortalama değişim DRK grubunda $49.61±76.78$ μm (%13.12 azalma), KMÖ grubunda $-108.48±97.74$ mikron (%23,15 azalma) ve SRD grubunda $-189.53 ±111.91$ mikron (%37,51 azalma) olarak tespit edildi. Ortalama SFK değerindeki en fazla azalmanın SRD grubunda olduğu saptandı. Gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında SFK değerlerindeki değişim miktarı ve yüzdesi açısından gruplar arasında

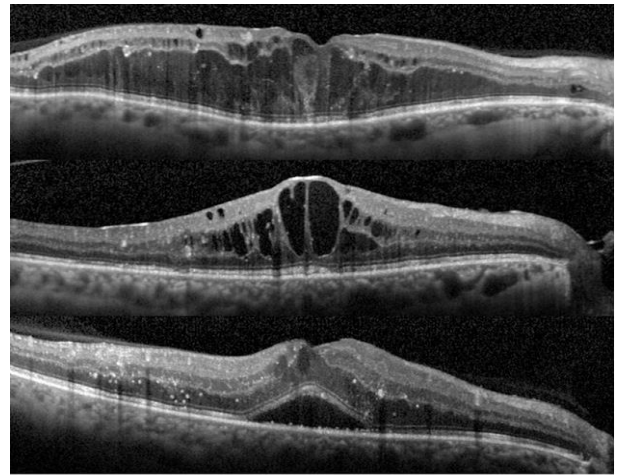
istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$) (Tablo 3).

TMV değerlerindeki ortalama değişim DRK grubunda $-1.11 ±1.64$ mm^3 (%10,89 azalma), KMÖ grubunda $-0.80 ±1.32$ mm^3 (%8,34 azalma) ve SRD grubunda $-1.45 ±1.41$ mm^3 (%13,22 azalma) olarak tespit edildi. Gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında TMV değerlerindeki değişim miktarı ve yüzdesi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,179$ ve $p=0,351$) (Tablo 4).

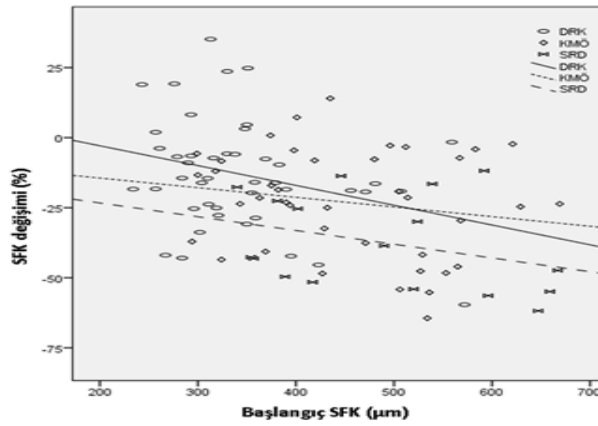
Enjeksiyon sonrasında DRK, KMÖ ve SRD gruplarında yer alan gözlerin sırasıyla %31,8'inde (14/44), %35'inde (14/40) ve %29,4'ünde (5/17) DMÖ'nün tamamen rezorbe olduğu görüldü ($p=0,22$). Her alt grupta enjeksiyon sonrası maküla ödemi morfolojisindeki değişimler değerlendirildi. DRK grubunda yer alan gözlerin %9,09'unda (4/44) KMÖ, %6,8'inde (3/44) SRD geliştiği gözlemlendi. KMÖ grubunda yer alan gözlerin %7,5'inin (3/40) DRK morfolojisine dönüştüğü görüldü. SRD grubunda yer alan gözlerin ise %23,5'inin (4/17) DRK, %17,6'sının (3/17) KMÖ morfolojisine dönüştüğü gözlemlendi.

Başlangıç SFK değerleri ile SFK azalma yüzdesinin analiz edildiği dağılım grafiğinde, başlangıç SFK değeri arttıkça, SFK değişiminin üç grupta da azaldığı tespit edildi. Bu azalmaya işaret eden regresyon eğrileri arasında anlamlı fark yoktu (Resim 2; $p=0,34$). Başlangıç SFK değerleri kovaryant faktör alınarak ANCOVA analizi yapıldı. Analiz sonucunda SFK değerinde SRD grubu lehine olan azalma oranının istatistiksel olarak anlamlılığını koruduğu saptandı ($p=0,01$).

