

Anti-Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü Uygulanamayan Diyabetik Retinopatili Hastalarda Optik Koherens Tomografi Biyobelirteçlerinin COVID-19 Pandemi Sürecinde Değerlendirilmesi

Evaluation of Optical Coherence Tomography Biomarkers During the COVID-19 Pandemic in Patients with Diabetic Retinopathy for whom Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Cannot Be Applied

Mehmet Canleblebici^{*1,2}, Hakan Yıldırım², Mehmet Balbaba², Mustafa Bülbül², Ülkü Çeliker²

¹Akdağmadeni Devlet Hastanesi, Yozgat, Türkiye

²Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D. Elazığ, Türkiye

Atf: Canleblebici M, Yıldırım H, Balbaba M, Bülbül M, Çeliker Ü. (2023). Anti-vasküler endotelial büyüme faktörü uygulanamayan diyabetik retinopatili hastalarda optik koherens tomografi biyobelirteçlerinin COVID-19 pandemi sürecinde değerlendirilmesi. *Van Sağlık Bilimleri Dergisi*, 16(3),207-213.

ABSTRACT

Objective: Aim of this study is evaluation of the predictive effect of biomarkers evaluated by optical coherence tomography (OCT) on vision for at least 6 months in patients who received anti-VEGF therapy for diabetic retinopathy (DR) and who could not receive treatment due to the COVID-19 pandemic.

Material and Method: Age, number of previous injections, pre-injection and last visit best corrected visual acuity (BCVA), HbA1C values, OCT, CMT and OCT biomarkers were evaluated at least 6 months post-injection of patients who received minimum 3 doses of Anti-VEGF due to DR in our clinic between the 7th month of 2019 and the 1st month of 2020. The chi-square test, the paired t test, the regression analysis were used for statistical analysis.

Results: A total of 61 patients, 82 eyes were included in the study, 33 patients (53.2%) were women. Mean age was 64.2 (± 7.2) years, and BCVA was 0.23 \pm 0.19 and 0.25 \pm 0.23 at pre-injection and final follow-up, respectively. Initial CMT was 418.6 \pm 143.2, and at the last control it was 496.6 \pm 134.7 micrometers. The effect of OCT biomarkers on final vision was evaluated; the absence of DRIL, intact ELM-EZ and HRNS below 20 and CMT less than 350 μ m after the last injection were found to be statistically significant ($p < 0.05$).

Conclusion: In this process, patients with DR could not receive treatment even though they had an anti-VEGF indication; patients with deterioration in retinal layers and high CMT had worse vision levels. It is important to follow up patients with these findings more frequently and provide them with the necessary information in order to maintain the level of vision.

Keywords: Diabetic Retinopathy, COVID 19, Anti VEGF Treatment, Optical Coherens Tomography

ÖZET

Giriş: Diyabetik retinopati (DR) için yüklem ve idame tedavisi alan ve COVID-19 pandemisi nedeniyle Anti-Vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEBF) uygulanması gerektiği halde tedavisini alamayan hastalar üzerinden optik koherens Tomografi (OKT) ile değerlendirilen Biyobelirteçlerin en az 6 aylık sürede görme üzerine prediktör etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Kliniğimizde DR nedeniyle 2019'nin 7. ayı ve 2020'in 1. ayı arası en az 3 doz anti-VEBF yapılan ancak pandemi nedeniyle sonraki aylarda tekrar tedavi edilemeyen hastaların yaşı, önceki enjeksiyon sayıları, enjeksiyon öncesi ve en az 6 ay sonrası en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK), HbA1C değerleri, OKT ile Merkezi maküla kalınlığı (MMK) ve OKT biyobelirteçleri değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 61 hastanın, 82 göz dahil edildi, 33 hasta (%53,2) kadındı. Ortalama yaş 64,2 \pm 7,2 yıl, enjeksiyon öncesi ve son kontrolde EİDGK logmar ile sırasıyla 0,64 \pm 0,72 ve 0,60 \pm 0,64 idi. İlk MMK 418,6 \pm 143,2, son kontrolde 496,6 \pm 134,7 mikrometreydi. MMK'nun 350 μ m'den düşük olan hastalarda istatistiksel olarak daha iyi görsel sonuçlar bulundu ($p < 0,05$). OKT biyobelirteçlerinin son görme üzerine etkisi regresyon analizi ile değerlendirildiğinde ise iç retina tabakalarında düzensizlik (DRIL) olmaması, dış sınırlayıcı membran-Elipsoid Zon'un (ELM-EZ) intakt ve Hiperreflektif nokta sayısı'nun (HRNS) 20 altında olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$).

