



T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İNTRAVİTREAL DEKSAMETAZON İMPLANT TEDAVİSİNİN  
KOROİD KALINLIĞINA ETKİSİNİN  
“SWEPT-SOURCE” OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ İLE  
ÖLÇÜLMESİ**

Dr. Rehşan ÜNÜVAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ  
TEZ DANIŞMANI  
Doç.Dr. Banu Turgut ÖZTÜRK

KONYA  
2016

**UZMANLIK TEZİ JÜRİ TUTANAĞI**

**Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı** : Dr. Rehşan ÜNÜVAR

**Uzmanlık Dalı** : Göz Hastalıkları AD.

**Tez Danışmanı** : Doç.Dr. Banu TURĞUT ÖZTÜRK

**Tezin Adı** : İntravitreal Dekametazon İmplant Tedavisinin  
Koroid Kalınlığına Etkisinin "Swept-source" OKT ile Ölçülmesi

**Tarih** : 7.../11/2016

Dr. Rehşan ÜNÜVAR'ın tarafımıza sunmuş olduğu yukarıda konusu belirtilen tezi incelenmiştir.

**Sonuç:** TEZ BAŞARILI (X) TEZ BAŞARISIZ ( )

**JÜRİ**

Prof.Dr.Süleyman OKUDAN

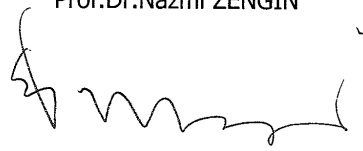
**JÜRİ**

Doç.Dr.Banu TURĞUT ÖZTÜRK



**JÜRİ**

Prof.Dr.Nazmi ZENGİN



## ÖNSÖZ

Oftalmoloji eğitimim gelişimim süresince bilgi ve becerilerini benden esirgemeyen ve Tez Danışmanım Sayın Doç. Dr. Banu Turgut ÖZTÜRK'e, kliniğimizde son teknoloji teknik ve cerrahi imkânları bizlere sunan Anabilim Dalı Başkanım Prof. Dr. Süleyman OKUDAN'a; eğitimime sundukları değerli katkılarından dolayı Sayın Prof. Dr. Şansal GEDİK, Prof. Dr. Banu BOZKURT, Doç. Dr. Berker BAKBAK, Doç. Dr. Bengü Ekinci KÖKTEKİR, Doç. Dr. Şaban GÖNÜL'e asistanlık süresi boyunca birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve çalışma arkadaşlarıma ayrı ayrı teşekkürlerimi sunarım.

Beni her zaman destekleyen sevgili eşim Özgür Ünüvar ve uzmanlık eğitimim için zamanlarından çaldığım çocuklarım Eymen Ünüvar ve Anıl Ünüvar'a sonsuz teşekkürler.

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No

<b>ÖNSÖZ</b> .....	<b>İ</b>
<b>TABLolar LİSTESİ</b> .....	<b>İİV</b>
<b>RESİMLER LİSTESİ</b> .....	<b>V</b>
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b> .....	<b>VI</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b> .....	<b>VII</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>4</b>
<b>2.1. Koroid</b> .....	<b>4</b>
2.1.1. Tanım.....	4
2.1.2. Embriyoloji.....	4
2.1.3. Anatom.....	5
2.1.3.1. Vasküler Sistem.....	5
2.1.3.2. Sinir Sistemi.....	6
2.1.4. Histoloji.....	7
2.1.4.1. Suprakorid.....	8
2.1.4.2. Stroma.....	9
2.1.4.3. Koryokapillaris.....	10
2.1.4.4. Bruch membranı.....	11
2.1.5. Fizyoloji.....	12
2.1.5.1. Koroid Kan Akımının Regülasyonu.....	12
2.1.5.2. Koroid Kalınlığının Modülasyonu.....	13
<b>2.2. Koroid İnceleme Teknikleri</b> .....	<b>17</b>
2.2.1. İndosiyanin Yeşili Anjiyografisi.....	17
2.2.2. Lazer Doppler Flowmetre.....	18
2.2.3. Ultrasonografi.....	18
2.2.4. Optik Koherens Tomografi.....	18
<b>2.3. Kortikosteroidler</b> .....	<b>24</b>

2.3.1. GenelBilgiler.....	24
2.3.2. Kortikosteroidlerin Oküler Kullanımı .....	25
2.3.3. Deksametazon İmplant .....	26
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>28</b>
3.1. İstatistiksel Analiz .....	30
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>31</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>44</b>
<b>6. SONUÇ .....</b>	<b>49</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>50</b>
<b>8. ÖZET .....</b>	<b>64</b>
<b>9. ABSTRACT .....</b>	<b>66</b>

## TABLULAR LİSTESİ

<b>Tablo 4.1.</b> Yaş ortalaması ve cinsiyet dağılım tablosu.....	31
<b>Tablo 4.2.</b> En iyi düzeltilmiş görme keskinliği ( EDGK) değişim tablosu.....	33
<b>Tablo 4.3.</b> Santral makula kalınlığı ( SMK) değişim tablosu.....	34
<b>Tablo 4.4.</b> Ortalama makula kalınlığı (OMK) ölçümünün kontrollerdeki değişimi <b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>	36
<b>Tablo 4.5.</b> Santral koroid kalınlığı (SKK) değişim tablosu <b>36Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>	
<b>Tablo 4.6.</b> Ortalama koroid kalınlığının (OKK) kontrollerdeki değişimi .....	41
<b>Tablo 4.7.</b> Superior kadranlarına göre koroid kalınlığının (SKKK) değişimi.....	42
<b>Tablo 4.8.</b> Nazal kadranlarına göre koroid kalınlığının (İKKK) değişimi .....	41
<b>Tablo 4.9.</b> Temporal kadranlarına göre koroid kalınlığının (TKKK) değişimi <b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>	42
<b>Tablo 4.10.</b> İnferior kadranlarına göre koroid kalınlığının (TKKK) değişimi.....	43

## RESİMLER LİSTESİ

**Resim 2.1.** Koroidin histolojik yapısı ..... 8

**Resim 2.2.** Kliniğimizde kullanılan swept-source-optik koherens tomografi ..... 23



## ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 2.1.**OKT çalışma prensibi (Şahin ve Bozkurt 2015)..... 20
- Şekil 3.1.**Swept-source OKT (SS-OKT; DRI-OKT, Atlantis; Topcon Japan) görüntüsünde cihazın otomatik yazılımında bulunan ETDRS ölçüm haritası..... 29
- Şekil 3.2.**Swept-source OKT (SS-OKT; DRI-OKT, Atlantis; Topcon Japan) görüntüsünde cihazı ile alınan otomatik yazılımı haritasının tarafımızca temsili numaralandırılması.....30





## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>C/D</b>	Cup /Disk Oranı
<b>D</b>	Dioptri
<b>DMÖ</b>	Diabetik Maküler Ödem
<b>EDI</b>	Enhanced Depth Imaging
<b>EİDGK</b>	En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
<b>FFA</b>	Fundus Fluoressein Anjiografi
<b>GİB</b>	Göz İçi Basıncı
<b>İKKK</b>	İnferior Kadran Koroid Kalınlığı
<b>İOV</b>	İnferior Oftalmik Ven
<b>İSYA</b>	İndosiyanın Yeşili Anjiografi
<b>KPSA</b>	Kısa Posterior Siliyer Arter
<b>KNVM</b>	Koroid Neovasküler Membran
<b>KRB</b>	Kan-Retina Bariyeri
<b>KS</b>	Kortikosteroid
<b>mm</b>	Milimetre
<b>mmHg</b>	Milimetre Civa
<b>NKKK</b>	Nazal Kadran Koroid Kalınlığı
<b>nm</b>	Nanometre
<b>OKK</b>	Ortalama Koroid Kalınlığı
<b>OKT</b>	Optik Koherens Tomografi
<b>OMK</b>	Ortalama Maküler Kalınlık
<b>RPE</b>	Retina Pigment Epiteli
<b>RSLT</b>	Retina Sinir Lifi Tabakası
<b>RVT</b>	Retinal Ven Tıkanıklığı
<b>SD-OKT</b>	Spektral Domain Optik Koherens Tomografi
<b>SFKK</b>	Subfoveal Koroid Kalınlığı
<b>SKK</b>	Santral Koroid Kalınlığı
<b>SKKK</b>	Süperior Kadran Koroid Kalınlığı
<b>SMK</b>	Santral Maküler Kalınlık
<b>SOV</b>	Süperior Oftalmik Ven
<b>SS</b>	Standart Sapma
<b>SSKR</b>	Santral Seröz Koryoretinopati
<b>SS-OKT</b>	Swept-source Optik Koherens Tomografi

<b>TKKK</b>	Temporal Kadran Koroid Kalınlığı
<b>UPSA</b>	Uzun Posterior Siliyer Arter
<b>YBMD</b>	Yaş bağlı makula dejenerasyon
<b>μm</b>	Mikrometre (mikron)



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

KS'ler 1950'lerden beri oküler inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (Nachod 1951). Antiinflamatuvar, antianjiojenik ve antipermeabilite etkileri birçok arka segment hastalığında KS'leri tercih edilen bir tedavi seçeneği haline getirmektedir. Kullanıldığı retina hastalıkları arasında diabetik maküler ödem (DMÖ), retinal ven tıkanıklığına (RVT)'a ikincil maküler ödem, kistoid maküler ödem ve hatta yaş tip koroid neovasküler membran (KNVM) sayılabilir (Floman ve Zor 1977, Umland ve ark 1997, Kang ve ark 2001).

KS'lerin retina hastalıklarındaki etkisi oldukça iyi bilinmesine karşın koroiddeki etkisi konusunda fazla bilgi bulunmamaktadır. Bu durum yakın bir zaman kadar koroid dokusunun incelenmesinin sadece in vitro histolojik değerlendirme ile mümkün olmasından kaynaklanmaktadır. Koroidde önceleri sadece indosiyanın yeşil anjiyografi (İSYA) ve B-tarama ultrasonografi ile spesifik ve kantitatif olmayan bir değerlendirme yapılabilmıştır. Ancak daha yakın zamanda geliştirilen bir teknik olan SD-OKT'deki EDI (Enhanced depth imaging) görüntüleme yöntemi ve takiben kullanıma giren, daha derine penetrasyon özelliği olan "swept-source optik koherens tomografi" (SS-OKT) ile koroidin daha detaylı olarak değerlendirilmesi mümkün hale gelmiş ve yeni bir dönem açmıştır (Spaide ve ark 2008). Otomatik ölçüm sistemi ile koroid kalınlık haritaları sağlayan SS-OKT görüntüleri günümüzde EDI görüntülemeye göre daha objektif ve daha hassas bir değerlendirmeye imkan sağlamaktadır. Bu gelişmeler koroid kaynaklı hastalıklarda ve retina hastalıklarında koroidde görülen değişikliklerin takibine imkan sağlamıştır (Sirinivasan ve ark 2008, Yasuno ve ark 2009, Waldstein ve ark 2015).

KS'lerin koroide etkisi konusundaki en eski bilgi SSKR etiyolojisindeki rolleridir. Sistemik yada lokal olarak KS kullanımının, koroidde vasküler permeabilite artışı ve anormal sirkülasyonun söz konusu olduğu SSKR'ye yol açtığı birçok çalışmada bildirilmiştir (Prunte ve Flammer 1996, Spaide ve ark 1996, Haimovici ve ark 1997, Pryds ve ark 2012, Yzer ve ark 2012, Nicholson ve ark 2013). Çeşitli çalışmalarda subfoveal koroid kalınlığı normal bireylerde  $287 \pm 76 \mu\text{m}$  –  $233 \pm 67 \mu\text{m}$  arasında değişirken, SSKR'li olgularda  $329.3 \pm 83.09 \mu\text{m}$  ve  $505 \pm 124 \mu\text{m}$  olarak bulunmuştur (Bouzas ve ark 2002, Imamura ve ark 2009, Jırarattanasopa ve ark 2012). Buradan yola çıkarak KS'lerin sistemik uygulama sonrası subfoveal koroid kalınlığı arttırdığı ileri sürülmüş ancak Han ve ark (2014) 18 hastanın 35 gözü üzerindeki çalışmalarında,  $5.2 \pm 1.1$  gün süre ile ortalama  $19.5 \pm 4.1$  mg/kg steroid

verilmesini takiben 1. gün, 1. hafta ve 1. ayda koroid kalınlığında bir değişiklik saptanmamıştır. Sadece pigment epitel dekolmanı olan ve koroidi başlangıçta da kalın olan bir gözde SSKR gelişimi gözlenmiştir. Lee TG ve ark'nın (2015) oküler hastalığı olmayan kronik glomerulonefrit nedeni ile puls metilprednizolon tedavisi alan 32 çocuğun 64 gözünü "EDI" görüntüleme yöntemi ile inceledikleri çalışmasında da tedavi sırasında koroid kalınlığının önemli ölçüde ( $15.42 \pm 8.86 \mu\text{m}$ ) azaldığı bildirilmiştir. Koroidal kalınlıktaki bu azalma tedavi sonrası eski haline gelmiştir (Lee ve ark 2015). Ülkemizden konuyla ilişkili bir başka çalışmada Karahan ve ark (2015) göz problemi olmayan 66 sağlıklı gönüllünün serum kortizol seviyesi ile koroid kalınlığı arasında anlamlı korelasyon bulamamışlardır. Tüm bu çalışmalarda steroid kullanımı ile SSKR insidansında artış saptanamaması son zamanlarda çıkan çalışmalarda tanımlanan "pakikoroid" teriminin yani bazı insanlarda koroidin daha kalın ve yüksek geçirgenlik gösterdiği hipotezini desteklemektedir (Dasingani ve ark 2016). Sistemik uygulamaya göre çok daha yüksek dozda ilacın ulaştığı intravitreal steroid tedavisi sonrasında da literatürde sadece birkaç SSKR olgusu bildirilmesi yine "pakikoroid" terimini destekleyici bir bulgu olarak kabul edilebilir (Imasawaw ve ark 2005, Kocabora ve ark 2008, Georgalas ve ark 2016). İlginç olarak daha uzun süreli etkiye rağmen deksametazon implant uygulanması sonrasında SSKR gelişen olgu halen literatürde bulunmamaktadır.

Sonoda ve ark'nın (2014) intravitreal triamsinolon uygulanan olgulardaki koroid değişikliklerinin değerlendirildiği çalışmasında ise 25 DMÖ olgusunda subfoveal koroid kalınlığının 24. saatte azaldığı görülmüş ve bu azalma 12 haftaya kadar stabil biçimde devam etmiştir. Xu ve ark'nın (2013) benzer çalışmasında da DMÖ'de intravitreal triamsinolon uygulaması sonrasında retinal kalınlık azalması ile beraber subfoveal koroidal kalınlıkta da azalma görülmüştür. Kim ve ark'da (2016) intravitreal deksametazon uygulanan 35 olguda yaptıkları değerlendirmede 3. ayda subfoveal retina kalınlığı ile korele olarak koroid kalınlığının da azaldığını rapor etmişlerdir.

Intravitreal deksametazon uygulaması sonrası koroid kalınlığı şimdiye kadar literatürde daha çok RVT olgularında ve EDI yöntemi ile yani manuel olarak yalnız subfoveal koroid kalınlığı ölçülerek değerlendirilmiştir. Lee EK ve ark (2015) RVT'a sekonder maküler ödemi nedeniyle deksametazon implant uygulanan 47 hastanın hasta ve sağlıklı gözlerini santral maküler kalınlık ve subfoveal koroid kalınlığı açısından karşılaştırmışlar ve enjeksiyon öncesi ortalama subfoveal koroid kalınlığını RVT'li gözde ( $260.3 \pm 71.2 \mu\text{m}$ ) sağlıklı göze oranla anlamlı derecede yüksek ( $217.6 \pm 55.3 \mu\text{m}$ ;  $p < 0.001$ ) bulurken, 1 ve 3 aylık

ölçümlerde azalma, 6.ayda bir miktar artış saptamışlardır. Esen ve ark (2016) ise 31 RVT olgusunda 1. 3. ve 5. aylarda subfoveal koroid kalınlığında azalma saptamışlar ancak retinadaki incelme ile korele bulmamışlardır. Arifoglu ve ark (2016), 39 dal RVT'li olgudaki değerlendirmelerinde de koroid kalınlığını başlangıçta sağlıklı gözden yüksekken deksametazon sonrası 1.aydaki ölçümlerde anlamlı derecede azalmış bulmuştur. Yumuşak ve ark (2016) ise RVT'ye ikincil maküler ödemi olan ile toplam 35 gözde intravitreal dexametazon implant, ranibizumab, triamsinolon asetonid uygulananı sonrası koroid kalınlık değişikliğini EDI OKT ile değerlendirmiş, 3 aylık takipte tedavilerin deksametazonda daha fazla olmak üzere tüm ilaçlarla koroid kalınlığında azalma saptamışlardır ( tümünde  $p>0.05$ ).

Bu çalışmaların tümünde manuel olarak koroid ölçümlerinin alınması ve sadece subfoveal bölgedeki kalınlığın ölçülmesi bulguların güvenilirliğini düşüren en önemli sınırlamayı oluşturmaktadır. Çalışmamızda bu konuda daha objektif bilgi edinmek amacıyla, RVO ve yanısıra DMÖ olgularında ilk kez deksametazon implant uygulananı sonrası SS-OKT ile daha hassas ve otomatik olarak koroidin sadece santral subfoveal bölgede değil komşu bölgelerdeki kalınlığının da değerlendirilmesi planlanmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1.Koroid**

#### **2.1.1. Tanım**

Latince kelimelerden türetilmiş olan koroid terimi ‘membran’ ve ‘yapı’ anlamına gelmektedir. İlk olarak 1702 yılında Hovius tarafından tanımlanmıştır (Guyer ve ark 1989). Koroid ilk olarak XVII. yüzyılda histolojik olarak incelenen, daha sonra günümüze kadar çeşitli yöntemlerle görüntülenmeye çalışılan, vaskülarize ve pigmente bir dokudur (Sezer ve ark 2016). Bu tarihten sonra yapılan çalışmalarla, koroidin embriyolojik gelişimi, anatomik ve histolojik yapısı ile ilgili detaylı bilgiler elde edilmiştir. Koroid, sklera ve retina arasında yerleşim gösterir (Guyer ve ark 1989, Aydın ve Akova 2015). Skleranın iç yüzeyindeki ince, yumuşak ve kahverengi kattır. Oldukça yoğun bir damar yapısına sahiptir (Recep 2016). Koroid tabakası benzersiz anatomik ve histolojik bir yapıya sahip olup, fonksiyonlarının ve patolojik değişikliklerinin anlaşılabilmesi için öncelikle bu anatomik ve histolojik yapının anlaşılması gerekir.

#### **2.1.2. Embriyoloji**

Koroid mezoderm ve nöroektodermden köken almaktadır. Diferansiyasyonu gestasyonun 4.-5. haftasında başlar. Retina pigment epitel diferansiyasyonu ile ilişkili ve eş zamanlıdır. Gestasyonun 4.haftasında RPE komşuluğundaki mezodermden farklılaşan endotelden koryokapillaris gelişmeye başlar. Bu damar doku 5. haftaya kadar optik çukur boyunca ilerleme gösterir. Koroid damar sisteminde tabakalaşma üçüncü ayda belirir (Aydın ve ark 2015). Koroid kan damarları ilk olarak 15. haftada görülmeye başlar ve 22. haftada arter ve venler ayırt edilebilir (Şeftalioğlu 2003). Bruch membranının gelişimi 6. haftada başlar ve 20. haftaya kadar elastik tabaka da gelişmiş olur (Guyer ve ark 1989). Gelişimin 5. ve 7. ayları arasında nöral krest orijinli melanositler görülür. Koroid melanositlerinde melanogenezis 24.-27. haftalarda peripapiller bölgede başlar ve ora serrataya doğru ilerler ve yaklaşık 9. ayda tamamlanır (Aydın ve Akova 2015). Altıncı ve 9. aylar arasında ön koryokapillaris ön siliyer arter dallarınca beslenmektedir. Doğumda koryokapillaris tamamıyla gelişmiştir (Guyer ve ark 1989).

### **2.1.3. Anatomi**

Koroid vaskularize ve pigmente bir yapıya sahip olup uveal traktusun arka bölümünü oluşturur (Albert ve Miller 2008). Arkada optik diskten önde silyer cisime kadar uzanan, sklera ile retina arasına yerleşmiş bol damarlı bir tabakadır (Aydın ve Akova 2015, Recep 2016). Damarlar melanositler, sinirler, bağ dokusu ve musin şeklinde hücre dışı sıvı ile çevrilidir. Koroid kalınlığı arka kutupta en fazla olup kalınlığı öne doğru giderek azalmaktadır. Arka kutupta 0,22-0,30 mm, ekvatorunda 0,15 mm, ora serratada 0,10 mm kadardır. Bunun sebebi arkada arterlerin, büyük ve orta boy koroid venlerinin daha yoğun olarak bulunmasıdır. Optik sinir çevresinde, arka siliyer arterler ve siliyer sinirlerin göze girdiği bölgelerde skleraya sıkı bağlantılar kurar. Vorteks venlerinin gözü terk ettiği bölgelerde de skleraya yapışır (Aydın ve Akova 2001, Recep 2016). İç yüzeyi düzdür ve RPE'ye sıkıca tutunur. RPE koroid tabakasına fotoreseptörlere kıyasla daha sıkı bağlıdır. Koroidin dış yüzeyi ise pürüzlü olup skleraya önde paralel, arkada dik olarak uzanım gösteren bağ dokusu lifleri ile tutunur (Recep 2016). Sklera ve koroid arasında öne doğru birbirinden kolayca ayrılarak oluşabilen perikoroidal ya da suprakoroidal alan olarak adlandırılan potansiyel boşluk alanı mevcuttur. Bu potansiyel boşlukta suprakoroid laminası isminde ince pigmente bağ dokusu katları uzanır (Guyer ve ark 1989, Recep 2016). Uzun ve kısa siliyer arter ve sinirler de bu boşlukta seyredir. Koroid, optik sinirde pia ve araknoit ile devam eder (Snell ve Lemp 1998, Recep 2016).

