



Bu çalışma Creative Commons GayriTicari 4.0 Uluslararası lisansı ile lisanslanmıştır

Van Tıp Derg 30(2): 160-168,2023
DOI: [10.5505/vtd.2023.26504](https://doi.org/10.5505/vtd.2023.26504)

Refrakter Diyabetik Makula Ödeminde Adjuvan Deksametazon Tedavisi: Türk Popülasyonunda Gerçek Yaşam Verileri

Dexamethasone Adjunct Therapy in Refractory Diabetic Macular Edema: Real-World Experience in Turkish Population.

Dilek Yasa¹, Zeynep Alkin², Gokhan Demir³, Ugur Tunc⁴, Ali Demircan⁵, Gönül Karataş Durusoy⁶

¹ Osmangazi Göz Hastanesi, Göz Hastalıkları Bölümü, Bursa, Türkiye

² Medicana Hastanesi, Göz Hastalıkları Bölümü, Beylikdüzü, İstanbul, Türkiye

³ Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Bölümü, İstanbul, Türkiye

⁴ İstanbul Eyüp Sultan Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Bölümü, İstanbul, Türkiye

⁵ Sefaköy Medipol Üniversite Hastanesi, Göz Hastalıkları Bölümü, İstanbul, Türkiye

⁶ Ersin Aslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Bölümü, Gaziantep, Türkiye

Özet

Amaç: Diyabetik makula ödeminde (DMÖ), yüklemeye tedavisi olarak 3 doz anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEBF) enjeksiyonundan sonra yetersiz yanıt görülen hastalarda, deksametazon (DEX) implantının etkinliğini ve görsel ve morfolojik sonuçları öngörücü faktörleri değerlendirmek amaçlanmıştır.

Yöntemler: Çalışmamız geriye dönük bir araştırma olup; yüklemeye tedavisi olarak 3 doz anti-VEGF enjeksiyonuna yetersiz yanıtın ardından DEX implantı uygulanmış, 12 ay boyunca takip edilmiş olan hastalar çalışmaya dahil edildi. İkinci bir DEX implantı, en erken 6 ay sonra uygulandı. İmplanttan sonra gerektiğinde tedavi rejimi ile anti-VEBF enjeksiyonları uygulandı. Görsel ve morfolojik sonuçlar için öngörücü faktörler ve takip sırasındaki ek tedaviler değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 81 göz dahil edildi. Bunlardan 28'inde (%35) 1 ay sonra ETDRS'de 5 harften fazla kazanım olduğu, ortalama santral makula kalınlığının (SMK) ise $583 \pm 178 \mu\text{m}$ 'den $259 \pm 119 \mu\text{m}$ 'ye düştüğü görüldü. Sağlam elipsoid zonu olan hastalarda daha belirgin olmak üzere, görme keskinliğinde önemli ölçüde artma gözlemlendi. SMK'ndaki azalmanın, başlangıç SMK ve kist boyutu ile pozitif korelasyon gösterdiği görüldü. Gerektiğinde tedavi protokolüne rağmen, SMK'ları $300 \mu\text{m}$ 'den az olanlar (%47'ye karşı (1. Ayda); %75 (6. Ayda)) ve en az 5 ETDRS harf kaybı olan gözlerde (1. ayda %16'ya karşı, 6. ayda %5); 1. aya kıyasla 6 ay sonra iyileşmelerde önemli düşüş olduğu görüldü. Altıncı ve 12. aylardaki değerler ise istatistiksel olarak farklı değildi.

Sonuçlar: DEX implantı, ardışık 3 doz anti-VEBF enjeksiyonuna yetersiz yanıt veren gözlerde iyi bir seçenektir. Gerçek yaşamda, gerektiğinde tedavi rejimindeki anti-VEBF enjeksiyonları, DEX implantının faydalarını, 6 aylık bir süre boyunca korumak için yeterli değildir.

Anahtar Kelimeler: Deksametazon; diyabetik retinopati; intravitreal enjeksiyonlar; steroid

Abstract

Introduction: To evaluate, in a real-world setting, the effects of intravitreal dexamethasone (DEX) implants in patients with refractory diabetic macular edema after 3 initial anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) injections.

Materials and Methods: Each enrolled patient received a DEX implant after suboptimal response to 3 monthly anti-VEGF injections and was followed for 12 months. A second DEX implant was allowed at least 6 months later. Anti-VEGF injections were administered on a pro re nata (PRN) regimen after DEX implant. Predictive factors for visual and morphological outcomes and additional therapies during follow-up were evaluated.

Results: Among 81 included eyes, mean central macular thickness (CMT) decreased from $583 \pm 178 \mu\text{m}$ to $259 \pm 119 \mu\text{m}$, and 28 eyes (35%) gained more than 5 ETDRS letters after 1 month. Visual acuity significantly improved most commonly in patients with intact ellipsoid zones. The decrease in CMT was positively correlated with baseline CMT and cyst size. Despite the PRN protocol, significant losses in improvements were seen after 6 months compared to 1 month in the percentage of eyes with CMTs smaller than $300 \mu\text{m}$ (47% vs 75%) and losing at least 5 ETDRS letters (16% vs 5%). The values at 6 and 12 months were not statistically different.

Conclusion: A DEX implant is an option in eyes with suboptimal responses to 3 monthly anti-VEGF injections. In a real-world setting, anti-VEGF injections on a PRN regimen is not sufficient to preserve the benefits of a DEX implant for a period of 6 months.