Sonuç: DR'li hastalarda anti-VEBF endikasyonu olduğu halde tedavi alamadıkları bu süreçte; retina tabakalarında bozulma olan ve yüksek MMK bulunan hastaların görme seviyeleri daha kötü seviyede seyretmiştir. Bu bulguları bulunan hastaların takiplerinin daha sık aralıklarla olması ve hastalara gerekli bilgilendirmelerin yapılması, görmenin seviyesinin korunması açısından önemlidir.

Anahtar kelimeler: Diyabetik Retinopati, COVID 19, Anti-VEBF Tedavisi, Optik Koherens Tomografi

* Sorumlu yazar: Mehmet Canleblebici. E-mail: mehmetcl@hotmail.com.

ORCID: Mehmet Canleblebici: 0000-0002-6554-8021, Hakan Yıldırım: 0000-0001-6951-8260, Mehmet Balbaba: 0000-0003-1337-459X, Mustafa Bülbül: 0000-0002-8627-121X, Ülkü Çeliker: 0000-0002-9899-0959

Geliş: 23.12.2022, Kabul: 28.09.2023 ve Basım: 30.12.2023



GİRİŞ

Diyabetes mellitus (DM) prevalansının yıllar içerisinde artması beklenmektedir. 2035 yılında küresel olarak 500 milyonun üzerinde insanda DM beklenmektedir (Nanditha ve ark., 2016). Diyabetik retinopati (DR), tüm dünyada görme kaybına sebep olan sık nedenlerden birisidir. Diyabetik maküler ödem (DMÖ) ve proliferatif diyabetik retinopati görmeyi tehdit edici komplikasyonlardandır. Bu komplikasyonlara bağlı neredeyse 100 milyon insanın görmesi ya azalmış ya da tamamen görmelerini kaybetmiş oldukları düşünülmektedir (Leasher ve ark., 2016).

DMÖ görme keskinliğini değişik oranlarda etkilemektedir. Günümüzde çeşitli randomize klinik çalışmalarda intravitreal anti-vasküler endotelial büyüme faktörünün (anti-VEBF) hem anatomik hem de fonksiyonel olarak olumlu katkıları olduğu gösterilmiştir.

Optik Koherens Tomografi (OKT) teknolojisindeki gelişmeler, DMÖ'lerin patofizyolojisi ve sınıflandırılmasında katkıda bulunmuştur. Ayrıca hızlı ve non-invaziv olması nedeniyle hastalığın takibinde de katkı sağlamaktadır. Bunların yanı sıra, morfolojik sınıflandırma için OKT kullanılmaktadır ve bu sayede hastalığın tedavi yaklaşımını etkileyebilecek yapısal biyobelirteçleri OKT tanınmasını sağlamıştır (Vujosevic ve ark., 2020).

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) pandemisi, ani ve trajikti. Oftalmoloji pratiğini sekteye uğratmıştı. Pandemi sırasında ayaktan tedavi ve cerrahi işlemler ciddi olarak azaldı (bazı durumlarda >%75) ve tedavi acil durumlarla sınırlandırıldı (Wong ve Bandello, 2020). Azalan cerrahi işlemlerin ciddi bir sonucu olarak birçok hasta, geri dönüşü olmayan görme kaybı yaşamakla yüz yüze kalmışlardır. Anti-VEBF ajanlarının intravitreal enjeksiyonu, birçok retinal hastalığın tedavisinde kullanılması nedeniyle en sık yapılan oftalmolojik prosedürlerden biridir. Bu çalışmada, kliniğimizde COVID-19 pandemisi nedeniyle anti-VEBF tedavisi uygulanamayan DR'li hastaların OKT biyobelirteçlerinin ve tedavisiz bu dönemdeki yanıtlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOT

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, retina biriminde DR nedeniyle takip edilen hastalar 2019-7. ayı ve 2020-1. ayı arası geriye dönük olarak tarandı. Araştırmaya, yerel üniversite etik kurulundan Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine uygun olarak 2022/06-35 sayısıyla etik kurul onayı alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; ilk olarak üç ardışık yüklem anti-VEBF enjeksiyonu yapılması, COVID-19 pandemisi nedeniyle sonraki aylarda ek doz enjeksiyon yapılması gerektiği halde enjeksiyon yapılamamış olmak, tip 1 veya tip 2 DM tanısı olmak, 18 yaşından büyük olmak, OKT sinyal kalitesini 6 veya üstünde olmasıdır.