İkinci bir alt analiz olarak, başlangıç SFK değerleri 350-500 μm arasında olan olgular seçilerek, başlangıç SFK değerleri eşitlendikten sonra gruplar tekrar karşılaştırıldı. DRK grubunda yer alan 16 gözün, ortalama SFK değeri $388,62±45,15$ μm ; KMÖ grubunda yer alan 18 gözün ortalama SFK değeri $409,88±42,30$ μm ; SRD grubunda yer alan 9 gözün ortalama SFK değeri $397,33±48,07$ μm olarak hesaplandı ($p=0,22$). SFK değerlerinin DRK, KMÖ ve SRD gruplarında sırası ile %16, %17 ve %34 oranında azaldığı, SRD grubu lehine olan istatistiksel anlamlılığın bozulmadığı görüldü ($p=0,04$).



Resim 1. Diyabetik maküla ödemi OKT morfolojileri. Üstten alta doğru DRK, KMÖ ve SRD olguları gözükmetedir.



Resim 2. DMÖ morfolojileri arasında, başlangıç SFK ile SFK değişim yüzdesini gösteren regresyon eğrileri. Üç grupta da başlangıç SFK değerleri arttıkça SFK değişim miktarının azaldığı görülüyor.

Tablo 3. Enjeksiyon öncesi ve sonrasında santral fovea kalınlığı ölçümleri

	Enjeksiyon öncesi SFK	Enjeksiyon sonrası SFK	Değişim	Yüzde değişim	P-değeri
DRK (ort±SD)	344.64±79.66	295.02±80.38	-49.61±76.78	-13.12±19.65	<0.001 ^b
KMÖ (ort±SD)	453.87±100.86	345.40±109.75	-108.48±97.74	-23.15±18.99	<0.001 ^b
SRD (ort±SD)	489.41±113.58	299.88±91.48	-189.53±111.91	-37.51±16.80	<0.001 ^a
p-değeri	<0.001 ^c	0.101 ^c	<0.001 ^c	<0.001 ^d	

SFK: santral fovea kalınlığı, DRK: Diffüz retina kalınlaşması, KMÖ: Kistoid maküla ödemi, SRD: Seröz retina dekolmanı, Ort: ortalama, SD: standart deviasyon

- a. Eşleştirilmiş t-testi
- b. Wilcoxon işaretli sıra testi
- c. Kruskal-Wallis testi
- d. ANOVA

Tablo 4. Enjeksiyon öncesi ve sonrasında total maküla volüm ölçümleri

	Enjeksiyon öncesi TMV	Enjeksiyon sonrası TMV	Değişim	Yüzde değişim	P-değeri
DRK (ort.±SD)	9.28±1.34	8.17±1.39	-1.11±1.64	-10.89±16.15	<0.001 ^a
KMÖ (ort.±SD)	9.04±1.92	8.24±1.95	-0.80±1.32	-8.34±13.54	<0.001 ^a
SRD (ort.±SD)	10.41±1.48	8.96±1.43	-1.45±1.41	-13.22±13.49	0.004 ^b
p-değeri	0.015 ^d	0.171 ^c	0.179 ^c	0.351 ^c	

TMV: Toplam maküla volümü, DRK: Diffüz retina kalınlaşması, KMÖ: Kistoid maküla ödemi, SRD: Seröz retina dekolmanı, Ort: ortalama, SD: standart deviasyon.

- a. Eşleştirilmiş t-testi
- b. Wilcoxon işaretli sıra testi
- c. Kruskal-Wallis testi
- d. ANOVA

3.2. Tartışma

Çalışmamızın sonuçları, tek doz İVR'nin DMÖ'yü azaltmadaki etkinliğinin, anatomik düzelme açısından iyiden kötüye doğru SRD>KMÖ>DRK şeklinde etki gösterdiğini ortaya koydu. EİDGK ve TMV değişimi açısından ise gruplar arasında fark yoktu. Maküla ödemi rezorbe olan olguların oranı gruplar arasında benzerdi. Başlangıç SFK değerlerine göre gruplar randomize edildiğinde de sonuçlar değişmedi.