Keywords: Dexamethasone; diabetic retinopathy; intravitreal injections; steroid

*Sorumlu Yazar: Gönül Karataş Durusoy Ersin Aslan Eğitim Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Bölümü, Gaziantep, Türkiye

E-posta: gnlkaratas@gmail.com Orcid: [Gonul Karatas Durusoy 0000-0001-7768-9430](https://orcid.org/0000-0001-7768-9430), [Dilek Yasa 0000-0002-2445-8484](https://orcid.org/0000-0002-2445-8484)

[Zeynep Alkin 0000-0002-5363-1944](https://orcid.org/0000-0002-5363-1944), [Gökhan Demir 0000-0002-3293-3396](https://orcid.org/0000-0002-3293-3396), [Ugur Tunc 0000-0002-5869-1524](https://orcid.org/0000-0002-5869-1524),

[Ali Demircan 0000-0002-4637-2825](https://orcid.org/0000-0002-4637-2825)

Geliş Tarihi: 23.11.2022, Kabul Tarihi: 21.03.2023

Giriş

Diyabetik maküler ödem (DMÖ), diyabetik retinopatili hastalarda görme kaybının en yaygın nedenidir. DMÖ'in tedavisinde, lazer fotokoagülasyon uzun yıllar birinci basamak tedavi seçeneği olarak uygulanmıştır (1). Son zamanlarda, intravitreal uygulanan anti- vasküler endotelial büyüme faktörü (anti- VEBF), DMÖ tedavisinde sıklıkla tercih edilen bir yöntem olarak yerini almıştır (2). DMÖ ile ilgili yapılmış çalışmalarda da, anti-VEBF tedavileri ile görsel ve anatomik sonuçlarda iyileşme olduğu gösterilmiştir (3). Ancak, bazı hastalar anti-VEBF tedavisine dirençlidir veya tedavi başlangıcından yıllar sonra bile birden fazla tedaviye (8 veya daha fazla/yıl) ihtiyaç duyar (4, 5). RISE/RIDE çalışmasında da, ranibizumab aylık enjeksiyonuyla bile, önemli miktardaki hastanın yetersiz sonuçlara sahip olduğu görülmüştür (3). DRCR.net Protokol I'dan elde edilen verilerin post hoc analizi, 3 enjeksiyondan sonra en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) yanıtının, 1 veya 3 yıl sonraki uzun dönem yanıtın güçlü bir öngörücüsü olduğunu ileri sürülmüştür. Bu sonuçlar ışığında yetersiz sonuç durumunda başka bir tedavi ajanına geçmek faydalı olacaktır (6). Deksametazon (DEX) 0,7 mg intravitreal implantın (Ozurdex®; Allergan Inc., Irvine, CA, ABD) DMÖ'yi etkili bir şekilde tedavi ettiği ve anti-VEBF tedavisi ile elde edilenlere benzer görme keskinliği oranları sağladığı gösterilmiştir (7-9). Kortikosteroidlerin anti-inflamatuar aktiviteleri ve kan-retina bariyerini stabilize etmelerinden dolayı, bazı çalışmalarda anti-VEBF tedavisine yetersiz yanıt veren hastalarda, tedaviye intravitreal kortikosteroid enjeksiyonu eklenmesinden fayda görebileceği öne sürülmüştür (10, 11). Bu çalışmanın amacı, gerçek yaşamdaki klinik uygulamada, DMÖ'li ve 3 doz yükleme anti-VEBF enjeksiyonu sonrasında yetersiz yanıt görülen hastalarda, DEX implantın etkinliğini değerlendirmek ve görsel ve morfolojik sonuçları öngörücü faktörleri araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Son 5 yılda en az bir DEX implantı uygulanan hastaların tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Spektral domain optik koherens tomografisine (SD-OKT) göre santral makula kalınlığı (SMK) 300 μm 'nin üstünde olan, aylık 3 doz anti-VEBF (aflibercept, ranibizumab veya bevacizumab) enjeksiyonuna yetersiz yanıt nedeniyle DEX implantı uygulanan ve en az 12 ay takip edilmiş olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Son enjeksiyondan 1 ay sonra, EİDGK'de (görme kaybı dahil) en fazla 5 harf artış olması veya SD-

OKT kullanılarak değerlendirilen SMK'da %20'den daha az bir düşüş görülmesi veya SMK'da artış görülmesi, yetersiz yanıt olarak tanımlandı. Türkiye'deki sağlık düzenlemeleri, ikinci bir DEX implantına en az 6 ay sonra izin vermekte olduğundan, ikinci implant için en az 6 ay geçmesi beklendi. DEX implantı uygulandıktan sonra hastalara gerektiğinde tedavi rejimi ile anti-VEBF enjeksiyonu uygulandı. Retinal ven tıkanıklığı, yaşa bağlı makula dejenerasyonu, ameliyat sonrası makula ödemi gibi diyabetik retinopati dışındaki herhangi bir nedene bağlı makula ödemi; ilk DEX implantından sonraki 6 ay içinde oküler travma veya ameliyat öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ek olarak, hasta DEX implantasyonundan sonraki 1 ay içinde intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu aldıysa veya çalışma gözünde kontrol edilemeyen glokom (antiglokomatöz ilaca rağmen göz içi basıncının (GİB) 25 mm Hg'yi aşması) varsa, çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalara Snellen eşeli kullanılarak EİDGK belirlendi, ön ve dilate arka segment biyomikroskopisi, renkli fundus fotoğrafı, floresein anjiyografisi (FA) (HRA-2; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) ve SD-OKT görüntüleme (Spectralis; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) dahil olmak üzere tam oftalmolojik muayene yapıldı. FA dışındaki tüm muayeneler başlangıçta ve ilk DEX implant'tan 1 ay, 3 ay, 6 ay ve 12 ay sonra yapıldı. FA ise sadece intravitreal DEX implanttan önce yapıldı. Çalışma popülasyonundan elde edilen başlangıç demografik ve klinik veriler, yaş, cinsiyet, DMÖ'in süresi, EİDGK, lens durumu, SMK, önceki ve sonraki DMÖ tedavileri ve ilk DEX implantasyonu ile ikinci DEX implantasyonu arasındaki ortalama tedavi aralığı değerlendirilmeye alındı. Çalışmanın birincil sonuç ölçütleri olarak, başlangıça kıyasla 1 ayda SMK'nın 300 μm 'yi aşmaması iyi morfolojik yanıt; EİDGK'nde en az 5 sıra ETDRS artışı olan hastaların oranı da iyi görsel yanıt olarak kabul edildi. İkincil sonuç ölçütü ise, 12 aylık takip sırasında birincil sonuç ölçütlerinin sürdürülmesi olarak kabul edildi. Görsel ve morfolojik sonuçları öngördürücü faktörler ve takip sırasında yapılan ek tedaviler değerlendirildi.

