



# Diyabetik Maküla Ödeminin Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü İnhibitörü ile Tedavisi Sonrası Optik Koherens Tomografi Anjiyografide Damar Yoğunluğu Değişimleri

## Vessel Density Changes on Optical Coherence Tomography Angiography after Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitor Treatment for Diabetic Macular Edema

© Kai Xiong Cheong, © Shu Yen Lee, © Marcus Ang, © Kelvin Yi Chong Teo

Singapur Göz Araştırma Enstitüsü, Singapur Ulusal Göz Merkezi, Singapur

### Öz

**Amaç:** Merkez bölgeyi içeren diyabetik maküla ödeminde (DMÖ) vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) inhibitörleri ile tedavi sonrası maküler damar yoğunluğundaki değişiklikleri değerlendirmek ve bu değişiklikleri anatomik yanıt verenler ile vermeyenler arasında karşılaştırmak.

**Gereç ve Yöntem:** Bu retrospektif çalışmaya merkezi tutulumu olan DMÖ'lü 22 göz dahil edildi. Tüm gözlere ardışık 3 VEGF inhibitörü uygulaması yapıldı. Tedaviden önce ve sonra segmentasyon çizgileri manuel olarak belirlenerek makülanın optik koherens tomografi (OKT) ve OKT anjiyografi (OKTA) görüntülemeleri yapıldı. Yüzeysel ve derin kapiller pleksusun (YKP/DKP) merkezi ve parafoveal bölgelerdeki damar yoğunluğu tedaviden önce ve sonra ölçüldü. Damar yoğunluğu ve değişiklikleri, merkezi alt alan kalınlığındaki (MAK) değişikliklere göre belirlenen anatomik yanıt verenler ve yanıt vermeyenler arasında karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Genel olarak, tedavi öncesi ve sonrası arasında merkezi ve parafoveal bölgelerde YKP ve DKP damar yoğunluğunda anlamlı bir fark yoktu. Anatomik yanıtı göre yapılan sınıflandırmada 12 gözün yanıt verdiği (MAK  $173,7 \pm 47,7$   $\mu\text{m}$  azaldı) ve 10 gözün yanıt vermediği (MAK  $20,8 \pm 38,9$   $\mu\text{m}$  arttı) belirlendi ( $p < 0,0001$ ). Tedaviden sonra YKP ve DKP damar yoğunluğu veya değişikliklerinde, yanıt verenler ile vermeyenler arasında anlamlı bir fark yoktu.

**Sonuç:** DMÖ'nün VEGF inhibitörü ile tedavisinden sonra erken evrede maküler damar dansitesinde anlamlı değişiklik saptanmadı ve anatomik yanıt ile ilişki yoktu. DMÖ tedavisinde VEGF inhibitörlerinin etkisi artan damar yoğunluğu ile ilişkili olmayabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Optik koherens tomografi anjiyografi, damar dansitesi, yüzeysel kapiller pleksus, derin kapiller pleksus, vasküler endotelyal büyüme faktörü inhibitörü, tedaviye yanıt

### Abstract

**Objectives:** To evaluate the changes in macular vessel density after treatment with vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors in center-involving diabetic macular edema (DME) and to compare these changes between anatomical responders and non-responders.

**Materials and Methods:** This retrospective study included 22 eyes with center-involving DME. All eyes had 3 consecutive administrations of VEGF inhibitors. Optical coherence tomography (OCT) and OCT angiography (OCTA) of the macula with manual adjustment of segmentation lines were performed at baseline and after treatment. Vessel density in the central and parafoveal regions

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Kelvin Yi Chong Teo, Singapur Göz Araştırma Enstitüsü, Singapur Ulusal Göz Merkezi, Singapur

E-posta: kelvin.teo.yc@singhealth.com.sg **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-7458-7081

**Geliş Tarihi/Received:** 14.03.2020 **Kabul Tarihi/Accepted:** 18.05.2020

**Cite this article as:** Cheong KX, Lee SY, Ang M, Teo KYC. Vessel Density Changes on Optical Coherence Tomography Angiography after Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitor Treatment for Diabetic Macular Edema. Turk J Ophthalmol 2020;50:343-350

of the superficial and deep capillary plexus (SCP/DCP) were measured at baseline and after treatment. Vessel density and changes therein were compared between anatomical responders and non-responders as defined by changes in central subfield thickness (CST).

**Results:** Overall, there were no significant differences in vessel density in the central and parafoveal regions of the SCP and DCP after treatment compared to baseline. After categorization by anatomical response, 12 eyes were responders (CST decreased by  $173.7 \pm 47.7 \mu\text{m}$ ) and 10 eyes were non-responders (CST increased by  $20.8 \pm 38.9 \mu\text{m}$ ) ( $p < 0.0001$ ). There were no corresponding significant differences between responders and non-responders in SCP and DCP vessel density or changes therein after treatment.

**Conclusion:** There were no significant changes in macular vessel density after the early stages of VEGF inhibitor treatment for DME, and there was no relationship with the anatomical response. The effect of VEGF inhibitors in DME treatment may not be related to increasing vessel density.

**Keywords:** Optical coherence tomography angiography, vessel density, superficial capillary plexus, deep capillary plexus, vascular endothelial growth factor inhibitor, treatment response

## Giriş

Diyabetik maküla ödemi (DMÖ), diabetes mellitus hastalarında görme bozukluğunun önemli bir nedenidir ve hiperglisemiye bağlı metabolik değişikliklerin neden olduğu kan retina bariyerinin hasarı sonucu ortaya çıkar.<sup>1</sup> DMÖ'nün mevcut tedavisi, DMÖ patogenezinde en önemli faktör olarak tanımlanan vasküler endotel büyüme faktörünü (VEGF) hedef alır.<sup>2</sup> Ancak VEGF inhibisyonu ile DMÖ geriledikten sonra sıklıkla fonksiyonel iyileşme olsa da iskemik değişiklikler ödem olmadan da geri dönüşümsüz görme kaybına neden olabilmektedir.

