



Diyabetik Maküla Ödemi Olan Naif Hastalarda Uzun Süreli İntravitreal Deksametazon İmplant Monoterapisi

Long-Term Intravitreal Dexamethasone Implant Monotherapy in Naïve Patients with Diabetic Macular Edema

● Gamze Karataş¹, ● Akın Çakır¹, ● Öznur Aday¹, ● Tahsin Uzunodede¹, ● Furkan Kırık², ● Ahmet Melih Özoğuz¹,
● Hakan Özdemir², ● Mustafa Nuri Elçioğlu¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Tedavi görmemiş diyabetik maküla ödemi (DMÖ) olan gözlerde, en az 36 ay takip süresiyle gerçek yaşam verileri kullanılarak tekrarlayan deksametazon (DEX) implantlarının etkinliğini ve güvenliğini göstermek.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif kohort çalışmasına, tedavi naif DMÖ hastaları dahil edildi ve en az 36 ay intravitreal DEX monoterapisiyle takip edildi. Ana sonuç ölçütleri, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ve santral maküla kalınlığı (SMK) değişimiydi. İkincil sonuç ölçütleri ise optik koherans tomografide seröz maküla dekolmanı, sert eksüda, hiperreflektif noktalar, kistoid dejenerasyon, inci kolye belirtisi, epiretinal membran (ERM), retinal iç tabakaların organizasyon bozukluğu (DRIL, “disorganization of the retinal inner layers”), elipsoid zon/dış limitan membran (EZ-DLM) bütünlüğü ve kist içi hiperreflektif materyal varlığı ile göz içi basıncı ve lens durumu idi.

Bulgular: Elli iki hastanın 74 gözü çalışmaya dahil edildi. Ortalama takip süresi 49,24±13,51 ay, ortalama enjeksiyon sayısı ise 6,83±2,76 idi. Hem EİDGK hem de SMK takip süresi boyunca anlamlı şekilde iyileşti (p=0,009; p<0,001). Ortalama EİDGK artışı 7,9±2,1 harf oldu ve 38 hasta (%51,3) ≥10 harf kazandı. Hiperreflektif noktalar (p<0,001), inci kolye belirtisi (p=0,012) ve kist içi hiperreflektif materyal (p=0,042)

anlamlı olarak azaldı; buna karşılık ERM (p=0,006), DRIL (p<0,001) ve EZ-DLM defektleri (p<0,001) anlamlı olarak arttı.

Sonuç: İntravitreal DEX monoterapisi, uzun dönem takipte tedavi almamış DMÖ hastaları için etkili ve güvenli bir tedavi seçeneğidir.

Anahtar Kelimeler: Deksametazon, diyabetik maküla ödemi, diyabetik retinopati, steroid

Abstract

Objectives: To demonstrate the efficacy and safety of repeated dexamethasone (DEX) implants in eyes with naïve diabetic macular edema (DME) using real-life data over a minimum of 36 months follow-up.

Materials and Methods: This retrospective cohort study included treatment-naïve DME patients treated with intravitreal DEX monotherapy and followed for at least 36 months. Main outcomes were best corrected visual acuity (BCVA) and central macular thickness (CMT) change. Secondary outcomes were optical coherence tomography findings, including serous macular detachment, hard exudate, hyperreflective foci, cystoid degeneration, pearl necklace sign, epiretinal membrane (ERM), disorganization of the retinal inner layers (DRIL), ellipsoid zone and external limiting membrane (EZ-ELM) integrity, and intra-cystic hyperreflective material, as well as intraocular pressures and lens status.

Results: The study included 74 eyes of 52 patients. The mean follow-up period and number of injections were 49.24±13.51 months and 6.83±2.76, respectively. Both BCVA and CMT improved significantly throughout follow-up (p=0.009; p<0.001). The mean BCVA increased by 7.9±2.1 letters, and 38 patients (51.3%) gained ≥10 letters. Hyperreflective foci (p<0.001), pearl necklace sign (p=0.012), and intra-cystic hyperreflective material (p=0.042) decreased significantly, while ERM (p=0.006), DRIL (p<0.001), and EZ-ELM defects (p<0.001) increased significantly.

Conclusion: Intravitreal DEX monotherapy is a safe and effective treatment option for treatment-naïve DME patients in long-term follow-up.

Keywords: Dexamethasone, diabetic macular edema, diabetic retinopathy, steroid

Cite this article as: Karataş G, Çakır A, Aday Ö, Uzunodede T, Kırık F, Özoğuz AM, Özdemir H, Elçioğlu MN. Long-Term Intravitreal Dexamethasone Implant Monotherapy in Naïve Patients with Diabetic Macular Edema.

Türk J Ophthalmol. 2026;56:24-30

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Gamze Karataş, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-posta: madengamze14@gmail.com

ORCID-ID: orcid.org/0000-0003-4125-4819

Geliş Tarihi/Received: 29.08.2025

Revizyon Talebi/Revision Requested: 20.10.2025

Son Revizyon Alınma/Last Revision Received: 24.10.2025

Kabul Tarihi/Accepted: 06.12.2025

Yayın Tarihi/Publication Date: 18.02.2026

DOI: 10.4274/tjo.galenos.2025.77246



Telif Hakkı © 2026 Yazar(lar). Türk Oftalmoloji Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.

Bu, Creative Commons Atıf-GayriTicari-TürevleriYaratılamaz 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı kapsamında açık erişimli bir makaledir.