OKT muayenesi: Santral makula kalınlığı, Heidelberg analiz yazılımı ile otomatik olarak ölçüldü. Vitreomaküler traksiyon/ epiretinal membran/ sıkı ve kalınlaşmış arka hyaloid varlığı ve ödem tipi dahil olmak üzere kalitatif morfolojik özellikleri belirlemek için merkezi olarak yerleştirilmiş tarama görüntüleri (Five-line raster scans) kullanıldı. Diyabetik retinopati, önerilen Uluslararası Klinik Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Makula Ödem Hastalığı Şiddet

Ölçeklerine göre derecelendirildi (12). Makula ödemi, SD-OKT görüntülerine göre, difüz retinal kalınlaşma (DRK), kistoid makula ödemi (KMÖ) veya seröz retina dekolmanı (SRD) olarak sınıflandırıldı. Hiperreflektif noktaların sayısı, retina iç katmanlarının düzensizliğinin (DRIL) varlığı, sert eksüdaların varlığı, intraretinal kistlerin boyutu ve elipsoid zonun (EZ) durumu, foveayı içeren yatay tarama görüntüleri kullanılarak değerlendirildi. Tüm merkezi foveayı kapsayan taramada bulunan en büyük kistin dikey boyutu, cihazın 'caliper' işlevi kullanılarak manuel olarak ölçüldü. EZ bütünlüğü, fovea merkezli 1000 µm'lik bir daire içinde kalitatif olarak değerlendirildi. Sağlam bir EZ, iyi tanımlanabilen ve kesintisiz bir EZ çizgisi olarak tanımlandı; EZ hattında herhangi bir süreksizlik tespit edilirse, bozulmuş EZ olarak kabul edildi. DRIL'in mevcut olup olmaması ise OKT kesitinde iç retina tabakası düzensizliğinin olup olmaması ile değerlendirildi. Tüm kantitatif değerlendirmeler aynı retina uzmanı tarafından (DY) hasta verileri maskelenerek yapıldı. Görüntülerin değerlendirilmesindeki herhangi bir uyumsuzluk, ikinci (kıdemli) bir retina uzmanının (Z.A.) değerlendirmesi ile çözüldü.

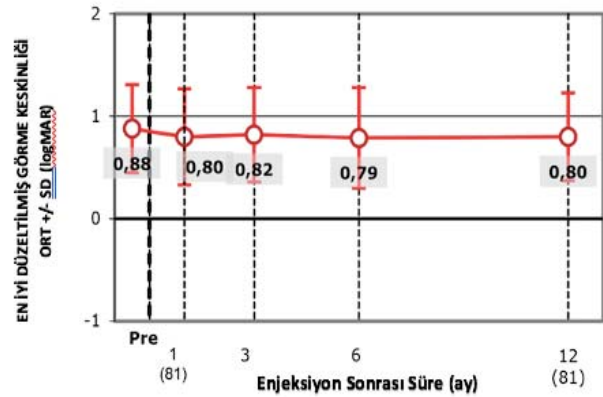
Etik onam: Bu retrospektif çalışma Beyoğlu Göz Eğitim Araştırma Hastanesi'nde, Kurumsal İnceleme Kurulu'ndan ön onay alınarak, Helsinki Deklarasyonu'nun ilkelerine uygun olarak yapıldı. (İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü SBÜ Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu Kurumsal İnceleme Kurulu; Karar tarihi: 18/04/2018, karar no: 14/J-4)

İstatistiksel analiz: İstatistiksel analiz, Statistical Package for Social Sciences (SPSS v.20.0; Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Nicel değişkenler ortalama (\pm standart sapma) kullanılarak, kategorik değişkenler ise sayılar ve yüzdeler kullanılarak tanımlandı. Sürekli değişkenler normallik için Shapiro-Wilks testi kullanılarak değerlendirildi. Başlangıç ve takip değerleri arasındaki değişikliklerin karşılaştırmaları, nicel değişkenler için tekrarlanan varyans testi analizi kullanılarak değerlendirildi. Kategorik değişkenlere Ki-kare ve Fisher exact testleri uygulandı. Değişken çiftleri arasındaki doğrusal ilişkinin gücünü ve yönünü değerlendirmek için Pearson korelasyon katsayısı kullanıldı. *P* değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