Çalışmadan çıkarılma kriterleri; vitreoretinal cerrahi öyküsü olması veya çalışma süresi içinde bu ameliyatı geçirmek; anti-VEBF enjeksiyonundan önceki dört ay

içinde veya çalışma periyodu sırasında katarakt ameliyatı geçirmek; anti-VEBF enjeksiyonundan önceki üç ay içinde veya sonrasında maküler lazer fotokoagülasyon geçirmek; intravitreal anti-VEBF enjeksiyonunun yararını engelleyebilecek önemli epiretinal membran veya diğer vitreomaküler ara yüzey patolojisine sahip olmak; intravitreal anti-VEBF enjeksiyonuna başlatmadan önceki dört ay içinde veya çalışma süresinde intravitreal steroid enjeksiyonu almış olmak; diyaliz gerektiren kronik böbrek hastalığı öyküsü olmasıdır.

Bu kriterleri sağlayan hastaların yaşı, önceki enjeksiyon sayıları, enjeksiyon öncesi ve en az 6 ay ve sonrası en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EIDGK), HbA1C değerleri, CIRRUS 5000 HD-OCT (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) ile ilk ve son vizitteki biyobelirteçleri değerlendirildi. OKT çekimlerinde 512 × 128 maküler kalınlık harita tarama protokolünü kullanıldı. Bu protokol, her biri 512 A taramasından oluşan 128 yatay inceleme hattından oluşmaktadır. Tarama alanı 6x6 mm üzerinden ölçüldü.

Çalışmamızdaki biyobelirteçleri tasarlarken literatürdeki çoğunu kapsamayı amaçladık. Bunlardan ilki olarak merkezi maküler kalınlık (MMK), OKT ile değerlendirildi. MMK ölçümleri için Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması (ETDRS) alanlarında 1 mm merkezi retina kalınlık alanı değerlendirildi. MMK dışında diğer bir biyobelirteç iç retina tabakalarında düzensizlik (DRIL) olarak tanımlanmıştır. Çalışmamızda DRIL; OKT'de ganglion hücre, iç pleksiform, iç nükleer ve dış pleksiform tabakaları arasındaki sınırlardan en az birinin bozulması ve bu durumun foveal 1 mm'lik alanın en az %50'sinde görülmesi şeklinde tanımlandı (Sun ve ark., 2014). Subretinal sıvı; retina arka yüzeyinin altında, alttaki dokuların minimum gölgelenmesi ile birlikte hiporeflektif bir alanın olması şeklinde tanımlandı (Ozdemir ve ark., 2005). Hiperreflektif nokta değerlendirilmesi için 30 mikronu geçmeyen gölge oluşturmeyen iyi sınırlı santral 1 mm'lik hiperreflektif alanlar değerlendirildi (Nishijima ve ark., 2014). Çalışmamızdaki hiperreflektif nokta sayısı (HRNS) 20 üstü ve altı olarak iki gruba ayrıldı. Kistoid dejenerasyon varlığı; kistler arasındaki septaların kaybolduğu, daha geniş ve bu kistoid boşluklar dışında kalan retinanın genellikle atrofik olduğu durum olarak tanımlandı (Otani ve ark., 1999). Dış sınırlayıcı membran-Elipsoid Zon'un (ELM-EZ) integritesi ise; OKT'de merkezi, subfoveal 1 mm'lik alanda elipsoid zon veya ELM sürekliliğinde herhangi bir yerde kesinti var ise bütünlüğün olmaması olarak tanımlandı (Helmy ve Atta Allah, 2013).

Elde edilen veriler istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olacak şekilde MacOs için 25. versiyon SPSS programı (Chicago, Amerika Birleşik Devletleri) ile değerlendirildi. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama \pm standart sapma/hata, şeklinde verilmiştir. Hastaların ilk ve son parametreleri Eşleştirilmiş t testi ile, OKT biyobelirteçleri ve son kontroldeki görme keskinliği

arasındaki ilişki ise ki kare testi ve lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 61 hastanın, 82 gözü dahil edildi, 33 hasta (%53,2) kadın, 28 hasta (%46,8) erkekti. Ortalama yaş 64,2 ±7,2 yılı. Enjeksiyon öncesi ve son kontrolde Snellen eşeli ile değerlendirilmiş logmar sistem ile ifade edilen EİDGK sırasıyla 0,64±0,72 ve 0,60±0,64 idi. Ortalama takip ayı 7,3±4,9 aydı ve ortalama önceki enjeksiyon sayısı 5,9±3,4'tü. İlk enjeksiyon anında HbA1c değeri %8,70±1,94 iken son kontrolde %9,14±2,12'ydi. İlk MMK 418,6±143,2, son kontrolde 496,6±134,7 mikrometreydi. 70 göze (%85,4) ranibizumab ve diğer olgulara aflibercept uygulanmıştı.