DMÖ'nün genel kabul gören ilk OKT tabanlı morfolojik sınıflandırması Otani ve ark.[7] tarafından DRK, KMÖ ve SRD şeklinde yapılmıştır. Çalışmamızda da DMÖ olguları bu üç farklı morfolojide sınıflandırıldı ve bunların EİDGK, SFK ve TMV'deki değişimler açısından tek İVR enjeksiyonuna verdikleri yanıtlar karşılaştırıldı.

Bu paternlerin, kronolojik bir progresyon gösterdiği veya birbirinden bağımsız paternler olduğu konusu, güncel

olarak tartışılmaya devam etmektedir.[5, 9, 10] Patofizyolojileri konusunda da farklı görüşler vardır. SRD'ye, esas olarak dış kan-retina bariyerinin (KRB) bozulması neden olurken, DRK ve KMÖ'ye iç KRB bozukluğunun neden olduğu speküle edilmiştir.[1, 4] Fakat SRD'nin, yer çekimi etkisi ve ELM bozukluğu ile subretinal alana migrasyon gösteren bir iç KRB defektine sekonder oluşabileceği de öne sürülmüştür.[1] Histopatolojik çalışmalarda; DRK'nin temel bir DMÖ formu olduğu, KMÖ ve/veya SRD'nin ise DRK'nin ilerlemiş versiyonları olduğu öne sürülmüştür. Anjiyografik çalışmalar da bu hipotezi desteklemiştir.[11] Biyokimyasal çalışmalar ile, SRD ve KMÖ grubunda, ön kamarada inflamatuvar sitokinlerin daha yüksek olduğu bildirilmiştir.[12] Fakat bunların aksine, KMÖ ve SRD'de diyabet süresinin daha kısa olduğunu gösteren Shimura ve ark.[8] bu paternlerin belli bir kronolojik sırayı takip etmediğini bildirdi. Arf ve ark.[9] da; SRD olgularının; DMÖ süresi ve ciddiyeti ile ilişkisiz olduğunu, final görme keskinliğini etkilemediğini ve DMÖ'nün erken evrelerinde de görülebileceğini bildirerek yeni bir sınıflama önerisinde bulunarak, SRD'nin ayrı bir morfolojik antite olarak değil, bir komorbidite olarak değerlendirilmesini önerdi. Çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak, DRK, DMÖ'nün en yaygın alt türü iken, SRD, en az oranda tespit edildi.[7, 13, 14] Başlangıç EİDGK düzeyleri benzer düzeyde idi. SFK; sırası ile SRD, KMÖ ve DRK şeklinde, çoktan aza doğru sıralandı. Güncel bir çalışmada da, Arf ve ark.[9] DRK olgularında, dış retinal yapıların intakt, görme keskinliğinin daha yüksek, SFK'nın ise, çalışmamızla uyumlu olarak, düşük olduğunu göstermişlerdir. Bu veriler; DRK'nın, KMÖ ve SRD ile karşılaştırıldığında, DMÖ'nün daha erken, hafif ve temel bir formu olduğu hipotezini güçlendirmektedir. Literatürde bu morfolojiler ile görme keskinliği arasındaki ilişki konusunda da çelişkili sonuçlar vardır. En kötü EİDGK değerleri ve en yüksek SFK değerlerinin KMÖ grubunda olduğunu bildiren yayınlar olduğu gibi,[15] EİDGK'nin SRD olgularında daha kötü olduğunu bildiren çalışmalar da olmuştur.[14] DRK ise bir çok çalışmada, en iyi başlangıç görme keskinliğine sahip olan grup olmuştur.[14, 16] Fakat üç grup arasında, anlamlı fark olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur.[17] Çalışmamızda da görme keskinlikleri benzer bulunmuştur. Morfolojik paternlerin anti-VEGF enjeksiyonlara yanıtları konusunda da konsensüs yoktur. İlk çalışmalarda, intravitreal bevacizumab (İVB) enjeksiyonunun DRK olgularında daha etkisiz olduğu yönünde bir görüş hakimdi.[18, 19] Fakat Shimura ve ark.[8] İVB'nin DRK olgularında daha etkili olduğunu, SRD olgularında ise etkisinin görece az olduğunu (DRK>KMÖ>SRD) bildirdi. Kim ve ark.[17] ise, anatomik düzelmenin SRD olgularında fazla olmasına rağmen, EİDGK'nin DRK olgularında daha iyi olduğunu bildirdi. İVR enjeksiyonu uygulanan vakalarda da farklı sonuçlar bildirildi. İVR enjeksiyonuna en iyi yanıtı, DRK