#### **2.1.3.1.Vasküler Sistem**

Vücudun en fazla kan dolaşımına sahip dokusu olan koroidin kanlanma oranı beynin on katı, böbreğin dört katı kadardır. Göze gelen toplam kanın %85'i koroidi besler. Gözde en fazla metabolik aktiviteye sahip olan retina dış katlarının oksijenasyonunu, beslenmesini ve ısı regülasyonunu koroid sağlar. Böylece koroid dolaşımı sadece koroid beslenmesini sağlamayıp, bunun yanı sıra retina pigment epiteli ve iç nükleer tabakanın dış yüzüne kadar olan retina tabakalarının da beslenmesini sağlar(Aydın ve Akova 2015).

Koroidal arter ve venler birçok vasküler yapının aksine paralel seyretmemektedir (Guyer ve ark 1989). İnternal karotid arterin ilk dalı olan oftalmik arter nazal, temporal ve bazen paraoptik posterior siliyer arter olmak üzere 2-3 dala ayrılır (Albert ve Miller 2008). Bu arterler de sklerayı delmeden önce bir adet uzun posterior siliyer arter (UPSA) ve değişen sayılarda kısa posterior siliyer arterlere (KPSA) ayrılır (toplamda 2 adet UPSA, 15-20

adetKPSA). UPSA'lar optik diskten 3-4 mm mesafede sklerayı delip suprakoroidal alan boyunca horizontal hatta ora serrata yakınlarına kadar seyredip geriye doğru koriokapillarisin ön kısımlarını besleyen 3-5 dal verirler. KPSA'lar peripapiller bölgede sklerayı delerler ve suprakoroidal alanda çok kısa ilerleyip posterior koryokapillarisini besleyen dallara ayrılırlar. Rektus kasları boyunca seyreden anterior siliyer arterler sklerayı delip siliyer cisme ulaştıktan sonra irisin major vasküler halkasına katılmadan önce ön koryokapillarisine katılan geriye doğru 8-12 dal verirler (Guyer ve ark 1989). Bir dokunun ihtiyacı, herhangi iki ya da daha fazla uç arter tarafından temin edildiğinde, iki uç arterlerin dağılımı bölgeleri arasındaki alan sınır “watershed zon” olarak adlandırılır. Watershed zon çeşitli uzun posteriyor siliyer arterler, kısa posteriyor siliyer arterler, anterior siliyer arterler, koryokapillaris lobülü, vorteks venleri arasında olabilir. Bu bölgelerin önemi herhangi bir perfüzyon basıncı düşmelerinde iskemiye karşı en savunmasız bölge olmalarıdır (Hayreh1990,Duker ve Weitter 1991).

Koroid mikrosirkülasyonu segmental uç-arteriol niteliğindedir. Bir prekapiller arteriolden dolan bir koryokapillaris lobülü birçok postkapiller venülden boşalır. Arteriol sistemleri arasında bulunan potansiyel anastomozlar fizyolojik şartlarda fonksiyon göstermez (Aydın ve Akova 2015).

Koryokapillarisin venöz drenajı vorteks ven sistemi ile gerçekleşir (Snell ve Lemp 1998). Vorteks venleri süperior oftalmik vene (SOV) ve inferior oftalmik vene (İOV) drene olur. SOV süperior orbital fissürden geçerek kavernöz sinüse açılır ve drenajın çoğunu sağlar. İOV ise SOV'e bir dal verir ve inferior orbital fissürden pterigoid pleksusa ulaşır (Guyer ve ark 1989).

### **2.1.3.2.Sinir Sistemi**

Koroidin inervasyonu nazosilyer sinirin dalı olan uzun silyer sinirler ile silyer gangliyondan gelen kısasilyer sinirlerden kaynaklanır (Aydın ve Akova 2015, Recep 2016).

Koroidal damarların düz kasları, yoğun sinir lifi pleksusları (perivasküler pleksus) yanısıra otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik bölümlerince inerve edilirler (Guyer ve ark 1989, Nickla ve Wallman 2010). Bu akson terminalleri aynı zamanda stromada da bulunup stromadaki vasküler olmayan düz kaslar, intrinsik koroidal nöronlar (İKN) ve muhtemelen diğer hücre tiplerinde de sonlanmaktadır. Oftalmik sinir yoluyla trigeminal gangliyonla duyuşal ileti sağlayan afferent sensöriyel lifler de bulunmaktadır (Nickla ve Wallman2010).

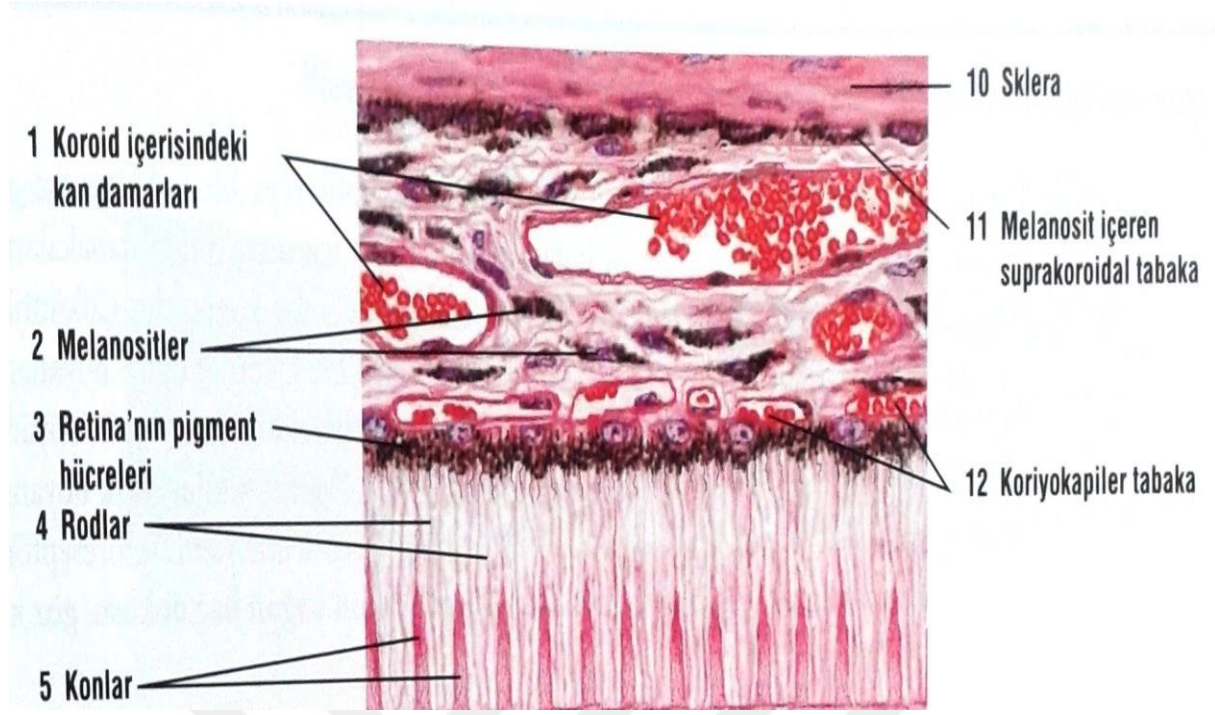


Memelilerde koroidin ana parasempatik inervasyonu fasyal sinirden köken alırlar; büyük petröz sinir ve pterigopalatin (sfenopalatin) gangliyon üzerinden gelirler. Uzun ve kısa siliyer sinirlerle suprakoroid boşluğuna geçerler (Recep 2016). Kolinerjik baskın bu lifler aynı zamanda vazodilatör olan nitrik oksit (NO) ve vazoaktif intestinal peptid (VİP) açısından zengindir. Koroidin sempatik inervasyonu süperior servikal ganglion tarafından sağlanmaktadır. Damarlarda sonlanan bu noradrenerjik nöronlar vazokonstrüksiyona aracılık ederler (Nickla ve Wallman 2010). Koroidal damarlar alfa adrenerjik vazokonstrüktör reseptörler içerirken, beta adrenerjik vazodilatatör reseptörleri yoktur. Bundan dolayı alfa adrenerjik agonistlerin uzun posterior siliyer arterde vazokonstriksiyon oluşturarak koroid kan akımını azalttığı in vitro olarak tespit edilirken beta adrenerjik agonist olan izoproterenol'un etkisi görülmemiştir (Albert ve Miller 2008).

#### **2.1.4. Histoloji**

Koroid histolojik olarak 4 tabakadan oluşmaktadır(Guyer ve ark 1989). Bu tabakalar dıştan içe doğru sırasıyla (**Resim 2.1**):

1. Suprakoroid
2. Stroma
3. Koryokapillaris
4. Bruch membranı



**Resim 2.1.** Koroidin Histolojik Yapısı (diFiore'nin Histoloji Atlasından alınmıştır. Eroschenko 2013)

#### 2.1.4.1. Suprakoroid

Suprakoroid lamina adını alan, sklera ile koroid arasında bulunan potansiyel boşluk, pigmentli ince bağ dokusu lifleri ile örtülü olup, içinden uzun ve kısa siliyer arter ve sinirler geçer. Koroidin en dış tabakası olup pigmente skleranın (lamina fusca) iç tabakasıyla koroidal stromanın geniş damar tabakası (Haller tabakası) arasında yer alır. Yaklaşık 30 mikron kalınlığa sahiptir. Suprakoroid boşluğu önde suprasiliyer boşlukla devam eder. Arkada optik sinire uzanır (Guyer ve ark 1989, Recep 2016). Bir çok katmandan oluşan, düzleştirilmiş fusiform melanosit ve fibroblast benzeri hücreler, kollajen ve elastik fibriller, gangliyon hücreleri, sinir pleksusları ve serpiştirilmiş miyelinli akson demetlerinden oluşmaktadır. Yoğun olarak sinir lifleri ve gangliyon hücreleri göze çarpar. Fibroblast benzeri hücreler zonula okludensler ile birbirine bağlıdır. Melanosit ve fibrositler suprakoroid boşluğunun 6 ila 10 katına çapraz olarak geçerler (Guyer ve ark 1989, Recep 2016). Fibroblast benzeri hücreler hücre dışı matris bileşenleri, elastin, kollajenleri ve proteoglikanları sentezler ve salgılar. Melanositlerin pigmentasyon sağlamasının dışında fonksiyonu bilinmiyor. Bununla birlikte, bunların membranları endotelin-B reseptörleri içerir, bu reseptörler, endotelin 1 ile

indüklenmiş kalsiyum iyonları akımına aracılık edebilir.Çok sayıda melanosit bulunması nedeniyle koyu pigmentli görünüme sahiptir (Guyer ve ark 1989, Wallman ve Nickla 2010). Suprakoroid boşlukta koroide geçen damarlar dışında damar bulunmaz (Recep 2016). Histolojik incelemelerde özellikle vorteks venlerin önünde kalan bölgelerde sklera ile zayıf bağlar bulunmakta ve lameller ayrılma sonucu suprakoroidal alan meydana gelmektedir. Suprakoroid boşluğunun lamelleri kolayca birbirinden ayrıştırılabilir. Ancak makula altında yoğun silyer damar ve sinirler nedeniyle bu pek mümkün olmaz (Tasman ve Jaeger2007, Recep 2016).

#### **2.1.4.2.Stroma**

Koroid stroması veya damar katı, melanosit içeren gevşek bağ dokusundan oluşur. Stroma hacminin büyük kısmını kan damarları oluşturur ve içerisinde çok sayıda büyük ve orta boyutlu kan damarı yer alır. Arter ve venler düzensiz organizasyona sahip kollajen liflerle çevrelenmiştir (Tasman ve Jaeger2007,Recep 2016). Kollajen ve elastik lifler dışında fibroblastlar, vasküler olmayan düz kas hücreleri ve çok sayıda melanosit damar komşuluğunda yerleşmiştir (Nickla ve Wallman 2010). Melanositten zengin gevşek bir bağ dokusu içine yerleşmiş arterioller ve orta büyüklükteki venleri içeren orta tabaka ile geniş çaplı arterler ve venleri içeren dış tabakadan oluşur (Aydın ve Akova 2015). Koroidin damar tabakası dışta büyük kan damarlarının yer aldığı “Haller tabakası” ve içte orta ve küçük boy arterlerin ve koryokapillaris besleyen arteryollerin yer aldığı “Sattler” tabakası olarak adlandırılır (Guyer ve ark 1989). Koroid arterleri arka silyer arterterlerin dalları olup öne doğru uzanırlar. Venler arterlerden daha büyük olup ortalama yedi vorteks veninde birleşerek skleradan çıkıp oftalmik venlere katılırlar. Küçük arterlerin çapları 40-90 mikron, arteriyoller 20-40 mikron kadardır. Büyük venlerin çapları 100-300 mikron, küçük venlerin çapları 10-40 mikron arasındadır (Recep 2016). Büyük koroid damarlarının endoteli koryokapillarisin aksine penceresiz yapıdadır (Aydın ve Akova 2015). Bundan dolayı flöresein anjiyografi sırasında flöresein molekülleri damar duvarını aşamazlar (Guyer ve ark 1989). Miyelinsiz sinir lifleri ve ganglion hücreleri orta ve dış segmentlerde gözlenmektedir (Tasman ve Jaeger 2007). Ayrıca diğer bağ dokularında olduğu gibi çok miktarda mast hücresi, makrofaj ve lenfosit bulunur.

### 2.1.4.3.Koryokapillaris

Koryokapillaris ilk olarak 1702 yılında Hovius tarafından tanımlanmış, 1838'de Eschricht tarafından adlandırılmıştır (Guyer ve ark 1989). Koryokapillaris tabakasının benzersiz yapısı koroidin fonksiyonlarını yerine getirebilmesi için büyük öneme sahiptir. Koryokapillaris Bruch membranının üstünde seyretmektedir ve yoğun anastomoz oluşumu gösteren delikli kapiller bir ağdan oluşmaktadır. Koryokapillarisin Bruch zarı tarafında kalan kısmı düz, dışta kalan kısmı dalgalıdır. Damar katındaki arterlerden beslenir ve yine damar katındaki venlere boşalırlar. Arteryol ve venüller dış yüzünden gelirler ve dikey veya çapraz olarak koryokapillaris katılırlar. Kapillerlerin torba şeklinde genişlemiş kısımları vardır. Aralarında kolon veya septum denilen boşluklar bulunur (Recep 2016). Koryokapillaris, endoteli çok sayıda pencere içeren bir kapiller yataktır. Arka kutupta lobüler, ekvator bölgesinde iğ şeklinde, fundus periferinde merdiven tarzında patern gösteren ve end-arteriol gibi fonksiyon gören bir sistemdir (Albert ve Miller 2008, Aydın ve Akova2015, Recep 2016). Koryokapillaris segmental dağılımlı, merkezde besleyici bir arteryol, çevresel kısımda ise toplayıcı venüllerin bulunduğu, lobuler ve homojen bir yapıdır (Recep 2016). Prekapiller arteriyoller santral besleyici koroidal arteriolden kaynaklanır ve herbiri bir lobül oluşturur. Arterioller lobülün santralinde bulunur venüller ise halka tarzında lobülü çevreler (Michalewska ve ark 2013). Lobüller periferel postkapiller venüllere boşalırlar. Bu çok venüllü sistem kan akımının daha hızlı olmasına izin verir (Guyer ve ark 1989). Koroid damarlarının, özellikle de koryokapillarisin dağılımı konusunda çok fazla değişkenlik bulunur. Kapillerler en çok makulada yoğunlaşır ve delikleri de makulada daha geniştir. Bu deliklerin çapları 80 µm'dir. Bu katın kalınlığı arka tarafta 3-18 µm, ekvator da 6-36 µm ve makulada 20 µm arasında değişmektedir (Wallman ve Nickla 2010, Recep 2016). Koryokapillerlerde kendi lümeninden daha geniş yaklaşık 20-40 µm genişliğinde fenestralar bulunur. Fenestralara sahip bu kapillerler proteinlere yüksek permeabilite göstermekte ve ekstravasküler stromada yüksek onkotik basınç olduğundan retinadan koroide doğru sıvı geçişi desteklenmiş olmaktadır. Bu fenestralar İSYA (indosiyanın yeşili anjiyografi) ve FFA (fundus florosein anjiyografi) görüntülerinde ki sızıntıyı oluşturur (Nickla ve Wallman 2010, Michalewska ve ark 2013).

Kapillerler, melanosit içeren ince bağ dokusuyla desteklenirler. Duvarlarında delikli endotel hücrelerinden kesintisiz bir kat bulunur. Yer yer kasılma özelliği gösteren perisitler (Rouget hücreleri) dikkati çeker (Recep 2016).

Yaşlanmayla birlikte koryokapillarisin yoğunluğu azalır, çapı küçülür. Bu nedenle koroid kan akımı azalır ve koroid inceler (Recep 2016).

Yapılan bir çalışmada koryokapillarisin “Sattlers” tabakasına komşu dış kısmında fibröz tabaka izlenmiş ve bu tabakanın kapillerler arasından kollajen lif kolonlarıyla Bruch membranının dış fibröz tabakasına tutunduğu izlenmiş ve bu yapının koryokapillarisin kalınlığını sabit tutmada görevli olabileceği ön görülmüştür (Krebs ve Krebs 1991).

#### **2.1.4.4.Bruch Membranı**

Lamina vitrea olarak da bilinen bu kat, kısmen RPE'den, kısmen koryokapillarisden köken alır ve koroidin en iç kısmındayer alır (Recep 2016). Koryokapillaris, Bruch zarı ile retinanın dış üçte birlik kısmına oksijen ve besin ulaştırır. Makulada ise tüm retina destek sağlar. Flöresein gibi küçük moleküllere geçirgendir (Aydın ve Akova 2015). Koryokapillaris ve tüm koroidin kalınlığı yaşla birlikte azalırken makuladaki Bruch zarı kalınlaşır. Çocuklukta yaklaşık 2 µm kalınlıkta olup yaşlanmayla kalınlığı artar. Bruch membranının kalın olduğu yer optik disk etrafıdır. Erişkinlerde peripapiller alanda yaklaşık 2–4 mikron, periferde ise 1–2 mikron kalınlıktadır. Periodik asit schiff ile boyanması pozitif olup mikroskopta eozinofilik görüntüye sahiptir. Elektronmikroskopide 5 ayrı bölümden oluştuğu izlenmektedir (Guyer ve ark 1989, Recep 2016). Bu 5 tabaka dıştan içe doğru sırayla:

1. Koryokapillarisin bazal membranı
2. Dış kollajen tabaka
3. Elastik tabaka
4. İç kollajen tabaka
5. Retina pigment epitelinin bazal membranı

En içteki RPE bazal zarı kesintisiz bir zar olup 0,3 µm kalınlığındadır. En dıştaki koryokapillaris bazal zarı ise 0,14 µm kalınlığındadır. Bu zar interkapiller septumlarda devamlılığını kaybeder. İç ve dış kollajen katlarda kesintisizdir. İç kollajen katı 1,5 µm, dış kollajen katı 0,14 µm kalınlığındadır. Ortadaki elastik kat devamlılık göstermez. Bruch zarının katları birbirine sıkıca bağlıdır ve sağlıklı bir gözde ayrıştırılamaz. RPE ve koryokapillaris bazal membranları ince lifler içerir. Bu lifler komşu kollajen bölgelerin kollajeniyle devam ederler. RPE bazal zarı retina pigment epiteli sitoplazma zarından 100nm'lik radyolusent bölgeyle ayrıştır. RPE sitoplazma zarında çok sayıda içe doğru

katlantılar bulunur. Bazal zar genellikle bu bölümlere uzanmaz. RPE'nin bazal zarı, silyer cismin pigmentli epitelinin ve irisin ön pigmentli bazal zarlarıyla devam eder. Bu nedenle optik diskten irisin pupilla kenarına kadar uzanır. Bu zarın işlevi tam olarak bilinmemekle birlikte doku sıvısının koroid kapillerlerinden retinaya geçişiyle ilgili olabilir (Recep 2016).

Bruch membran ile koryokapillaris arasında potansiyel bir boşluk yoktur. Koroid ve posterior sklera çevresi arasında potansiyel bir boşluk vardır ama Bruch membranı ile RPE ve üst duyuşal retina ile RPE arasındaki boşluk patolojiktir (Michalewska ve ark 2013).

### **2.1.5. Fizyoloji**

Vücutta en fazla kan dolaşımına sahip olan koroid dolaşımı sadece koroid beslenmesini değil, retina pigment epiteli ve iç nükleer tabakanın dış yüzüne kadar olan retina tabakalarında besin ve oksijen ihtiyacını karşılamaktadır (Aydın ve Akova 2015). Avasküler zonun beslenmesinin %100'ünü koroid karşılar. Koroidin başka fonksiyonlarının da olduğu gün geçtikçe daha net ortaya çıkmaktadır. Bu fonksiyonların başlıcaları oküler hacim ve sıcaklık düzenlenmesi, koroid kalınlığının değişmesi ile retina pozisyonunun ayarlanması ve büyüme faktörlerinin salgılanmasıdır (Nickla ve Wallman 2010, Rim ve ark 2014). Ayrıca ışık absorpsiyonuna, kan akışının vazomotor kontrolü ile intraoküler basıncın düzenlenmesine ve kan akışının vazomotor kontrolü ile intraoküler basıncın düzenlenmesine katkı sağlaması diğer olası fonksiyonlarıdır. Koroid, uveoskleral yol üzerinden aköz hümörün drenajında da rol oynar (Snell ve Lemp 1998, Nickla ve Wallman2010).