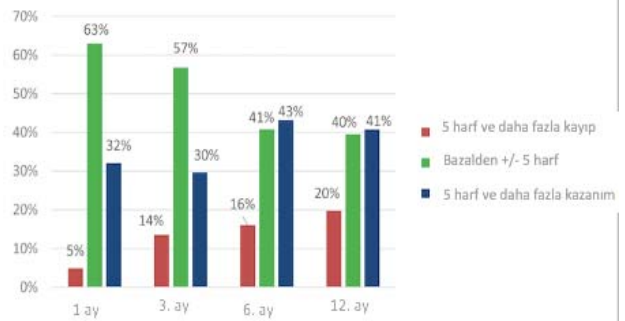
Bulgular

Toplamda 63 hastanın (40 erkek) 81 gözü çalışmaya dahil edildi. Ortalama hasta yaşı 65.1 ± 9.7 idi. Otuz dokuz göz (%48.1) psödo fakik ve 42 göz (%51.9) fakikti. Elli beş hastaya (%67.9) panretinal lazer fotokoagülasyon yapıldı ve 12'si (%14.8) başlangıç anti-VEBF enjeksiyonlarından önce fokal/ grid lazer fotokoagülasyon tedavisi aldı. Tüm hastalar 12 aylık takibi tamamladı. Başlangıçta ortalama EİDGK (logMAR) 0.88 ± 0.43 olup; 1. ayda 0.80 ± 0.47 , 3. ayda 0.82 ± 0.46 , 6. ayda 0.79 ± 0.49 ve 12. ayda 0.80 ± 0.43 olarak değişti. Başlangıçtan itibaren EİDGK'deki bu değişimler tüm zaman noktalarında anlamlı bulundu (sırasıyla $P < 0.001$, $P = 0.007$, $P = 0.015$ ve $P = 0.024$). İzlem sırasında EİDGK'deki değişiklikler Şekil 1A'da gösterildi. Yirmi sekiz göz (%35) 1 ay sonra en az 5 ETDRS sırası kazandı. Regresyon analizi yapıldığında, 1. ayda EİDGK'de en az 5 harfli iyileşmenin, sağlam

A



B



Tablo 1: Anatomik ve fonksiyonel başarı ile ilişkili faktörler

	n	SMK <300	P	EİDGK artışı >5 letters	P
Elipsoid Zon				-	
Sağlam	48	36/48 (75%)	0.938*	21/48 (40%)	0.036*
Bozulmuş	33	25/33 (76%)		7/33 (21%)	
Maküler iskemi					
Var	11	8/11 (73%)	0.831*	4/11 (36%)	0.739†
Yok	70	53/70 (76%)		24/70 (34%)	
Lens durumu					
Fakik	42	32/42 (76%)	0.849*	16/42 (38%)	0.488*
Psödo fakik	39	29/39 (74%)		12/39 (31%)	
KMÖ					
Var	61	47/61 (77%)	0.342*	24/61 (39%)	0.114*
Yok	20	14/20 (70%)		4/20 (20%)	
SRD					
Var	26	19/26 (73%)	0.714*	9/26 (35%)	0.995*
Yok	55	38/55 (69%)		19/55 (35%)	
Hiperreflektif noktalar					
<10	64	50/64 (78%)	0.232†	20/64 (31%)	0.223*
>10	17	11/17 (65%)		8/17 (47%)	
Sert Eksuda					
Var	40	31/40 (78%)	0.651*	16/40 (40%)	0.310*
Yok	41	30/41 (73%)		12/41 (29%)	
DRIL					
Var	11	9/11 (82%)	0.723†	1/11 (9%)	0.087†
Yok	70	52/70 (74%)		27/70 (39%)	

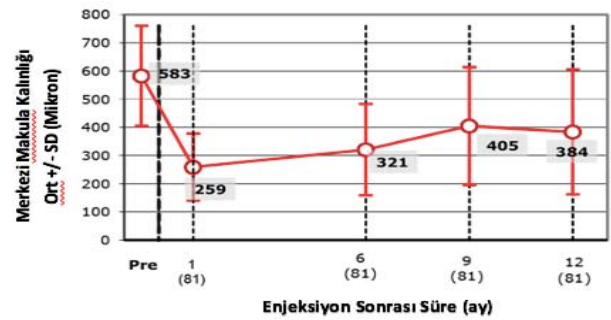
*Chi-Square, two-tailed p value

†Fisher's exact test, two-tailed p value **SMK:** Santsal macula kalınlığı, **EİDGK:** En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, **KMÖ:** Kistoid maküler ödem, **SRD:** Seröz retina dekolmanı, **DRIL:** retina iç katmanlarının düzensizliği

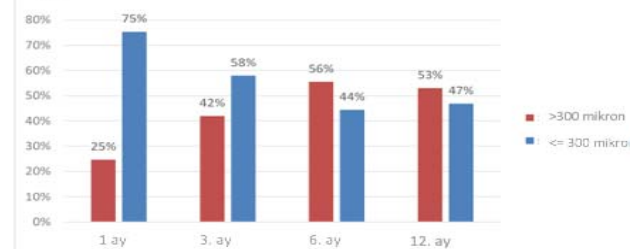
EZ'u olan hastalarda anlamlı olarak daha sık olduğu görüldü (Tablo 1). Makula ödeminin diğer tipleriyle birlikte veya tek başına tüm gözlerde DRK saptandı; bu nedenle DRK, EİDGK'i etkileyen faktörler arasında yer almadı (bkz. Tablo 1). Yalnızca tek bir faktörün (sağlam EZ) EİDGK'deki iyileşme ile ilişkili olduğu bulunduğu için, çok değişkenli regresyon analizine ihtiyaç kalmadı. 12 aylık takip sırasında EİDGK'deki değişiklikler Şekil 1B'de gösterildi. Türkiye'nin sağlık düzenlemeleri nedeniyle ancak en az 6 ay geçmişse ikinci bir DEX implantı yapılabilir. EİDGK'de kayıp gösteren gözlerin yüzdesi, Gerektiğinde tedavi protokolü ile anti-VEBF enjeksiyonlarına rağmen, 1. ayda %5'ten 6. ayda %16'ya önemli ölçüde arttı (ki-kare testi, two-tailed P =0,007). Altıncı ve 12. aylardaki değerler istatistiksel olarak farklı değildi. Başlangıçta ortalama SMK 583±178 µm idi ve 1. ayda 259±119 µm, 3. ayda 321±162 µm, 6. ayda 405±209 µm ve 12. ayda 384±222 µm olarak değişti. Başlangıçtan itibaren tüm zaman noktalarında anlamlı bir azalma vardı (hepsi için P