İlk ve son veriler eşleştirilmiş t testi ile değerlendirildiğinde MMK değerleri arasında anlamlı istatistiksel fark izlenirken (p<0,01), ilk ve son görme keskinlikleri arasında anlamlı fark izlenmedi. İlk ve son HbA1c değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark görülmedi. OKT biyobelirteçlerinin ilk ve son vizitteki değişiklikleri değerlendirildiğinde ise tedavisiz süre sonunda DRIL mevcut hasta sayısının 49'dan (%59,8) 52'ye (%63,4) çıktığı, SRS olan hastaların sayısının, 18 (%22) değişmediği, HRNS 20'nin altında olan hasta sayısının 18'den (%22), 22'ye (%26,8) çıktığı, KMÖ olan hasta sayısının 64'den (%78) 63'e (%76,8) düştüğü, ELM-EZ bozulması olan hastaların sayısının 54'den (%65,9) 55'e (%67,1) çıktığı izlenmiş olup tüm bu belirteçler istatistiksel olarak incelendiğinde anlamlı farklılık izlenmemiştir. (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların demografik, klinik özellikleri ve istatistik sonuçları

Parametre	İlk ziyaret ortalama ± Ss	Son ziyaret ortalama ± Ss	p değeri
EİDGK (logmar)	0,64±0,72	0,60±0,64	p=0,238
HbA1 (%)	8,70±1,94	9,14±2,12	p=0,068
MMK (µm)	418,6±143,2	496,6±134,7	p<0,01
DRIL mevcut hasta sayısı n(%)	49 (%59,8)	52 (%63,4)	p=0,090
SRS mevcut hasta sayısı n(%)	18 (%22)	18 (%22)	p=0,443
HRNS 20 altında olan hasta sayısı n(%)	18 (%22)	22 (%26,8)	p=0,145
KMÖ mevcut hasta sayısı n(%)	64 (%78)	63 (%76,8)	p=0,741
ELM-EZ bozulması olan hasta sayısı n(%)	54 (%65,9)	55 (%67,1)	p=0,320

İlk değerlendirmede MMK seviyesinin 350 mikrometre altında (p=0,029), HbA1c değerinin 8 altında (p=0,038) ve EİDGK'nin logmar ile 0,52 (ondalık sistemle 0,30) üstünde olması (p=0,043), son vizitte değerlendirilen EİDGK'nin daha yüksek seviyede olmasıyla ilişkili bulunmuştur.

OKT biyobelirteçleri ile son görme arasındaki ilişki regresyon analizi ile değerlendirildiğinde ise DRIL bulunmaması, ELM-EZ'nin intakt ve HRNS'nin 20'nin altında olması daha iyi son görme keskinliği açısından, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05). (Tablo 2).

Tablo 2. Biyobelirteçlerin EİDGK üzerine regresyon analizi sonuçları

Parametre	p değeri	Odds ratio	%95 güven aralığı (CI)
DRIL olmaması	0,027	0,122	0,019-1,093
SRS bulunması	0,236	0,177	0,010-3,098
HRNS 20 altında olması	0,018	0,090	0,012-0,661
KMÖ bulunması	0,208	0,193	0,015-2,496
ELM-EZ intakt olması	0,005	0,021	0,001-0,316

*p değeri 0,05'den küçük olan sonuçlar kalın font ile belirtilmiştir.

TARTIŞMA

Çalışmamızda intravitreal anti-VEBF enjeksiyon olup da COVID-19 pandemisi nedeniyle tedavisi geciken olgularda özellikle de görme keskinliği 0,3'in altında, MMK 350 mikrometre, HbA1c 8'in üzerinde

olanlarda son EİDGK'nin düşük olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca OKT'de DRIL, ELM-EZ bütünlüğü bozulmuş ve HRNS 20'nin üstü olanlarda da son EİDGK düşük olduğu görülmüştür.

Birçok retina hastalığının tedavisinde kullanılan intravitreal anti-VEBF enjeksiyonları birçok vitreus-retina hastalıkları ile ilgilenen klinikte yoğun olarak uygulanmaktadır (Gillies ve ark., 2020). Bu tedavinin aksamı fonksiyonel ve görsel prognozu olumsuz etkilemektedir.

COVID-19 her yaşta insanı etkilemektedir, özellikle ek hastalığı olan ve ileri yaşta kişilerde ciddi semptomlar geliştirme riski yüksektir (Ay ve Gürbüz, 2021; Gold ve ark., 2020). Bu durumun özellikle DM'li hastalarda ciddi oranda korkuya neden olmasından ötürü tedaviye ve randevuya uyumu azaltmaktadır. Bunun sonucu olarak hastalarda ciddi düzeyde görme kaybıyla karşılaşmaktadır.