Koroidal incelme retinanın yetersiz beslenmesine sebep olarak retina pigment epiteli dejenerasyonu ve fotoreseptör kaybı ile sonuçlanır. Böylece yaşa bağlı maküler dejenerasyon, polipoidal koroidal vaskülopati, santral seröz koryoretinopati, glokom gibi bir çok okuler hastalıkta koroid değişiklikleri izlendiği bildirilmiştir (Michalewska ve ark 2013).

#### **2.1.5.1.Koroid Kan Akımının Regülasyonu**

Koroid diğer dokulara kıyasla çok yüksek hacimde kan akımına sahiptir. Sebebi halen tam olarak anlaşılamamakla birlikte, retina sıcaklığının sabit tutulmasının bu yüksek kan akımına bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca koroidin yüksek kan akımının olması geniş bir güvenlik aralığının olmasını da sağlamakta, bu sayede akımın azalmasına karşı yüksek bir tolerans göstermekte ve fonksiyonel bir yan etki görülmemektedir.Koroid dolaşım sisteminde bulunan çeşitli boyut ve tipteki mikrodamar türleri ani vasküler konjesyonda ince kontrol

sağlayabilir. Otonomik kontrol altında olan koroid kan akımı esas olarak sempatik sinir sistemi tarafından düzenlenmektedir. Koroid otoregülasyon ve baroregülasyon ile sistemik kan basıncı dalgalanmalarını kompanse edebilir. Hidrostatik basınç artışlarında ani konjesyon ile koroid damar kalınlığındaki hızlı artışlar, yüksek basınç geçişlerinde retinal venlere tampon görevi görür (Riva ve ark 1997, Hafez ve ark 2003, Jumper2003). Ancak dış retina tabakaları koroid kan akımına bağımlı olup, genellikle hipertansif kardiyovasküler hastalıklar ve diabette koroidal kan akımında ciddi bir azalma olduğunda, retinal ödem oluşmaktadır.

Koroid kan akımının otonomik sinir sistemi tarafından düzenlenmesi, sistemik hipertansiyonun etkilerinden kısmen korunmayı da sağlar. Sistemik dolaşımı etkileyen ajanlar da koroid kan akımını etkileyebilir ancak bu etki her zaman tahmin edildiği gibi olmamaktadır. Epinefrin ve anjiyotensin gibi vazokonstriktörler sistemik kan basıncını ve koroidde periferik direnci artırır. Ama koroidde kan akımında azalmanın aksine, net olarak kan akımında artışa sebep olurlar. Sistemik kan basıncının düşmesi koroidde periferik direncin düşmesine yol açar, ancak kan akımında çok az etkisi olur. Güçlü vazodilatör etkisi olan karbondioksit inhalasyonunun koroid akımında çok az etkisi olur. Ayrıca vazodilatörlerin lokal uygulanmasının da etkisi çok azdır. Servikal sempatik zincirin uyarımı koroidal kan akımını artırır, sempatektomi ise azaltır. Sempatik kontrolün kaybı retinal ödeme yol açar. Yani koroidde fizyolojik bir perfüzyon basıncının sağlanabilmesi için sempatik tonusun sağlanması gereklidir (Ernest 1989, Jumper 2003 ).

Koroid vasküler yapıdaki aşırı geçirgenlik artışı, vasküler hasarlanma ve koroid incilmesi birçok oküler patolojiye yol açmaktadır (Karahan ve ark 2015).

#### **2.1.5.2.Koroid Kalınlığının Modülasyonu**

Matsuove ark (2014) SS-OKT cihazı ile yapılan ölçümlerde SD-OKT ile yapılan ölçümlere oranla koroidin daha kalın olduğunu ve bu nedenle bu iki cihaz ölçümlerinin karşılaştıramayacağını rapor etmişlerdir. Subfoveal koroid kalınlığı normal gözlerde  $191 \pm 74.2$ -  $354 \pm 111\mu\text{m}$  olarak ölçülmüştür (Manjunathve ark 2010). Subfoveal koroid kalınlığı nazalde temporalden daha incedir (Ouyang ve ark2011). Koroid volümü nazal kadranda en düşük, süperior kadranda en yüksek olarak rapor edilmiştir (Barteselli ve ark 2012). Margolis ve arkadaşları (2009) her dekatda koroid kalınlığında  $15.6\mu\text{m}$  azalma olduğunu rapor etmişlerdir. Benzer şekilde Ikuno ve arkadaşları (2010) her dekatda  $14\mu\text{m}$  azalmadan bahsetmişlerdir. Ding ve arkadaşları (2011) ise sadece 60 yaşından sonra koroidal incelmeye olduğunu

söylemişlerdir. Koroid kalınlığı yaş, boy ve kilo ile korele bulunmuş ancak cinsiyetle ilişkilendirilememiştir. Aynı zamanda aksiyel uzunlukla ters korelasyon görülmüştür ( Park ve ark 2013, Read ve ark 2013). Wei ve arkadaşları (2013) myopik refraktif kusurun her 1 D'lik artışı ile 15 µm veya her 1mm'lik aksiyel uzunluk artışı ile 32 µm subfoveal koroid kalınlığında azalma olduğunu rapor etmişlerdir. Fujiware ve arkadaşları (2012) koroid kalınlığında her dekatda 12.7 µm, her bir myopik diyoptri artışında ise 8.7 µm azalma rapor etmiştir. Li ve arkadaşları (2011) kadınların erkeklerden daha ince koroide sahip olduğunu rapor etmiştir. Bununla beraber Mapelli ve arkadaşları (2013) kız çocuklarının koroidlerinin daha kalın olarak rapor etmişlerdir. Bu sonuç pubertal gelişim ile kızlarda koroid kalınlık değişikliğini akla getirmektedir. Sistolik kan basıncı değişimi ile koroid kalınlık değişimi arasında korelasyon görülmüştür (Tan ve ark 2012). Su içimi ile koroid kalınlığında artış olurken (Mansouri ve ark 2013), kahve içimiden 4 saat sonra koroid kalınlığında azalma görülmüştür (Vural ve ark 2013). Manjunath ve arkadaşları (2011) eksudatif tip YBMD'li gözlerde koroid kalınlığı eksudatif olmayanlara göre daha ince olduğunu belirtirken, Jonas ve arkadaşları (2013) YBMD tipleri arasında koroid kalınlığında anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir. Aksine Lee ve arkadaşları (2015) subfoveal koroid kalınlığının eksudatif olmayan şiddetli YBMD tipi ile yakından ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir. İntravitreal ranibizumab (Yamazaki ve ark 2012) ve fotodinamik tedaviyi (Maruko ve ark 2011) takiben YBMD'li gözlerde koroid kalınlığında azalma izlenmiştir. Koizumi ve arkadaşları (2011) subfoveal koroid kalınlığını, tipik neovasküler YBMD'li gözlerle ( $245 \pm 73.1 \mu\text{m}$ ) karşılaştırdıklarında polipoidal koroidal vaskülopatili ( $293 \pm 72.3\mu\text{m}$ ) gözlerde daha kalın olarak rapor etmişlerdir. Koroidal kalınlık ölçümü ile eksudatif tip YBMD, santral seröz koryoretinopati ve polipoidal koroidal vaskülopati ayırımında yardımcı olabilir (Chung ve ark 2011, Koizumi ve ark 2011).

Koroidkalınlığı kan akım regülasyonunun yukarıda belirtilen özellikleri nedeniyle birçok faktörden ve oküler hastalıktan etkilenmektedir. Yaş ve cinsiyet, aksiyel uzunluk, kırma kusuru, sirkadiyen ritim bunlara örnek olarak verilebilir. Örneğin yaşlı ve miyop kişilerde genç ve emetrop kişilere kıyasla daha ince bir koroid yapısı vardır (Ding ve ark 2011, Wei ve ark 2013, Michalewska ve ark 2013). Aksiyel uzunlukla koroid arasında ise negatif korelasyon mevcuttur (Wei ve ark 2013, Karahan ve ark 2015). Ayrıca su alımının dahi koroid kalınlığını etkileyebileceği ileri sürülmektedir. Örneğin 1 litre su içme koroid kalınlığı ve hacmini artırmak için yeterli olmaktadır ( Mansouri ve ark 2013).



Koroidin yavaş akomodatif bir mekanizma ile refraktif adaptasyona dahi katkı sağlayabileceği uzun yıllar önce ileri sürülmüştür. Wallmann ve ark.'nın (1995) tavuklar üzerinde yaptıkları çalışmalarda miyopik defokus durumlarında, yani görüntünün retinanın önüne düştüğü hallerde, koroid kalınlığının 100 mikrona kadar artış göstererek retinayı öne doğru hareket ettirdiği ve görüntünün odaklanmasına katkı sağlandığı gösterilmiştir. Konkav camlar kullanılarak oluşturulan hipermetropik defokus durumlarında, yani görüntünün retinanın gerisine düştüğü hallerde ise, mekanik kısıtlamaların elverdiği ölçüde koroid kalınlığının azaldığı ve retinanın geriye doğru hareket ettiği gösterilmiştir (Wallman ve ark 1995).

Koroid kalınlığının değişimini izah etmek için 4 farklı hipotez ortaya atılmıştır (Wallman ve ark 1995):

1. Koroide su geçişini artıran büyük, ozmotik olarak aktif proteoglikanların sentezinin artması
2. Koryokapillaristeki fenestrasyonların büyüklük veya sayısının artması ile koroidal matrikste ozmotik olarak aktif moleküllerin sayısının artması
3. Ön kamaradan drenaj yolu ile koroide giren sıvı miktarının artması
4. Retina pigment epiteli üzerinden retinadan sıvı transportundaki değişiklikler

Bu mekanizmalara ilave olarak, vasküler olmayan düz kasların tonusundaki değişikliklerin de rolü olabilir. Muhtemelen, bu mekanizmaların birkaç tanesi aynı anda etkili olmaktadır (Nickla ve Wallman2010).

Koroid kalınlığı birçok retina hastalığında da primer yada sekonder olarak etkilenmektedir.Yüksek miyopi, retinitis pigmentosa benzeri distrofilerde inceleme gösterirken, SSKR, Vogt-Koyanagi Harada, polipoidal koroidal vaskülopati (PKV) gibi hastalıklarda artış göstermektedir. Özellikle PKV'deki artış YBMD'den ayırıcı tanıda yardım sağlamaktadır.

Bazı retina hastalıklarında ise koroid kalınlığı hakkında çelişkili çalışma sonuçları bildirilmektedir. Erken eksudatif YBMD'de artmış hidrostatik basınç ve vasküler geçirgenlik artışı nedeni ile koroid "Haller" tabakası kalınlığının arttığı, zaman ve hastalık ilerledikçe ise kalınlığın genel olarak azalmış olduğu gösterilmiştir (Michalewska ve ark 2013, Lu ve ark

2016). Erken YBMD'li gözlerde ise santral koroid kalınlığının normalden çok farklı olmadığı bildirilmekte ve geç/orta YBMD' gözlerle göre daha yüksek olarak bulunmaktadır. Tüm gruplarda "Sattler" tabakası alanının ortalama yüzdesi benzer bir ortalama göstermiştir. Normal gözlerle karşılaştırıldığında geç YBMD'li gözlerde subfoveal koroidal kalınlık ve Sattler tabaka alanı yüzdesinin azaldığı izlenmiştir. "Haller" katmanı ve koryokapillaris ise atrofikleşir (Michalewska ve ark 2013).

İdiopatik tam kat makuler hol hastalığı etiopatogenezinde koroidin ek rol oynadığı düşünülmüştür. Bu hastalarda koroid kalınlığı azalmış olarak bulunmuştur. Fovea avasküler olduğundan beslenme ve oksijen ihtiyacını koroidden sağlamaktadır. Bu inceleme makuler hol oluşumunda azalmış koroidal kan akımının bir sebep olabileceğini düşündürmektedir (Michalewska ve ark 2013). Fakat farklı ötrelere göre makuler holde koroidal kalınlıkta değişiklik izlenmemiştir (Schaal ve ark 2012).

Diabetik retinopatide (DR) koroidin erken dönemlerden itibaren etkilendiği gösterilmiştir. Bununla beraber koroidin DR patogenezindeki rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Histolojik çalışmalarda DR'li hastalarda koroid lobülleri arasında sinus benzeri yapıların oluşumu, koroidal venlerde daralma veya fokal dilatasyon ve tortiozite artışı gösterilmiştir. Bazı ilerlemiş vakalarda, kapiller lümen daralması, kapiller kayıp, inflamasyon, intertisyel ödem ve diğer değişiklikler olduğu bildirilmiştir (Hidayat ve ark 1985, Fryczkowski ve ark 1988, McLeod ve ark 1995).

DR'de koroid kalınlığı ile ilgili bilgiler çelişkilidir. Kase ve ark (2016) yaptıkları çalışmada hiçbir tedavi almamış hafif / orta proliferatif olmayan DR'li olan gözlerde subfoveal koroid kalınlığında (SKK) önemli bir azalma tespit edilirken, şiddetli proliferatif olmayan DR'li ve proliferatif retinopatili gözlerde diabetik olmayan gözlerle göre SKK daha kalın olarak ölçülmüştür. Aksine Regatieri ve ark (2012) DR ciddiyeti ile birlikte koroid kalınlığının azaldığını ileri sürmekte, Adhi ve ark (2013) da subfoveal orta koroid damar tabakası ve koryokapillarisin daha ince olduğunu ileri sürmektedir. Kim ve ark (2013) ise koroid kalınlığının DMÖ'lü olgularda DMÖ olmayanlara göre daha kalın olduğunu bildirmiştir. Üç bin gözün incelendiği bir popülasyon çalışmasında ise DM'lu olgularda kalınlık daha yüksek bulunmuş ancak DR anormal bir kalınlaşma ile ilişkili bulunmamıştır (Hidayat ve ark 1985, Fryczkowski ve ark 1988, McLeod ve ark 1995).

Sonuç olarak DM'de koroiddeki patolojik değişiklikleri iki grupta incelemek mümkün: koroidal kalınlık azalmasına yol açan kapiller kayıp ve kapiller lümen daralması ve

koroidal kalınlık artışına neden olan intertisyel ödem, venlerde dilatasyon, inflamasyon (Xu ve ark 2013). Çeşitli çalışmalardaki değişken bilgiler ise DM'de koroidin dinamik bir değişim gösterdiğini düşündürmektedir.

Retinal ven tıkanıklığı (RVT) hastalarda yapılan koroid volüm ölçümünde RVT'li gözde subfoveal koroid hacmi ve kalınlığı sağlıklı gözden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Du ve ark 2013, Tsuiki 2013).

## **2.2.Koroid İnceleme Teknikleri**

Son zamanlara kadar koroidin değerlendirilmesinde in-vitro şartlarda histolojik çalışmalar; in-vivo şartlarda ise indosiyenin yeşili anjiyografisi (İSYA), lazer Doppler flowmetre ve ultrasonografi kullanılmıştır. Histolojik çalışmalar damarsal yapıların tonusunun korunmadığı şartlarda yapıldığı için, yapılan incelemeler hastalıkların patofizyolojisini anlamada çok sınırlı kalmıştır. Cansız bir gözde koroid sönmekte ve gerçek kalınlığının çok daha altında ölçülmektedir. Yine damar tonusuna etki edecek bir çok faktörün histolojik kesitlerde etkisinin olmayacağı düşünüldüğünde in-vitro şartlardaki değerlendirmenin yetersiz kalacağı anlaşılabacaktır (Gugleta ve ark 2002, Brown ve ark 2009, Sezer ve ark2016).

### **2.2.1. İndosiyenin Yeşili Anjiyografisi**

İSYA, 775 Dalton molekül ağırlıklı, suda çözünen bir trikarbosiyenin boyasıdır (Owens1996). İntravenöz enjeksiyon sonrası (%98 oranında) proteinlere bağlanır. Bu nedenle koryokapillerlerin küçük fenestrelere diffüzyonu sınırlıdır.

İSYA 805 nm ve 835 nm'lik yüksek dalga boylu ışığı absorbe edip yansıtmaktadır. İSYA'da daha uzun dalga boyu ile çalışıldığı için kan, eksüda ve pigment epitel dekolmanı (PED) gibi durumlarda, bu yöntem alttaki lezyonların daha iyi görüntülenmesine de imkan vermektedir ve floresein anjiyografideki retina pigment epitelinin kısa dalga boylu ışığı yansıtıcı etkisi aşılmaktadır (Owens1996). Bu özellikler sayesinde retina pigment epiteli altındaki koroidal damarlar ve kan akımı görüntülenebilmektedir. İSYA'nın, koroid neovaskülarizasyonlarının (KNV) detaylarını göstermede ve koroidal poliplerinin teşhisinde fundus floresein anjiyografiye (FFA) göre daha üstün olduğu gösterilmiştir (Spaide ve ark 1995, Owens1996, Yanuzzi ve ark 2011). Ancak bu yöntemle kesitsel görüntü elde edilememektedir.

### **2.2.2. Lazer Doppler Flowmetre**

Lazer Doppler flowmetre; hareketli cisimler üzerinden yansıyan ışığın frekans sapmasının değerlendirilmesi prensibi ile çalışmaktadır (Pemp ve ark 2008, Falsini ve ark 2011, Wang ve ark 2011). Optik sinir başındaki, iristeki ve subfoveal koroid dokusundaki kan akımına ait hemodinamik parametreleri değerlendirmemizi sağlayan invaziv olmayan bir tanı yöntemidir. Bunu; belirli bir volümde hareket eden eritrositlerin ortalama hızını ve sayısını tespit ederek yapmaktadır. Nitekim bu teknik sayesinde diyabetik retinopati, YBMD ve retinitis pigmentosa gibi hastalıklarda koroid sirkülasyonunun azaldığı gösterilmiştir (Pemp ve ark 2008, Falsini ve ark 2011, Friedman1997).

### **2.2.3. Ultrasonografi**

Ultrasonografi gözün ön tarafındaki opasiteler nedeniyle arka kutbun değerlendirilemediği durumlarda önemli bir tanı aracı olarak kullanılmıştır. Ultrasonografi ile koroid ve retinadaki tümör veya diğer kalınlaşmaların tespiti ve değerlendirilmesi yapılabilmektedir. Ultrasonografi özellikle ortam opasiteleri varlığında değişik vitreoretinal patolojilerin tanı ve takibinde önemli değere sahiptir. Konvansiyonel ultrasonografi cihazları yaklaşık 10 mHz frekanslı problemlere sahiptir ve görüntü çözünürlüğünün düşük olması, koroidteki küçük değişiklikleri tespit etmeyi oldukça zorlaştırmıştır. Yine çözünürlüğünün düşük olması nedeniyle koroid gibi nispeten ince bir dokunun da ölçümlerinde ideal bir yöntem değildi (Coleman ve ark 2004, Malhotra ve ark 2011, Regatieri ve ark 2012).

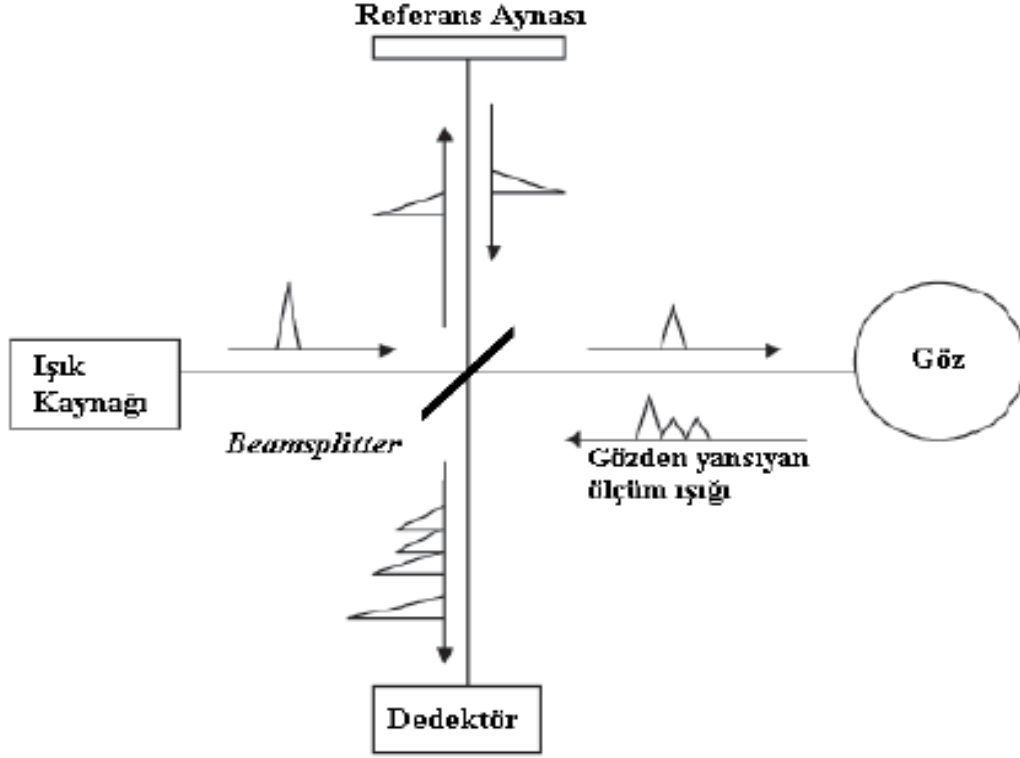
### **2.2.4. Optik Koherens Tomografi**

Oldukça yakın zamana kadar, İSYA, koroid kan akışının görüntülenmesi için tek tanı aracı olmuştur. Fakat invaziv olması ve histolojik değerlendirme yapılmaması nedeni ile yeni görüntüleme yöntemi arayışı devam etmiştir (Fujiwara ve ark2012). Koroidin invivo yapısı hakkında B-scan ve doppler görüntüleme kısıtlı bir bilgi sağlamaktadır. Ancak koroidin morfolojik değişikliklerinin daha detaylı değerlendirilebilmesi, biyolojik doku katmanlarını mikron düzeyinde yüksek çözünürlükte tomografik kesitler olarak görüntüleyen, girişimsel olmayan ve yüksek tekrarlanabilirlik özelliği bulunan bir yeni görüntüleme yöntemi olan OKT ile mümkün olmuştur (Aydın ve ark 2007).