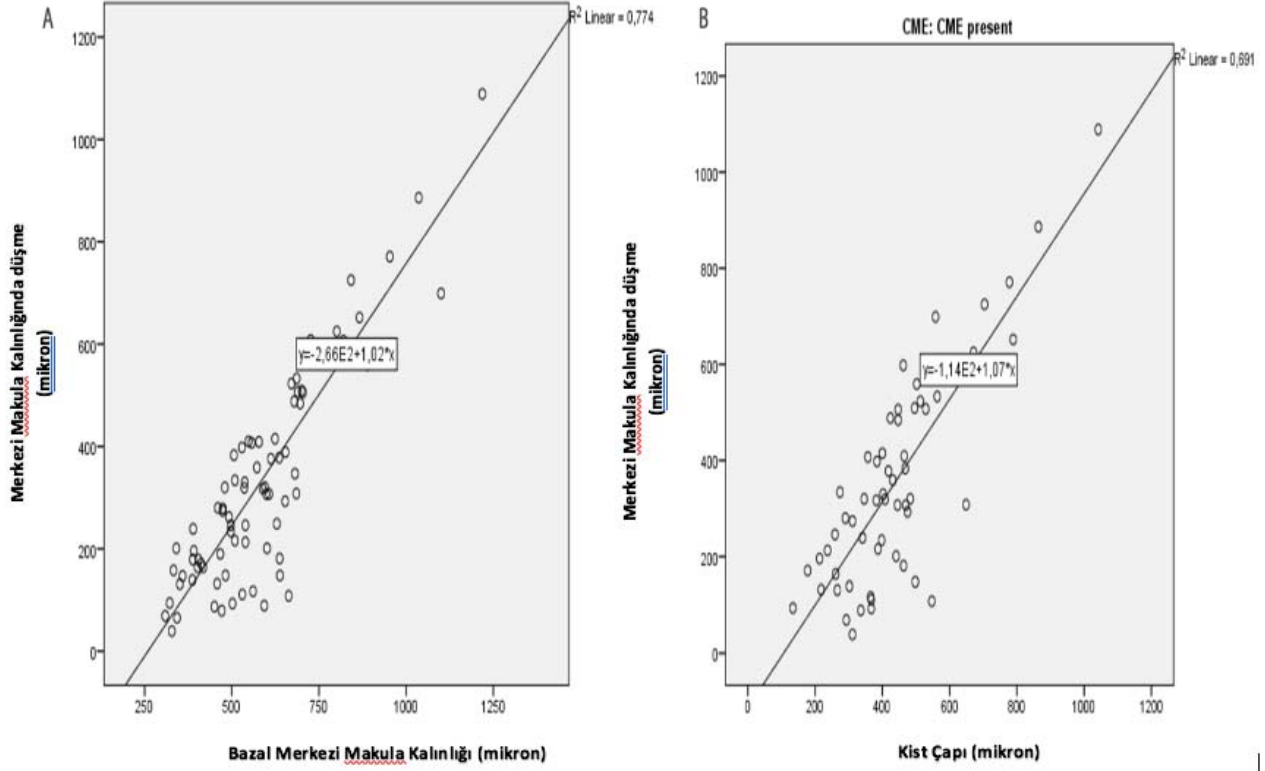
<0,001). Takip sırasında SMK'daki değişiklikler Şekil 2A'da gösterilmektedir.

A



B





Hastalar OKT değişikliklerine göre ele alındığında, 61 gözde (%75) 1. ayda iyi morfolojik yanıt (SMK < 300 μ m) görüldü. SMK'ları 300 μ m'den az olanların sayısı, Gerekliğinde tedavi protokolü ile anti-VEGF enjeksiyonlarına rağmen, 1. ayda %75'ten 6. ayda %44'e önemli ölçüde azaldı (Şekil 2B; ki-kare testi, two-tailed P < 0.001). Test edilen değişkenlerin hiçbiri 1. ayda ödemin tam çözünmesi (SMK < 300 μ m) ile anlamlı şekilde ilişkili değildi (Tablo 1). Şekil 3A, ameliyat sonrası 1. ay SMK'daki azalmaya karşı başlangıç SMK'nın bir dağılım grafiğidir. SMK'ndaki azalmaya karşı, kist boyutunun bir dağılım grafiğidir. Bazal SMK için kontrol edildiğinde kist boy azalma ile başlangıç SMK arasında anlamlı ve güçlü bir pozitif korelasyon bulundu (Pearson's korelasyon analizi, $r = 0.878$; P < 0.001). Şekil 3B, KMÖ olanlarda SMK'ndaki utu ile SMK'ndaki azalma arasında kısmi bir korelasyon olduğu görüldü. ($r = 0.255$; P = 0.049). DEX implant enjeksiyonu sonrası anti-VEBF enjeksiyonları, Snellen'e göre EİDGK'de bir sıradan fazla kayıp olması ve intraretinal/ subretinal sıvı olması durumunda, DEX implantasyonundan en az 1 ay sonra olmak üzere uygulandı. Ulusal Sağlık Sisteminin geri ödeme politikasına göre; 2 DEX implantı arasındaki minimum aralık 6 aydır. Bu nedenle,

DEX implantından sonra 43 göze (%53.1) anti-VEBF enjeksiyonlarına devam edildi, 17 (%21) göze 6 ay sonra ek DEX implantı uygulandı ve kalan 21 göze (%25.9) 12 aylık takip süresince herhangi bir enjeksiyon gerekmedi. Ek DEX implantı uygulanan hastalarda görme artışı olduğu görüldü. Ek anti-VEGF enjeksiyonlarına ihtiyaç duyanlarda, 6 aylık takipten önce DMÖ tekrarladı.

Göz içi basıncı: Ortalama GİB 14.9 ± 3.9 mm Hg idi ve DEX implantından 1 ay sonra 18.3 ± 5.4 mm Hg'ye yükseldi ve bu yükseliş istatistik olarak anlamlı idi (P < 0.001). On üç gözde (%16) GİB'nda en az 10 mm Hg artış görüldü. Takip sırasında 3 gözde (%3.7) GİB'ını düşürmeye yönelik topikal tedavilere devam edildi. Ortalama GİB 3, 6 ve 12. ayda sırasıyla 16.5 ± 4.2 mm Hg, 15.4 ± 4.1 mm Hg ve 15.1 ± 3.8 mm Hg idi (sırasıyla P = 0.02, P = 0.06, P = 0.07). Takip sırasında hiçbir göze glokom ameliyatı gerekmedi.