DMÖ'de önemli bir prognostik faktör olan makülanın perfüzyon durumunun değerlendirilmesi için fundus floresein anjiyografi (FA) kullanılmaktadır.<sup>3,4</sup> FA görüntüleme için floresein boya enjeksiyonu gerekir. FA, optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) ile karşılaştırıldığında invaziv ve göreceli olarak daha fazla zaman alan bir yöntemdir.<sup>3,4</sup> OKTA, intravenöz boya enjeksiyonuna gerek olmadan retina damarlarının yüksek çözünürlüklü ve derinlik bilgisi içeren görüntülerini elde etmek için yeni, invaziv olmayan ve hızlı bir yöntemdir.<sup>5,6,7,8,9,10</sup> Yüzeysel ve derin kapiller pleksusları (YKP/ DKP) ayrı ayrı değerlendirmek için OKTA'da tabaka tabaka görüntüleme yapılabilir. OKTA'da vasküler değişiklikleri gösteren görüntüler, OKT B-mod görüntülerinde karşılık gelen yapısal değişiklikler ile ilişkilendirilebilir.<sup>5,6,7,8,9,10</sup> Geleneksel FA ile karşılaştırıldığında OKTA'nın izlemi devam eden hastalarda yapılması daha kolaydır.<sup>5,6,7,8,9,10</sup>

Diyabetik retinopati (DR) ve DMÖ'nün değerlendirilmesinde OKTA, damar dansitesi ve fovea avasküler zon alanı gibi çeşitli kantitatif ölçümlerin yapılmasını sağlayabilir.<sup>11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27</sup> Bu çalışmanın ilgi çekici yönlerinden biri, istenen bölgedeki damar sayısının kantitatif bir göstergesi olan ve OKTA ile belirlenen damar dansitesidir.<sup>23</sup> Birçok çalışmada DR ve DMÖ'lü gözlerde sağlıklı kontrollere göre YKP ve DKP damar dansitesinde azalma bildirilmiştir.<sup>11-14,16,17,19,21,22</sup> Bu azalma DKP'de YKP'ye göre daha tutarlıdır.<sup>13,16,20</sup> Bu OKTA parametrelerindeki değişiklikler, klinik DR bulgusu olmayan diyabetik hastalarda bildirilmiştir ki bu da OKTA parametrelerinin kapiller pleksuslardaki erken mikrovasküler değişikliklerin belirlenmesinde olası bir yeri olduğunu düşündürmektedir.<sup>28,29</sup> Yakın zamanda yapılan prospektif bir çalışmada, YKP ve DKP damar dansitesinin

sırasıyla DMÖ ve DR'nin progresyonunu öngörmede yararlı olduğu bildirilmiştir.<sup>21</sup>

Ancak DMÖ tedavisinde kullanılan VEGF inhibitörlerinin maküla damar dansitesi üzerine etkisi tartışmalıdır. Bazı çalışmalar VEGF inhibitörü tedavisinden sonra damar dansitesinde artış olduğunu bildirirken,<sup>20,22</sup> diğerleri tedaviden sonra ödem ve retina kalınlığında azalmaya rağmen DKP ve YKP damar dansitesinde değişiklik olmadığını bildirmiştir.<sup>17,18,19,25</sup> Ayrıca bazı gözlerin VEGF inhibitörlerine yanıt vermeyebileceği ve YKP değil ancak DKP damar dansitesinin daha düşük olabileceği bildirilmiştir.<sup>16,20</sup> Bu nedenle DKP hasarı, DMÖ'de VEGF inhibitörü tedavisine yanıtın öngörülmesinde yararlı olabilir.<sup>16,20</sup> VEGF inhibitörlerine yanıt ve yanıtızsızlık ile ilişkili faktörlerin belirlenmesi önemlidir, çünkü tedaviye yanıt vermeyenlerde tedavinin tekrar edilmesi gerekir ki bu da maliyeti artırır ve hastalara önemli bir yük oluşturur.<sup>30</sup> Ayrıca maküla ödeminin gerilemesinin gecikmesi geri dönüşü olmayan fotoreseptör hasarına neden olabilir.<sup>31</sup>

Önceki çalışmaların tartışmalı sonuçları, DMÖ'nün değerlendirilmesinde klinikte OKTA'nın yaygın kullanılmaması ile sonuçlanmıştır. Sonuçlar arasındaki bu tutarsızlık OKTA yönteminden kaynaklanan eksikliklerine atfedilebilir. Bunlar arasında hatalı segmentasyon ve hastalık evresine bağlı anatominin bozulması sonucu damar ölçümlerini elde etmede yaşanan zorluklar sayılabilir.<sup>32</sup> Ayrıca kist ve perfüze olmayan alanlar gibi DMÖ bulgularının OKTA ile değerlendirilmesi konusunda bir fikir birliği yoktur.<sup>26</sup>

Bu çalışmada, VEGF inhibitörü ile tedaviye başlamadan önce ve 3 kez tedavi yapıldıktan sonra çekilen OKTA görüntüleri YKP ve DKP düzeyinde karşılaştırılarak, hiç tedavi almamış DMÖ'lü hastalarda merkezi ve parafoveal bölgelerdeki maküler damar dansitesindeki değişikliklerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Doğru olduğundan emin olmak ve cihazın kendi yazılımı ile maküler damar dansitesinin ölçülmesini sağlamak için gerektiğinde her OKTA taramasında segmentasyon çizgileri titizlikle manuel olarak ayarlandı. YKP ve DKP'deki maküler damar dansitesi ve değişimleri daha sonra anatomik yanıt verenler ve yanıt vermeyen gözler arasında karşılaştırıldı.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışma retrospektif karşılaştırmalı olarak planlandı. Tüm hastalarda, deneyimli bir retina uzmanı tarafından fundusun biyomikroskopisi ve OKT ile teşhis edilen, daha önce tedavi

almamış ve merkezi bölgeyi kapsayan DMÖ mevcuttu. Tüm gözlerle en az 30 gün aryla ardışık 3 VEGF inhibitörü tedavisi yapıldı. Deneyimli bir retina uzmanı tüm hastaları değerlendirdi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri, daha önce tedavi edilmemiş merkezi bölgeyi kapsayan DMÖ, merkezi alt alan kalınlığının (MAK) 250 µm veya daha büyük olması, daha önce DMÖ tanısı almamış ve OKT ve OKTA görüntüleme için medya netliği yeterli olan gözlerdir. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri, oftalmolojik görüntülemenin kalitesini etkileyen önemli oküler medya opasitesi, DR dışında retina hastalığına ait klinik bulgu, retina cerrahisi ve DMÖ tedavisi öyküsü olarak belirlendi.