OKT tekniği ilk olarak Massachusettes Teknoloji Enstitüsü'nde fizik profesörü Dr.Fujimoto ve ekibi tarafından tanımlanmıştır (Aydın ve Bilgi2007). Dr. Huang ve ekibi

tarafından geliştirilmiş ve 1991 yılında yayınlanmıştır (Huang ve ark 1991). Oftalmolojide ilk kullanımı ise Boston Tufts Üniversitesi New England göz merkezinde cihazın bir biomikroskop üzerine monte edilmesi ile yapılan prototip OKT'nin retina ve glokomda uygulanmasıyla gerçekleşmiştir (Puliafito ve ark 1995). Bu çalışmalarda kullanılan teknik Carl Zeiss firmasının Humphrey bölümü tarafından 1996 yılında ilk ticari OKT (OKT-I) olarak üretilmiştir (Aydın ve Bilgi2007).

OKT'nin çalışma prensibi B-tarayıcı ultrasona benzer ancak burada akustik yansımaların ölçülmesi yerine gözdeki çeşitli yapılardan yansıyan ışık dalgaları kullanılmaktadır. Işık kaynağı olarak yüksek aydınlatmalı diyot (superluminescent diode, SLD) laser kullanılmaktadır. Bu laserler ekonomik, uzun ömürlü ve kompakt yapıdadır. Tipik olarak merkezi 820 nm'de olan 20 nm genişliğinde ışık yaymaktadır (Hee ve ark 1995, Swanson ve ark 1993). OKT'lerde çalışma prensibi olarak yukarıda bahsedilen yüksek aydınlatmalı diod laser kaynağından çıkan yaklaşık 800 nm dalga boyundaki ışık göze yönlendirilmekte ve bu ışık göze girmeden önce ışın ayırıcı (beamsplitter) olarak adlandırılan yarısaydam bir aynadan geçmektedir. Işın ayırıcıdan geçen ışın demeti aynanın yardımı ile ikiye ayrılmaktadır. İkiye ayrılan bu ışın demetinin bir yarısı tarama yapılacak göze, diğer yarısı ise dedektör aynasına mesafesi bilinen referans aynasına yönlendirilir. Referans aynasına yönlendirilen ışık mesafesi ve gecikme zamanı bilinen tek bir dalga olarak dedektöre geri dönmekte iken, göze yönlendirilen ölçüm ışığı, gözde ilerlerken geçtiği doku katmanlarının yapısına bağlı olarak gecikme zamanıyla uyumlu ve farklı şiddette dalgalara ayrılarak geriye dönmektedir. İşte bu referans aynasından gelen ışık sinyalleri ve dokudan gelen, doku katmanlarının yapısına ve sayısı ile ilişkili biçimde değişik şiddette dalgalara ayrılmış ışık sinyalleri "Michelson" interferometrede birleştirilmektedir (Aydın ve Bilgi2007). Dokulara gönderilen ve farklı doku katmanlarından geri yansıyan ~800 nmdalga boyundaki infrared ışığın yansıma gecikme zamanını ve şiddetini ölçerek, dokuların ve patolojilerinin B-tarayıcı ultrasonografiye benzer bir şekilde ama ondan çok daha yüksek çözünürlükte kesit görüntülerinin alınmasına olanak sağlar (Aydın ve Bilgi 2007).**(Şekil 2.1)**



**Şekil 2.1.**OKT çalışma prensibi (Şahin ve Bozkurt 2015)

OKT’de görüntü, retina katlarının optik olarak farklı yansıtıcılıkta olması ile elde edilmektedir. Dokulardan geri yansıyan ışığın yoğunluğuna göre gri veya renkli skala kullanılarak kesit görüntüleri oluşturulmaktadır. Gri skalada görüntü dokuların yansıtıcılıklarına göre siyahtan beyaza doğru kodlanarak elde edilir. Vitreus ve aköz gibi düşük yansıtıcılığı olan yapılar siyah, retina pigment epiteli ve sinir lifi tabakası gibi yüksek yansıtıcılığı olan yapılar beyaz renkle gösterilir. Fotoreseptör gibi orta yansıtıcılıkta olan yapılar ise gri renktedir. Görüntülerin daha iyi yorumlanması için gri skala görüntüleri bilgisayar yazılımı kullanılarak renklendirilir. Böylece beyaz alanlar sarı ve kırmızı renkle, gri alanlar mavi renkle ve siyah alanlar lacivert-siyah renkle gösterilir (Mumcuoglu ve ark 2008).

Klinikte ilk kullanıma giren OKT modeli olan Stratus OKT® (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) “time domain” tespit yöntemini kullanıp referans aynası pozisyonu ve ışın gecikmelerini mekanik olarak taramakta, ekoların derinliğini ölçmekte ve aksiyel taramalar (A-scan) elde etmektedir. Saniyede yaklaşık 400 tarama yapılmakta ve 8-10 mikron aksiyel çözünürlüklü görüntü elde edilmektedir (Sull ve ark 2010). Bu versiyondan sonra “Fourier domain” tespiti yapan, tüm ışık ekolarının gecikmelerini eş zamanlı ölçebilen, yüksek hızlı spektrometrelili interferometreye sahip “spektral domain” OKT’ler kullanıma girmiştir. Işık

kaynakları geliştirilmiş olup saniyede 20000-52000 aksiyel tarama hızına ulaşılabilir. Aksiyel çözünürlükleri 5-7 mikrondur (Regatieri ve ark 2012).

Günümüzde kullanımı yaygınlaşan “spektral domain” OKT'lerle yüksek rezolüsyonlu retinal görüntüler elde edilebilmesine rağmen arka koroid ve skleranın görüntülenmesinde zorluklar yaşanmaktadır. Yaklaşık 800 nm dalga boylu ışık kaynağı kullanan bu sistemlerde gönderilen sinyaller fotoreseptör ve retina pigment epitel tabakalarında dağılmakta ve koroidden elde edilen sinyallerin azalmasına sebep olmaktadır. Bu sorun Nidek firmasının (Gamagori, Japonya) araştırma amaçlı geliştirdiği 1060 nm dalga boylu ışık kaynağına sahip OKT ile aşılabilmektedir. Daha uzun dalga boyu sayesinde derin oküler dokulara daha fazla penetrasyon sağlanmakta ve koroidoskleral arayüzün görüntülenmesi sağlanabilmektedir (Ikuno ve ark 2010). Ancak yüksek dalga boyu retina seviyesinde rezolüsyonu düşürmektedir ve bu tür cihazların yakın zamanda klinik kullanımı mümkün görünmemektedir (Wu ve ark 2011).

Spaide ve arkadaşları (2008) "Spectralis" OKT® (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) cihazı ile 'geliştirilmiş derinlik görüntüleme' (enhanced depth imaging, EDI) adını verdikleri yeni bir koroidal görüntüleme yöntemi tanımladılar. Cihaz başlığı göze yaklaştırılarak normalde ekrana yansımaya uğramayan ters görüntünün ekrana yansımaya sağlanmaktadır. Bu şekilde derin koroid kısımları sıfır gecikme hattına yaklaşmakta ve bu sayede ters görüntü normal düz görüntüye göre koroid yapıları için daha fazla bilgi sağlamaktadır. Sistemde eş zamanlı olarak kesit tarama ve referans tarama imkanı sunan dual laser tarayıcı sistem mevcuttur. Kesitsel tarama ile elde edilen görüntüden belirlenen referans noktalarından; FFA, İSYA, infrared görüntü, fundus otofloresans veya red-free görüntüler oluşturulabilmektedir. Saniyede 40000 A-tarama yapan SD-OKT sisteme entegredir. Transvers kesitlerde çözünürlük düzeyi 14 µm iken aksiyel kesitlerde bu değer 7 µm'dur. Referans tarama ile elde edilen beş farklı görüntüleme modu sayesinde, farklı dalga boyları ile farklı anatomik özelliklerin belirlenmesi mümkün olmaktadır. Aynı zamanda Spectralis cihazının da sahip olduğu göz takip sistemi kullanılıp ve aynı bölgeden çok sayıda tarama yapılarak sinyal-gürültü oranı iyileştirilecek ve daha detaylı koroid görüntüsü elde edilmektedir. Bu yöntemin klinik kullanımda koroidal görüntüleme için kolay ve kabul edilebilir yöntem olduğu vurgulanmıştır(Spaide ve ark 2008). Fakat EDI yöntemi ile yapılan koroid kalınlık ölçümlerinin manuel olarak yapılması gerekmektedir.

Yeni nesil yüksek penetrasyon OKT teknolojisi olan SS-OKT ise daha üstün koroid görüntüsü sağlama potansiyeline sahiptir (Ikuno ve ark 2010, Yasuno ve ark 2007). SS-OKT daha uzun dalga boyu sayesinde (1050nm-840nm) derin oküler dokulara daha fazla penetrasyon sağlanmakta ve koroido skleral yüzün ve koroid iç ve dış katmanlarının görüntülenmesini sağlamaktadır (Michalewska ve ark 2013, Montero ve Ruiz-Moreno 2013, Ruiz-Moreno ve ark 2013). EDI-OCT ile karşılaştırıldığında SS-OCT' nin ana avantajı SS-OCT koroid kalınlığı ölçümü ve retina kalınlığı ölçümünde haritalar oluşturup, otomatik ölçüm almasıdır. El ile yapılan ölçümlerden dolayı oluşacak yanlışlıkları aşmak için ticari otomatik katman segmentasyon yazılımları SS-OCT için geliştirilmiştir (DRI OCT-1 Atlantis; Topcon, Tokyo, Japan) (Ikuno ve ark 2010, Hirata ve ark 2011, Jirarattanasopa ve ark 2012, Usui ve ark 2012).

SS-OKT teknoloji 1µm dalga boyu alanda 100.000-Hz A-scan tekrarlama oranında, ayarlanabilir laser ışık kaynağı kullanılmaktadır. 1024 aksiyel tarama ile ortalama 96 görüntü alınır. Retina görüntüleme koroid düzeyinde duyarlılığı arttırmak için referans aynası en derin pozisyonda yerleştirilir. Klasik cihazlarla karşılaştırıldığında 1µm ışık kaynağı ve daha uzun 1050nm dalga boyu sayesinde RPE'den daha yüksek penetrasyonla derin koroid görüntüleme sağlanmış olur. Retinada aksiyel çözünürlük 8 µm iken, lateral çözünürlük 20 µm'dir (Hirata ve ark 2011). Tarama hızı olarak SD-OKT'den iki kez hızlı olan (50 000 A-tarama/sn ile karşılaştırıldığında 100 000 A-tarama/sn) SS-OKT cihazları, ek olarak vitreus ve retinada daha doğru 3-D görüntüleme, optik sinir ve makulayı içine alan daha geniş tarama alanı imkanında sunmaktadır (Michalewska ve ark 2013). Ayrıca fundusun zor görüntülenebildiği kataraktlı lenslerde uzun dalga boyu ile görüntülenme sağlayabilmektedir. Bu basit bir katarakt cerrahisi yanında ek bir vitroretinal cerrahi ihtiyacı olup olmadığını belirlemede önemli bir avantaj oluşturmaktadır (Michalewska ve ark 2013).





**Resim 2.2.**Kliniğimizde kullanılan SS-OKT

## 2.3.Kortikosteroidler

### 2.3.1. Genel Bilgiler

Kortikosteroidler sinyal molekülleri olarak kullanılan, kolesterolden türetilen steroid hormon grubudur. KS antiinflamatuvar, antiödematöz, antianjiogenik, antipermeabilite özelliklerine sahip bir madde sınıfıdır (Sarao ve ark 2014, Cáceres-del-Carpio ve ark 2015).

Steroidler inflamatuvar sitokinlerin üretimlerini azaltarak vefosfolipid salınımını önleyerek anti-enflamatuvar etki gösterirler. Aynı zamanda inflamatuvar mediatörlerin gen ekspresyonunuda kontrol etmektedir. Lipokortin proteinlerini (özellikle fosfolipaz A2) indükleyerek etki etmektedir. Bu proteinler prostoglandin, lökotrien gibi potent inflamatuvar hücrelerin önemli bir prokürsörü olan fosfolipid membranlardan araşidonik asit salınımını inhibe etmektedir. Böylece kortikosteroidler bu maddelerin biyosentezini kontrol eder ve lökotrienlerin kemotaksisini azaltır (Floman ve Zor 1977, Umland ve ark 1997, Kang ve ark 2001). Histamin salınımını baskılayarak doku ödemi azaltmaktadır. İnsan perisitleri tarafından salınan sitokine karşı güçlü bir inhibitördür (Sarao ve ark 2014). Güçlü vazodilatatör olan endotelial nitrik oksit sentaz (NOS) sentezi de kortikosteroidler tarafından inhibe edilir (Ramot ve Nyska 2007). Kortikosteroidlerayrıca vasküler düz kas hücrelerine doğrudan ve hormonal vazokonstrüktör olarak etki ederek vasküler tonusu artırır. Aynı zamanda myoflamentlerde Ca duyarlılığını ve Ca<sup>+</sup> mobilizasyonunu artırır (Wehling ve ark 1995). Prostaglandin ve lökotrien sentezini inhibeetmenin dışında aynı zamanda hücrelerarası adezyon molekülü-1 (ICAM-1), interlökin-6, VEGF-a ve stromal hücre türevli faktör-1 faktörlerine de müdahale edebilmektedirler.Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) gibi pro-inflamatuvar ve diğer inflamatuvar kemokinlerin gen ekspresyonunu inhibe etmekte, pigment kaynaklı büyüme faktörü (PEDF) gibi anti-inflamatuvar faktörlerin ise ekspresyonunu indüklemektedir. İlave olarak steroidler koroid endotel hücreleri üzerinde interselüler adezyon molekülü 1'in (ICAM-1) sentezinin azalmasını ve matriks metalloproteinazın (MMPs) ekspresyonunda azalma sağlamaktadır (Floman ve Zor 1977, Heferman ve ark 1978, Lewis ve ark 1986, Naveh ve Weissman 1991, Wilson ve ark 1992, Bandi ve Kompella 2001, Fischer ve ark 2001).

Kortikosteroidler hücre sınırında bulunan sıkı bağlantı proteinlerinin gen ekspresyonarını artırarak ve doğrudan bu proteinleri restore ederek, sıkı bağlantı bütünlüğünü artırır ve paraselüler hücre permeabilitesini azaltır (Jonas ve ark 2001, Antonetti ve ark 2002,

Antonetti 2005, Felinski ve Antonetti 2005). İnflamasyonun tetiklediği inflamatuvar anormal hücre proliferasyonunun izlendiği proliferatif ve ödematöz hastalıkların tedavisinde steroidler sık kullanılmaktadır (Sarao V ve ark 2014).

### **2.3.2. Kortikosteroidlerin Oküler Kullanımı**

Oftalmolojide KS'ler ilk olarak 1950 yılında oküler inflamatuvar hastalık tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (Nachod1951). Son yıllarda ise DMÖ, RVO ve hatta koroidalneovaskülarizasyon (KNV) olgularının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Edelman ve ark 2005).

Steroidlerin ana etkilerinin, kan-retinal bariyer (KRB) stabilizasyonu, eksudaların azalması ve enflamatuvar uyarıların azalması olduğu düşünülmektedir (Sarao ve ark 2014). Ayrıca VEGF'in etkisini mRNA ve / veya protein ekspresyonunu inhibe ederek değiştirmektedir. VEGF-A, tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), diğer pro-inflamatuvar sitokinler ve kemokinler (prostaglandin ve lökotrien, hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1), matriks metalloproteinaz (MMPs), interlökin-6 ve stromal hücre türevli faktör-1 üzerindeki inhibitör etki ile maküler ödem düzelmesinde ve oküler neovaskülarizasyonun gelişimini engellemede etki gösterirler (Floman ve Zor 1977, Umland ve ark 1997, Kang ve ark 2001, Edelman ve ark 2005). Bu nedenlerle KRB'nin bozulduğu intraretinal sıvı birikiminde, inflamasyon tarafından tetiklenen proliferatif hastalıklarda oluşan retinal ödem tedavisinde oküler steroidler kullanılmaktadır (Sarao ve ark 2014).

KS'in oral tedavisi sonucunda ne yazık ki osteoporoz alevlenmesi, kuşingoid tablo, adrenal supresyon ve diabetin alevlenmesi gibi sistemik yan etkiler izlenmektedir (Eisenstadt ve Cohen 1954, Livanou ve ark ) Topikal steroidlerin ise arka segmente yeterince penetre olmadığı gösterilmiştir. Perioküler uygulama ile transskleral emilimle posterior segmentte tedavi dozuna ulaşılabilir. Bunun için subtenon, subkonjonktival, posterior jukstaskleral infüzyon gibi uygulamalar geliştirilmiştir. Perioküler salınım sistemik yan etkilerini azaltmakta ve daha iyi penetrasyon sağlamaktadır. İntravitreal uygulama ile kıyaslandığında morfolojik ve fonksiyonel sonuçlar peribulber kullanımda daha düşük olarak izlenmiştir (Beer ve ark 2003, Sarao ve ark 2014).

İntravitreal steroidler yan etkilerinin minimize olması ve etkinliğinin maksimize olması nedeni ile geliştirilmiş ve göz hekimleri tarafından tercih edilen yöntem haline gelmesini sağlamıştır. Son çalışmalarla yavaş salınımlı ve bu sayede uzun süre etkinlik

devamı sağlanan intravitreal implantlar geliştirilmiştir. İntravitreal uygulama ile kan retina bariyeri aşılma, daha uzun süre ve daha etkin konsantrasyon sağlanmaktadır. Bu şekilde ilaç direk etki yerine uygulanmakta ve etkinliği artmaktadır. Ayrıca ilacın plazma pik seviyesi minimize edilerek sistemik yan etkiler açısından avantaj sağlanmaktadır (Avitabile ve ark 2005, Gillies ve ark 2006, Jonas ve ark 2006, Sarao 2014).

Son teknolojilerle geliştirilen göz içi implant sayesinde kontrollü ilaç salımı ile uzun süreli tedavi imkanı sağlanmıştır. Bu şekilde ilacın plazma düzeyi minimize edilerek özellikle tekrarlayan dozlarda olası sistemik yan etki engellenmiş olmaktadır. İntravitreal salımlı steroid ile intraoküler inflamasyon, hücre proliferasyonu ve neovaskülarizasyonun supresyonu sağlanmaktadır. İntravitreal salımlı kortikosteroidler sayesinde sistemik yan etkiler olmadan posterior segment hastalıklarında tedavi etkinliğine ulaşılmıştır (Avitabile ve ark 2005, Gillies ve ark 2006, Jonas ve ark 2006, Sarao ve ark 2014). Ayrıca intravitreal tedavi ile RPE bariyeri ortadan kalkmakta ve daha uzun süreli yüksek konsantrasyona ulaşılmaktadır. İntravitreal steroidlerin yaygın kullanımı ile yapılan bir çok çalışmada anlamlı morfolojik ve fonksiyonel düzeltilmeler kaydedilmiştir (Hardman ve ark 2001, Sarao ve ark 2014).

İntravitreal steroid uygulaması pars planadan, direk konjuge bileşiklerin enjeksiyonu veya yavaş-süreli salımlı biyolojik implant uygulaması ile olmaktadır. Biyolojik olarak parçalanabilen ve bozunmayan steroid salımlı implantlar maküler alanda uzun süreli ilaç salımını sağlar. Farklı steroid molekülleri değişik potens ve toksisiteye özelliklerine sahiptir. Oftalmolojide kullanılan steroid çeşitlerinin arasında; direkt sitotoksik etki ve fotoreseptör / retinal pigment epitel nöroproteksiyonu, biyolojik yanıt, ligand bağımlı gen transaktivite yeteneği, nükleus glukokortikoid reseptör kompleks translokasyon yeteneği, antiinflamatuvar potens ve içerdiği kimyasal yapı açısından farklılıklar vardır. Fluosinolon asetonit (Retisert, Bausch&Lomb), deksametazon (Ozurdex, Allergan), triamsinolon asetonid (I-koyar ve Surmodics) ve fluosinolon asetonit (Medidur / Iluvien, Alimera) vitröz boşluğa yerleştirilen farklı steroid implantları olarak geliştirilmişlerdir. Bunlar arasında rutin klinik uygulamaya girmiş olan tek implant deksametazon implantıdır (Ozurdex, Allergan, Irvine, CA, USA) (Sarao ve ark 2014).

### **2.3.3. Deksametazon İmplant**

Pre klinik çalışmalarda deksametazon enjeksiyonu ile vasküler geçirgenliğin, kan retina bariyer yıkımının, lökotaksisin, interelüler adezyon molekülü ( ICAM-1) mRNA ve

protein düzeyinin, VEGF düzeyinin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (Kwak ve ark 1992, Tamura ve ark 2005). Deksametazon kortizolden 30 kat, triamsinolondan 6 kat daha güçlü anti-inflamatuar etkiye sahiptir, fakat yarı ömrü rölatif olarak daha kısadır (yaklaşık 3,5 saat) (Kwak ve ark 1992, Williams ve ark 2009). Parenteral verilen deksametazonun plazma yarı ömrü 3-4 saattir. İntravitreal doz tipik olarak 350-400 µg'dır. Molekül ağırlığı 392,47 Da'dır (Cáceres-del-Carpio J ve ark 2015).