Katarakt ilerlemesi: Başlangıçta 42 göz (%51.9) fakikti ve takip sırasında 30'unda (%71.4) katarakt progresyonu görüldü. On bir göze (%26), ortalama 7.4 ± 3.6 ayda katarakt ameliyatı yapıldı. Cerrahi sonrası her hastada EİDGK'de artış görüldü. Takip sırasında başka herhangi bir yan etki gözlenmedi.

Tartışma

Çalışmamızda, DEX implantasyonu uygulamasından 1 ay sonra, gözlerin %75'inde SMK'nın 300 µm'nin altına düştüğü ve gözlerin %95'inde EİDGK'nin stabil olduğu veya ETDRS'de en az 5 sıra kazanımı olduğu gözlemlendi. Ortalama EİDGK önemli ölçüde değişmeye de EİDGK'de kayıp yaşayan gözlerin yüzdesi, 1. aya göre (%5) 6. ayda (%16) önemli ölçüde arttı. Ek olarak, ortalama SMK DEX implanttan sonraki birinci ayda önemli ölçüde azalmış olmasına rağmen, 6. aya kadar kademeli olarak ve belirgin şekilde arttı. Bu artış sadece istatistiksel olarak değil, aynı zamanda klinik olarak da anlamlıydı (SMK'nın 300 µm'yi aşmış olanların oranı 1. ayda %25, 6. ayda %56) (ki kare testi, two-tailed P = 0,007). Yani 1. ayda DEX implanttan sonra elde edilen kazanımın, 6. aya kadar korunamadığı görüldü. Altıncı ve 12. aylarda değerlendirilen morfolojik sonuçlar ve EİDGK sonuçları kıyaslandığında ise, fark anlamlı değildi. Çalışmamızda Türkiye sağlık yönetmeliğine göre ilk 6 ayda sadece bir implant yapılabilir. Sonuçlarımız, gerektiğinde tedavi protokolü ile uygulanan anti-VEBF enjeksiyonlarının, DEX implantının faydalı etkilerini korumak için yeterli olmadığını göstermektedir. EİDGK'de kayıp yaşayan gözlerin yüzdesi, ikinci bir DEX implantın yapılabileceği 6. aya kadar önemli ölçüde arttı. Ünsal ve arkadaşlarının fotokoagülasyon veya anti-VEBF enjeksiyonları gibi tedavilere yanıt vermeyen dirençli DMÖ vakalarını değerlendirdiği çalışmalarında (13), hasta grupları daha heterojen ve takip süreleri daha kısa olmasına rağmen, SMK'daki düşüşlerin ve EİDGK'ndeki artışların 1 ay sonra en fazla olduğu, ardından 4 ay sonra başlangıca döndüğü bildirilmiştir. Ünsal ve arkadaşlarının (13) ve bizim çalışmamızın aksine, Dutra Medeiros ve arkadaşları diğer tedavilere dirençli DMÖ'li hastalarda, 6 aylık takipte DMÖ'ün DEX implantı ile düzeldiğini ayrıca maksimum düzelmenin 3. ayda olduğunu öne sürmüştür (14). Çalışmamızda ilk 3 anti-VEBF enjeksiyonundan sonra sadece dirençli DMÖ'ü olan hastaları dahil ettik. Hepsini başlangıçta bir DEX implantı aldı ve hiçbirine en az 6 ay geçene kadar ikinci bir implanta izin verilmedi. Dahil etme kriterlerimizin takibin başlangıcında oldukça homojen olduğu göze alındığında, ikinci bir DEX implantına izin verilen ve stabilizasyonun (EİDGK veya SMK'da istatistiksel bir değişiklik olmadığı) gözlemlendiği takibin ikinci yarısında, sonuçlarımızı kavramak daha zordur. Bu geriye dönük bir gerçek yaşam çalışması olduğundan ve ileriye dönük bir çalışma protokolü kullanılmadığından, tedavi, muayene eden oftalmologun 6 ila 12 aylık ziyaretler