olgularının verdiği öne sürüldü.[20] Fakat uzun dönem takipli, güncel bir çalışmada, İVR tedavisinin etkinliğinin DRK olgularında zamanla azaldığı gösterildi.[5] SRD'li olguların ise, İVR'ye daha kötü,[21] daha iyi [22] veya benzer [23] cevaplar verdiği bildirildi. RISE and RIDE ve DRCR.NET çalışmalarında, SRD olgularının iki senelik İVR tedavisine daha iyi anatomik cevap verdiği, EİDGK'nin >20/40 olma olasılığının daha yüksek olduğu bildirildi.[22, 24] Çalışmamızda tek İVR enjeksiyonu, DMÖ'nün tüm OKT paternlerinde maküla ödemi anlamlı düzeyde azaltdı, ancak bu etkinlik SRD'de en fazla, DRK'de en zayıftı. DRK, KMÖ ve SRD olgularının, sırası ile %31, %35 ve %29'ünde ödem tamamen rezorbe oldu. Bazı alt tipler arasında geçiş gözlemlendi. Bazı gözlerde SRD olguları, DRK veya KMÖ'ye dönüştü. Görme keskinliği ise gruplar arasında benzer oranda artış gösterdi. Literatürdeki bu çelişkilerin nedenlerini, çalışmamızın güçlü yönleri ile birlikte analiz etmek gerekmektedir. Öncelikle olgu sayıları, dahil edilme, gruplandırma ve takip kriterleri açısından çalışmalar çok heterojendir. Wu ve ark.[18] çalışmalarına sadece üç SRD olgusunu dahil edip, vitreomakuler adezyon olgularını da ayrı bir grup olarak sınıflandırırken, Roh ve ark.[25] olguları sadece DRK ve KMÖ olarak ele almış, vitrektomize ve maküla iskemisi olan olguları da çalışmalarına dahil etmiştir. Çalışmamızda ise DMÖ dışında oküler patolojisi olan, cerrahi öyküsü olan olgular dışlanmıştır. Öte yandan DMÖ morfolojisi için henüz genel kabul görmüş bir sınıflandırma sistemi olmadığından, her yazar farklı bir metodoloji kullanmıştır.[4, 5, 9] Özellikle morfolojik paternlerin bazı olgularda iç içe geçmesi, sınıflandırmayı daha karmaşık hale getirmiştir. Çalışmamızda KMÖ ve/veya SRD ile birlikte gözlerin çoğunda retinada diffüz kalınlaşma mevcuttu. Benzer şekilde, olgularımızın %12'sinde de KMÖ ve SRD bir arada bulundu. Fakat çalışmamızda baskın olan morfoloji esas alınıp, konsensüs varılmayan olgular çalışmadan çıkarılırken, bazı çalışmalarda bu olgular miks olgular adı altında ayrı bir grup olarak analiz edilmiştir.[16] Çalışmamızın bu çelişkili sonuçlar arasında öne çıkan en güçlü yönlerinden biri, sonuçları etkileme ihtimali olan, diyabet süresi, yaş, cinsiyet gibi demografik kriterler yanında, yeni tanımlanan OKT biyobelirteçleri açısından da grupların homojen olmasıdır. Çalışmamızda DRIL, ELM ve EZ defekti olan olgular dışlanarak sadece morfolojik paternin etkisi araştırılmıştır. Öte yandan enjeksiyonların anatomik ve fonksiyonel olarak bir taban ve tavan etkisi vardır. Başlangıç görme keskinliği düşük olgularda daha fazla görme artışı oluşmakta, başlangıç SFK'si yüksek olan olgularda ise kalınlık azalışı daha fazla görülmektedir. Bu biası aşmak için çeşitli formüller geliştirilmiş, mutlak azalma miktarını hesaplama yerine, azalma yüzdesi hesaplanmıştır.[18] Fakat bu durumda da yine tavan veya taban etkiden kaynaklanan bias tam olarak aşılanamamıştır. Hu ve ark.[4] bu etkiyi minimize etmek için, aynı olgularda SRD ve non-SRD yükseklikleri ayrı ayrı hesaplayıp yeni bir formülasyon önermişlerdir. Bu