Deksametazon implant vitröz boşluğunda ilacın sürekli dağılımını sağlamak için 700 µg implant olarak tasarlanmıştır. Katı yapıda, laktik asit ve glikolik asit polimerinden oluşmakta ve biyolojik parçalanma sonrasında karbondioksit ve su ortaya çıkmaktadır (Haller ve ark 2010). İn vivo olarak 6 aydan daha uzun süre vitreusta yüksek düzeyde deksametazon sağladığı gösterilmiştir (Chang-Lin ve ark 2011).

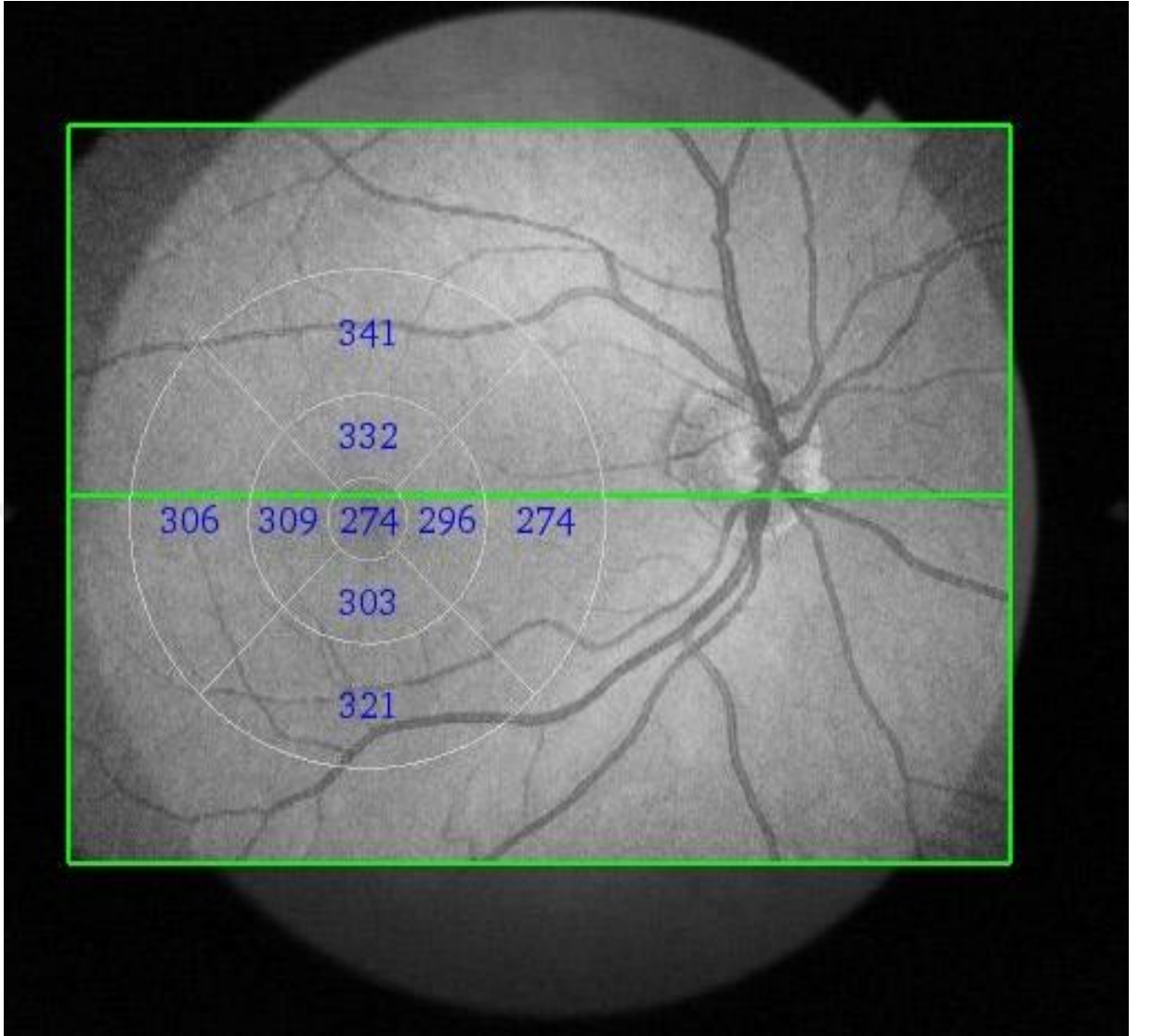
Özel bir aplikatör ile 22-gauge'luk bir uçtan intravitreal olarak enjekte edilmektedir. Vitre içinde küçük, yuvarlak silindirik, opak, yarı saydam olarak izlenir. 2 ay boyunca pik konsantrasyon ve 6 ay sürede vitreus ve retinadaki konsantrasyonu tespit edilmiştir. Deksametazon retina ve vitreusdaki konsantrasyonu iki ayrı faza bağlıdır ki bu, implantın parçalanması ile bağlantılıdır. 60. günde posterior segmentte ortalama pik ilaç konsantrasyonu vitreusda  $213 \pm 49$  ng/ml, retinada  $1110 \pm 284$  ng/g olarak tespit edildi. Takiben ilaç konsantrasyonu 60-90 gün arasında nisbeten hızlı bir düşüş sonrası 2. bir kararlı konsantrasyona erişmiş ve 180 gün boyunca devam etmiştir (Chang-Lin ve ark 2011).

“United States Food and Drug Administration” (FDA) tarafından DMÖ, enfeksiyöz olmayan posterior üveit ve RVO'ya sekonder maküler ödem tedavisi için onay alınmıştır. (Sarao ve ark 2014).

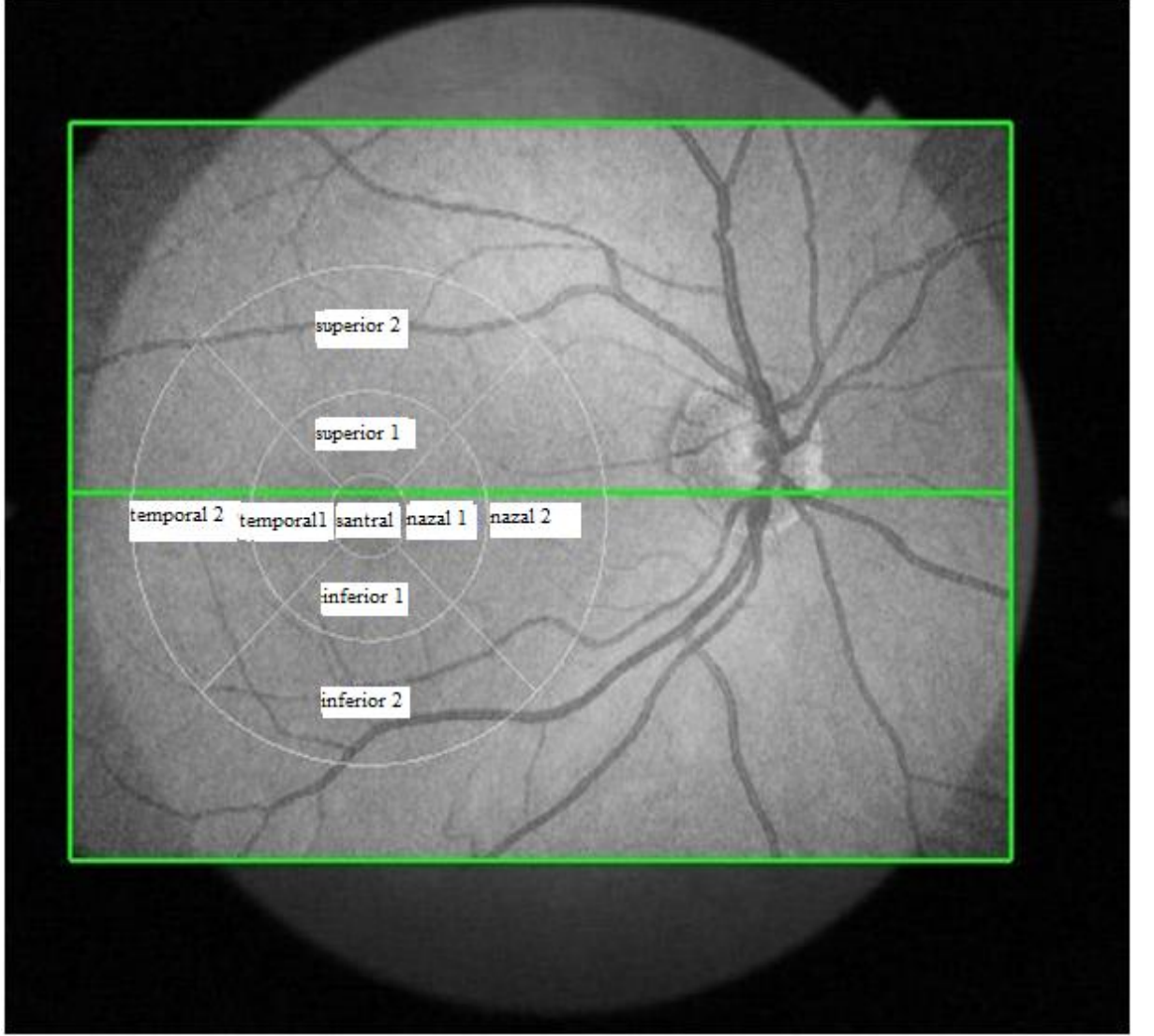
### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Birimi'nde RVT ve DMÖ nedeniyle intravitreal deksametazon implant uygulanan olgularda yürütülmesi planlanan çalışmanın protokolünün hazırlanmasını takiben Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (09.06.2015 tarih, 2015/11 sayı). Dosya kayıtları taranarak RVT ve DMÖ nedeniyle ilk kez intravitreal deksametazon implant tedavisi uygulanmış 18 yaş üzeri, uygulama öncesi 6 aylık dönemde herhangi bir laser tedavisi, göziçi cerrahi geçirmemiş, bilinen başka oküler hastalığı olmayan,  $\pm 6$  D üzerinde kırma kusuru olmayan, hamilelik yada emzirme döneminde olmayan olgular tespit edildi. Bu hasta grubundan deksametazon tedavisini daha önce almış, mükerrer tedavi uygulanan, deksametazon implantın uygulanımından sonraki 1 ay içerisinde laser fotokoagülasyon, göziçi cerrahi, YAG laser yada VEGF antikoru uygulanan, OKT çekimlerinin kötü olduğu ve çalışma protokolüne uygun şekilde 1. 3. ve 6. aylarda takip kontrollerine gelmemiş yada uygulamaya bağlı bir komplikasyongelişen olgular çalışma dışı bırakıldı.

Dosya kayıtlarından olguların demografik bulgular ve tanının yanısıra uygulama öncesi, uygulama sonrası 1. 3. ve 6. aylara ait EDGK, biyomikroskopi ve fundus muayene bulguları kaydedildi. Bu kontrollerde swept-source OKT (SS-OKT; Atlantis DRI-OKT, Topcon Japan) optik koherens tomografi cihazı ile 3D (H) 6\*6 mm modda alınmış görüntüleri analiz edildi. Cihazın kendi içeriğinde olan otomatik yazılım ile hesaplanan 6\*6 mm<sup>2</sup>'lik makuler alanı kapsayan ETDRS haritası santral kısmındaki daireye karşılık gelen SMK, aynı haritadaki tüm bölgelerin kalınlıklarının otomatik olarak ortalamasını veren OMK parametrelerinin tüm kontrollerdeki değerleri kaydedildi. Cihazın otomatik yazılım programı yardımı ile elde edilen 6\*6 mm<sup>2</sup>'lik makuler alanı kapsayan ETDRS koroid kalınlık haritasındaki değerlerden merkezdeki dairesel alan SKK olarak kabul edildi (Şekil 3.1). Bu haritalardaki tüm bölgelerin koroid kalınlıklarının ortalaması ise manüel olarak hesaplandı ve OKK olarak kaydedildi. ETDRS kalınlık haritasındaki bölgeler Şekil 3.2'de belirtildiği gibi isimlendirilerek her bölgenin uygulama öncesi, 1. 3. ve 6. aydaki değerleri de analiz edilmek üzere kaydedildi (Şekil3.2).



**Şekil 3.1.**Swept-source OKT (SS-OKT; DRI-OKT, Atlantis;Topcon Japan) görüntüsünde cihazın otomatik yazılımında bulunan ETDRS ölçüm haritası



**Şekil 3.2.**Swept-source OKT (SS-OKT; DRI-OKT, Atlantis;Topcon Japan) görüntüsünde cihazı ile alınan otomatik yazılımı haritasının tarafımızca temsili numaralandırılması

### **3.1.İstatistiksel Analiz**

Elde edilen veriler kodlanarak bilgisayar programına aktarıldı. İstatistiksel değerlendirme için Statistical Package for the Social Sciences versiyon 18.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) Windows paket programı kullanıldı. Nominal veriler ağırlıklandırma sonrası uygun ki-kare testleri ile analiz edildi. Ordinal veriler normal dağılıma uygunlukları analiz edildikten sonra sonucuna göre parametrik yada parametrik olmayan testler ile analiz edildi. Takip kontrollerindeki veriler öncelikle parametrik olma durumuna göre tekrarlanabilir ölçümler testi yada “Friedman testi “ ile değerlendirildi. Burada anlamlı değişiklik olduğu



saptanan veriler ikili gurplar halinde bağımlı gurplar arası parametrik ve parametrik olmayan testler ile analiz edildi. Korelasyon analizlerinde parametrik veriler için “Pearson korelasyon analizi”, parametrik olmayan veriler için “Spearman korelasyon analizi” testleri kullanıldı. İstatistik testler sonucunda p değerinin 0.05’in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sonuçlar tablo ve grafikler yardımıyla gösterildi.

#### 4. BULGULAR

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Birimine dosyalarında yapılan tarama sonucunda Nisan-2015 ile Şubat-2016 tarihleri arasında başvuran, 24’ü RVT’ye ikincil maküler ödem, 42’si DMÖ nedeniyle ilk kez intravitreal deksametazon implant tedavisi uygulanmış toplam 66 olgu gerekli kriterleri sağladığı tespit edilerek çalışmaya dahil edildi. Olguların yaş ortalaması  $63.06 \pm 8.42$  yıldır. DMÖ’lü hastaların yaş ortalaması  $63.83 \pm 7.28$ , RVT’li hastaların yaş ortalaması  $61.71 \pm 10.15$  yıldır. DMÖ ve RVT grupları arasında yaş dağılımı açısından anlamlı fark görülmedi ( $p=0.33$ ) (**Tablo 4.1**).

Cinsiyet dağılımı tüm grupta 32 (% 48.5) erkek, 34 (% 51.5) kadın şeklindeydi. DMÖ grubunun 17’si (% 40.5) erkek, 25’i (% 59.5) kadın, RVT grubunun 15’i (% 62.5) erkek, 9’u (% 37.5) kadındı. DMÖ ve RVT grupları arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak farklılık yoktu ( $p=0.07$ ) (**Tablo 4.1**).

**Tablo:4.1.** Yaş Ortalaması ve Cinsiyet Dağılım Tablosu

Gruplar	Olgu Sayısı (n)	Yaş	Cinsiyet (n)(%)	
			Kadın	Erkek
DMÖ	42	$63.83 \pm 7.28$ (51-83)	25 %59.50	17 %40.50
RVT	24	$61.71 \pm 10.15$ (34-81)	9 %37.50	15 %62.50
Total	66	$63.06 \pm 8.42$ (34-83)	34 %51.50	32 %48.50

Olguların 22'sinde (% 44.42) hipertansiyon öyküsü mevcuttu. Bu oran DMÖ grubunda % 33.33 (14 / 42 ), RVT grubunda % 58.33 (8 / 24)' idi. Bu fark istatistiksel analizde de anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ). Deksametazon tedavisi DMÖ olgularının tümünde mevcut tedaviye yanıtızsızlık nedeniyle uygulanırken, RVT olgularının 3'ünde tedaviye direnç, 21'inde ilk tedavi olarak uygulanmıştır.

Olguların enjeksiyon öncesi en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ( EDGK) ortanca değeri 0.20 (0.01-0.70) iken, enjeksiyon sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay muayenelerinde sırasıyla 0.23 (0.01-1.0), 0.28 (0.01-1.0), 0.20 (0.01-1.0) olarak saptandı. Bu değişim istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ) ve alt grup analizinde başlangıç EDGK ile 1.ay, 3.ay ve son muayenedeki EDGK ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.0014$ ). Ancak 1.ay ile 3. ve 6.ay EDGK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi (sırasıyla  $p=0.07$ ,  $p=0.5$ ). EDGK'nın DMÖ ve RVT gruplarında takip süresince değişimi **Tablo 4.2'** de sunulmuştur. Görme keskinliği açısından DMÖ ve RVT grupları arasında enjeksiyon öncesi ve sonrası 1., 3., ve 6. ay kontrollerinde anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla  $p=0.14$ ,  $p= 0.40$ ,  $p=0.30$ ,  $p=0.13$ ).

DMÖ grubunda başlangıç EDGK ile 1., 3. ve 6. ay değerleri arasına anlamlı fark mevcutken (sırasıyla  $p<0.0012$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.04$ ), 1. ay ile 3. ve 6. ay EDGK arasında anlamlı bir değişim saptanmadı (sırasıyla  $p=0.09$ ,  $p=0.73$ ). RVT grubunda da benzer şekilde başlangıç EDGK ile 1.,3. ve 6. ay EDGK arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim görüldü (sırasıyla  $p=0.04$ ,  $p=0.02$ ,  $p=0.04$ ) ancak 1. ay ile 3. ve 6. ay değerleri anlamlı fark göstermemekteydi ( $p=0.41$ ,  $p=0.60$ ,  $p=0.95$ ).

**Tablo 4.2.**En iyi düzeltilmiş görme keskinliği ( EDGK) değişim tablosu

EDGK	Enjeksiyon öncesi ortanca değeri (Min.-Maks.)	1.Ay	3.Ay	6. Ay	p
DMÖ	0.20 (0.01-0.70)	0.25 (0.02- 0.80)	0.32 (0.02-0.7)	0.25 (0.02-0.80)	$P<0.001$

RVT	0.18 (0.01- 0.60)	0.18 (0.01- 1.0)	0.20 (0.01-1.0)	0.16 (0.01-1.0)	p=0.023
Total	0.20 (0.01-0.70)	0.23 (0.01-1.0)	0.28 (0.01-1.0)	0.20 (0.01-1.0)	P<0.001
p	0.14	0.40	0.30	0.13	
DMÖ:Diabetik Makuler Ödem, RVT:RetinalVen Tıkanıklığı					

Santral makuler kalınlık (SMK) ölçümleri ortanca değeri enjeksiyon öncesi ilk muayenede 432.50  $\mu\text{m}$  iken, enjeksiyon sonrası 1.ayda 287.00  $\mu\text{m}$ 'a düşüyor, 3.ayda 293  $\mu\text{m}$ , 6.ayda 378.50  $\mu\text{m}$ 'a yükseliyordu (**Tablo 4.3**). SMK'daki bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ). Alt grup analizlerinde enjeksiyon öncesi SMK ile 1., 3. ve 6. ay arasında anlamlı fark izlendi (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.02$ ). Enjeksiyon sonrası 1. ay ölçümü ise 3. ay ile anlamlı farklılık göstermezken ( $p=0.44$ ); 6. ay ölçümü ile anlamlı fark görülmekteydi ( $p=0.03$ ).

SMK ölçümlerinin DMÖ ve RVT gruplarındaki değişimi **Tablo 4.3**'de sunulmuştur. Enjeksiyon öncesi ve sonrası 1., 3., ve 6. ay ölçümlerinde DMÖ ve RVT grupları arasında anlamlı farklılık görülmemekteydi ( $p=0.09$ ,  $p=0.16$ ,  $p=0.82$ ,  $p=0.38$ ). Her iki hasta grubunda da enjeksiyon öncesi ile 1.,3. ve 6. ay ölçümleri arasında anlamlı değişiklik mevcuttu (DMÖ için  $p<0.001$ , RVT için  $p=0.04$ ). DMÖ grubunda enjeksiyon öncesine göre 1. ve 3. ay ölçümleri anlamlı fark gösterirken ( $p<0.001$ ,  $p<0.0011$ ); enjeksiyon öncesine ile 6. ay ölçümleri ile anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.13$ ). Enjeksiyon sonrası 1. ay ölçümü de 3. ay arasında da anlamlı farklılık görülmedi ( $p=0.27$ ); ancak 1. ay ile 6. ay ölçümü anlamlı fark gösteriyordu ( $p=0.03$ ). RVT grubunda enjeksiyon öncesine göre 1., 3. ve 6. ay ölçümleri anlamlı bir azalma sergilemekteydi (sırasıyla  $p<0.0012$ ,  $p=0.01$ ,  $p=0.03$ ) (**Tablo 4.3**). Enjeksiyon sonrası 1. ay ile 3. ay ve 6. ay arasında da anlamlı bir değişim gözlenmedi (sırasıyla  $p=0.86$ ,  $p=0.48$ ).

SMK ile EDGK arasında enjeksiyon öncesine göre 3. ayda ki değişim korelasyon gösterirken (Spearman's rho=0.38, p=0.02), 6. aydaki değişimde korelasyon saptanmadı.