arasındaki seçimine bağlı olarak değişiyordu. Buna rağmen, SMK ve EİDGK bu iki ziyaret arasında sabit kaldı. Başlangıca kıyasla, 12. ayda hem SMK hem de EİDGK'de görülen istatistiksel anlamlı iyileşme korundu. Bununla birlikte, daha sık DEX implantına izin verilirse, bu parametrelerin daha uygun seviyelerde (1. ayda görülenlere daha yakın) stabilize olması mümkündür. Çoğu çalışmada, sonuçlar yalnızca tek bir DEX implantından veya 6 ayda tekrarlanan bir implanttan sonra ölçülmüştür (7, 8, 15, 16). Birkaç küçük çalışmada, DEX implantlarının "gerektiğinde" kullanımı araştırılmıştır. Scaramuzzi ve arkadaşları "gerektiğinde" en az 2 intravitreal DEX implantı alan hastalarda sonuçları değerlendirmiş ve birinci ve ikinci DEX implantından sonra SMK üzerindeki en yüksek etkinliğin 39.4 ± 17.9 ve 33 ± 9.4 günlerde görüldüğünü bildirmiştir (17). Bu çalışmada, gözlerin %50'sine ilk implanttan sonraki 5 ay içinde ikinci bir implant uygulanmıştır. Hatz ve arkadaşlarının 31 hastanın 40 gözünü dahil ettikleri geriye dönük vaka serisinde, "gerektiğinde" rejimiyle hastalar en az 2 ardışık DEX implantı ile tedavi edilmiş, ortalama tedavi aralığının birinci implant için $4,2 \pm 1,0$ ve ikinci implant için ise $4,0 \pm 0,9$ ay olduğu bildirilmiştir (5). Bizim sonuçlarımız ayrıca, ilk DEX implantından sonra olumlu sonuçları sürdürmek için 6 ayın geniş bir aralık olduğunu göstermektedir. Daha da önemlisi, anti-VEBF enjeksiyonlarının, gerçek yaşam koşullarında bunu telafi edemediği görüldü. Bununla birlikte, ileriye dönük kontrollü bir çalışma olmadan refrakter DMÖ'li hastalarda en iyi DEX implant aralığını belirlemek zordur. Optimum aralık hasta grubuna göre farklılık gösterebilir. Bu çalışmada analiz edilen parametrelerin hiçbirisi, anatomik başarı ($SMK < 300 \mu m$) ile ilişkili bulunmadı. Başlangıçtaki SMK ile SMK'daki düşüş arasında anlamlı bir ilişki vardı. Belirli bir maküler ödem tipi ile anatomik başarı sıklığı arasında ilişki bulunamamış olsa da, başlangıç SMK kontrol edildiğinde, kist boyutunun SMK'daki azalma ile kısmen korele olduğunu bulduk. Başka bir deyişle, daha büyük intraretinal kistleri olan gözlerde, benzer SMK'ları olan ancak daha küçük kistleri olan gözlere kıyasla; SMK'da daha fazla düşüş görülmesi muhtemeldir. Önceki çalışmalar, büyük intraretinal kistlerin DMÖ'li hastalarda fonksiyonel sonuçlar üzerinde olumsuz etkileri olduğunu göstermiştir (18, 19). Ayrıca, Reznicek ve ark. DMÖ'li hastalarda dış nükleer tabakadaki kist boyutunun SMK ile korele olduğunu bildirmiştir. Ancak, bunların morfolojik sonuçlar üzerindeki etkilerinin bir analizi yapılmamıştır (19). DEX implantından sonra morfolojik iyileşme

gösteren her gözde görme keskinliğinde iyileşme görülmedi. Bu nedenle, görsel prognozu öngören tek faktör SMK'nın azalması (hatta tamamen rezolüsyonu da) değildir. Eksternal limitan membranı (ELM) ve EZ'ları sağlam olan hastalarda görme keskinliğinde olumlu yanıtın daha yaygın olduğu bulundu. Buna karşılık Hatz ve arkadaşları, refrakter DMÖ'de DEX implantlarını değerlendirmiş ve başlangıçta ciddi EZ-ELM bozulmaları olan gözler ile başlangıçta ciddi bozulma olmayan veya daha az ciddi bozulmaları olan gözler arasında GK kazanımlarında anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir (5). Bununla birlikte, bizim sonuçlarımız Sun ve ark.nın bulgularını doğrulamaktadır, bu bulgulara göre, DMÖ söz konusu olduğunda, ELM ve EZ'daki bozulmalar, görme keskinliği için negatif öngörücülerdir (20). Chatziralli ve arkadaşları, hiperreflektif odakları ve sert eksüdalı olan gözlerin görme keskinliğinde daha az iyileşme gösterdiğini bildirmişlerdir (21). Buna karşılık, bizim çalışmamızda başlangıçta çok sayıda hiperreflektif odak olmasının, DEX implantından sonraki görsel prognoz üzerinde herhangi bir etkiye sahip olmadığı görüldü. Bu çalışmada sert eksüda tanımları ve hiperreflektif odak sayıları açıkça belirtilmediğinden, sonuçlarımız bu çalışmayla doğrudan karşılaştırılmaz. Biz çalışmamızda başlangıç SD-OKT'de, DRIL ile görsel sonuçlar arasında önemli bir ilişkili olmadığını bulduk. Sun ve arkadaşları, ilk 4 aydaki DRIL genişliğindeki değişikliğin (DRIL'in varlığı veya yokluğu değil), 8. ayda görme keskinliğindeki değişikliği öngördüğünü bildirmişlerdir (20). Bununla birlikte, SD-OKT değişkenlerinden hiçbirinin, başlangıçtan 8. aya kadar olan görme keskinliği değişikliği ile anlamlı şekilde ilişkili olmadığını da bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada DRIL, anti-VEBF tedavisi altında devam ederse, intravitreal steroidlere erken geçiş düşünülmesi gerektiği bildirilmiştir (22). Yine aynı çalışmada dirençli ve uzun süreli DMÖ'ü olan hastalarda görme kaybının önlenmesi ve uygun tedavi için persistan ödem nedeniyle retina hücrelerinin geri dönüşsüz kaybını önlemek amacıyla DEX implanta zamanında geçişin önemli olduğu vurgulanmıştır (22). Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı, geriye dönük olması ve çeşitli öngörücü faktörleri değerlendirmek için nispeten yetersiz sayıda gözün dahil edilmesidir. İkinci olarak, bir kontrol grubunun eksik olduğunu kabul ediyoruz. Daha büyük bir örneklem boyutunu kullanan prospektif bir randomize çalışma, dirençli DMÖ'de DEX implantları ile tedaviye verilen morfolojik ve fonksiyonel cevapları daha iyi tanımlayabilir. Sonuçlarımıza göre, yükleme

tedavisi olarak uygulanan 3 aylık anti-VEBF enjeksiyonuna yetersiz yanıt veren gözlerde, DEX implant etkili olarak bulunmuş olup; bu hastalarda DEX implanta yanıt olarak SMK'daki düşüşün ve EİDGK'deki artışın; enjeksiyon sonrası 1. Ayda en dikkat çekici oranda olduğu görüldü. SMK'daki düşüş, başlangıç SMK ve kist boyutu ile pozitif korelasyon gösterdi ve intakt ELM'leri ve EZ'ları olan hastalarda görsel sonuçların daha iyi olduğu görüldü. Sonuçlarımız, ilk DEX implantından sonra olumlu sonuçları korumak için 6 ayın geniş bir aralık olduğunu ve daha da önemlisi, anti-VEBF enjeksiyonlarının gerçek yaşam koşullarında bunu telafi etmediğini göstermektedir.