Giriş

Diyabetik retinopati (DRP), diabetes mellitusun en sık görülen mikrovasküler komplikasyonlarından biridir ve diyabetik maküla ödemi (DMÖ), DRP'li bireylerde görme bozukluğunun başlıca nedenidir.^{1,2} DMÖ tedavisinde anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) tedavisinin etkinliğini gösteren önemli kanıtlar mevcuttur.^{3,4} Bununla birlikte, enflamasyon ve VEGF, DMÖ patogenezinde anahtar rol oynamaktadır.⁵ Güncel kılavuzlarda, DMÖ'de ilk tercih edilen tedavi anti-VEGF enjeksiyonlarıdır.^{6,7} Ancak, EUORETINA kılavuzuna göre, ciddi kardiyovasküler olay öyküsü olan ve tedavinin ilk 6 ayında aylık enjeksiyonlar (ve/veya izlemler) için seyahat etmek istemeyen hastalarda birinci basamak tedavi olarak steroidler tercih edilebilir.⁶ Steroidlerin ikinci tercih olmasının ana nedeni yan etki olarak katarakt ve glokom gelişme riskidir. Dekametazon (DEX) implantları hakkındaki MEAD çalışmasına göre, göz içi basıncındaki (GİB) artışlar genellikle tıbbi tedavi veya gözlemlerle kontrol altına alınmış ve 0,7 mg implant grubundaki hastaların %0,6'sına karşılık gelen sadece iki hastada glokom cerrahisi gerekli olmuştur.⁸ Cerrahi araçların gelişmesiyle katarakt yönetimi de nispeten kolay hale gelmiştir.

Protokol T çalışmasında, anti-VEGF tedaviye rağmen hastaların yaklaşık %30-40'ında intraretinal ve/veya subretinal sıvı olması kombine tedavinin önemini göstermektedir.⁹

Literatürde sadece DEX implantları ile tedavi edilen az sayıda DMÖ olgu serisi vardır, ancak hem dirençli hem tedavi naif hastaların dahil edildiği bu serilerde maksimum iki yıllık izlem mevcuttur ve tedavi naif hasta sayısı nispeten azdır.^{10,11,12} Kronik hastalık nedeniyle naif olmayan olgularda görme kazanımı, naif olgulardan daha düşük olduğundan, çalışmaya daha fazla sayıda naif hasta dahil edilmelidir. Ayrıca, intravitreal steroidlerin uzun dönem yan etkileri tam olarak bilinmediğinden boylamsal çalışmalara ihtiyaç vardır. Güncel yardımcı testler kullanılarak DMÖ'de DEX implantları ile anatomik ve fonksiyonel başarıyı değerlendirmek için çeşitli çok merkezli çalışmalar yapılmıştır.^{13,14} Ancak farklı araştırmacılar tarafından farklı cihazlar ve optik koherens tomografi (OKT) modaliteleri kullanılarak elde edilen sonuçların karşılaştırılması yanlış yorumlara yol açabilir.

Bu çalışmada, tedavi görmemiş DMÖ'lü gözlerde tekrarlanan DEX implant monoterapisinin uzun dönem etkinliği, altı yıla kadar uzayan takiplerde elde edilen gerçek dünya verileri kullanılarak değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif kohort çalışma, Helsinki Bildirgesi'nin etik ilkelerine uygun olarak gerçekleştirildi. Sağlık Bilimleri

Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurulu'ndan onay alındı (onay ID: 02.05.2023/3905) ve tüm hastalarda çalışmaya katılımdan önce yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Türkiye'de DEX implantlarının onaylandığı 2015 yılından bu yana, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Retina Servisi'nde intravitreal DEX implantı ile tedavi edilen 1.042 ardışık DMÖ hastasının tıbbi kayıtları incelendi. Bu hastalardan 143'ü başlangıçta daha önce tedavi görmemişti ve bunların 52'si en az 36 ay takip edilmişti. Bilateral intravitreal DEX implantasyonu yapılan hastaların her iki gözü çalışmaya dahil edildi. Son kohort, bu kriterleri karşılayan DMÖ'lü 52 hastanın 74 gözünden oluşuyordu.

Daha önce grid lazer veya intravitreal anti-VEGF tedavisi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Diğer dışlama kriterleri vitreomaküler adezyon veya traksiyon, glokom, retinal vasküler oklüzyon, traksiyonel dekolman, komplike katarakt cerrahisi, oküler travma, OKT görüntülerinin kalitesinin düşük olması ve tıbbi dokümantasyon veya onamda eksiklik olarak belirlendi.

Her izlemde, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), ön segment biyomikroskopisi, Goldmann aplanasyon tonometresi ile GİB ölçümü, indirekt oftalmoskopi ve spektral alan OKT (SD-OKT) yapıldı. Başlangıçta ve izlemlerde ayrıca serebrovasküler veya kardiyovasküler olaylar ve diğer komorbiditeler de kaydedildi. Takip sırasında anti-glokom tedaviye başlanması veya trabekülektomi yapılması veri olarak kaydedildi. Ek olarak, toplam takip süresi (ay olarak) ve DEX implant enjeksiyonlarının kümülatif sayısı kaydedildi.