COVID-19 pandemisinde sağlık çalışanları ve hastaların bulaş riskini minimize etmek ve tedaviye ihtiyacı olan bireylerin tedaviye ulaşmasını sağlamak en önemli konu olarak görünmektedir (Korobelnik ve Loewenstein, 2021). Göz ile ilgili yapılan bir çalışmada triyajın bu dönemlerde nasıl yapılması konusunda fikir beyan etmişlerdir. Bu çalışmaya göre diğer gözün durumu, görme keskinliği, hastalığın şiddeti gibi kriterlere göre triyaj yapılması önerilmiştir (Huemer ve ark., 2020).

DMÖ'de tedavi yanıtı için prediktör olarak görüntüleme biyobelirteçlerinin rolü tartışmalıdır. Spesifik OKT paternlerinin, çeşitli retina hastalıklarında ve üveite sekonder maküler ödemi olanlarda tedaviyi öngördüğü bilinmektedir. HRN'nin kesin nedeni henüz net olarak bulunmamıştır, bazı çalışmalarda lipoproteinlerin ekstrasözözasyonunda kaynaklandığı öne sürülürken, başka çalışmalarda bunların dejenere fotoreseptörü hatta aktive mikroglyal hücrelerin neden olduğu proinflatuar bir durum olduğu öne sürülmüştür (Vujosevic ve ark., 2013). Bazı çalışmalarda hiperreflektif noktaların anti-VEBF'e yanıtı değerlendirilmiştir (Vujosevic ve ark., 2016). Bu çalışmalardan birinde anti-VEBF sonrası HRN sayısında azalma olduğu bildirilmiştir. Başka bir retrospektif çalışmada ise HRN ile son görme keskinliği ile güçlü ilişkisi olduğu bildirilmiştir (Kang ve ark., 2016). Yine bazı çalışmalarda yüksek sayıda HRN'si olanların DMÖ nükslerinin sık olduğu bildirilmiştir (Hwang ve ark., 2015; Kim ve ark., 2019). Kang ve ark. yaptığı çalışmada yüksek HRN ile nihai görme keskinliği arasında ilişki bildirilmiştir. Hwang ve ark. ise bevacizumab tedavi sonrası düşük sayıda HRN'li olgularda MMK daha düşük olduğu bildirilmiştir (Hwang ve ark., 2015; Kang ve ark., 2016). Bizim çalışmamızda ise HRN sayısının az olmasının iyi bir prediktör olduğunu tespit ettik.

EZ klinik olarak fotoreseptör bütünlüğünü tanımlamaktadır. EZ esas olarak mitokondriden oluşur ve fotoreseptörler için yüksek düzeyde enerji tüketimi sağlar. Foveal fotoreseptörlerdeki mitokondri fonksiyon bozukluğu, DMÖ'de azalmış GK ile sonuçlanır. ELM, müller hücreleri ve fotoreseptör hücreleri arasındaki bağlantı kompleksi

olarak tanımlanır. Makromoleküllere karşı bir bariyer görevi görür. ELM'deki bozukluk, sıvı dinamiklerini düzensizleştirebilir ve aynı zamanda intraretinal veya subretinal sıvıların birikmesine neden olabilir (Mori ve ark., 2016). DMÖ'li hastaların EZ bütünlüğünün bozulması ile GK arasında korelasyon olduğu bulunmuştur (Maheshwary ve ark., 2010). ELM ve EZ'nin bütünlüğü olanlarda görsel sonuçların daha iyi olduğu ve bu bütünlüğün GK üzerine pozitif bir belirleyici olduğu çeşitli yayınlarda bildirilmiştir (Uji ve ark., 2012; Saxena ve ark., 2017). Kang ve ark. yaptığı bir çalışmada son EİDGK üzerine en güçlü prediktörün EZ bütünlüğünün durumu ve ardından ELM durumu olduğunu öne sürmüşlerdi (Kang ve ark., 2013). Farklı bir çalışmada ise DMÖ'li hastalara uygulanan anti-VEBF'lerin ELM-EZ bütünlüğünün restorasyonuna katkı sağlayabileceği bildirilmiştir (De ve ark., 2021). Bizde çalışmamızda ELM-EZ bütünlüğü sağlanan olgularda nihai GK daha iyi olduğunu gözlemledik. Ancak bu etkisinin ELM-EZ bütünlüğü bozulan olgularda anti-VEBF'in uygulamasının herhangi bir düzenleyici etkisini gözlemlemedik.