Çalışma kısıtlılıkları: Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı, geriye dönük olması ve çeşitli öngörücü faktörleri değerlendirmek için nispeten yetersiz sayıda gözün dahil edilmesidir. İkinci olarak, bir kontrol grubunun eksik olmasıdır.

Sonuç

Sonuçlarımız, ilk DEX implantından sonra olumlu sonuçları korumak için 6 ayın geniş bir aralık olduğunu ve daha da önemlisi, anti-VEBF enjeksiyonlarının gerçek yaşam koşullarında bunu telafi etmediğini göstermektedir.

Etik Onam: Etik Kurul izni İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü SBÜ Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu Kurumsal İnceleme Kurulundan onay alınarak yapılmıştır. (Karar tarihi: 18/04/2018, karar no: 14/J-4)

Çıkar Çatışması: Yazarların bu çalışma ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Bu çalışması için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Yazar Katkıları: Konsept (DY,ZA), Tasarım (ZA,DY), Veri Toplama ve/veya İşleme (DY, ZA, GKD,UT, GD), Analiz ve/veya Yorumlama (DY, ZA, GKD, GD, UT)

Kaynaklar

1. 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; 94:761-774.
2. Das T, Aurora A, Chhablani J, Giridhar A, Kumar A, Raman R, et al. Evidence-based review of diabetic macular edema management: Consensus statement on

- Indian treatment guidelines. *Indian J Ophthalmol* 2016; 64:14-25.
3. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012; 119:789-801.
 4. Wykoff CC, Elman MJ, Regillo CD, Ding B, Lu N, Stoilov I. Predictors of Diabetic Macular Edema Treatment Frequency with Ranibizumab During the Open-Label Extension of the RIDE and RISE Trials. *Ophthalmology* 2016; 123:1716-1721.
 5. Hatz K, Ebnetter A, Tuerksever C, Prunte C, Zinkernagel M. Repeated Dexamethasone Intravitreal Implant for the Treatment of Diabetic Macular Oedema Unresponsive to Anti-VEGF Therapy: Outcome and Predictive SD-OCT Features. *Ophthalmologica* 2018; 239:205-214.
 6. Gonzalez VH, Campbell J, Holekamp NM, Kiss S, Loewenstein A, Augustin AJ, 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.
 7. Callanan DG, Gupta S, Boyer DS, Ciulla TA, Singer MA, Kuppermann BD, et al. Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2013; 120:1843-1851.
 8. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, Jr., Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014; 121:1904-1914.
 9. He Y, Ren XJ, Hu BJ, Lam WC, Li XR. A meta-analysis of the effect of a dexamethasone intravitreal implant versus intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for diabetic macular edema. *BMC Ophthalmol* 2018; 18:121.
 10. Dugel PU, Bandello F, Loewenstein A. Dexamethasone intravitreal implant in the treatment of diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol* 2015; 9:1321-1335.
 11. Blinder KJ, Dugel PU, Chen S, Jumper JM, Walt JG, Hollander DA, et al. Anti-VEGF treatment of diabetic macular edema in clinical practice: effectiveness and patterns of use (ECHO Study Report 1). *Clin Ophthalmol* 2017; 11:393-401.
 12. Wilkinson CP, Ferris FL, 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003; 110:1677-1682.
 13. Unsal E, Eltutar K, Sultan P, Erkul SO, Osmanbasoglu OA. Efficacy and Safety of Intravitreal Dexamethasone Implants for Treatment of Refractory Diabetic Macular Edema. *Korean J Ophthalmol* 2017; 31:115-122.
 14. Dutra Medeiros M, Postorino M, Navarro R, Garcia-Arumi J, Mateo C, Corcostegui B. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of patients with persistent diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2014; 231:141-146.
 15. Totan Y, Guler E, Guragac FB. Dexamethasone Intravitreal Implant for Chronic Diabetic Macular Edema Resistant to Intravitreal Bevacizumab Treatment. *Curr Eye Res* 2016; 41:107-113.
 16. Esen E, Sizmaz S, Demircan N. Efficacy of dexamethasone intravitreal implant for the treatment of persistent diffuse diabetic macular edema. *Int Ophthalmol*.2017; 37:1-6.
 17. Scaramuzzi M, Querques G, Spina CL, Lattanzio R, Bandello F. Repeated intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex) for diabetic macular edema. *Retina* 2015; 35:1216-1222.
 18. Deak GG, Bolz M, Ritter M, Prager S, Benesch T, Schmidt-Erfurth U, et al. A systematic correlation between morphology and functional alterations in diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51:6710-6714.
 19. Reznicek L, Cserhati S, Seidensticker F, Liegl R, Kampik A, Ulbig M, et al. Functional and morphological changes in diabetic macular edema over the course of anti-vascular endothelial growth factor treatment. *Acta Ophthalmol* 2013; 91:e529-536.
 20. Sun JK, Lin MM, Lammer J, Prager S, Sarangi R, Silva PS, 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; 132:1309-1316.
 21. Chatziralli IP, Sergentanis TN, Sivaprasad S. Hyperreflective Foci as an Independent Visual Outcome Predictor in Macular

Edema Due to Retinal Vascular Diseases Treated with Intravitreal Dexamethasone or Ranibizumab. *Retina* 2016; 36:2319-2328.

22. Munk MR, Somfai GM, de Smet MD, Donati G, Menke MN, Garweg JG, Ceklic

L. The Role of Intravitreal Corticosteroids in the Treatment of DME: Predictive OCT Biomarkers. *Int J Mol Sci.* 2022;23(14):7585.