Tüm hastalar "pro re nata" (PRN, ihtiyaç oldukça) rejimi kullanılarak yönetildi. Hastalar genellikle bu protokol kapsamında yaklaşık 45-60 günlük aralıklarla tekrar değerlendirildi. Tekrar tedavi kriterleri, santral maküla kalınlığının (SMK) 300 µm'yi aştığı intraretinal veya subretinal sıvı, rezidüel intra veya subretinal sıvı veya Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması ölçeğinde katarakt progresyonu olmaması koşuluyla EİDGK'da 5 harften fazla azalma olarak belirlendi. Görme açısından anlamlı katarakt gelişimi olan gözlere katarakt cerrahisi yapıldı.

Yüzeysel traksiyona neden olan epiretinal membranlı (ERM) hastalar çalışmaya dahil edildi ancak bunların hiçbirine ERM cerrahisi yapılmadı. Anteroposterior traksiyona neden olan vitreomaküler arayüz anormallikleri olan gözler çalışma dışı bırakıldı. Her izlemde, DMÖ'nün kantitatif değerlendirmesi için otomatik SMK ölçümü yapan Spectralis sistemi (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) kullanılarak SD-OKT görüntüleme yapıldı. SMK değerleri başlangıçta ve sonraki tüm izlemlerde kaydedildi.

Klinik verilere kör olan iki bağımsız araştırmacı (G.K. ve A.Ç.) başlangıçta ve son izlemde kaydedilen OKT verilerini değerlendirdi. Değerlendirilen özellikler seröz maküla dekolmanı (SMD), sert eksüda, hiperreflektif noktalar (HRN), kistoid dejenerasyon, inci kolye belirtisi, ERM, retinal iç tabakaların organizasyon bozukluğu (DRIL, "disorganization of the retinal inner layers"), elipsoid zon ve dış limitan membranın (EZ-DLM) bütünlüğü ve kist içi hiperreflektif materyal idi.

Kistoid dejenerasyon, yatay çapı 600 µm veya daha büyük olan kistoid boşluklar olarak tanımlandı. Posterior retina yüzeyi hiporeflektif kavitenin üstüne çıkıyorsa SMD olduğu kabul edildi. EZ ve DLM bütünlüğü birlikte analiz edildi; fovea merkezini çevreleyen 1 mm içinde EZ-DLM'nin süreklilik gösterdiği gözler sağlam olarak sınıflandırılırken, herhangi bir bozulma defekt olarak kabul edildi.¹⁴ HRN üç aralıkta ölçüldü (1-10, 11-20, ≥21).¹⁵ HRN'nin, kistoid boşlukların iç duvarı boyunca halka benzeri bir düzende yerleşmesi inci kolye belirtisi olarak kabul edildi.¹⁶ DRIL, ganglion hücre tabakası, iç pleksiform tabaka, iç nükleer tabaka ve dış pleksiform tabaka arasındaki sınırların net olarak belirlenememesi olarak tanımlandı.¹⁷ Kistoid boşluklarda bulunan, gölgelenmeyen ve HRN veya sert eksüdan farklı olan hiperreflektif materyal, kist içi hiperreflektif materyal olarak sınıflandırıldı.¹⁸

Değerlendirilen birincil sonuç ölçütleri, takip süresinde görme keskinliği ve anatomik parametrelerdeki değişiklikler olarak belirlendi. İkincil sonuç ölçütleri, EİDGK'de 10 harf veya daha fazla değişiklik izlenen gözlerin yüzdesi, OKT bulgularının değişimi ve tedavi etkinliği üzerindeki etkileri, katarakt cerrahisi oranları ve çalışma süresi boyunca GİB kontrolü için yapılan müdahalelerdi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS yazılımı sürüm 21.0 kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-

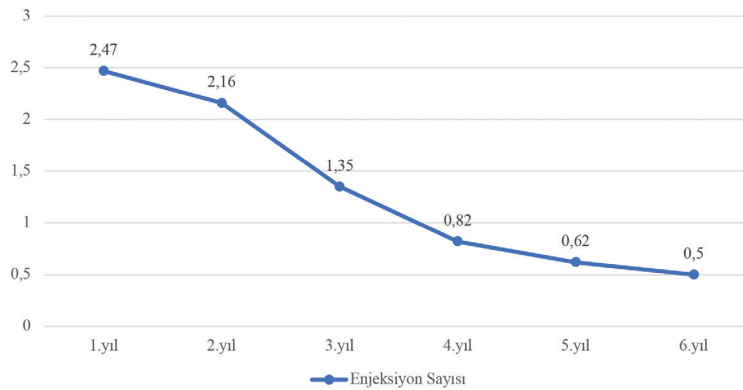
Smirnov testi kullanılarak hem görsel (histogram) hem de analitik olarak değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart deviasyon olarak rapor edildi. Başlangıç ve son ölçümler arasındaki karşılaştırmalar, uygun şekilde eşleştirilmiş Student t-testi veya Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler, ki-kare veya Fisher'in kesin olasılık testi kullanılarak karşılaştırıldı. Korelasyon katsayıları Spearman veya Pearson testleri ile hesaplandı. EİDGK ve SMK'nın bağımsız belirleyicilerini tanımlamak için çoklu doğrusal regresyon analizi kullanıldı ve model uyumu, rezidüel analizi ve en iyi uyum istatistikleri ile değerlendirildi. P değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Tekrarlı intravitreal DEX implantları ile tedavi edilen ve en az 3 yıl takip edilen 52 daha önce tedavi görmemiş hastanın (23 kadın [%44,2] ve 29 erkek [%55,8]) toplam 74 gözü çalışmaya dahil edildi. Ortalama yaş, takip süresi ve enjeksiyon sayısı sırasıyla $68,16 \pm 9,06$ yıl, $49,24 \pm 13,51$ ay (medyan: 45, çeyrekler arası aralık [IQR]: 21) ve $6,83 \pm 2,76$ idi. Birinci ve 6. yıllar arasında yıllık ortalama enjeksiyon sayısı sırasıyla $2,47 \pm 0,57$, $2,16 \pm 0,70$, $1,35 \pm 0,95$, $0,82 \pm 0,84$, $0,62 \pm 0,77$ ve $0,50 \pm 0,65$ idi (Şekil 1).