Tedavi yanıtı anatomik olarak ilk muayeneye göre MAK'de %10 azalma olarak tanımlandı.<sup>33</sup> "Diabetic Retinopathy Clinical Research Network" (DR Klinik Araştırma Ağı), OKT kalınlığındaki %10 veya daha fazla bir değişikliğin, tedaviye devam etme veya tedaviye başlama kararında dikkate alınabilecek gerçek bir kalınlık değişikliğinin göstergesi olduğunu belirlemiştir.<sup>34</sup> Spektral-domain OKT ve OKTA tedaviden önce ve 3 VEGF inhibitörü tedavisinden sonra çekilmiştir. Çalışma Singapur Ulusal Göz Merkezi, Singapur Sağlık Hizmetleri, Singapur'da gerçekleştirildi. Çalışma için, Kurumsal Etik Kurulu'ndan onay alındı ve Helsinki Bildirgesi ilkelerine bağlı kalındı.

#### Optik Koherens Tomografi Anjiyografi

Triton (Topcon DRI OCT Triton Swept Source OCT; Topcon, Tokyo, Japonya) OKT 1050 nm dalga boyuna, saniyede 100.000 A-tarama hızına ve dokuda sırasıyla 8 ve 20 µm aksiyel ve transvers çözünürlüğe sahiptir. Fovea üzerine merkezlenen 3x3 mm kesitler tarama alanı olarak belirlendi. OKTA çekimi sırasında hareket ve göz kırpmaya artefaktlarını azaltmak için aktif göz izleyicisi kullanıldı.

Sinyal gücü indeksi minimum 50 ve üzeri, kalite skoru 40 ve üzeri olan OKTA görüntüleri elde edildi. OKTA görüntüleri ayrıca bulanıklık, lokalize zayıf sinyaller veya sinyal kaybı, hareket artefaktları nedeniyle damar paternleri ve disk sınırlarının düzensiz olması ve merkezlenmemiş görüntüleri belirlemek için de değerlendirildi. OKTA görüntüleri, OKTA Oran Analizi (OCTARA) tespit yazılımı ile incelendi.

#### OKTA Segmentasyonu

Retinal kapiller plexusu YKP ve DKP tabakalarına ayırmak için otomatik segmentasyon çizgileri kullanıldı. YKP, vitreoretinal bileşke ile ganglion hücre katmanının dış sınırı arasındaki bölge olarak tanımlandı. Bir sınırı iç limitan membranın 2,6 µm altında, diğeri ise iç plexiform tabakanın (İPT) 15,6 µm altında olacak şekilde segmentlere ayrıldı. İPT'nin iç kenarı ile dış plexiform tabakanın dış sınırı arasındaki bölge olarak tanımlanan DKP, İPT'nin sırasıyla 15,6 µm ve 70,2 µm altı olarak belirlenen sınırlar kullanılarak otomatik olarak segmente edilmiştir.

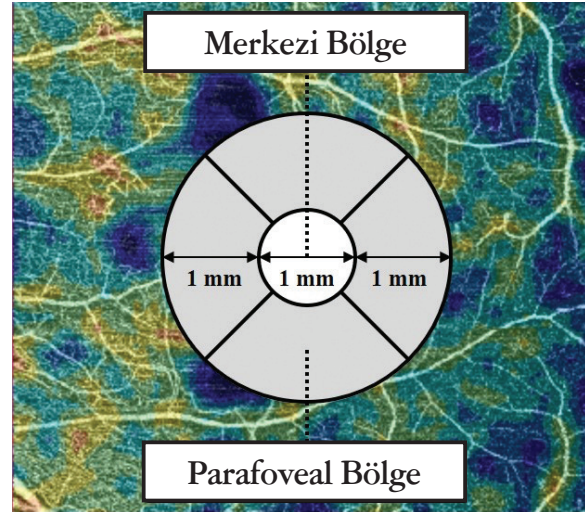
Otomatik segmentasyon çizgilerinin doğruluğu, her B-tarama görüntüsü deneyimli uzmanlar (K.Y.C.T. ve K.X.C.) tarafından bağımsız olarak incelenerek doğrulandı. DMÖ'deki büyük intraretinal kistlerin sıklıkla birden fazla tabakayı kapsadığı için ve bu durum özellikle YKP ile DKP'yi ayıran

tabaka olan İPT'de segmentasyon hatalarına neden olduğu için görüntüleri bakarak doğrulama yapılması gerekiyordu. YKP ve DKP arasındaki sınır İPT aralığında değilse segmentasyonun hatalı olduğu kabul edildi. Segmentasyon hataları cihazda yüklü olan OCTARA yazılımı kullanılarak her iki uzman değerlendirici tarafından manuel olarak düzeltildi ve damar dansitesi yeni segmentasyon sınırlarına göre yeniden hesaplandı. Segmentasyon, her iki uzman da çizgilerin doğru anatomik tabaka ile korele olduğu konusunda hemfikir olduğunda doğru olarak kabul edildi.

Tüm gözlerde YKP ve DKP segmentasyon sınırları, aynı deneyimli uzman (K.Y.C.T.) tarafından iki kez değerlendirildi ve manuel olarak düzeltildi. Elde edilen ölçümler, YKP ve DKP'nin tüm sektörlerindeki ölçümlerin oturumlar arası tekrarlanabilirliğinin bir değerlendirmesi olması amacıyla sınıf içi korelasyon katsayısını ["intra-class correlation coefficient" (ICC)] hesaplamak için karşılaştırıldı.

#### Damar Dansitesi Ölçümü

Damar dansitesi değerleri foveaya merkezlenmiş 3 mm çaplı dairesel Erken Tedavi DR Çalışması (ETDRS) ızgarası kullanılarak elde edildi. Damar dansitesi, YKP ve DKP seviyesinde kan damarlarının kapladığı ölçülen alanın oranı olarak hesaplandı. Izgara kullanılarak her bir sektörün damar dansitesi değerlendirildi. Merkezi bölge ETDRS ızgarasının 1 mm'lik sektörü olarak tanımlandı. Parafoveal bölge, santral 1 mm'lik sektörden ETDRS ızgarasının 3 mm'lik kenarına kadar olan arada kalan bölge olarak tanımlandı. YKP ve DKP düzeylerinde merkezi, parafoveal ve 3 mm'lik bölgenin tümü için damar dansitesi hesaplandı. Merkezi ve parafoveal bölgelerin göreceli konumlarını Şekil 1'de şematik olarak gösterilmiştir.