**Tablo 4.3.**Santral makula kalınlığı ( SMK) değişim tablosu

SMK (Mikrometre ( $\mu\text{m}$ ))	Enjeksiyon öncesiortanca değeri (Min.- Maks.)	1.Ay	3.Ay	6.Ay	p
DMÖ	409.00 (236- 802)	279.50 (174- 480)	292.00 (194- 708)	397.50 (226-647)	P<0.001
RVT	466.00 (296- 878)	298.00 (181- 968)	321.00 (180-1002)	343.00 (242- 450)	p=0.04
Total	432.50 (236-878)	287.00 (174- 968)	293.00 (180 -1002)	378.50 (226- 647)	P<0.001
p	p=0.09	p=0.16	p=0.82	p=0.38	
DMÖ:Diabetik Maküler Ödem,RVT:Retinal Ven Tıkanıklığı					

Cihaz yazılım programı tarafından otomatik hesaplanan ortalama maküler kalınlık (OMK) ölçümü ortanca değeri enjeksiyon öncesi ilk muayenede, enjeksiyon sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay muayenelerinde sırası ile 385.39  $\mu\text{m}$ , 300.88  $\mu\text{m}$ , 319.11  $\mu\text{m}$ , 342.44  $\mu\text{m}$  bulundu (**Tablo 4.4**). OMK ölçümlerinin kontrollerdeki bu değişimi istatistiksel olarak anlamlı

bulundu ( $p<0.001$ ). Alt grup analizleri arasında enjeksiyon öncesi ile diğer tüm kontroller arasında (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.04$ ) anlamlı fark izlendi, ayrıca 1. ay ile 3. ay ölçümleri arasında arasında anlamlı fark saptanmazken ( $p=0.85$ ), 1. ay ile 6.ay ve 3. ile 6.ay arasında anlamlı fark izlendi (sırasıyla  $p=0.04$ ,  $p=0.03$ ).

OMK'nın DMÖ ve RVT gruplarında kontrollerdeki değişimi **Tablo 4.4.**'de sunulmuştur. Enjeksiyon öncesi ve sonrası 1.,3. ve 6. ay ölçümlerinde her iki grup arasında OMK açısından anlamlı bir farklılık saptanamadı ( $p= 0.22$ ,  $p=0.89$ ,  $p=0.74$ ,  $p=0.22$ ). İstatistiksel olarak DMÖ grubunda kontroller arasında anlamlı fark görüldü ( $p<0.001$ ). Alt grup analizlerinde DMÖ grubunda OMK enjeksiyon öncesi ile 1. ile 3.ay grupları arasında anlamlı bir değişim görülürken (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p=0.001$ ) 6. ay değeri arasında anlamlı fark saptanamadı ( $p=0.39$ ). Enjeksiyon sonrası 1. ay ölçümü ile 6.ay ve 3. ay ile 6.ay arasında anlamlı fark izlendi (sırasıyla  $p=0.02$ ,  $p=0.006$ ).

OMK açısından RVT grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ( $p=0.03$ ). Alt grup analizlerinde RVT grubunda OMK ölçümleri arasında enjeksiyon öncesi ile diğer tüm gruplar arasında arasında anlamlı fark izlendi (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p=0.02$ ,  $p=0.02$ ). Enjeksiyon sonrası 1. ay ölçümleri 3. ve 6. ay ile anlamlı bir farklılık göstermemekteydi (sırasıyla  $p=0.95$ ,  $p=0.48$ ).

OMK'nın enjeksiyon öncesi ve 6. aydaki değişimi SMK'nın aynı dönemlerdeki değişimi ile pozitif korelasyon göstermekteydi (Spearman korelasyon katsayısı  $r=0.86$ ,  $p<0.001$ )

**Tablo 4.4.**Ortalama makula kalınlığı (OMK) ölçümünün kontrollerdeki değişimi

OMK (Mikrometre ( $\mu\text{m}$ ))	Enjeksiyon öncesi ortanca değeri (Min.-Maks.)	1.Ay	3.Ay	6.Ay	p
DMÖ	380.16 (185.22-679.11)	306.88 (239.88-475.66)	319.44 (245.55-564)	357.16 (258.55-569.66)	$p<0.001$
RVT	398.50 (308.66-803.22)	298.77 (247.11-810.44)	316.66 (222.33-847.33)	314.16 (276.22 -385.88)	$p=0.03$

Total	385.39 (185.22-803.22)	300.88 (239.89-810.44)	319.11 (222.33-847.33)	342.44 (258.55-569.66)	p<0.001
p	p= 0.22	p=0.89	p=0.74	p=0.22	
DMÖ:Diabetik Maküler Ödem, RVT:Retinal Ven Tıkanıklığı					

Santral koroid kalınlık (SKK) ortanca değeri enjeksiyon öncesi ilk muayenede, enjeksiyon sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay muayenelerinde sırası ile 202.50 µm, 209 µm 213 µm, 179 µm idi (**Tablo 4.5**). Ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (p=0.05).

DMÖ ve RVT gruplarında aylara göre SKK değişimi **Tablo 4.5**'de sunulmuştur. Her iki grup arasında enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. 3. ve 6. ay ölçümleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (sırasıyla p=0.85, p=0.67, p=0.54, p=0.44). SKK ölçümleri açısından istatistiksel olarak DMÖ ve RVT gruplarında anlamlı fark görülmedi (sırasıyla p=0.20, p=0.59)(**Tablo 4.5**).

**Tablo 4.5.**Santral koroid kalınlığı (SKK) değişim tablosu

SKK (Mikrometre(µm))	Enjeksiyon öncesi ortanca değeri (Min.-Maks.)	1.Ay	3.Ay	6.Ay	p
DMÖ	198.00 (57 - 525 )	201.50 (33- 647)	191.00 (37- 351)	177.50 (78- 259)	p=0.18
RVT	212.50 (79- 530)	246.00 (77 - 356)	222.00 (61 - 280)	177.50 (78- 259)	p=0.59

Total	202.50 (57- 530)	209.00 (33- 647)	213.00 (37- 351)	179.00 (65- 291)	p=0.47
p	p=0.85	p=0.67	p=0.54	p=0.44	
DMÖ:Diabetik Maküler Ödem, RVT:Retinal Ven Tıkanıklığı					

Ortalama koroid kalınlığı (OKK) ortanca değeri ölçümleri enjeksiyon öncesi ilk muayenede, enjeksiyon sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay muayenelerinde sırası ile 190.61 µm, 195.33 µm, 183.44µm, 169.55 µm idi. OKK ölçümleri açısından istatistiksel olarak kontroller arasında anlamlı fark tespit edildi (p=0.02). Alt grup analizinde OKK enjeksiyon öncesi ile 1. ay ve 6. ay ölçümleri arasında fark bulunamazken (sırasıyla p=0.22, p=0.30), enjeksiyon öncesi ile sonrası 3. ay arasında anlamlı fark izlendi (p=0.002). Enjeksiyon sonrası 1. ay ile 3. ay arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir değişim mevcuttu (p=0.012).

DMÖ ve RVT gruplarında kontrollerdeki değişimi **Tablo 4.6**'dasunulmuştur.DMÖ ve RVT grupları arasında enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1., 3. ve 6. ay ölçümleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (sırasıyla p=0.13, p=0.16, p=0.22, p=0.38). OKK ölçümlerinde istatistiksel olarak kontrollerde DMÖ grubunda anlamlı fark görülmezken (p=0.20), RVT grubunda anlamlı bir farklılık görüldü (p=0.04). Alt grup analizlerinde RVT grubunda OKK ölçümleri enjeksiyon öncesi ile 1. ve 6. ayda anlamlı farklılık göstermezken (sırasıyla p=0.14, p=0.12), enjeksiyon öncesi ile sonrası 3.ay arasında arasında anlamlı fark izlendi (sırasıyla p=0.04). Üçüncü ay ölçümü ile 1. ay ve 6. ay ölçümleri arasında anlamlı bir farklılık saptanamadı (sırasıyla p=, 0.16, p=0.21).

OKK'nın enjeksiyon öncesi ile 3. aydaki değişimi ve 6. aydaki değişimi SKK'nın aynı dönemlerdeki değişimi ile korelasyon göstermekteydi (sırasıyla 3. ay için Spearman rho=0.80, p<0.001, 6. ay için Spearman rho=0.75, p<0.001). SKK ve OKK'nın değişimi ile SMK, OMK ve EDGK arasında korelasyon saptanmadı.

**Tablo 4.6.**Ortalama koroid kalınlığının (OKK) kontrollerdeki değişimi

OKK (Mikrometre( $\mu\text{m}$ ))	Enjeksiyon öncesi ortanca değeri (Min.-Maks.)	1.Ay	3.Ay	6.Ay	p
DMÖ	174.00 (83.00 – 451.00)	186.28 (85.44-571.66)	167.10 (77.33- 283.33)	168.11 (99.77 -242)	p=0.20
RVT	227.94 (81.00– 321.00)	227.11 (69.88–276.77)	213.33 (65.22–261.33)	212.50 (61.66 -277.33)	p=0.02
Total	190.61 (81 -451)	195.33 (69.88- 571.66)	183.44 (65.22-283.33)	169.55 (61.66 -277.33)	p=0.01
p	p=0.13	p=0.16	p=0.22	p=0.38	

DMÖ:Diabetik Maküler Ödem, RVT:Retinal Ven Tıkanıklığı

Çalışmaya alınan olguların OKK ölçümlerinden cihazın kendi analiz programı ile alınan ETDRS koroid kalınlık haritasındaki her bir bölgenin koroid kalınlığının takip süresince değişimi analiz edildi. Superior koroid kalınlık (SKKK) değişimine bakıldığında, superior 1 kadranında enjeksiyon öncesinde 205.5  $\mu\text{m}$  olan koroid kalınlığı ortanca değeri 1. ayda 201  $\mu\text{m}$ , 3. ayda 191  $\mu\text{m}$ , 6. ayda 176  $\mu\text{m}$ 'a düşmekteydi. Bu değişim istatistiksel olarak da anlamlı bulundu (p=0.01). Alt grup analizinde enjeksiyon öncesi koroid superior 1 kadran ortanca değeri başlangıç ile 1.ay, 3.ay ve 3.ay ile 6.ay arasında anlamlı değişim saptandı (sırasıyla p=0.01,p<0.001,p=0.03). DMÖ grubunda SKKK değişimi verileri **Tablo 4.7'** de sunulmuştur. İstatistiksel analizde süperior 1 kadran ölçümlerinde de gruplar arasında anlamlı değişim tespit edildi (p=0.02). Enjeksiyon öncesi koroid süperior 1 kadran ölçümü ile 3. ay ve 3. ay ile 6. ay arasında anlamlı değişim izlendi (sırasıyla p=0.01,p=0.02). RVT grubunda



enjeksiyon öncesi 1.,3 ve 6. ay ölçüleri **Tablo 4.7'**desunulmaktadır.Bu grupta kontroller arasında anlamlı bir değişim görülmedi (p=0.30).

Superior 2 kadranındaki koroid kalınlığı ortanca değeri enjeksiyon öncesinde 188 µm iken, enjeksiyon sonrası 1. ayda 186 µm 3. ayda 184 µm, 6. ayda 168.5µm olarak saptanmıştır. DMÖ ve RVT gruplarındaki ortanca SKKK değişimi **Tablo 4.7'**de sunulmaktadır. İstatistiksel olarak superior 2 kadranı tüm ölçümlerde tüm grupta, DMÖ ve RVT grubunda anlamlı bir değişim izlenmedi (sırasıyla p= 0.18, p= 0.20, p=0.33).

**Tablo 4.7.**Superior kadrana göre koroid kalınlık (SKKK) değişim tablosu

SKKK	Başlangıç		1.ay		3.ay		6.ay		p
	Sup1	Sup2	Sup1	Sup2	Sup1	Sup2	Sup1	Sup2	
DMÖ	188.00 (70-404)	170.00 (71-517)	190.50 (67-440)	173.50 (75-739)	187.00 (58-277)	176.00 (81-286)	167.00 (115-261)	161.00 (80-255)	P=0.02* P=0.20**
RVT	229.50 (79-361)	229.50 (76-398)	217.00 (73-315)	211.00 (49-260)	222.00 (67-311)	212.00 (56-298)	220.00 (53-299)	194.00 (48-301)	P=0.30* P=0.33**
Total	205.50 (70-404)	188.00 (71-517)	201.00 (67-440)	186.00 (49-739)	191.00 (58-311)	184.00 (56-298)	176.00 (53-299)	168.50 (48-301)	P=0.01* P=0.18**

DMÖ:Diabetik Maküler Ödem, RVT:Retinal Ven Tıkanıklığı, Sup: Superior

\* Superior 1 kadranı istatistiksel değerlendirmesine ait p değeri

\*\* Superior 2 kadranı istatistiksel değerlendirmesine ait p değeri

Nazal 1 kadranında tüm grupta enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1.,3.,6. ayda koroid kalınlığı ortanca değeri sırası ile 199 µm, 195 µm, 185 µm, 178.5 µm bulundu. DMÖ

ve RVT gruplarındaki değişim **Tablo 4.8**'de sunulmaktadır. İstatistiksel olarak tüm grupta, DMÖ ve RVT grubunda anlamlı bir değişim izlenmedi (sırasıyla  $p=0.13$ ,  $p=0.22$ ,  $p=0.62$ ). Nazal 2 kadranında ki koroid kalınlığı ortanca değeri enjeksiyon öncesinde  $158.50 \mu\text{m}$  iken, enjeksiyon sonrası 1. ayda  $161 \mu\text{m}$ , 3. ayda  $151 \mu\text{m}$ , 6. ayda  $141 \mu\text{m}$  olarak saptanmıştır. DMÖ ve RVT gruplarındaki kalınlık değişimi **Tablo 4.8**'de sunulmaktadır. İstatistiksel olarak tüm grupta, DMÖ ve RVT grubunda anlamlı bir değişim izlenmedi (sırasıyla  $p=0.17$ ,  $p=0.23$ ,  $p=0.29$ ).



**Tablo 4.8.**Nazal kadranlarına göre koroid kalınlık (NKKK) değişim tablosu

NKKK	Başlangıç		1.ay		3.ay		6.ay		p
	Nazal1	Nazal2	Nazal1	Nazal2	Nazal1	Nazal2	Nazal1	Nazal2	
DMÖ	195.50 (64-515)	154.00 (51-440)	189.00 (69-607)	149.00 (59-546)	177.50 (62-332)	150.50 (42-297)	178.50 (60-249)	141.00 (60-220)	P=0.22*P=0.23**
RVT	206.00 (58-354)	180.00 (87-275)	237.00 (65-350)	195.00 (51-276)	207.00 (76-291)	180.00 (71-253)	181.00 (69-302)	150.00 (63-245)	P=0.62* P=0.29**
Total	199.00 (58-515)	158.50 (51-440)	195.00 (65-607)	161.00 (51-546)	185.00 (62-337)	151.00 (42-297)	178.50 (60-302)	141.00 (60-245)	P=0.13* P=0.17**

DMÖ:Diabetik Maküler Ödem, RVT:Retinal Ven Tıkanıklığı

\* Nazal1 kadranı istatistiksel değerlendirmesine ait p değeri

\*\* Nazal2 kadranı istatistiksel değerlendirmesine ait p değeri

Olguların temporal kadranlarına göre koroid kalınlık (TKKK) ortanca değeri değişimine bakıldığında temporal 1 kadranlarında tüm ölçümlerde total grupta enjeksiyon öncesi başlangıç, enjeksiyon sonrası 1.,3.,6. ay ortanca değerleri sırası ile 201 µm, 200 µm, 202 µm, 179 µm bulundu. DMÖ ve RVT gruplarındaki değişim **Tablo 4.9**'da sunulmaktadır. İstatistiksel olarak tüm grupta, DMÖ ve RVT grubunda anlamlı bir değişim izlenmedi (sırasıyla p=0.11, p=0.28, p=0.38). Temporal 2 kadranındaki koroid kalınlığı ortanca değeri enjeksiyon öncesinde 196 µm iken, enjeksiyon sonrası 1. ayda 185 µm, 3. ayda 188 µm, 6. ayda 167.5 µm olarak saptanmıştır. DMÖ ve RVT gruplarındaki kalınlık değişimi **Tablo 4.9**'da sunulmaktadır. İstatistiksel olarak tüm grupta, DMÖ, RVT grubunda anlamlı bir değişim izlenmedi (sırasıyla p=0.29, p=0.46, p=0.70).

**Tablo 4.9.** Temporal kadranlarına göre koroid kalınlık (TKKK) değişim tablosu

TKKK	Başlangıç		1.ay		3.ay		6.ay		p
	Temp1	Temp 2	Temp 1	Temp 2	Temp 1	Temp 2	Temp 1	Temp 2	
DMÖ	193.50 (61-516)	173.00 (65-453)	185.00 (93-632)	171.50 (88-560)	177.50 (55-348)	168.00 (62-277)	176.00 (40-245)	157.50 (37-230)	P=0.28* P=0.46**
RVT	240.50 (45-449)	213.50 (83-367)	222.00 (73-326)	217.00 (57-260)	230.00 (61-252)	200.00 (50-283)	220.00 (40-281)	211.00 (45-272)	P=0.30* P=0.70**
Total	201.00 (45-516)	196.00 (65-453)	200.00 (73-632)	185.00 (57-560)	202.00 (55-348)	188.00 (50-283)	179.00 (45-281)	167.50 (37-272)	P=0.11* P=0.29**

DMÖ:Diabetik Maküler Ödem, RVT:Retinal Ven Tıkanıklığı, Temp: Temporal

\* Temporal 1 kadranı istatistiksel değerlendirmesine ait p değeri

\*\* Temporal 2 kadranı istatistiksel değerlendirmesine ait p değeri

Benzer şekilde inferior kadranlarına göre koroid kalınlık (İKKK) ortanca değeri değişimi inferior 1 kadranlarında tüm ölçümlerde total grupta enjeksiyon öncesi başlangıçta 208.5 µm iken, enjeksiyon sonrası 1.,3.,6.ay ortanca değerleri sırası ile 210 µm, 188 µm, 192.5 µm olarak ölçüldü. DMÖ ve RVT ortanca İKKK değişim tablosu **Tablo 4.10.**'da belirtilmiştir. İKKK ölçümleri istatistiksel olarak tüm grupta, DMÖ ve RVT grubunda anlamlı bir değişim izlenmedi (sırasıyla p=0.15, p=0.11, p=0.95). İinferior 2 kadranlarında tüm ölçümlerde total grupta enjeksiyon öncesi başlangıç, enjeksiyon sonrası 1., 3., 6. ay ortanca değerleri sırası ile 187 µm, 182 µm, 167 µm, 157.5 µm bulundu. DMÖ ve RVT ortanca İKKK değişim tablosu **Tablo 4.10.**'da belirtilmiştir. İstatistiksel olarak tüm grupta, DMÖ ve RVT grubunda anlamlı bir değişim izlenmedi (sırasıyla p=0.74, p=0.48, p=0.83).

**Tablo 4.10.**İnferior kadrantlarına göre koroid kalınlık (İKKK) değişim tablosu

İKKK	Başlangıç		1.ay		3.ay		6.ay		p
	İnf1	İnf2	İnf1	İnf2	İnf1	İnf2	İnf1	İnf2	
DMÖ	195.00 (80-563)	180.00 (74-449)	200.50 (78-663)	168.50 (66-339)	186.00 (59-292)	156.00 (62-316)	189.50 (83-261)	149.00 (82-266)	P=0.11* P=0.48**
RVT	218.50 (48-337)	222.00 (68-653)	211.00 (66-306)	207.00 (70-359)	227.00 (48-306)	189.00 (57-306)	210.50 (23-308)	203.50 (52-285)	P=0.95* P=0.83**
Total	208.50 (48-563)	187.00 (68-653)	210.00 (66-663)	182.00 (66-359)	188.00 (48-306)	167.00 (57-316)	192.50 (23-308)	157.50 (52--285)	P=0.15* P=0.74**

DMÖ:Diabetik Maküler Ödem, RVT:Retinal Ven Tıkanıklığı, İnf: İnfior

\* İnfior 1 kadrantı istatistiksel değerlendirmesine ait p değeri

\*\* İnfior 2 kadrantı istatistiksel değerlendirmesine ait p değeri

## 5. TARTIŞMA

KS'lerin retina hastalıklarının tedavisinde ki en önemli etkileri kan-retina bariyerini stabilize etmek, eksudasyonu azaltmak, inflamatuvar sitokinlerin salınımını inhibe etmektir. Ayrıca prostaglandin ve histamin salınımını azaltarak ve potent bir vazodilatör olan endotelial nitrik oksit sentazı inhibe etmesi ödemi azaltan diğer etkilerindedir (Lanzetta ve ark 2011, Bujarborua ve ark 2013). Kortikosteroidler ile kapiller endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar da yeniden restore edilmekte ve vasküler permeabilite azalmaktadır (Felinski ve Antonetti 2005). Ayrıca kortikosteroidlerin retinal ödeme neden olan VEGF'i inhibe ettiği bilinmektedir.

KS'lerin molekül çeşitlerine göre de göz içi etkinlik ve toksisiteleri değişkenlik göstermektedir (Hardman ve ark 2001). Retina hastalıklarında en sık kullanılanlardan deksametazon, lipoflik bir kristal olan triamsinolona göre 5 kat daha potenttir, ancak vitreus yarı ömrü 3.5saattir (Kwak ve ark 1992, Williams ve ark 2009). Deksametazonun bu dezavantajı biyodegradasyon gösterebilen, uzun etkili, yavaş salımlı bir steroid implantı olan Ozurdex (Allergan, Irvine, CA, USA) ile giderilmiştir. Ozurdex'in intravitreal enjeksiyonu ile vitreus kavitesine 700 µg deksametazoniçeren bir implant yerleştirilmektedir. Enjeksiyon sonrası 6. saatte retina ve vitreusta saptanabilen ilaç, 2 ayda en yüksek konsantrasyonlara ulaşmaktadır (retinada  $1110 \pm 284$  ng/g, vitreusta  $284 \pm 49$  ng/mL). Enjeksiyon sonrası deksametazon konsantrasyonu ilacın fragmentasyonuna göre iki faza ayrılmaktadır. Altmışıncı günde maksimum düzeye çıktıktan sonra 60-90. günlerde giderek azalmakta ve stabil bir düzeye gelip ikinci stabil faza girerek 180 güne kadar devam etmektedir (Haller ve ark 2010). FDA tarafından enfeksiyöz olmayan üveitler, DMÖ ve RVT'ye ikincil maküler ödem tedavisi için onaylanan Ozurdex'in bu hastalıkların tedavisindeki etkinliği birçok randomize-kontrollü çalışma ile gösterilmiştir (Kuppermann ve ark 2007, Haller ve ark 2010, Boyer ve ark 2011).