Minimum ve maksimum takip süreleri sırasıyla 36 ve 80 aydı. Yetmiş dört gözün 34'ü ≥ 4 yıl ve 11'i ≥ 6 yıl takip edildi. On üç hasta (%17,5) ortalama $28,8 \pm 21,9$ ay tedavisiz izlendi. Ortalama başlangıç HbA1c değeri $8,2 \pm 1,4$ idi ve 26 (%50) hastanın sistemik hipertansiyon tanısı vardı.

Ortalama EİDGK, başlangıça ($0,81 \pm 0,50$ minimum rezolüsyon açısı logaritması [logMAR] [20/125]; medyan: 0,7, IQR: 0,6) göre son izlemde ($0,65 \pm 0,54$ logMAR [20/80]; medyan: 0,6, IQR: 0,83; $p=0,009$) anlamlı iyileşme gösterdi. EİDGK'deki ortalama değişim $+7,9 \pm 2,1$ harf (medyan: 10,



Şekil 1. Dekametazon implant enjeksiyon sayılarının yıllara göre dağılımı

IQR: 26,25) olup anlamlıydı ($p=0,009$) ve 38 hasta (%51,3) ≥ 10 harf değişim meydana geldi.

Ortalama başlangıç ve son SMK sırasıyla $540,05 \pm 161,27$ μm ve $351,78 \pm 123,49$ μm idi ve değişim anlamlı bulundu ($p<0,001$). Başlangıçta 20 gözde (%27) kistoid dejenerasyon mevcutken son izlemde bu sayı 9'a (9/20, %45) düştü.

Ortalama başlangıç ve son GİB sırasıyla $14,40 \pm 2,50$ mmHg ve $15,48 \pm 3,36$ mmHg idi ve değişim anlamlı bulundu ($p=0,009$). Altmış iki (%83,8), 7, 4 ve 1 göz sırasıyla hiç, bir, iki ve üç anti-glokomatöz ajan ile takip edildi. Hiçbir hastaya glokom cerrahisi yapılmadı.

Başlangıçta 41 fakik göz vardı, bunların 40'ına (%97) takip döneminde fakoemülsifikasyon cerrahisi yapıldı ($p<0,001$).

Otuz dokuz gözde (%52,7) başlangıçta daha önce panretinal fotokoagülasyon (PRF) öyküsü mevcuttu. Diğer 9 göze (%25,7) izlem döneminde PRF yapıldı ($p=0,012$). Özellikle bu olgularda ortalama takip süresi $59,1 \pm 18,7$ ay ve enjeksiyon sayısı $7,3 \pm 1,9$ idi.

Başlangıçta 8 göze (%10,8) vitrektomi yapılmıştı ve izlemde proliferatif DRP'ye sekonder yeni gelişen vitreus hemorajisi nedeniyle 3 göze (%4,5) vitrektomi yapıldı ($p=0,508$).

Başlangıçta, 9 hasta (%17,3) önceki 6 ay içinde serebrovasküler veya kardiyovasküler olaylar geçirmişti. Tedavi ve takip dönemlerinde hiçbir hastada yeni serebrovasküler veya kardiyovasküler olay gözlenmedi.

Başlangıçta SMD'li 27 göz (%36,5) vardı. Takip sonunda hiçbir hastada SMD izlenmedi ($p<0,001$). Başlangıçta 52 gözde sert eksüda vardı ve 8 gözde (%15,3) tamamen geriledi. Ancak başlangıçta sert eksüda olmayan 22 gözden 5'inde sert eksüda gelişti. HRN son takipte başlangıca göre anlamlı olarak azaldı ($p<0,001$). Başlangıçtan son izleme kadar, inci kolye işareti prevalansı 21 gözden (%28,4) 8 göze (%10,8) düşerken ($p=0,012$), ERM varlığı 54 gözden (%73) 64 göze (%86,5) ($p=0,006$) ve DRIL varlığı 29 gözden (%39,2) 43 göze (%58,1) yükseldi ($p<0,001$).

Ayrıca, EZ-DLM bütünlüğü bozulan gözlerin sayısı 14 gözden (%18,9) 35 göze (%47,3) yükselirken ($p<0,001$), kistik hiperreflektif materyal görülen göz sayısı 19'dan (%25,6) 8'e (%10,8) düştü ($p=0,042$). Hastaların başlangıç ve son klinik özellikleri [Tablo 1](#)'de özetlenmiştir.

Çoklu doğrusal regresyon analizinde, logMAR cinsinden EİDGK'de görülen iyileşme ile bazal EİDGK ($B=-0,524$, $p<0,001$), EZ-DLM hasarı varlığı ($B=-16,1$ $p=0,015$) ve HRN varlığı ($B=-8,32$ $p=0,040$) arasında anlamlı bir negatif korelasyon olduğu bulundu. SMK'de görülen iyileşme ile başlangıç SMK ($B=0,560$, $p<0,001$) ve son SMK ile başlangıç SMK arasında pozitif korelasyon vardı ($B=231,5$, $p=0,014$).