**Şekil 1.** Foveaya merkezlenen 3 mm ETDRS ızgarasının şematik diyagramı. Merkezdeki 1 mm'lik alan (beyaz renkte gösterilmiştir) merkezi bölgedir. Parafoveal bölge, merkezi 1 mm'lik sektör ile 3 mm'lik ızgara sınırı arasındaki alandır (gri ile gösterilmiştir). Parafoveal bölgenin damar dansitesine, merkezi bölgeyi çevreleyen 4 sektörün damar dansitelerinin ortalamasıdır. YKP ve DKP'nin ortalama damar dansitesi, tüm ızgaranın kapsadığı alanın damar dansitelerinin ortalaması olarak hesaplandı

### Makülanın Optik Koherens Tomografisi

MAK'yi değerlendirmek için Spectralis OKT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) cihazı kullanıldı. Her OKT B görüntüsü 9 karenin ortalamasından oluşan, foveaya merkezlenmiş 25 kesit yatay tarama (20°x20°, 6,0x6,0 mm) gerçekleştirildi. MAK, foveaya merkezlenmiş ETDRS ızgarasının 1 mm'lik sektöründen okundu.

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz, Windows için IBM SPSS İstatistik Yazılımı, Sürüm 21,0 (IBM Corp, Armonk, New York, ABD) kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma (SS) olarak ifade edildi. Gruplar arası karşılaştırmalar eşleştirilmiş örneklem t testi, ki-kare testi veya uygun olduğunda Fisher kesin olasılık testi kullanılarak değerlendirildi. İstatistiksel açıdan p değerinin 0,05'ten küçük olması anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Yirmi iki hastanın (10 erkek ve 12 kadın) toplam 22 gözü değerlendirildi. Hastaların yaş ortalaması 53,6 $\pm$ 8,0 yıl idi. Tanı sırasında 22 gözün tamamında farklı klinik evrelerde DR ile merkezi seyreden DMÖ mevcuttu (13 gözde hafif non-proliferatif DR, 4 gözde orta derecede non-proliferatif DR, 5 gözde şiddetli non-proliferatif DR). Ortalama izlem süresi 96,0 $\pm$ 8,0 gündü. Tedavi olarak 20 göze aylık intravitreal bevacizumab ve 2 göze aylık intravitreal aflibercept yapıldı.

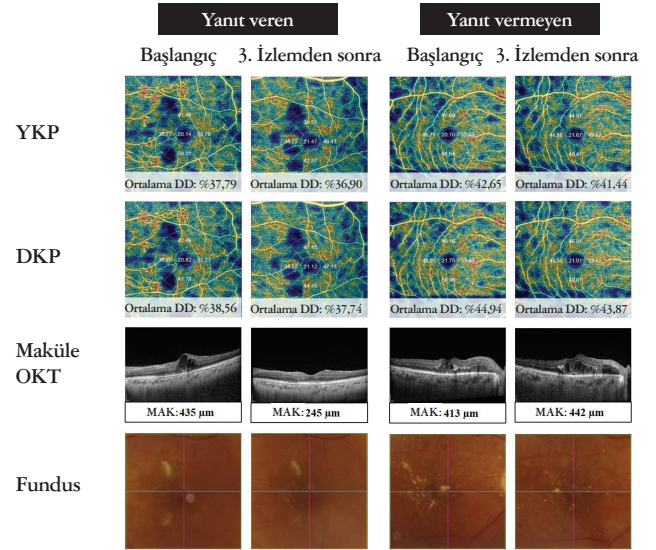
Tablo 1, başlangıçta ve tedaviden sonra tüm çalışma popülasyonunun MAK ve damar dansitesi değerlerini göstermektedir. Genel olarak, başlangıç ile tedavi sonrası arasında merkezi ve parafoveal bölgelerde YKP veya DKP damar dansitesi açısından anlamlı bir fark yoktu. MAK'nin 416,5  $\mu$ m'den 331,2  $\mu$ m'ye düştüğü izlendi (p=0,025).

Gözler daha sonra anatomik yanıtı göre kategorize edildi: On iki göz tedaviye yanıt veren, 10 göz ise yanıt vermeyen olarak kabul edildi. Yanıt verenler ve vermeyenler arasında yaş (54,2 $\pm$ 7,6'ya karşın 52,8 $\pm$ 8,9 yıl, p=0,695), cinsiyet (7'ye karşın 6 kadın, p=0,938) ve izlem süresi (97,6 $\pm$ 7,8'e karşın 94,1 $\pm$ 8,3 gün, p=0,321) açısından anlamlı bir fark yoktu. Tedaviden önce ölçülen YKP ve DKP'nin MAK ve damar dansitesi değerleri

yanıt verenler ve vermeyenler arasında anlamlı bir farklılık göstermedi (p>0,05).

Tedaviden sonra MAK yanıt verenlerde 173,7  $\mu$ m azalırken, yanıt vermeyenlerde 20,8  $\mu$ m arttı (p<0,0001). Tedaviden sonra ölçülen YKP ve DKP'de damar dansitesi veya değişiminde yanıt verenler ve vermeyenler arasında anlamlı fark yoktu. Tablo 2, başlangıçta ve tedaviden sonra yanıt verenlerin ve vermeyenlerin MAK ve damar dansitesi verilerini göstermektedir.

Şekil 2, bir yanıt veren ve bir yanıt vermeyen hastadan elde edilen seri multimodal görüntülerini göstermektedir. Bu görüntüler, VEGF inhibitörü tedavisinden sonra retina anatomik cevaba bakılmaksızın YKP ve DKP'de damar dansitesinde uyumlu bir değişimin olmadığını göstermektedir.



**Şekil 2.** Yanıt veren ve vermeyen birer gözden elde edilen seri multimodal görüntüler. İlk muayenede ve üçüncü izlemden elde edilen yüzeysel kapiller pleksus (YKP) ve derin kapiller pleksusun (DKP) damar dansiteleri, makülanın optik koherens tomografi (OKT) görüntüleri ve fundus fotoğrafları gösterilmektedir. Yanıt veren: Merkezi alt alan kalınlığı, intraretinal sıvı, subretinal sıvı ve kistik kavitelerde azalmanın işaret ettiği anatomik iyileşme görülmesine rağmen, YKP ve DKP damar dansitelerinde anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir. Yanıt vermeyen hastada anatomik kötüleşme görüldü. Benzer şekilde, YKP ve DKP damar dansitelerinde de anlamlı bir değişiklik olmadı