formülasyon ile, daha önce SRD lehine olan değişim, ortadan kalkmıştır.

Çalışmamızda ise iki yöntemle bu bias aşılına çalışılmıştır. Öncelikle olguların enjeksiyon sonrası değerleri analiz edilirken, başlangıç değerleri de kovaryant olarak eklenerek ANCOVA analizi yapılmıştır. Daha sonra sadece başlangıç SFK'sı 340-500 µm arasında olan olgular seçilerek, gruplar SFK açısından eşitlenerek bir analiz daha yapılmıştır. Bütün bu analizlerde SRD'nin tek enjeksiyon sonrası anatomik düzelme oranı anlamlı olarak hep yüksek bulunmuştur. Fakat anatomik düzelmeye görsel rehabilitasyon aynı oranda eşlik etmemektedir. Bu durum görsel rehabilitasyon için gereken restorasyon sürecinin daha fazla zaman almasına veya makula ödeminin geri dönüşümsüz hasarlar oluşturmaya bağlı olabilir. Bu çelişkileri analiz etmek için uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Veriler, az sayıda olguda, retrospektif olarak toplanmıştır. Patogenezi daha iyi anlama adına tek enjeksiyon sonrası bulgular analiz edilmiştir fakat tekrarlayan enjeksiyonları da içeren daha uzun takip süreleri çalışmalara da ihtiyaç vardır.

4. Sonuç

Çalışmamız, SRD alt tipinin, tek bir İVR enjeksiyonuna yanıt olarak, KMÖ ve DRK alt tiplerine göre, SFK'da daha büyük bir azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Aynı oranda fonksiyonel düzelme, anatomik düzelmeye kısa dönemde eşlik etmemektedir. OKT morfolojileri ile DMÖ patofizyolojisi ve tedavi yanıtları arasındaki ilişkileri çözmek için, olguların, biyokimyasal, histolojik ve morfolojik olarak multimodal analiz edildiği, longitudinal çalışmalara ihtiyaç vardır.

5. Teşekkürler ve Bilgilendirme

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması olmadığı bildirilmiştir.

Finansal ilinti: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Referanslar

1. Daruich, A, Matet, A, Moulin, A, et al., Mechanisms of macular edema: Beyond the surface, *Progress in Retinal and Eye Research*, 2018, 63, 20–68.
2. Kadayıfçılar, S, Diabetik Makula Ödeminde Kanıta Dayalı Tedavi Yöntemleri, *Retina-Vitreus*, 2019, 28, 1–6.
3. Yaşar, İ, Uçak, T, Azizi, S, et al., Diabetik Makula Ödeminde İntravitreal Ranibizumab Tedavisinin Klinik Sonuçları, *MN Ophthalmology*, 2016, 23, 168–173.
4. Hu, Y, Wu, Q, Liu, B, et al., Comparison of clinical outcomes of different components of diabetic macular edema on optical coherence tomography, *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 2019, 257, 2613–2621.
5. Chen, N.N, Chen, W.D, Lai, C.H, et al., Optical coherence tomographic patterns as predictors of structural outcome after intravitreal ranibizumab in diabetic macula edema, *Clinical Ophthalmology*, 2020, 14, 4023–4030.
6. Arvas, S, Çebi, A, Diabetik Retinopati ve Diabetik Makula Ödeminde Klinik Tanı ve Yeni Sınıflandırmalar, *Güncel Retina*, 2018, 2, 119–123.
7. Otani, T, Kishi, S, Maruyama, Y, Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography, *American Journal of Ophthalmology*, 1999, 127, 688–693.
8. Shimura, M, Yasuda, K, Yasuda, M, et al., Visual outcome after intravitreal bevacizumab depends on the optical coherence

tomographic patterns of patients with diffuse diabetic macular edema, *Retina*, 2013, 33, 740–747.