Tartışma

Bu retrospektif kohort çalışmada intravitreal DEX implantları ile tedavi edilen daha önce tedavi almamış DMÖ hastaları değerlendirilmiştir ve çalışmamız bu konuda literatürde bugüne kadar bildirilen en uzun süreli tek merkezli (36-80 ay) çalışmadır. Tek başına intravitreal DEX implant tedavisi, bu hastalarda uzun süreli takipte hem fonksiyonel hem de anatomik iyileşme sağlamıştır. Ayrıca, çalışma şu anda literatürdeki en büyük tedavi naif göz kohortuna sahiptir (74 göz). Sadece 9 hastada (%17,3) geçirilmiş serebrovasküler veya kardiyovasküler olay öyküsü vardı; bu nedenle, geri kalan hastalara klinisyenin kararına göre intravitreal DEX implant tedavisi uygulandı.

Avustralya'da yapılan prospektif çok merkezli (25 göz kliniğini) bir çalışmaya, 57'si (%28,5) daha önce tedavi almamış ve 41'i (57'nin %71,9'u) çalışmayı tamamlamış olan 200 hasta dahil edilmiştir.¹⁰ IRGREL-Dex çalışması, 4 farklı OKT cihazı (Cirrus, Spectralis, Topcon ve Optovue) kullanılarak 24 ay boyunca takip edilen 71 DMÖ'lü tedavi naif gözünün dahil edildiği retrospektif, 10 merkezli bir çalışmaydı.¹¹ Buna karşılık çalışmamızın tek merkezli olması ve tek cihazla yapılması sonuçların standardizasyonuna katkı sağlamaktadır.

MEAD çalışmasında, tedavi naif olmayan hastalara 3 yıl boyunca ortalama 5 intravitreal DEX implantasyonu yapılmıştır.⁸ IRGREL-Dex çalışmasında, 24 ayda yapılan ortalama intravitreal DEX implantasyonu sayısı $3,5 \pm 1,0$ idi.¹¹ Takip sürelerindeki farka göre düzeltildiğinde, çalışmamızdaki enjeksiyon sayısı bu çalışmalarla uyumludur.

Hastalarımızın %97'sinin çalışma döneminde katarakt cerrahisi geçirdiği göz önüne alındığında, lens durumu görme artışını etkilememiştir. Sonuçlarımız, intravitreal DEX implantlarının tedavi naif DMÖ hastalarında görme keskinliğinde uzun süreli anlamlı iyileşme sağladığını bildiren diğer çalışmalarla uyumludur. IRGREL-Dex çalışmasında 24. ayda EİDGK'de $11,3 \pm 10,0$ harf iyileşme olduğu bulunmuştur.¹¹ Kodjikian ve ark.¹⁹ anti-VEGF tedavisine yanıt vermeyen DMÖ hastalarında en iyi yanıtın tedavisi erken değiştirilen grupta olduğunu bildirmiştir. Bu, naif hastalarda olduğu gibi retina yapısı bozulmamış hastalarda görmeye iyileşmenin daha iyi olabileceği fikrini desteklemektedir. Benzer şekilde, Akıncioğlu ve ark.²⁰, Türkiye'den gerçek dünya verileri ile dirençli DMÖ hastalarında intravitreal DEX implant tedavisi ile olumlu anatomik ve fonksiyonel sonuçlar elde edildiğini bildirmiştir. Bu sonuç farklı DMÖ alt gruplarında DEX implantlarının etkili olabileceğine işaret etmektedir.

Yapılan çok sayıda çalışmada DEX implantları ile GİB'nin yükseldiği ve çoğu olguda antiglokom tedavi ile kontrol edildiği, nadiren cerrahi tedavi yapılması gerektiği bildirmiştir.^{8,10,11,12,21} GİB'de anlamlı bir artış saptamamıza

Tablo 1. Hastaların başlangıç ve son vizitteki klinik özellikleri

	Başlangıç vizit	Son vizit	p
Yaş, yıl	68,16±9,06	-	
HbA1c, %	8,2±1,4	-	
DM süresi, yıl	-	16,8±8,4	
Takip süresi, ay	-	49,24±13,51	
Toplam DEX implantı	-	6,83±2,76	
EİDGK, logMAR, ortalama ± SD	0,81±0,50	0,65±0,54	0,009
SMK, µm, ortalama ± SD	540,05±161,27	351,78±123,49	<0,001
GİB, mmHg, ortalama ± SD	14,40±2,50	15,48±3,36	0,009
Lens durumu (psödo-faki), n (%)	33 (44,5)	73 (98,6)	<0,001
PFK, n (%)	39 (52,7)	48 (64,8)	0,012
PPV, n (%)	8 (10,8)	11 (14,8)	0,508
SVO/KVO, n (%)	9 (17,3)	9 (17,3)	1
SMD, n (%)	27 (36,4)	0	<0,001
Sert eksüda, n (%)	52 (70,2)	49 (66,2)	0,268
İnci kolye belirtisi, n (%)	21 (28,3)	8 (10,8)	0,012
HRN, n (%)			
Derece 1 (1-10)	48 (64,9)	47 (63,5)	
Derece 2 (11-20)	13 (17,6)	9 (12,2)	<0,001
Derece 3 (≥21)	8 (10,8)	1 (1,4)	
ERM, n (%)	54 (72,9)	64 (86,4)	0,006
DRIL, n (%)	29 (39,1)	43 (58,1)	<0,001
EZ-ELM, n (%)	14 (18,9)	35 (47,2)	<0,001
Kist içi hiperreflektif materyal, n (%)	19 (25,6)	8 (10,8)	0,042