DRIL'in GK'ni etkilediği mekanizmalar henüz netleşmemiştir. Ancak retina tabakası sınırlarının segmentlere ayrılmaması, muhtemelen görsel iletim yolundaki anatomik bir kesintiye oluştuğu ayrıca bipolar aksonların ödem nedeniyle elastikiyet limitleri aşıldıktan sonra koştüğünde ortaya çıkan bozulma olduğu varsayılmıştır. Bunun sonucu olarak bipolar, amakrin veya horizontal hücreler dahil olmak üzere iç retina katmanlarındaki hücrelerin düzensizliği veya yıkımı gerçekleşmektedir ve muhtemelen fotoreseptörlerden gangliyon hücrelerine görsel bilgi ileten yollarda bozukluk meydana gelmektedir (Pelosini ve ark., 2011). DRIL, DMÖ'li hastalarda EİDGK'ni tahmin edebilen bir OKT biyobelirteci olduğu öne sürülmüştür (Radwan ve ark., 2015). Radwan ve ark. yaptığı çalışmada DRIL'in uzunluğu ile görsel değişiklikler arasındaki korelasyon olduğu bildirilmiştir.

Başka bir çalışmada ise erken düzelen DRIL'in iyi GK ile sonuçlanabileceği ve DRIL'in GK tahmini için biyobelirteç olabileceği bildirilmiştir (Sun ve ark., 2014). Biz de çalışmamızda DRIL'in benzer bir şekilde GK tahmin etmede biyobelirteç olarak iyi bir seçenek olduğunu düşünmekteyiz.

Glisemik kontrolün diabetik retinopati progresyonu üzerine Öztürk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kontrollü HbA1c düzeyi iyi olanlarda intravitreal anti-VEBF sonrası MMK'daki azalmanın korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Öztürk ve ark., 2011). Başka bir çalışmada ise yüksek HbA1c düzeyi düşük olanlara göre daha yüksek MMK'ya sahip olduğu bildirilmiştir (Sharma ve ark., 2020). Al-Laftah ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HbA1c düzeyi %7 üzerinde olanlarda görme keskinliğinin daha kötü olduğu bildirilmiştir (Al-Laftah ve ark., 2010). Biz de çalışmamızda benzer bir şekilde özellikle yüksek

HbA1c düzeyine sahip olgularda son görme keskinliğinin daha kötü olduğunu gözlemledik.

MMK ile EİDGK arasında pozitif korelasyon olduğuna dair çok sayıda yayın mevcuttur (Otani ve ark., 1999; Catier ve ark., 2005; Ozdek ve ark., 2005). Alkuraya ve ark. yaptığı çalışmada MMK arttıkça EİDGK'nında azalma eğiliminde olduğunu ve MMK azaldıkça bu durumun tersi bir durum olduğunu bildirmişlerdir (Alkuraya ve ark., 2005). Hussain ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ortalama MMK yüksekliğinin görme keskinliği ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Hussain ve ark., 2005). Yalamanchili ve ark. yaptığı çalışmada pandemi sebebiyle enjeksiyonu gecikenlerin %50'sinde MMK'da anlamlı artış olduğunu ve gecikmeyen grubun %24'ünde anlamlı artış olduğunu bildirmiştir. Ayrıca bu durumun görme keskinliği üzerine anlamlı kötüleşme yapmadığını belirtmiştir (Yalamanchili ve ark., 2020). Başka bir çalışmada ise benzer bir durumun görme keskinliği üzerine istatistiksel olarak olumsuz yönde etki ettiği gösterilmiştir (Naravane ve ark., 2021). Bizim çalışmamızda özellikle MMK'sı yüksek olgularda tedavisiz kaldıkları dönemin sonunda nihai görme keskinliğinin kötü olduğunu gözlemledik.

Çalışmamızda çeşitli kısıtlılıklar mevcuttur. Bunlar DMÖ'nin tiplendirilmesinin yapılmaması ve HRN'nin retinal katmanlara göre gruplara ayrılmasının OKT ile değerlendirilmemesidir. Ayrıca sadece kısıtlama dönemi yansıtması nedeniyle kısa dönem verilerin olması, örneklem sayısının az olması nedeniyle genel popülasyonu yansıtmaması da diğer kısıtlılıklarıdır.

Sonuç

Özellikle, retina tabakalarında bozulma gösteren OKT görüntülerine sahip olan hastaların pandemi döneminde bile geri dönüşümsüz görme kaybını engellemek adına tedavi görmesi konusunda hastalar cesaretlendirilmeli ve alınan önlemler konusunda bilgilendirilmelidir. Gelecekte hastaların kendilerine uygulayabileceği görüntüleme sistemleri ve teletıp aracılığıyla bu hastaların erken müdahaleleri yapılabilir. Ayrıca uzun dönem etki eden tedavi yöntemlerinin de bulunması tedavinin gecikmesi konusunda oluşabilecek olumsuzlukları minimize edebilir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Etik Onay

Araştırmaya, yerel üniversite etik kurulundan Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine uygun olarak 2022/06-35 sayısıyla etik kurul onayı alındı.