Tablo 1. Çalışma popülasyonunda başlangıçta ve tedavi sonrasında merkezi alt alan kalınlığı (MAK) ve damar dansiteleri			
	Başlangıç n=22	Tedaviden sonra n=22	p
	Ortalama (SS)	Ortalama (SS)	
MAK ( $\mu$ m)	416,5 (73,9)	331,2 (91,4)	0,025
YKP merkezi damar dansitesi (%)	19,9 (2,7)	20,4 (2,7)	0,670
YKP parafoveal damar dansitesi (%)	45,8 (4,3)	45,8 (3,9)	0,999
YKP ortalama damar dansitesi (%)	40,6 (4,2)	40,7 (3,8)	0,954
DKP merkezi damar dansitesi (%)	20,9 (2,9)	21,4 (2,9)	0,692
DKP parafoveal damar dansitesi (%)	45,9 (4,6)	45,8 (4,3)	0,959
DKP ortalama damar dansitesi (%)	40,9 (4,3)	41,0 (4,1)	0,956

n: sayı, SS: Standart sapma, YKP: Yüzeysel kapiller pleksus, DKP: Derin kapiller pleksus

Bu çalışmada, özellikle DMÖ'den etkilenen alanlarda otomatik segmentasyon çizgilerinin tüm gözler için yeniden ayarlanması gerekmiştir. YKP ve DKP'deki tüm sektörler için ölçümlerin oturumlar arası tekrarlanabilirliği iyi bulundu (sırasıyla ICC =0,96 ve 0,85).

## Tartışma

DMÖ'de maküler damar dansitesini değerlendirmek amacıyla OKTA görüntülerinin detaylı manuel segmentasyonunun yapıldığı bu pilot gözlemsel çalışmada, 3 ardışık VEGF inhibitörü tedavisinden sonra YKP ve DKP düzeyinde maküla damar dansitesi değerlendirilmiştir. Damar dansitesi ve değişimleri daha sonra, MAK'deki değişiklik ile tanımlanan anatomik yanıt verenler ve yanıt vermeyenler arasında karşılaştırıldı. VEGF inhibitörü tedavisi sonrası maküler damar dansitesinde anlamlı değişiklik olmadığını ve maküler damar dansitesi ile MAK arasında ilişki bulunmadığını gösterdik.

Tedaviden sonra damar dansitesinde longitudinal değişikliklerin araştırıldığı önceki çalışmaların sonuçları çelişkilidir.<sup>16,17,18,19,20,21,22</sup> Üç çalışmada ödem ve MAK'de düzelleme olduğu bildirilmesine rağmen intravitreal enjeksiyonlardan sonra OKTA ile ölçülen damar dansitesinde anlamlı fark saptanmamıştır.<sup>17,19,25</sup> Bu bulgular çalışmamızın sonuçları ile

benzerdir. Bu sonucu açıklayan birkaç neden öne sürülmüştür. Birincisi, VEGF inhibisyonu sonrası DMÖ'de iskemik hasarın olduğu retina damarları düzelmeyebilir ve perfüze olmayabilir.<sup>17</sup> İkincisi, DMÖ'de kistoid boşluklara sekonder damar pleksusunun yer değiştirmesi hasara neden olmadığından tedaviden sonra sıvı ve kistik boşlukların gerilemesiyle damar dansitesinde değişim izlenmemiş olabilir.<sup>15</sup> Anlamlı değişiklik izlenmemiş olmaması ayrıca DMÖ'de retina tabakalarında anatomik değişimin bir sonucu olarak OKTA'da otomatik segmentasyonun sınırlı ve hatalı olmasına da bağlı olabilir.<sup>17,18,19</sup>

Segmentasyon hatlarının manuel olarak dikkatle düzeltilmesi ve bunun sonucunda seanslar arası tekrarlanabilirlik düzeyinin yüksek olması nedeniyle, sonuçlarımızda segmentasyon hatası bulunmamaktadır. Yanıt veren gözlerde MAK'deki azalma, VEGF inhibitörlerinin VEGF'yi hedef alarak damar aşırı geçirgenliğini ve maküler sızıntıyı azalttığı yönündeki daha önce bildirilen sonuçları desteklemektedir.<sup>2</sup> Ancak, VEGF inhibitörü tedavisi sonrasında retinanın anatomik yanıtına rağmen, YKP ve DKP'de damar dansitesinde bu yanıt karşılık gelen bir değişikliğin olmaması, VEGF inhibitörlerinin DMÖ tedavisindeki etkisinin damar dansitesinde artış ile ilişkili olmayabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, maküla iskemisinde herhangi bir iyileşme, doku perfüzyonu ve

**Tablo 2. Anatomik yanıtı göre sınıflandırılmış başlangıç ve tedavi sonrası merkezi alt alan kalınlığı (CST) ve damar yoğunluğu değerleri**

	Yanıt veren n=12	Yanıt vermeyen n=10	p
	Ortalama (SS)	Ortalama (SS)	
<b>Başlangıç</b>			
MAK (µm)	436,3 (78,9)	392,7 (63,2)	0,174
YKP merkezi damar dansitesi (%)	19,8 (2,5)	20,1 (3,1)	0,804
YKP parafoveal damar dansitesi (%)	45,7 (4,6)	46,0 (4,1)	0,875
YKP ortalama damar dansitesi (%)	40,5 (4,5)	40,8 (4,1)	0,873
DKP merkezi damar dansitesi (%)	20,2 (3,0)	21,7 (2,7)	0,236
DKP parafoveal damar dansitesi (%)	46,5 (4,5)	45,2 (4,8)	0,520
DKP ortalama damar dansitesi (%)	41,2 (4,3)	40,5 (4,6)	0,716
<b>Tedaviden sonra</b>			
MAK (µm)	262,6 (56,9)	413,5 (41,8)	<0,0001
YKP merkezi damar dansitesi (%)	20,5 (2,6)	20,2 (2,9)	0,801
YKP parafoveal damar dansitesi (%)	45,3 (3,9)	46,5 (4,1)	0,491
YKP ortalama damar dansitesi (%)	40,3 (3,9)	41,2 (3,8)	0,592
DKP merkezi damar dansitesi (%)	21,1 (3,0)	21,8 (2,8)	0,581
DKP parafoveal damar dansitesi (%)	46,6 (4,3)	44,9 (4,4)	0,372
DKP ortalama damar dansitesi (%)	41,5 (4,2)	40,3 (4,1)	0,508
<b>Değişim</b>			
MAK'deki değişim (µm)	-173,7 (47,7)	20,8 (38,9)	<0,0001
YKP ortalama damar dansitesi değişimi (%)	-0,2 (2,7)	0,4 (2,5)	0,598
DKP ortalama damar dansitesi değişimi (%)	0,3 (2,7)	-0,2 (2,8)	0,675

n: sayı, SS: Standart sapma, YKP: Yüzeysel kapiller pleksus, DKP: Derin kapiller pleksus

beslenmesinin dolaylı bir etkisi olabilir ve retina damarlarda anlamlı bir değişime bağlı olmayabilir.<sup>25</sup>