9. Arf, S, Sayman Muslubas, I, Hocaoglu, M, et al., Spectral domain optical coherence tomography classification of diabetic macular edema: a new proposal to clinical practice, *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 2020, 258, 1165–1172.
10. Parodi Battaglia, M, Iacono, P, Cascavilla, M, et al., A pathogenetic classification of diabetic macular edema, *Ophthalmic Research*, 2018, 60, 23–28.
11. Kang, S.W, Park, C.Y, Ham, D II, The correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema, *American Journal of Ophthalmology*, 2004, 137, 313–322.
12. Bandyopadhyay, S, Bandyopadhyay, S.K, Saha, M, et al., Study of aqueous cytokines in patients with different patterns of diabetic macular edema based on optical coherence tomography, *International Ophthalmology*, 2018, 38, 241–249.
13. Yamamoto, S, Yamamoto, T, Hayashi, M, et al., Morphological and functional analyses of diabetic macular edema by optical coherence tomography and multifocal electroretinograms, *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 2001, 239, 96–101.
14. Yassin, S.A, Aljohani, S.M, Alromaih, A.Z, et al., Optical coherence tomography patterns of diabetic macular edema in a Saudi population, *Clinical Ophthalmology*, 2019, 13, 707–714.
15. Acan, D, Karahan, E, Kocak, N, et al., Evaluation of systemic risk factors in different optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema, *International Journal of Ophthalmology*, 2018, 11, 1204–1209.
16. Kim, B.Y, Smith, S.D, Kaiser, P.K, Optical Coherence Tomographic Patterns of Diabetic Macular Edema, *American Journal of Ophthalmology*, 2006, 142, 405–412.
17. Kim, M, Lee, P, Kim, Y, et al., Effect of intravitreal bevacizumab based on optical coherence tomography patterns of diabetic macular edema, *Ophthalmologica*, 2011, 226, 138–144.
18. Wu, P.C, Lai, C.H, Chen, C.L, et al., Optical coherence tomographic patterns in diabetic macula edema can predict the effects of intravitreal bevacizumab injection as primary treatment, *Journal of ocular pharmacology and therapeutics*, 2012, 28, 59–64.
19. Koytak, A, Altinisik, M, Sogutlu Sari, E, et al., Effect of a single intravitreal bevacizumab injection on different optical coherence tomographic patterns of diabetic macular oedema, *Eye*, 2013, 27, 716–721.
20. Seo, K.H, Yu, S.Y, Kim, M, et al., Visual and morphologic outcomes of intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema based on optical coherence tomography patterns, *Retina*, 2016, 36, 588–595.
21. Kaya, M, Karahan, E, Ozturk, T, et al., Effectiveness of Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema with Serous Retinal Detachment, *Korean Journal of Ophthalmology*, 2018, 32, 296.
22. Bressler, S.B, Odia, I, Maguire, M.G, et al., Factors Associated with Visual Acuity and Central Subfield Thickness Changes When Treating Diabetic Macular Edema with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy: An Exploratory Analysis of the Protocol T Randomized Clinical Trial, *JAMA Ophthalmology*, 2019, 137, 382–389.
23. Giocanti-Aurégan, A, Hrarat, L, Qu, L.M, et al., Functional and anatomical outcomes in patients with serous retinal detachment in diabetic macular edema treated with ranibizumab, *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2017, 58, 797–800.
24. Sophie, R, Lu, N, Campochiaro, P.A, Predictors of Functional and Anatomic Outcomes in Patients with Diabetic Macular Edema Treated with Ranibizumab, *Ophthalmology*, 2015, 122, 1395–1401.
25. Roh, M.I, Kim, J.H, Kwon, O.W, Features of Optical Coherence Tomography Are Predictive of Visual Outcomes after Intravitreal Bevacizumab Injection for Diabetic Macular Edema, *Ophthalmologica*, 2010, 224, 374–380.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