HbA1c: Glikozile hemoglobin, DM: Diabetes mellitus, DEX: Dekametazon, EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, logMAR: Minimum rezolüsyon açısı logaritması, SD: Standart deviasyon, SMK: Santral maküla kalınlığı, GİB: Göz içi basıncı, PFK: Panretinal fotokoagülasyon, PPV: Pars plana vitrektomi, SVO/KVO: Serebrovasküler olaylar/kardiyovasküler olaylar, SMD: Seröz maküla dekolmanı, HRN: Hiperreflektif noktalar, ERM: Epiretinal membran, DRIL: Retina iç tabakalarının organizasyon bozukluğu, EZ-ELM: Ellipsoid zon-dış sınırlayıcı membran

rağmen, sadece birkaç hastada antiglokom tedavi gerekli olurken hiçbir hastada cerrahi tedavi gerekmedi. Bu hastalarda daha önce glokom olsaydı, yaklaşık 1 mmHg'lik bir artış hedef GİB'den sapmaya yol açardı.²² Ancak hastaların glokomu olmadığı için bu artış klinik olarak anlamlı değildi.

İzlem süresinde 40/41 (%97) göze fakoemülsifikasyon yapıldı. IRGREL-DEX çalışmasında, tedavi naif DMÖ grubundaki 16 fakik gözün 15'inin 24 aylık takipte katarakt cerrahisi geçirdiği bildirilmiştir.¹¹ Katarakt oluşumu, DEX implant tedavisinin bilinen bir uzun dönem komplikasyonudur ve zaman içinde hastaların çoğunda görülür.

Son takipte tüm hastalarımızda SMD kaybolmuştu. HRN sayısı ve hem inci kolye işaretinin hem de kist içi hiperreflektif materyalin varlığı da anlamlı ölçüde azaldı. Buna karşılık, ERM, DRIL ve EZ-DLM kusurlarında anlamlı ölçüde arttı. Benzer şekilde, Horozoglu ve ark.²³ tedaviye dirençli DMÖ hastalarında intravitreal DEX implant

tedavisinin SMD ve HRN için kısa süre etkili olduğu ancak son takipte EZ-DLM defektlerinde, ERM'de ve DRIL'de artış olduğunu bildirmiştir. DRIL, proliferatif DRP'li hastalarda yaygın olarak görülür.²⁴ Sonuçlarımızın aksine, Zur ve ark.²⁵, DMÖ'lü gözlerin dahil edildiği çok merkezli, retrospektif, 12 ay süreli çalışmalarına dayanarak DEX implantlarının DRIL'yi azaltabileceğini bildirmiştir. Bizim çalışmamızda ise saf DMÖ'de DEX implant monoterapisi ile çok daha uzun sürelili takipte DRIL artmıştır.

DRIL, EZ-DLM defektleri ve ERM'de gözlenen artışın, doğal hastalık progresyonu ve gerçek dünya tedavi dinamiklerinin bir kombinasyonu olduğunu düşünüyoruz. Literatür, EZ-DLM değişiklikleri ile DRP şiddeti arasında bir ilişki olduğunu desteklemektedir.^{26,27} Hui ve ark.²⁸ da ERM ile DMÖ süresi arasında korelasyon olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda proliferatif ve şiddetli proliferatif olmayan DRP başlangıçta baskın olduğundan, başlangıçta yapısal değişiklik oranlarının yüksek olması şaşırtıcı değildir. Çalışmamızın uzun takip süresi DRP progresyonunu

değerlendirmek için de uygundur. Ancak, PRN rejiminin bu süreci daha da kötüleştirilmesi olasıdır. PRN rejiminde hastalar her zaman optimal aralıklarla yeniden tedavi alamayabilir ve bu da tekrarlayan maküla ödemi ataklarına neden olabilir. Bu ödem ve rezolüsyon döngüleri retina kalınlığında dalgalanmalara neden olabilir ve böylece zaman içinde progresif yapısal değişiklikler meydana gelmesine katkıda bulunabilir. Bu faktörlerin bir sonucu olarak 3-6 yıllık takipte, tedavi naif DMÖ hastalarımızın %13,5'inde ERM, %18,9'unda DRIL ve %28,4'ünde EZ-DLM defektleri gelişti. DEX monoterapisi ile PRN yerine tedavi et ve uzat rejimini tercih ederek daha başarılı sonuçlar elde edilebilir.

Bu anatomik progresyonun genel fonksiyonel kazanımları bozmadığını vurgulamak gerekir. Son EİDGK, başlangıca göre anlamlı düzeyde iyileşmiştir.