Aksine, bazı çalışmalarda, DMÖ tedavisine yanıt ile maküla damar dansitesi arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Bir çalışmada, YKP damar dansitesinde değişiklik olmadığı ancak DKP damar dansitesinin, DMÖ'nün ilk iyileşmesinden 12 ay sonra anlamlı düzeyde arttığı bildirilmiştir.<sup>20</sup> Üç aflibersept enjeksiyonundan sonra merkez bölgedeki damar dansitesinin %8 azaldığı, ancak parafoveal bölgede değişiklik olmadığı başka bir çalışmada bildirilmiştir.<sup>24</sup> Ayrıca bazı gözlerin VEGF inhibitörlerine yanıt vermediği ve YKP'de değil ancak DKP'de damar yoğunluğunun daha düşük olabildiği ileri sürülmüştür.<sup>16,20</sup> Başka bir çalışmada ise 3 ranibizumab enjeksiyonundan sonra iç ve dış parafoveal alanda YKP ve DKP damar dansitesinin anlamlı düzeyde arttığı ancak normal seviyelere dönmediği bildirilmiştir.<sup>22</sup>

Buna karşılık, VEGF inhibitörü tedavisi sonrası YKP ve DKP maküler damar dansitesinde anlamlı değişiklik olmadığını ve maküler damar dansitesi ile MAK arasında ilişki bulunmadığını gösterdik. Farklı çalışmaların sonuçları arasındaki tutarsızlık, çalışma popülasyonu, başlangıç özellikleri, tedavi, izlem süreleri ve kullanılan görüntüleme yöntemlerinin birbirinden farklı olmasına bağlanabilir. Çalışmaların karşılaştırması için Tablo 3'e bakınız. Dikkat çekici bir şekilde, çalışmalarda kullanılan VEGF inhibitörü tedavisine yanıt kriterleri de birbirinden farklıdır. İki çalışmada tedaviye yanıt ardışık 3 anti-VEGF tedavisinden sonra MAK'de 50 µm'den fazla azalma olarak tanımlanmıştır.<sup>16,20</sup> Bu nedenle, bu kriterle yanıt verenler olarak tanımlanan gözler, VEGF inhibitörü tedavisine çok güçlü bir yanıt veren bir alt grup olabilir.<sup>25</sup> Aksine, tedaviye yanıt çalışmamızda anatomik olarak MAK'de başlangıca göre %10 azalma olarak tanımlandı.<sup>33,34</sup>

DKP'deki iyileşme ile tedavi yanıtı arasındaki ilişkiyi destekleyen mekanizmalar da henüz açıklık kazanmamıştır.<sup>16,20</sup> Retinal sıvı üretiminin YKP'den kaynaklandığı ve normal gözlerde Müller hücreleri ve DKP'den absorbe edildiği öne

sürülmektedir.<sup>35</sup> Bu nedenle, DKP'deki iyileşme teorik olarak DMÖ'de ödemin çözülmesine yardımcı olabilir. Diğer bir olası açıklama, DKP'deki bir iyileşmenin VEGF üretimini azaltacağı ve VEGF inhibitörlerine yanıtı yardımcı olacağıdır.<sup>16,20</sup>

Ayrıca, bu çalışmadaki gözlemimiz, VEGF inhibitörlerinin retinal kapiller perfüzyonu kötüleştirmediği yönündedir ve önceki çalışmalarla uyumludur.<sup>36</sup> İskemi ile VEGF inhibitörlerinin kullanımı arasındaki ilişki diğer görüntüleme yöntemleri ile araştırılmıştır.<sup>27</sup> Daha önce yayımlanan olgu serilerinde, VEGF inhibitörü tedavisini takiben retinal vasküler hastalığı olan gözlerde retinada perfüze olmayan alanların kötüleşme riskinin arttığı bildirilmiştir.<sup>37</sup> Bu çalışmalar, retinal perfüzyonun kötüleşmesini, vasküler endotel hücreleri için bir sağkalım faktörü olan VEGF'nin inhibisyonuna bağlamıştır.

Bu çalışmanın güçlü olduğu bir yönü, DMÖ'de anatominin bozulması nedeniyle hatalı belirlenen otomatik segmentasyon çizgilerinin titiz şekilde ve manuel olarak segmentasyonunun yapılmış olmasıdır. Tüm gözlerde, özellikle DMÖ'den etkilenen alanlarda otomatik segmentasyon çizgilerinin çoğunun yeniden ayarlanması gerekiyordu. Bu işlem iki kez gerçekleştirildi ve ölçümlerin seanslar arası tekrarlanabilirliği yüksekti. Çalışmanın güçlü olduğu diğer bir yönü ise aynı sayıda tedaviden oluşan longitudinal tasarımıdır. Ayrıca, cihazın damar dansitesi ölçüm yazılımının kullanılması, bu tekniğin karmaşık görüntü analizi yazılımları kullanılmasına gerek olmadan klinik uygulamada yapılabilmesini sağlamıştır.

#### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın kısıtlı olduğu bazı yönler mevcuttur. Çalışmaya dahil edilen örneklem sayısının düşük olması ve retrospektif olarak planlanması, damar dansitesindeki küçük ama anlamlı değişiklikleri tespit etmeyi zorlaştırmış olabilir. İzlem süresinin nispeten kısa olması uzun süreli tedavi ile ortaya çıkabilecek damar dansitesi değişikliklerini tespit etmek için yeterli süreyi vermemiş olabilir. Ayrıca çalışmamıza farklı şiddette DR'si olan ve farklı VEGF inhibitörleri ile tedavi

**Tablo 3. Çalışmaların karşılaştırılması**

Çalışma	İntravitreal tedavi	Enjeksiyon sayısı	OKTA cihazı	Sonuç
Ghasemi Falavarjani ve ark. <sup>19</sup>	Bevacizumab, ranibizumab veya aflibercept	1	Angiovue/RTVue XR Avanti OKT	YKP veya DKP damar dansitesinde anlamlı değişiklik yok
Toto ve ark. <sup>17</sup>	Deksametazon implantı	1	Angiovue/RTVue XR Avanti OKT	YKP veya DKP damar dansitesinde anlamlı değişiklik yok
Moon ve ark. <sup>20</sup>	Bevacizumab, ranibizumab, aflibercept, doksametazon implantı var/yok	Yanıtı bağlı olarak değişken	Angiovue/RTVue XR Avanti OKT	DKP damar dansitesinde artış, ancak SKP'de artış yok
Hsieh ve ark. <sup>22</sup>	Ranibizumab	3	Angiovue/RTVue XR Avanti OKT	YKP ve DKP damar dansitesinde artış var, ancak normal düzeye kadar değil
Dastiridou ve ark. <sup>24</sup>	Aflibercept	3	DRI OKT Triton Plus	Merkezi bölgede damar dansitesinde azalma var, ancak parafoveal bölgede anlamlı değişiklik yok
Sorour ve ark. <sup>25</sup>	Bevacizumab, ranibizumab veya aflibercept	3	Angiovue/RTVue XR Avanti OKT	YKP veya DKP damar dansitesinde anlamlı değişiklik yok