KAYNAKLAR

Alkuraya H, Kangave D, Abu El-Asrar AM. (2005). The correlation between optical coherence tomographic features and severity of retinopathy, macular thickness and visual acuity in diabetic

macular edema. *International Ophthalmology*, 26(3), 93-99.

Ay İE, Gürbüz M. (2021). The frequency of ocular surface inflammation findings and relationship with mortality in patients diagnosed with SARS-CoV-2 infection: A retrospective study. *Türkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology*, 2021;30(4):259-65.

Catier A, Tadayoni R, Paques M, Erginay A, Haouchine B, Gaudric A, et al. (2005). Characterization of macular edema from various etiologies by optical coherence tomography. *American Journal of Ophthalmology*, 140(2), 200-206.

De S, Saxena S, Kaur A, Mahdi AA, Misra A, Singh M, et al. (2021). Sequential restoration of external limiting membrane and ellipsoid zone after intravitreal anti-VEGF therapy in diabetic macular oedema. *Eye (London)*, 35(5), 1490-1495.

Gillies MC, Hunyor AP, Arnold JJ, Guymer RH, Wolf S, Pecheur FL, et al. (2020). Macular atrophy in neovascular age-related macular degeneration: A randomized clinical trial comparing ranibizumab and aflibercept (RIVAL Study). *Ophthalmology*, 127(2), 198-210.

Gold MS, Sehayek D, Gabrielli S, Zhang X, McCusker C, Ben-Shoshan M. (2020). COVID-19 and comorbidities: a systematic review and meta-analysis. *Postgraduate Medicine*, 132(8), 749-755.

Helmy YM, Atta Allah HR. (2013). Optical coherence tomography classification of diabetic cystoid macular edema. *Clinical Ophthalmology*, 7, 1731-1737.

Huemer J, Hienert J, Hirn C, Hackl C, Radda SM, Findl O. (2020). Remodelling intravitreal therapy pathways for macular disease during the COVID-19 pandemic and an Austrian national lockdown. *BMJ Open Ophthalmology*, 5(1), e000560.

Hussain A, Hussain N, Nutheti R. (2005). Comparison of mean macular thickness using optical coherence tomography and visual acuity in diabetic retinopathy. *Clinical Experimental Ophthalmology*, 33(3), 240-245.

Hwang TS, Jia Y, Gao SS, Bailey ST, Lauer AK, Flaxel CJ, et al. (2015). Optical coherence tomography angiography features of