Bizim çalışmamızda da deksametazon implantın hem DMÖ hem RVT olgularında EDGK'da ve SMK'da olumlu etkileri gözlenmektedir. Enjeksiyon sonrası EDGK ortanca değeri tüm grupta 0.2'den, 1. ayda 0.23'e, 3. ayda 0.28'e çıkmakta, 6.ayda ise 0.2'ye tekrar düşmüş istatistiksel analizde 1.,3. ve 6. aylardaki bu değişim başlangıca göre anlamlı bulunmuştur (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.0014$ ). DMÖ ve RVT grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde de maksimum EDGK düzeyine 3. ayda ulaşıldığı ve 6. ayda düşüş yaşandığı dikkat çekmekteydi. İstatistiksel analizde DMÖ ve RVT gruplarında da 1., 3. ve 6.

aydaki değişiklikler anlamlı derecede farklı bulunmuştur (DMÖ için sırasıyla  $p<0.0012$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.04$ ; RVT için sırasıyla  $p=0.04$ ,  $p=0.02$ ,  $p=0.04$ ). EDGK'da RVT olgularında yaklaşık 1 sıra artış saptanmıştır. Bu bulgular literatürde özellikle refrakter yada kronik maküler ödem olgularında ki gerçek hayat çalışmaları ile paralel sonuçlar göstermektedir. Almanya'da yakın zamanda yayınlanan gerçek dünya verilerini sunan en yüksek hasta sayılı bir çalışmada RVT nedeniyle Ozurdex uygulanan 70 merkezin 573 hastasının sonuçları değerlendirilmiş ve  $>180$  günden fazla ödemi olan olgularda EDGK'da 3. ayda 5.4 harf artış bildirilmiştir (Eter ve ark 2016ve ark). Bizim çalışmamızdaki RVT olgularında tedavi 3 olgu dışında ilk tedavi olarak uygulanmıştır. Bizim hastalarımızda da EDGK'lerinde üçüncü ayda yaklaşık bir sıralık artış saptanması çalışmamızda ağırlıklı olarak kronik maküler ödemli olgular olduğunu düşündürmektedir. DMÖ olgularında literatürde genellikle daha uzun süre takipli olguların sonuçları bulunmaktadır (Escobar ve ark 2015, Guigou ve ark 2015, OTCOME çalışmasında DMÖ'lü olgularda maksimum etkinliğin 12. haftada görüldüğü bildirilmekte ve olguların % 41'inde 10 harften fazla düzelme bildirilmektedir (Mathew ve ark 2014, Ramu ve ark 2015). DMÖ olguları refrakter olgular olduğundan EDGK düzelmesi literatüre göre biraz daha düşük görünmektedir.

SMK ortanca değeri ise 432.50  $\mu\text{m}$  iken, enjeksiyon sonrası 1. ayda 287.00  $\mu\text{m}$ 'a düşmüş, 3.ayda 293  $\mu\text{m}$ , 6.ayda 378.50  $\mu\text{m}$ 'a yükselmiştir. SMK'daki bu değişim istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.02$ ).EDGK'nin aksine SMK 1.ayda en düşük değere ulaşmaktaydı ve bu durumu 3. aya kadar muhafaza ettiği gözlendi. Bu değişim Ozurdex'in maksimum konsantrasyona ulaştığı 60-90 gün aralığı ile uyumlu görmektedir. Zira SMK 1. ve 3. ay değişimi arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. DMÖ ve RVT gruplarında da SMK değişimi benzer bir seyir göstermektedir. Yalnız DMÖ grubunda 6. aydaki SMK artışının daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu nedenle istatistiksel analizde DMÖ ve RVT gruplarında başlangıca göre 1. ve 3. aydaki azalma anlamlı bulunmuştur (DMÖ için sırasıyla  $p= p<0.001$ ,  $p<0.0011$ ; RVT için sırasıyla  $p<0.0012$ ,  $p=0.01$ ). Fakat 6. aydaki SMK ortanca değeri başlangıca göre RVT grubunda anlamlı bir azalma gösterirken ( $p=0.03$ ), DMÖ grubunda anlamlı fark saptanmadı. Ancak tüm grupta 3. ayda EDGK'daki değişim SMK ile pozitif korelasyon göstermekteydi (Spearman's  $\rho=0.38$ ,  $p=0.02$ ). SMK'nın 6. ayda tekrar artma eğiliminde olması nedeniyle EDGK ile bir korelasyon bulunamadı.

Bu çalışmada, Ozurdex'in retina kalınlığına etkisini değerlendirmek için diğer çalışmalardan farklı olarak SS-OKT ETDRS kalınlık haritasındaki bölgelerin kalınlık ortalamasının alınması yoluyla elde edilen OMK da değerlendirildi. OMK'nın SMK'ya benzer bir seyir gösterdiği, 385.39  $\mu\text{m}$ 'dan 1. ayda 300.88  $\mu\text{m}$ 'a, 3. ayda 319.11  $\mu\text{m}$ 'a indiği ve 6. ayda SMK'nın seyrindeki gibi bir artış göstererek 342.44  $\mu\text{m}$ 'a ulaştığı gözlemlendi. İstatistiksel olarak da anlamlı bulunan bu değişim ( $p<0.001$ ) DMÖ ve RVT grupları ayrı olarak değerlendirildiğinde de mevcuttu (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p=0.03$ ). Hem OMK hem SMK 1. ayda anlamlı değişim göstermekte 3. ve 6. ayda yavaş bir artış sergilemekteydi. OMK ile SMK'nın 3. ay değişimi korelasyon göstermezken, 6. aydaki değişimi pozitif korelasyon göstermekteydi. EDGK ise OMK korelasyon göstermiyorken SMK ile korelasyon olması SMK'nın görme prognozu açısından daha değerli bir parametre olduğunu, ancak OMK'nın da SMK ile paralel seyrettiğini düşündürmektedir.

Deksametazon implant enjeksiyonu sonrası koroid kalınlığındaki değişiklik incelendiğinde ise SKK ortanca değerinin 202.50  $\mu\text{m}$ 'dan 6. ayda 179  $\mu\text{m}$ 'a düşmekte olduğu saptanmıştır. Bu değişim tüm grupta da, DMÖ ve RVT alt grup analizlerinde de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Literatürde bu konuda daha önce yapılmış çalışmaların tümünde EDI modunda alınmış görüntülerde manuel olarak sadece subfoveal bölgede tek bir hattaki kalınlık değerlendirildiğinden bizim çalışmamızdaki verilerle birebir karşılaştırma yapmak mümkün değildir. Ayrıca mevcut çalışmalarda genellikle sadece DMÖ veya RVT olguları değerlendirilmiş ve olguların diğer gözleri ile karşılaştırılmıştır. Çalışmamız bu konuda da literatürde bir ilki oluşturmaktadır ve toplam olgu sayısı en yüksek çalışma olarak da görünmektedir.

Tüm kontrol vizitlerindeki SKK ölçüm aralıkları incelendiğinde koroidin bazı olgularda normalden ince olduğu, değerinin maksimum olduğu olgulara bakıldığında ise takiplerde belirgin bir azalma olduğu dikkat çekmektedir. Du ve ark (2013)' nın çalışmasında uzun süreli RVT'li olgularda subfoveal koroid kalınlığında diğer sağlam gözle anlamlı bir farklılık saptanamazken, Arifoğlu ve ark (2016)'nın hiç tedavi almamış RVT olgularındaki benzer çalışmada subfoveal koroid kalınlığı artmış bulunmuştur. Bu bulgular çalışmaya dahil edilen kronik, refrakter dolayısıyla subfoveal koroid kalınlığı düşük olguların sayıca fazla olması nedeniyle SKK'da anlamlı bir azalma gözlenmemiş olabileceğini düşündürmektedir.



OKK değerleri incelendiğinde başlangıçtaki 190.61 µm ortanca değerin 3. ayda dūřuř gōstererek 183.44 µm'a indiği ve 6.ayda 169.55 µm'a indiği gōr÷lmektedir. SMK 1. ayda en dūř÷k değere ulaşmasına rağmen OKK ve EDGK'nın 3. ayda anlamlı değişim gōstermesi dikkat çekicidir. RVT olgularında yapılan çalışmalarda (Arifoęlu ve ark 2016, Esen ve ark 2016, Lee ve ark 2016) manuel ölç÷mlerde 1. ayda subfoveal koroid kalınlığında azalma izlendiği bildirilmektedir.

Çalışmamızda OKK ile EDGK ve SMK arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Koroid değişiklikleri daha yavaş ve geç ortaya çıkabilir ve mak÷ler ödemdeki azalma ve EDGK ile korelasyon gōstermeyebilir. Ancak intravitreal deksametazon implant uygulanan olgularda özellikle makuladaki maksimum düzelmeyi takiben geç dönemde ortaya çıkan EDGK iyileşmesinde koroiddeki değişiklikler etkili olabilir. GENEVA çalışmasında da olgularda 3.ayda halen devam eden düzelmede retina dışı başka faktörlerin etkisi olabileceği ileri sür÷lmüştür (Bezatis ve ark 2013).

Koroidin ETDRS kalınlık haritası kadranslarındaki değişimine bakıldığında yalnızca superior 1 kadranda anlamlı bir değişiklik saptanmıştır. Barteselli ve ark (2012) koroid kalınlığının superior kadranda daha fazla olduğunu bildirmiştir. Bu durum enjeksiyon sonrası değişikliklerin daha belirgin olarak ortaya çıkmasına yol açmış olabilir. Literatürde sadece Yumuřak ve ark (2016)'nın çalışmasında subfoveal bölge dışında koroid kalınlığı değerlendirilmiştir. Deksametazon uygulanan grupta 1. ay sonunda nazal 1500 µm'de, 3. ay subfoveal ve nazal 500 µm'de koroidal kalınlıkta anlamlı derecede azalma saptamışlardır. Bu bulgu alışmamızdakiler de gözönüne alındığında koroiddeki değişikliklerin yalnızca subfoveal bölgede olmadığını dūřündürmektedir.

Retina vask÷ler hastalıklarında koroid kalınlığının nasıl arttığı konusunda çeşitli mekanizmalar ileri sür÷lmüştür. Bunlar arasında VEGF artışı ile koryokapillaris fenestrasyonlarının artması, nitrik oksit artışına bağlı vazodilatasyon sayılabilir (Tsuiki ve ark 2013). KS'lerin de hem bu mekanizmalara hem de koroid endotel hücrelerinde matriks metalloproteinaz ekspresyonunu azaltma ve buna bağlı ICAM-1'in azalması yoluyla koroid kalınlığında incelmeyeyol açtığı dūř÷n÷lmektedir (Margolis ve Spaide 2009). Çalışmamız ve literatürdeki benzer çalışmalar gōsteriyor ki koroid, retina hastalıklarından olduğu gibi tedavilerinde de etkilenmektedir. İntravitreal deksametazon uygulaması ile EDGK artışı, SMK ve OKK'da azalmanın yanısıra koroid kalınlığında dūřuř de gōr÷lmektedir. Ancak kronik olgularda koroidal atrofi nedeniyle kalınlık dūř÷k olabilir ve belirgin değişim gōstermeyebilir.

OKK'da anlamlı bir azalma görülmesi bu değişimin sadece subfoveal bölge ile sınırlı olmadığını düşündürmektedir. Bu durum retinanın normal fonksiyonu için insan vücudunun en fazla kanlanan dokularından biri olan koroidin yapısal ve fonksiyonel olarak sağlam olmasının önemini vurgulamaktadır.



## 6. SONUÇ

Günümüzde çeşitli retinal ve koroidal hastalıkların tanı ve takibinde koroid kalınlığının önemi giderek daha iyi anlaşılmaktadır. SS-OKT cihazları, vitreus ve retinada daha hassas görüntüleme, optik sinir ve makulayı içine alan geniş tarama alanları, koroidi katmanlar halinde görüntüleme şansı sunmuştur. Kortikosteroidler antiinflamatuvar, antiödematöz, antianjiogenik, anti permeabilite özelliklere sahip olmaları nedeni ile proliferatif ve ödematöz hastalıkların tedavisinde sık kullanılmaktadır. Steroide bağlı SSR gelişebilen hassas kişilerde bireysel faktörler ve doza bağımlı olarak koroid kalınlığında değişiklik izlenebilir.

Bu çalışmada DMÖ veya RVT nedeni ile gelişen maküler ödem tedavisi amacı ile uyguladığımız intravitreal deksametazon implant tedavisi sonrasında santral maküler kalınlık ve ortalama maküler kalınlıkları, santral ve ortalama koroid kalınlığı SS-OKT cihazı ile değerlendirildi.

1. EDGK enjeksiyon öncesine göre tüm kontrollerde artış gösterdi. Maksimum düzelme 3. ay kontrolünde izlendi.
2. İntravitreal deksametazon implant tedavisi ile santral ve ortalama maküler kalınlık değerlerinde başlangıca göre tüm gruplarda anlamlı azalma gözlemlendi.
3. İntravitreal deksametazon implant uygulaması sonrasında koroid kalınlığında bir artış gözlemlenmedi.
4. İntravitreal uygulama sonrasında santral ve ortalama koroid kalınlığında korele olarak azalma izlendi. OKK'da azalma toplam grup ve RVT grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
5. Kadran analizine bakıldığında sadece superior 1 kadranında DMÖ grubunda anlamlı azalma izlendi.

İntravitreal deksametazon uygulaması ile EDGK artışı, SMK ve OMK'da azalmanın yanısıra koroid kalınlığında düşüş de görülmektedir. Ancak kronik olgularda koroidal atrofi nedeniyle kalınlık düşük olabilir ve belirgin değişim göstermeyebilir. OKK'da anlamlı bir azalma görülmesi bu değişimin sadece subfoveal bölge ile sınırlı olmadığını düşündürmektedir. Bu durum retinanın normal fonksiyonu için insan vücudunun en fazla kanlanan dokularından biri olan koroidin yapısal ve fonksiyonel olarak sağlam olmasının önemini vurgulamaktadır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Adhi M, Brewer E, Waheed NK, Duker JS,2013. Analysis of morphological features and vascular layers of choroid in diabetic retinopathy using spectral-domain optical coherence tomography. *JAMA Ophthalmol*, 131, 1267–1274.
2. Aknin I and Melki L, 2016. Longitudinal study of sustained-release dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmologica*, 235.4, 187-188.
3. Albert DM, Miller JW, 2008. *Albert & Yacobi's Principles and Practice of Ophthalmology* [Kitap]. - Philadelphia : Elsevier Inc, Third Edition : s. 1658-1660.
4. Antonetti DA, Wolpert EB, DeMaio L, Harhaj NS, Scaduto RC, 2002. Hydrocortisone decreases retinal endothelial cell water and solute flux coincident with increased content and decreased phosphorylation of occludin. *Journal of neurochemistry*, 80(4), 667-677.
5. Antonetti DA, 2005. Glucocorticoid regulation of endothelial cell tight junction gene expression: novel treatments for diabetic retinopathy. *Curr Eye Res*, 30(11), 949–957.
6. Arifoglu HB, Duru N, Altunel O, Baskan, B, Alabay B, Atas M, 2016. Short-term effects of intravitreal dexamethasone implant (OZURDEX®) on choroidal thickness in patients with naive branch retinal vein occlusion. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 79(4), 243-246.
7. Augustin AJ, Holz FG, Haritoglou C et al,2015. Retrospective, observational study in patients receiving a dexamethasone intravitreal implant 0.7 mg for macular oedema secondary to retinal vein occlusion. *Ophthalmologica*, 233(1):18-26.
8. Avitabile T, Longo A, Reibaldi A, 2005. Intravitreal triamcinolone compared with macular laser grid photocoagulation for the treatment of cystoid macular edema. *American journal of ophthalmology*, 140(4), 695-e1.
9. Aydin A, Bilge AH,2007. Optik koherens tomografinin glaukoma da yeri. *Journal of Glaucoma*, 2(2), 077-082.

10. Aydın OP Akova YA Temel Göz Hastalıkları [Kitap]. - Ankara : Güneş Tıp Kitapevleri, 2015. - s. 472-474.
11. Aydın P, Akova YA, 2001. Temel Göz Hastalıkları. Ankara : Güneş Kitabevi, s. 14-15.
12. Bandello F, Parravano M, Cavallero E et al, 2015. Prospective evaluation of morphological and functional changes after repeated intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex®) for retinal vein occlusion. *Ophthalmic Res*, 53(4):207-16.
13. Bandi N, Kompella UB, 2001. Budesonide reduces vascular endothelial growth factor secretion and expression in airway (Calu-1) and alveolar (A549) epithelial cells. *European journal of pharmacology*, 425(2), 109-116.
14. Barteselli G, Chhablani J, El-Emam S et al, 2012. Choroidal volume variations with age, axial length, and sex in healthy subjects: a three-dimensional analysis. *Ophthalmology*, 119(12), 2572-2578.
15. Beer PM, Bakri SJ, Singh RJ, Liu W, Peters GB , Miller M, 2003. Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection. *Ophthalmology*, 110(4):681-6.
16. Bezatis A, Spital G, Höhn F, Maier M, Clemens CR, Wachtlin J, Meyer CH, 2013. Functional and anatomical results after a single intravitreal Ozurdex injection in retinal vein occlusion: a 6-month follow-up—The SOLO study. *Acta ophthalmologica*, 91(5), e340-e347.
17. Boyer DS, Faber D, Gupta S et al, 2011. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina*, 31(5):915–923.
18. Brown JS, Flitcroft DI, Ying G, Francis EL, Schmid GF, Quinn GE et al, 2009. In vivo human choroidal thickness measurements: Evidence for diurnal fluctuations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 50:5-12.
19. Cáceres-del-Carpio J, Donato CR, Haider A, Narayanan, R, Kuppermann BD, 2015. Corticosteroids: Triamcinolone, Dexamethasone and Fluocinolone. In *Retinal Pharmacotherapeutics*. Karger Publishers. Vol. 55, pp. 221-231.
20. Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA et al, 2011. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of a Sustained-Release Dexamethasone Intravitreal Implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 10-5285.
21. Chiquet C, Dupuy C, Bron AM et al, 2015. Intravitreal dexamethasone implant versus anti-VEGF injection for treatment-naïve patients with retinal vein occlusion and

- macular edema: a 12-month follow-up study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 253(12), 2095-102.
22. Chung SE, Kang SW, Lee JH, Kim YT, 2011. Choroidal thickness in polypoidal choroidal vasculopathy and exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 118, 840–5.
  23. Chung YK, Shin JA, Park YH, 2015. Choroidal volume in branch retinal vein occlusion before and after intravitreal anti-VEGF injection. *Retina*, 35(6), 1234-9.
  24. Chung YR, Kim JW, Kim SW, Lee K, 2016. Choroidal Thickness In Patients With Central Serous Chorioretinopathy: Assessment of Haller and Sattler Layers(Philadelphia, Pa.).
  25. Coleman DJ, Silverman RH, Chabi A et al 2004. *Ophthalmology*, 111(7), 1344-51.
  26. Dansingani KK, Balaratnasingam C, Naysan J, Freund KB, 2016. En face imaging of pachychoroid spectrum disorders with swept-source optical coherence tomography. *Retina*, 36(3), 499-516.
  27. Ding X, Li J, Zeng Jet al 2011. Choroidal thickness in healthy Chinese subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 52, 9555–60.
  28. Bujarborua D, Borooah S, Dhillon B, 2013. Getting serious with retinopathy: Approaching an integrated hypothesis. *Medical Hypotheses*, 81, 268–273.
  29. Duker J, Weitter JJ, Duane's foundations of clinical ophthalmology. In: Tasman W, Jaeger EA (Editors). *Ocular circulation*. New York: JB Lippincott, 1991. 1- 34.
  30. Du KF, Xu L, Shao Let al 2013. Subfoveal choroidal thickness in retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 120, 2749–2750.
  31. Edelman JL, Lutz D, Castro MR, 2005. Corticosteroids inhibit VEGF-induced vascular leakage in a rabbit model of blood–retinal and blood–aqueous barrier breakdown. *Exp Eye Res*, February, 80(2), 249-58.
  32. Eisenstadt WS and Cohen EB, 1954. Osteoporosis and compression fractures from prolonged cortisone and corticotropin therapy. *Annals of allergy*, 13.3, 252-256.
  33. Ernest JT, 1989. Choroidal circulation. In: Ryan SJ Ogden TE, editors. - Toronto: The C.V. Mosby Company; : *Retina*. Volume 1. St.Louis, Baltimore, p.67.
  34. Eroschenko VP, 2013. diFiore'nin histoloji atlası fonksiyonel ilişkileriyle. *Palme Yayıncılık*. Ankara, 567

35. Esen E, Sizmaz S, Demircan N, 2016. Two cases of acute endophthalmitis after intravitreal dexamethasone implant injection. *Retinal Cases and Brief Reports*, 10(2), 154-156.
36. Escobar-Barranco JJ, Pina-Marin B, Fernández-Bonet M, 2015. Dexamethasone implants in patients with naive or refractory diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmologica*, 233(3-4), 176-185.
37. Eter N, Mohr A, Wachtlin J et al, 2016. Dexamethasone intravitreal implant in retinal vein occlusion: real-life data from a prospective, multicenter clinical trial. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 1-11.
38. Falsini B, Anselmi GM, Marangoni D et al, 2011. Subfoveal choroidal blood flow and central retinal function in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 52,1064-1069.
39. Felinski EA, Antonetti DA, 2005. Glucocorticoid regulation of endothelial cell tight junction gene expression: novel treatments for diabetic retinopathy. *Current eye research*, 30(11), 949-957.
40. Fischer S, Renz D, Schaper W, Karliczek GF, 2001. In vitro effects of dexamethasone on hypoxia-induced hyperpermeability and expression of vascular endothelial growth factor. *European journal of pharmacology*, 411(3), 231-243.
41. Floman Nand Zor U, 1977. Mechanism of steroid action in ocular inflammation: Inhibition of prostaglandin production. *Investigative ophthalmology & visual science* 16.1, 69-73.
42. Friedman E, 1997. A hemodynamic model of the pathogenesis of age-related macular degeneration. *American journal of ophthalmology*, 124(5), 677-682.
43. Fryczkowski AW, Sato SE, Hodes BL, 1988. Changes in the diabetic choroidal vasculature: scanning electron microscopy findings. *Ann Ophthalmol*, 20, 299–305.
44. Fujiwara A, Shiragami C, Shirakata Y, Manabe S, Izumibata S, Shiraga F, 2012. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography of subfoveal choroidal thickness in normal Japanese eyes. *Jpn J Ophthalmol*, 56:230–235.
45. Georgalas I, Petrou P, Pagoulatos D, Papaconstantinou D, Tservakis I, 2016. Central serous chorioretinopathy in the fellow eye as a complication of intravitreal dexamethasone implant for the treatment of Irvine-Gass syndrome. *Clinical and Experimental Optometry*.