EİDGK kazancı başlangıç EİDGK ile negatif korelasyon gösterirken, SMK kazancı başlangıç ve son SMK ile pozitif korelasyon göstermiştir. Başka bir deyişle, bazal EİDGK değeri daha düşük olan hastalarda EİDGK'de daha fazla kazanım görülürken, yüksek SMK'li hastalarda SMK'de artış daha sık meydana gelmiştir. Ancak, daha büyük artışlarla bile, son EİDGK ve SMK, başlangıç değerleri daha iyi olan hastalardan daha düşük kalmıştır. Bu sonuçlar tavan etkisi ile açıklanabilir.²⁹

Çalışma kohortundaki toplam 13 göz (%17,5), nispeten uzun bir gözlem süresi olan ortalama 28,8±21,9 aylık bir süre boyunca tedavisiz olarak takip edildi. Bu bulgular DEX implant tedavisini takiben hastaların zamanla daha az enjeksiyona ihtiyaç duyabileceğini ve bazı olgularda tedavinin kesilebileceğini düşündürmektedir. İzlem sıklığında ve enjeksiyon yükünde ortaya çıkan azalma, genel tedavi yükünü önemli ölçüde azaltabilir.

Çalışma süresi boyunca hiçbir hastada ciddi oküler/sistemik (tromboembolik olaylar) yan etki görülmemiştir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı retrospektif olmasıdır. Bununla birlikte, gerçek yaşam çalışmaları gerçek yaşam verilerini yansıttığı için değerli olabilir. Çalışmamızın avantajları arasında tek merkezli olması, uzun takip süresi, bugüne kadar çalışılan en büyük tedavi naif gruba sahip olması ve verilerin standardizasyonu sayılabilir. Özellikle, tüm hastalarda aynı OKT cihazı kullanıldığından, sonuçlarımız mevcut literatüre değerli bilgiler katmaktadır.

Sonuç

Özetle, intravitreal DEX monoterapisi, daha önce tedavi görmemiş DMÖ hastalarının yönetiminde uzun dönem etkili ve tolere edilebilen bir tedavidir. Eş zamanlı anti-

VEGF tedavisi olmaksızın geçen uzun takip dönemler ile, hem enjeksiyon sayısı hem de izlem sıklığı azaltılabilir. Dikkatli hasta seçimi ile DEX monoterapisi, DMÖ için mevcut standart tedavilerin yanı sıra birinci basamak bir seçenek olabilir. Katarakt oluşumu ve GİB artışı gibi potansiyel komplikasyonlar genellikle uygun klinik müdahale ile yönetilebilir. Mevcut kanıtları güçlendirmek ve bu bulguları doğrulamak için daha fazla prospektif, randomize çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurulu'ndan onay alındı (onay ID: 02.05.2023/3905).

Hasta Onayı: Tüm hastalarda çalışmaya katılımdan önce yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Beyan

Yazarlık Katkıları

Konsept: G.K., A.Ç., M.N.E., Dizayn: G.K., A.Ç., F.K., H.Ö., Veri Toplama veya İşleme: G.K., Ö.A., T.U., A.M.Ö., Analiz veya Yorumlama: G.K., A.Ç., M.N.E., F.K., H.Ö., Literatür Arama: G.K., Ö.A., T.U., A.M.Ö., Yazan: G.K.

Çıkar Çatışması: Dr. Hakan Özdemir, Türk Oftalmoloji Dergisi'nde Yardımcı Editördür. Bu makalenin hakem değerlendirme sürecine dahil olmamış ve hakem değerlendirmesiyle ilgili bilgilere erişimi olmamıştır. Diğer yazarların açıklayacak bir çıkarı yoktur.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Wong TY, Cheung CM, Larsen M, Sharma S, Simó R. Diabetic retinopathy. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16012.
2. 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. Diabetes Care. 2012;35:556-564.
3. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, Gibson A, Sy J, Rundle AC, Hopkins JJ, Rubio RG, Ehrlich JS; RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. Ophthalmology. 2012;119:789-801.
4. Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Midena E, Boyer DS, Terasaki H, Kaiser PK, Marcus DM, Nguyen QD, Jaffe GJ, Slakter JS, Simader C, Soo Y, Schmelter T, Vitti R, Berliner AJ, Zeitz O, Metz C, Holz FG. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 148-week results from the VISTA and VIVID studies. Ophthalmology. 2016;123:2376-2385.