- diabetic retinopathy. *Retina*, 35(11), 2371-2376.
- Kang HM, Chung EJ, Kim YM, Koh HJ. (2013). Spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) patterns and response to intravitreal bevacizumab therapy in macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Graefes Archive Clinical Experimental Ophthalmology*, 251(2), 501-508.
- Kang JW, Chung H, Chan Kim H. (2016). Correlation of optical coherence tomographic hyperreflective foci with visual outcomes in different patterns of diabetic macular edema. *Retina*, 36(9), 1630-1639.
- Kim KT, Kim DY, Chae JB. (2019). Association between hyperreflective foci on spectral-domain optical coherence tomography and early recurrence of diabetic macular edema after intravitreal dexamethasone implantation. *Journal of Ophthalmology*, 2019, 3459164.
- Korobelnik JF, Loewenstein A. (2021). Communicating with patients requiring anti-VEGF intravitreal injections and their families during the COVID-19 pandemic: an update. *Graefes Archive Clinical and Experimental Ophthalmology*, 259(3), 795-797.
- Leasher JL, Bourne RR, Flaxman SR, Jonas JB, Keeffe J, Naidoo K, et al. (2016). Global estimates on the number of people blind or visually impaired by diabetic retinopathy: a meta-analysis from 1990 to 2010. *Diabetes Care*, 39(9), 1643-1649.
- Maheshwary AS, Oster SF, Yuson RM, Cheng L, Mojana F, Freeman WR. (2010). The association between percent disruption of the photoreceptor inner segment-outer segment junction and visual acuity in diabetic macular edema. *American Journal of Ophthalmology*, 150(1), 63-67.e61.
- Mori Y, Suzuma K, Uji A, Ishihara K, Yoshitake S, Fujimoto M, et al. (2016). Restoration of foveal photoreceptors after intravitreal ranibizumab injections for diabetic macular edema. *Scientific Reports*, 6, 39161.
- Nanditha A, Ma RC, Ramachandran A, Snehalatha C, Chan JC, Chia KS, et al. (2016). Diabetes in Asia and the Pacific: Implications for the global epidemic. *Diabetes Care*, 39(3), 472-485.
- Naravane AV, Munda R, Zhou Y, Santilli C, van Kuijk F, Nazari H, et al. (2021). Short term visual and structural outcomes of anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) treatment delay during the first COVID-19 wave: A pilot study. *PLoS ONE*, 16(2), e0247161.
- Nishijima K, Murakami T, Hirashima T, Uji A, Akagi T, Horii T, et al. (2014). Hyperreflective foci in outer retina predictive of photoreceptor damage and poor vision after vitrectomy for diabetic macular edema. *Retina*, 34(4), 732-740.
- Otani T, Kishi S, Maruyama Y. (1999). Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *American Journal of Ophthalmology*, 127(6), 688-693.
- Ozdek SC, Erdinç MA, Gürelik G, Aydın B, Bahçeci U, Hasanreisioğlu B. (2005). Optical coherence tomographic assessment of diabetic macular edema: comparison with fluorescein angiographic and clinical findings. *Ophthalmologica*, 219(2), 86-92.
- Ozdemir H, Karacorlu M, Karacorlu S. (2005). Serous macular detachment in diabetic cystoid macular oedema. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 83(1), 63-66.
- Ozturk BT, Kerimoglu H, Adam M, Gunduz K, Okudan S. (2011). Glucose regulation influences treatment outcome in ranibizumab treatment for diabetic macular edema. *Journal of Diabetes Complications*, 25(5), 298-302.
- Pelosini L, Hull CC, Boyce JF, McHugh D, Stanford MR, Marshall J. (2011). Optical coherence tomography may be used to predict visual acuity in patients with macular edema. *Investigative Ophthalmology Visual Science*, 52(5), 2741-2748.
- Radwan SH, Soliman AZ, Tokarev J, Zhang L, van Kuijk FJ, Koozekanani DD. (2015). Association of disorganization of retinal inner layers with vision after resolution of center-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmology*, 133(7), 820-825.
- Saxena S, Ruia S, Prasad S, Jain A, Mishra N, Natu SM, et al. (2017). Increased serum levels of urea and creatinine are surrogate markers for disruption of retinal photoreceptor external limiting membrane and inner segment ellipsoid

- zone in type 2 diabetes mellitus. *Retina*, 37(2), 344-349.
- Sharma S, Joshi SN, Karki P. (2020). HbA1c as a predictor for response of bevacizumab in diabetic macular oedema. *BMJ Open Ophthalmology*, 5(1), e000449.
- Sun JK, Lin MM, Lammer J, Prager S, Sarangi R, Silva PS, et al. (2014). Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmology*, 132(11), 1309-1316.
- Uji A, Murakami T, Nishijima K, Akagi T, Horii T, Arakawa N, et al. (2012). Association between hyperreflective foci in the outer retina, status of photoreceptor layer, and visual acuity in diabetic macular edema. *American Journal of Ophthalmology*, 153(4), 710-717. e711.
- Vujosevic S, Berton M, Bini S, Casciano M, Cavarzeran F, Midena E. (2016). Hyperreflective retinal spots and visual function after anti-vascular endothelial growth factor treatment in center-involving diabetic macular edema. *Retina*, 36(7), 1298-1308.
- Vujosevic S, Bini S, Midena G, Berton M, Pilotto E, Midena E. (2013). Hyperreflective intraretinal spots in diabetics without and with nonproliferative diabetic retinopathy: an in vivo study using spectral domain OCT. *Journal of Diabetes Research*, 2013, 491835.
- Vujosevic S, Toma C, Villani E, Muraca A, Torti E, Florimbi G, et al. (2020). Diabetic macular edema with neuroretinal detachment: OCT and OCT-angiography biomarkers of treatment response to anti-VEGF and steroids. *Acta Diabetologica*, 57(3), 287-296.
- Warid Al-Laftah FA, Elshafie M, Alhashimi M, Pai A, Farouq M. (2010). Pretreatment clinical variables associated with the response to intravitreal bevacizumab (Avastin) injection in patients with persistent diabetic macular edema. *Saudi Journal of Ophthalmology*, 24(4), 133-138.
- Wong TY, Bandello F. (2020). Academic ophthalmology during and after the COVID-19 pandemic. *Ophthalmology*, 127(8), e51-e52.
- Yalamanchili SP, Maatouk CM, Enwere DU, Conti TF, Hom GL, Briskin IN, et al. (2020). The short-term effect of a single lapse in anti-vascular endothelial growth factor treatment for diabetic macular edema within routine clinical practice. *American Journal of Ophthalmology*, 219, 215-221.