OKTA: Optik koherens tomografi anjiyografi, YKP: Yüzeysel kapiller pleksus, DKP: Derin kapiller pleksus

edilen gözler dahil edildi. Kapiller yanıt ve damar dansite değişiklikleri her VEGF inhibitörü için farklılık gösterebilir. ETDRS ızgarasının 3 mm'lik santralinde damar dansitesi ortalamasının alınması, damar yoğunluğunun fokal değişiklik gösterdiği alanlarının saptanamamasına neden olmuş olabilir ve iskemi geliştiğini göstermek için FA yapılmamıştır. Düşük kaliteli görüntüler çalışmaya dahil edilmemiş ve segmentasyon çizgileri manuel olarak düzeltilmiş olsa da, OKTA'da projeksiyon artefaktlarının neden olabileceği ölçüm hataları hala sonuçları etkilemiş olabilir. Bu çalışmada ayrıca, OKTA görüntülerinde tabakaların manuel segmentasyonunun yapılması gerekmiştir, çünkü hastalık nedeniyle anatominin bozulması segmentasyon hatalarına ve vasküler ölçümlerin elde edilmesinde zorluklara neden olabilmektedir. Bu çok emek isteyen bir işlemdir. Ancak, günümüzde diğer yöntemler genellikle klinikte mevcut olmayan özel görüntü işleme yazılımlarının kullanılmasını gerektirmektedir.

## Sonuç

DMÖ'nün VEGF inhibitörleri ile tedavisinin erken evrelerinde maküla damar dansitesinde anlamlı değişiklik saptanmadı ve anatomik yanıt ile ilişki yoktu. Bu nedenle VEGF inhibitörlerinin DMÖ tedavisindeki etkisi artan damar dansitesi ile doğrudan ilişkili olmayabilir. Bu küçük pilot çalışmada hatalı segmentasyon ve hastalık nedeniyle anatominin bozulması sonucu vasküler ölçümlerin yapılmasındaki zorlukların üstesinden gelmek için her OKTA görüntüsünde segmentasyon manuel olarak yapılmıştır. DMÖ'de VEGF inhibitörü tedavisine yanıtın biyobelirteci olabilecek OKTA görüntülerinde damar dansitesi ölçümlerinin rolünü araştırmak için daha fazla sayıda hastanın dahil edildiği ve daha uzun süreli ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Etik

**Etik Kurul Onayı:** İnsanlar üzerinde gerçekleştirilen tüm işlemler, yerel ve/veya ulusal araştırma komitesinin etik standartlarına ve 1964 Helsinki Bildirgesi ve güncellemeleri ve benzer etik standartlara uygun olarak yapılmıştır.

**Hasta Onayı:** Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: K.X.C., S.Y.L., M.A., K.Y.C.T., Konsept: K.X.C., S.Y.L., M.A., K.Y.C.T., Dizayn: K.X.C., S.Y.L., M.A., K.Y.C.T., Veri Toplama veya İşleme: K.X.C., S.Y.L., M.A., K.Y.C.T., Analiz veya Yorumlama: K.X.C., S.Y.L., M.A., K.Y.C.T., Literatür Arama: K.X.C., S.Y.L., M.A., K.Y.C.T., Yazan: K.X.C., S.Y.L., M.A., K.Y.C.T.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

## Kaynaklar

1. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, Chen SJ, Dekker JM, Fletcher A, Grauslund J, Haffner S, Hamman RF, Ikram MK, Kayama T, Klein BE, Klein R, Krishnaiah S, Mayurasakorn K, O'Hare JP, Orchard TJ, Porta M, Rema M, Roy MS, Sharma T, Shaw J, Taylor H, Tielsch JM, Varma R, Wang JJ, Wang N, West S, Xu L, Yasuda M, Zhang X, Mitchell P, Wong TY, Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. Diabetes Care.* 2012;35:556-564.
2. Das A, McGuire PG, Ranganamy S. Diabetic macular edema: pathophysiology and novel therapeutic targets. *Ophthalmology.* 2015;122:1375-1394.
3. Virgili G, Menchini F, Murro V, Peluso E, Rosa F, Casazza G. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011:CD008081.
4. Al-Sheikh M, Akil H, Pfau M, Sadda SR. Swept-source OCT angiography imaging of the foveal avascular zone and macular capillary network density in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57:3907-3913.
5. Shahlaee A, Pefkianaki M, Hsu J, Ho AC. Measurement of foveal avascular zone dimensions and its reliability in healthy eyes using optical coherence tomography angiography. *Am J Ophthalmol.* 2016;161:50-55.e1.
6. Kim AY, Chu Z, Shahidzadeh A, Wang RK, Puliafito CA, Kashani AH. Quantifying microvascular density and morphology in diabetic retinopathy using spectral-domain optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57:OCT362-OCT370.
7. Samara WA, Say EA, Khoo CT, Higgins TP, Magrath G, Ferenczy S, Shields CL. Correlation of foveal avascular zone size with foveal morphology in normal eyes using optical coherence tomography angiography. *Retina.* 2015;35:2188-2195.
8. Spaide RF, Klancnik JM, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol.* 2015;33:45-50.
9. Savastano MC, Lumbroso B, Rispoli M. In vivo characterization of retinal vascularization morphology using optical coherence tomography angiography. *Retina.* 2015;35:2196-2203.
10. Ang M, Tan ACS, Cheung CMG, Keane PA, Dolz-Marco R, Sng CCA, Schmetterer L. Optical coherence tomography angiography: a review of current and future clinical applications. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018;256:237-245.
11. Khadamy J, Abri Aghdam K, Falavarjani KG. An update on optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy. *J Ophthalmic Vis Res.* 2018;13:487-497.
12. Ting DSW, Tan GSW, Agrawal R, Yanagi Y, Sie NM, Wong CW, San Yeo IY, Lee SY, Cheung CMG, Wong TY. Optical Coherence Tomographic Angiography in Type 2 Diabetes and Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135:306-312.
13. Carnevali A, Sacconi R, Corbelli E, Tomasso L, Querques L, Zerbini G, Scordia V, Bandello F, Querques G. Optical coherence tomography angiography analysis of retinal vascular plexuses and choriocapillaris in patients with type 1 diabetes without diabetic retinopathy. *Acta Diabetol.* 2017;54:695-702.
14. Hwang TS, Gao SS, Liu L, Lauer AK, Bailey ST, Flaxel CJ, Wilson DJ, Huang D, Jia Y. Automated Quantification of Capillary Nonperfusion Using Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134:367-373.
15. Tarasoly K, Miraftebi A, Soltan Sanjari M, Parvaresh MM. The relationship between foveal avascular zone area, vessel density, and cystoid changes in diabetic retinopathy: an optical coherence tomography angiography study. *Retina.* 2018;38:1613-1619.
16. Lee J, Moon BG, Cho AR, Yoon YH. Optical coherence tomography angiography of DME and its association with anti-VEGF treatment response. *Ophthalmology.* 2016;123:2368-2375.
17. Toto L, D'Aloisio R, Di Nicola M, Di Martino G, Di Staso S, Ciancaglini M, Tognetto D, Mastropasqua L. Qualitative and quantitative assessment of