5. Noma H, Yasuda K, Shimura M. Involvement of cytokines in the pathogenesis of diabetic macular edema. *Int J Mol Sci.* 2021;22:3427.
6. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas BS, Jonas J, Larsen M, Tadayoni R, Loewenstein A. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica.* 2017;237:185-222.
7. Wong TY, Sun J, Kawasaki R, Ruamviboonsuk P, Gupta N, Lansingh VC, Maia M, Mathenge W, Moreker S, Muqit MMK, Resnikoff S, Verdaguer J, Zhao P, Ferris F, Aiello LP, Taylor HR. Guidelines on diabetic eye care: the International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, follow-up, referral, and treatment based on resource settings. *Ophthalmology.* 2018;125:1608-1622.
8. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, Li XY, Cui H, Hashad Y, Whitcup SM; Ozurdex MEAD Study Group. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2014;121:1904-1914.
9. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, Brucker AJ, Ferris FL, Hampton GR, Jhaveri C, Melia M, Beck RW; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial. *Ophthalmology.* 2016;123:1351-1359.
10. Fraser-Bell S, Kang HK, Mitchell P, Arnold JJ, Tainton J, Simonyi S. Dexamethasone intravitreal implant in treatment-naïve diabetic macular oedema: findings from the prospective, multicentre, AUSSIEDEX study. *Br J Ophthalmol.* 2023;107:72-78.
11. Iglicki M, Busch C, Zur D, Okada M, Mariussi M, Chhablani JK, Cebeci Z, Fraser-Bell S, Chaikitmongkol V, Couturier A, Giacipoli E, Lupidi M, Rodríguez-Valdés PJ, Rehak M, Fung AT, Goldstein M, Loewenstein A. Dexamethasone implant for diabetic macular edema in naïve compared with refractory eyes: the International Retina Group Real-Life 24-Month Multicenter Study. *The IRGREL-DEX Study. Retina.* 2019;39:44-51.
12. Bux AV, Fortunato F, Barone A, Russo V, Delle Noci N, Iaculli C. Early treatment with dexamethasone intravitreal implants in diabetic macular edema: Naïve versus refractory patients. *Eur J Ophthalmol.* 2022;32:1619-1626.
13. Iglicki M, Busch C, Lanzetta P, Sarao V, Veritti D, Rassu N, Lupidi M, Cebeci Z, Fraser-Bell S, Bernal-Morales C, Sala-Puigdollers A, Zarranz-Ventura J, Gallego-Pinazo R, Maiti A, D'Amico Ricci G, Udaondo P, Loewenstein A, Chhablani J, Zur D. Vitrectomized vs non-vitrectomized eyes in DEX implant treatment for DMO-Is there any difference? The VITDEX study. *Eye (Lond).* 2023;37:280-284.
14. Arf S, Sayman Muslubas I, Hocaoglu M, Ersoz MG, Ozdemir H, Karacorlu M. Spectral domain optical coherence tomography classification of diabetic macular edema: a new proposal to clinical practice. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020;258:1165-1172.
15. Zur D, Iglicki M, Busch C, Invernizzi A, Mariussi M, Loewenstein A; International Retina Group. OCT biomarkers as functional outcome predictors in diabetic macular edema treated with dexamethasone implant. *Ophthalmology.* 2018;125:267-275.
16. Ajay K, Mason F, Gonglore B, Bhatnagar A. Pearl necklace sign in diabetic macular edema: evaluation and significance. *Indian J Ophthalmol.* 2016;64:829-834.
17. Sun JK, Lin MM, Lammer J, Prager S, Sarangi R, Silva PS, Aiello LP. 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.
18. Venkatesh R, Sangai S, Reddy NG, Sridharan A, Pereira A, Aseem A, Gadde SGK, Yadav NK, Chhablani J. Intracystic hyperreflective material in centre-involving diabetic macular oedema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2021;259:2533-2544.
19. Kodjikian L, Bellocq D, Mathis T. Pharmacological management of diabetic macular edema in real-life observational studies. *Biomed Res Int.* 2018;2018:8289253.
20. Akıncıoğlu D, Küçükercilioğlu M, Durukan AH, Aykaş S, Ayyıldız Ö, Erdurman FC. Outcomes of intravitreal dexamethasone implant in the treatment of recalcitrant diabetic macular edema. *Turk J Ophthalmol.* 2017;47:274-278.
21. Cakir A, Erden B, Bolukbasi S, Aydin A, Yurttaser Ocak S, Maden G, Elcioglu MN. Comparison of the effect of ranibizumab and dexamethasone implant in diabetic macular edema with concurrent epiretinal membrane. *J Fr Ophthalmol.* 2019;42:683-689.
22. Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Coleman AL, Liu G, Li G, Gaasterland D, Caprioli J; Advanced Glaucoma Intervention Study. Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the advanced glaucoma intervention study. *Ophthalmology.* 2004;111:1627-1635.
23. Horozoglu F, Sener H, Polat OA, Temizyurek O, Evereklioglu C. Predictive impact of optical coherence tomography biomarkers in anti-vascular endothelial growth factor resistant macular edema treated with dexamethasone implant. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2023;42:103167.
24. Nicholson L, Ramu J, Triantafyllopoulou I, Patrao NV, Comyn O, Hykin P, Sivaprasad S. Diagnostic accuracy of disorganization of the retinal inner layers in detecting macular capillary non-perfusion in diabetic retinopathy. *Clin Exp Ophthalmol.* 2015;43:735-741.
25. Zur D, Iglicki M, Sala-Puigdollers A, Chhablani J, Lupidi M, Fraser-Bell S, Mendes TS, Chaikitmongkol V, Cebeci Z, Dollberg D, Busch C, Invernizzi A, Habot-Wilner Z, Loewenstein A; International Retina Group (IRG). Disorganization of retinal inner layers as a biomarker in patients with diabetic macular oedema treated with dexamethasone implant. *Acta Ophthalmol.* 2020;98:e217-e223.
26. Phadikar P, Saxena S, Ruia S, Lai TY, Meyer CH, Elliott D. The potential of spectral domain optical coherence tomography imaging based retinal biomarkers. *Int J Retina Vitreous.* 2017;3:1.
27. Jain A, Saxena S, Khanna VK, Shukla RK, Meyer CH. Status of serum VEGF and ICAM-1 and its association with external limiting membrane and inner segment-outer segment junction disruption in type 2 diabetes mellitus. *Mol Vis.* 2013;19:1760-1768.
28. Hui VWK, Szeto SKH, Tang F, Yang D, Chen H, Lai TYY, Rong A, Zhang S, Zhao P, Ruamviboonsuk P, Lai CC, Chang A, Das T, Ohji M, Huang SS, Sivaprasad S, Wong TY, Lam DSC, Cheung CY. Optical coherence tomography classification systems for diabetic macular edema and their associations with visual outcome and treatment responses - an updated review. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2022;11:247-257.
29. Chin R, Lee BY. Principles and practice of clinical trial medicine. Burlington, MA, USA: Elsevier, Inc, 2008.