- vascular changes in diabetic macular edema after dexamethasone implant using optical coherence tomography angiography. *Int J Mol Sci.* 2017;18:1181.
18. Michalska-Malecka K, Knudsen AH. Optical coherence tomography angiography in patients with diabetic retinopathy treated with anti-VEGF intravitreal injections. *Medicine (Baltimore).* 2017;96:e8379.
  19. Ghasemi Falavarjani K, Iafe NA, Hubschman JP, Tsui I, Sadda SR, Sarraf D. Optical coherence tomography angiography analysis of the foveal avascular zone and macular vessel density after anti-VEGF therapy in eyes with diabetic macular edema and retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58:30-34.
  20. Moon BG, Um T, Lee J, Yoon YH. Correlation between deep capillary plexus perfusion and long-term photoreceptor recovery after diabetic macular edema treatment. *Ophthalmol Retina.* 2018;2:235-243.
  21. Sun Z, Tang F, Wong R, Lok J, Szeto SKH, Chan JCK, Chan CKM, Tham CC, Ng DS, Cheung CY. OCT angiography metrics predict progression of diabetic retinopathy and development of diabetic macular edema: a prospective study. *Ophthalmology.* 2019;126:1675-1684.
  22. Hsieh YT, Alam MN, Le D, Hsiao CC, Yang CH, Chao DL, Yao X. OCT angiography biomarkers for predicting visual outcomes after ranibizumab treatment for diabetic macular edema. *Ophthalmol Retina.* 2019;3:826-834.
  23. Battista M, Borrelli E, Sacconi R, Bandello F, Querques G. Optical coherence tomography angiography in diabetes: A review. *Eur J Ophthalmol.* 2020;30:411-416.
  24. Dastiridou A, Karathanou K, Riga P, Anagnostopoulou S, Balasubramanian S, Mataftsi A, Brazitikos P, Ziakas N, Androudi S. OCT Angiography Study of the Macula in Patients with Diabetic Macular Edema Treated with Intravitreal Aflibercept. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020:1-6.
  25. Sorour OA, Sabrosa AS, Yasin Alibhai A, Arya M, Ishibazawa A, Witkin AJ, Bauman CR, Duker JS, Waheed NK. Optical coherence tomography angiography analysis of macular vessel density before and after anti-VEGF therapy in eyes with diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol.* 2019;39:2361-2371.
  26. Parravano M, Costanzo E, Borrelli E, Sacconi R, Virgili G, Sadda SR, Scarinci F, Varano M, Bandello F, Querques G. Appearance of cysts and capillary non perfusion areas in diabetic macular edema using two different OCTA devices. *Sci Rep.* 2020;10:800.
  27. Toto L, Evangelista F, Viggiano P, Erroi E, D'Onofrio G, Libertini D, Porreca A, D'Aloisio R, Mariacristina P, Di Antonio L, Di Nicola M, Mastropasqua R. Changes in Ocular Blood Flow after Ranibizumab Intravitreal Injection for Diabetic Macular Edema Measured Using Laser Speckle Flowgraphy. *Biomed Res Int.* 2020;2020:9496242.
  28. de Carlo TE, Chin AT, Bonini Filho MA, Adhi M, Branchini L, Salz DA, Bauman CR, Crawford C, Reichel E, Witkin AJ, Duker JS, Waheed NK. Detection of microvascular changes in eyes of patients with diabetes but not clinical diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Retina.* 2015;35:2364-2370.
  29. Dimitrova G, Chihara E, Takahashi H, Amano H, Okazaki K. Quantitative retinal optical coherence tomography angiography in patients with diabetes without diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58:190-196.
  30. Gonder JR, Walker VM, Barbeau M, Zaour N, Zachau BH, Hartje JR, Li R. Costs and quality of life in diabetic macular edema: canadian burden of diabetic macular edema observational study (C-REALITY). *J Ophthalmol.* 2014;2014:939315.
  31. Hussain RM, Ciulla TA. Treatment strategies for refractory diabetic macular edema: switching anti-VEGF treatments, adopting corticosteroid-based treatments, and combination therapy. *Expert Opin Biol Ther.* 2016;16:365-374.
  32. Onishi AC, Fawzi AA. An overview of optical coherence tomography angiography and the posterior pole. *Ther Adv Ophthalmol.* 2019;11:2515841419840249.
  33. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Writing Committee, Bressler SB, Edwards AR, Chalam KV, Bressler NM, Glassman AR, Jaffe GJ, Melia M, Saggau DD, Plous OZ. Reproducibility of spectral-domain optical coherence tomography retinal thickness measurements and conversion to equivalent time-domain metrics in diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132:1113-1122.
  34. Sun JK, Jampol LM. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net) and its contributions to the treatment of diabetic retinopathy. *Ophthalmic Res.* 2019;62:225-230.
  35. Spaide RE. Retinal vascular cystoid macular edema: review and new theory. *Retina.* 2016;36:1823-1842.
  36. Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Shapiro H, Rubio RG. Vascular endothelial growth factor promotes progressive retinal nonperfusion in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 2013;120:795-802.
  37. Sabet-Peyman EJ, Heussen FM, Thorne JE, Casparis H, Patel SJ, Do DV. Progression of macular ischemia following intravitreal bevacizumab. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2009;40:316-318.