46. Gillies MC, Sutter FK, Simpson JM, Larsson J, Ali H, Zhu M, 2006. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Ophthalmology*, 113(9), 1533-1538.
47. Guigou S, Pommier S, Meyer Fet al, 2015. Efficacy and safety of intravitreal dexamethasone implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmologica*, 233(3-4), 169-175.
48. Gugleta K, Orgül S, Flammer I, Gherghel D, Flammer J, 2002. Reliability of confocal choroidal laser Doppler flowmetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 43, 723-728.
49. Guyer DR, Schachat AP, Green WR, 1989. The choroid: structural considerations. *Retina*, 17-31.
50. Hafez A S, Bizzarro RL, Rivard M, Lesk MR, 2003. Changes in optic nerve head blood flow after therapeutic intraocular pressure reduction in glaucoma patients and ocular hypertensives. *Ophthalmology*, 110(1), 201-210.
51. Haimovici R, 1997. Central serous chorioretinopathy associated with inhaled or intranasal corticosteroids. *Ophthalmology*, 104(10), 1653-60.
52. Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS et al 2010. Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. *Archives of Ophthalmology*, 128(3), 289-296.
53. Haller JA, Bandello F, Belfort R et al, 2010. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 117(6), 1134-1146.
54. Han JM, Hwang JM, Kim JS, Park KH, Woo SJ, 2014. Changes in Choroidal Thickness After Systemic Administration of High-Dose Corticosteroids: A Pilot Study Effect of Corticosteroids on Choroidal Thickness. *Investigative ophthalmology & visual science*, 55(1), 440-445.
55. Hardman JG, Limbird LE, Goodman-Gilman A, 2001. The pharmacological basis of therapeutics, McGraw Hill. New York, 1295-1312.
56. Hayreh SS, 1990. In vivo choroidal circulation and its watershed zones. *Eye*, 4(2), 273-289.
57. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA et al, 1995. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol*, 113:325-332.



58. Heffernan JT, Futterman S and Kalina RE, 1978. Dexamethasone inhibition of experimental endothelial cell proliferation in retinal venules. *Investigative ophthalmology & visual science* 17.6, 565-568.
59. Hidayat AA, Fine BS, 1985. Diabetic choroidopathy: light and electron microscopic observations of seven cases. *Ophthalmology*, 92(4), 512-522.
60. Hirata M, Tsujikawa A, Matsumoto A et al, 2011. Macular choroidal thickness and volume in normal subjects measured by swept-source optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol*, 52, 4971-4978.
61. Huang D, Swanson EA, Lin CP et al, 1991. Optical coherence tomography. *Science*, 254:1178-1181.
62. Ikuno Y, Kawaguchi K, Nouchi T, Yasuno Y, 2010. Choroidal thickness in healthy Japanese subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 51, 2173–2176.
63. Ikuno Y, Maruko I, Yasuno Y et al 2011. Reproducibility of retinal and choroidal thickness measurements in enhanced depth imaging and high-penetration optical coherence tomography. [s.l.] : *Invest Ophthalmol Vis Sci*, Cilt 52, 4971–4978.
64. Ikuno Y, Maruko I, Yasuno Y et al, 2011. Reproducibility of Retinal and Choroidal Thickness Measurements in Enhanced Depth Imaging and High-Penetration Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 52, 5536–554.
65. Imamura Y, Iida T, Maruko I, Zweifel SA, Spaide RF, 2011. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the sclera in dome-shaped macula. *American journal of ophthalmology*, 151(2), 297-302.
66. Imasawa M, Ohshiro T, Gotoh T, Imai M, Iijima H, 2005. Central serous chorioretinopathy following vitrectomy with intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 83(1), 132-133.
67. Jirarattanasopa P, Ooto S, Tsujikawa A et al, 2012. Assessment of macular choroidal thickness by optical coherence tomography and angiographic changes in central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology*, 119, 1666–78.
68. Jonas JB, Kampeter BA, 2005. Intravitreal triamcinolone acetonide and central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol*, 89(3), 386–7.
69. Jonas JB, Kampeter BA, Harder B, Vossmerbaeumer U, Sauder G, Spandau UH, 2006. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macular edema: a prospective, randomized study. *Journal of Ocular Pharmacology & Therapeutics*, 22.3, 200-207.

70. Jonas JB, Forster TM, Steinmetz P, Schlichtenbrede FC, Harder BC, 2014. Choroidal thickness in age-related macular degeneration. *Retina*, 34(6), 1149-1155.
71. Jumper JM, 2003. Central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol*, 87:663.
72. Kang BS, Chung EY, Yun YP et al, 2001. Inhibitory effects of anti-inflammatory drugs on interleukin-6 bioactivity. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 24(6), 701-703.
73. Karaçorlu S, 1999. Optik koherens tomografi. *Retina-Vitreus*, 8, 97–103.
74. Karahan E, Zengin MÖ, Aydın R, Ozturk T, Kaya M, Kocak N, 2015. Correlation of choroidal thickness with serum cortisol level. *Clinical and Experimental Optometry*. [s.l.] : Clinical and Experimental Optometry, July ,362–365.
75. Kase S, Endo H, Yokoi M et al, 2016. Choroidal thickness in diabetic retinopathy in relation to long-term systemic treatments for diabetes mellitus. *Eur J Ophthalmol*, Feb, 158-62.
76. Kim JT, Lee DH, Joe SG, 2013. Changes in choroidal thickness in relation to the severity of retinopathy and macular edema in type 2 diabetic patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 54, 3378–3384.
77. Kim M, Cho YJ, Lee CH, Lee SC, 2016. Effect of intravitreal dexamethasone implant on retinal and choroidal thickness in refractory diabetic macular oedema after multiple anti-VEGF injections. *Eye* 30.5, 718-725.
78. Kim KH, Lee DH, Lee JJ, Park SW, Byon IS, Lee JE, 2015. Regional Choroidal Thickness Changes in Branch Retinal Vein Occlusion with Macular Edema. *Ophthalmologica*, 234(2), 109-118.
79. Kocabora SM, Durmaz S, Kandemir N, 2008. Exacerbation of central serous chorioretinopathy following intravitreal triamcinolone injection. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 246.12, 1783-1786.
80. Koizumi H, Yamagishi T, Yamazaki T et al, 2011. Subfoveal choroidal thickness in typical age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 249, 1123–8.
81. Krebs W, Krebs I, 1991. *Primate Retina and Choroid: Atlas of Fine Structure in Man and Monkey*. Springer Science & Business Media.
82. Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA et al, 2007. DDS Phase II Study Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch Ophthalmol*, 309-17.

83. Kwak HW, D'Amico DJ, 1992. Evaluation of the retinal toxicity and pharmacokinetics of dexamethasone after intravitreal injection. *Arch Ophthalmol*, 259-66.
84. Lee EK, Han JM, Hyon JY, Yu HG, 2015. Changes in choroidal thickness after intravitreal dexamethasone implant injection in retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*, Nov, 1-7, 99(11), 1543-9.
85. Lee JY, Lee DH, Yoon YH, 2013. Correlation between subfoveal choroidal thickness and the severity or progression of nonexudative age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 54, 7812-8.
86. Lee TG, Yu SY, Kwak HW, 2015. Variations in choroidal thickness after high-dose systemic corticosteroid treatment in children with chronic glomerulonephritis. *Retina*, 2567-73.
87. Lewis GD, Campbell WB, Johnson AR 1986. Inhibition of Prostaglandin Synthesis by Glucocorticoids in Human Endothelial Cells\*. *Endocrinology* 119.1: 62-69.
88. Livanou T, Ferriman D, James VHT 1967. Recovery of hypothalamo-pituitary-adrenal function after corticosteroid therapy. *The Lancet* 290.7521, 856-859.
89. Li XQ, Larsen M, Munch IC, 2011. Subfoveal choroidal thickness in relation to sex and axial length in 93 Danish university students. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 8438-8441.
90. Lu L, Xu S, He F et al, 2016. Assessment of Choroidal Microstructure and Subfoveal Thickness Change in Eyes With Different Stages of Age-Related Macular Degeneration, *Medicine (Baltimore)*, 95(10), e2967.
91. Malhotra A, Minja FJ, Crum A, Burrowes D, 2011. Ocular anatomy and cross-sectional imaging of the eye. *Semin Ultrasound CT MR*, 32, 2-13.
92. Manjunath V, Taha M, Fujimoto JG, Duker JS, 2010. Choroidal thickness in normal eyes measured using Cirrus HD optical coherence tomography. *American journal of ophthalmology* 150.3, 325-329.
93. Manjunath V, Goren J, Fujimoto JG, Duker JS, 2011. Analysis of choroidal thickness in age-related macular degeneration using spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*, 152, 663-8.
94. Mansouri K, Medeiros FA, Marchese N, Tatham AJ, Auerbach D, Weinreb RN, 2013. Assessment of choroidal thickness and volume during the water drinking test by swept-source optical coherence tomography. *Ophthalmology*, 120(12), 2508-2516.

95. Mapelli C, Dell'arti L, Barteselli Get al, 2013. Choroidal volume variations during childhood. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,54, 6841–5.
96. Margolis R, Spaide RF, 2009. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol*, 147,811–5.
97. Maruko I, Iida T, Sugano Y, Saito M, Sekiryu T, 2011. Subfoveal retinal and choroidal thickness after verteporfin photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol*, 151(4), 594-603.
98. MathewR, Pearce E, Muniraju R, Abdul-Hey A, Sivaprasad, S, 2014. Monthly OCT monitoring of Ozurdex for macular oedema related to retinal vascular diseases: re-treatment strategy (OCTOME Report 1). *Eye* 28.3, 318-326.
99. Matsuo Y, Sakamoto T, Yamashita T, Tomita M, Shirasawa M, Terasaki H, 2013. Comparisons of Choroidal Thickness of Normal Eyes Obtained by Two Different Spectral-Domain OCT Instruments and One Swept-Source OCT InstrumentChoroidal Thickness With SS-OCT and SD-OCT.*Investigative ophthalmology & visual science*, 54.12, 7630-7636.
100. McLeod DS, Lefer DJ, Merges C, Luty GA, 1995.Enhanced expression of intracellular adhesion molecule-1 and P-selectin in the diabetic human retina and choroid. *Am J Pathol*, 147, 642–653.
101. Michalewska BZ, Michalewski J, Nawrockı J, 2013. Swept -sourch OCT. *Retina Today*, p50-56.
102. Michalewska BZ, Michalewski J, Nawrockı J, 2013. New OCT Technologies Take Imaging Deeper and Wider. *Retinal physician*,108037.
103. Montero JA, Ruiz-Moreno JM, 2013. Choroidal Thickness StudyUsing Swept-source OpticalCoherence Tomography. *Supplement To Retina Today*, November/December
104. Mumcuoglu T, Erdurman C, Durukan AH, 2008. Optik Koherens Tomografi Prensipleri ve Uygulamadaki Yenilikler. *T Oft Gaz*, 8, 168-175.
105. Nachod GR,1951. ACTH and cortisonein ocular disease. *Journal of the American Medical Women's Association*, vol.6,no.12,pp. 453–455,
106. NavehN, WeissmanC, 1991. Prolonged corticosteroid treatment exerts transient inhibitory effect on prostaglandin E 2 release from rabbits eyes. *Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids*. 42.2, 101-105.

107. Nicholson B, Noble J, Forooghian F, Meyerle C, 2013. Central serous chorioretinopathy: update on pathophysiology and treatment. *Surv Ophthalmol*, 58: 103–126.
108. Nickla DL, Wallman J, 2010. The multifunctional choroid . *Prog Retin Eye Res*, 29 : 2 : s. 144-68.
109. Ouyang Y, Heussen FM, Mokwa N et al 2011. Spatial distribution of posterior pole choroidal thickness by spectral domain optical coherence tomography. *Investigative ophthalmology & visual science*, 52.9: 7019-7026.
110. Owens SL, 1996. Indocyanine green angiography. *Br J Ophthalmol*, 80(3): 263–266.
111. Özdemir H, 2009. Optik Koherens Tomografi. *Tıbbi Retina*, 21-36.
112. Park KA, Oh S Y, 2013. Choroidal thickness in healthy children. *Retina*, 33(9), 1971-1976.
113. Pemp B, Schmetterer L, 2008. Ocular blood flow in diabetes and age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol*, 43:295-301.
114. Puliafito CA, Hee MR, Lin CP et al, 1995. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology*, 102: 217-229.
115. Prunte C, Flammer J, 1996. Choroidal capillary and venous congestion in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*, 121: 26–34.
116. Pryds A, Larsen M, Barbazetto I, Yannuzzi L, 2012. Central serous chorioretinopathy in young adults. *Acta Ophthalmol*, 90: e404–e405
117. Rahman W, Chen FK, Yeoh J, Patel P, Tufail A, Da Cruz L 2011. Repeatability of manual subfoveal choroidal thickness measurements in healthy subjects using the technique of enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 52:2267–2271.
118. Ramot Y, Nyska A, 2007. Drug-induced thrombosis – experimental, clinical, and mechanistic considerations. *Toxicol Pathol*, 35(2): 208–225.
119. Ramu J, Yang Y, Menon G et al 2015. A randomized clinical trial comparing fixed vs pro-re-nata dosing of Ozurdex in refractory diabetic macular oedema (OZDRY study). *Eye* 29.12, 1603-1612.
120. Read SA, Collins MJ, Vincent SJ, Alonso-Caneiro D 2013. Choroidal thickness in childhood. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 54:3586–93.
121. Recep ÖF, 2016. Göz Anatomisi. Ankara : Dünya Tıp Kitapevi, 137-144.

- 122.Regatieri CV, Branchini L, Fujimoto JG, Duker JS. Choroidal Imaging Using Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *Retina*, [s.l.] : 43.
- 123.Rim TH, Lee CS, Kim K, Kim SS, 2014. Assessment of choroidal thickness before and after steep Trendelenburg position using swept-source. *British Journal of Ophthalmology*, 305525.
- 124.Riva CE, Titze P, Hero M, et al 1997. Choroidal blood flow during isometric exercises. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 38:2338–43.
- 125.Ruiz-Moreno MJ, Flores-Moreno I, Lugo F, Ruiz-Medrano JA, Montero J, Akiba M, 2013. Macular Choroidal Thickness in Normal Pediatric Population Measured by Swept-Source Optical Coherence. *Retina*, 54(1), 353-359.
- 126.Sarao V, Veritti D, Boscia F, Lanzetta P. Intravitreal Steroids for the Treatment of Retinal Diseases [Dergi] // *The Scientific World Journal*. - Jan 2014.
- 127.Shaal KB, Pollithy S, Dithmar S. Is choroidal thickness of importance in idiopathic macular hole? *Ophthalmologie*. 2012;109(4):364-368.
- 128.Schmetterer L, Wolzt M. Ocular blood flow and associated functional deviations in diabetic retinopathy. [Dergi] // *Diabetologia* . - 1999. - s. 42(4):387–405.
- 129.Sezer T, Altınışık M, Koytak İ A, Özdemir MH Koroid ve Optik Koherens Tomografi [Dergi] // *Turk J Ophthalmol*. - 2016. - s. 46:30-37.
- 130.Spaide RF Hall L Haas A Indocyanine green videoangiography of older patients with central serous chorioretinopathy. *Retina* . 1996; 16: 203–213.
- 131.Srinivasan VJ, Adler DC, Chen Y, et al. Ultrahigh-speed optical coherence tomography for three-dimensional and en face imaging of the retina and optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:5103–5110.
- 132.Snell RS, Lemp MA, 1998. *Clinical Anatomy of the Eye*. Blackwell Science Inc, Second Edition, 157-160.
- 133.Sonoda S, Sakamoto T, Yamashita T, Otsuka H, Shirasawa M, 2014. Effect of Intravitreal Triamcinolone Acetonide or Bevacizumab on Choroidal Thickness in Eyes With Diabetic Macular Edema. Effect of Steroid or Bevacizumab on Choroid of Dme Iovs, Vol. 55 .
- 134.Spaide RF, Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson J, Orlach DA, 1995. Indocyanine green videoangiography of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*, 15:100-110.
- 135.Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC, 2008. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*, 146:496-500.

- 136.**Sull AC, Vuong LN, Price LL et al 2010. Comparison of spectral/Fourier domain optical coherence tomography instruments for assessment of normal macular thickness. *Retina* , 30(2):235-45.
- 137.**Swanson EA, Izatt JA, Hee HA, 1993. In vivo retinal imaging by optical coherence tomography. *Opt Lett*, 18:1864-1866.
- 138.**Şahin ME, Mehmet RB, 2015. Glokom Teşhisi için Optik Koherans Tomografi Görüntülerinden Retina Sinir Lifi Katmanı Tespiti Retinal Nerve Fiber Layer Detection at Optical Coherence Tomography Image for the Diagnosis of Glaucoma. *Vogue* 15.18.
- 139.**Şeftalioğlu A, 2003. İnsan Embriyolojisi. Ankara : Alp Ofset Matbaacılık, 4. Baskı.
- 140.**Tamura H, Miyamoto K, Kiryu J et al 2005. Intravitreal injection of corticosteroid attenuates leukostasis and vascular leakage in experimental diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, April, 1440-4.
- 141.**Tan CS, Ouyang Y, Ruiz H, Sadda SR, 2012. Diurnal variation of choroidal thickness in normal, healthy subjects measured by spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 261–266.
- 142.**Tasman W. Jaeger EA, editors. 2007. *Ophthalmology Duane's*, Lippincott Williams & Wilkins.
- 143.**Tsuiki E, Suzuma K, Ueki R, Maekawa Y, Kitaoka T, 2013. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*, 156, 543–547.
- 144.**Umland SP, Nahrebne DK., Razac S et al, 1997. The inhibitory effects of topically active glucocorticoids on IL-4, IL-5, and interferon- $\gamma$  production by cultured primary CD4+ T cells." *Journal of allergy and clinical immunology* 100.4,511-519.
- 145.**Usui S, Ikuno Y, Miki A, et al 2012. Evaluation of the choroidal thickness using high-penetration optical coherence tomography with long wavelength in highly myopic normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol*, 153:10–6.
- 146.**Vural AD, Kara N, Sayin N, Pirhan D, Ersan HB, 2013. Choroidal thickness changes after a single administration of coffee in healthy subjects. *Retina*, 34(6), 1223-1228.
- 147.**Yamazaki T, Koizumi H, Yamagishi T, Kinoshita S, 2012. Subfoveal choroidal thickness after ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration: 12-month results. *Ophthalmology*, 119:1621–7.
- 148.**Yannuzzi LA, 2011. Indocyanine green angiography: a perspective on use in the clinical setting. *Am J Ophthalmol*, 151:745-751.

149. Yasuno Y, Hong Y, Makita S et al 2007. In vivo high-contrast imaging of deep posterior eye by 1-microm swept source optical coherence tomography and scattering optical coherence angiography. *Opt Express*, 15:6121–39
150. Yasuno Y, Miura M, Kawana K et al 2009. Visualization of subretinal pigment epithelium morphologies of exudative macular diseases by high-penetration optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 50:405–413.
151. Yumusak E, Ornek K, Dikel NH, 2016. Comparison of choroidal thickness changes following intravitreal dexamethasone, ranibizumab, and triamcinolone in eyes with retinal vein occlusion. *European journal of ophthalmology*, 0-0.
152. Yzer S, Fung AT, Barbazetto I, Yannuzzi LA, Freund KB, 2012. Central serous chorioretinopathy in myopic patients. *Arch Ophthalmol*, 130: 1339–1340
153. Wallman J, Wildsoet C, Xu A et al 1995. Moving the retina: choroidal modulation of refractive state. *Vision Res*, 35(1):37-50.
154. Wallman J and Nickla DL, 2010. The Multifunctional Choroid. *Prog Retin Eye Res*, March, 144–168.
155. Waldstein SM, Faatz H, Szimacsek M, et al 2015. Comparison of penetration depth in choroidal imaging using swept source vs spectral domain optical coherence tomography. *Eye (Lond)*, 29:409–415.
156. Wang C, Ding Z, Geiser M, Wu T, Chen M 2011. Choroidal laser Doppler Flowmeter with enhanced sensitivity based on a scattering plate. *Journal of Biomedical Optics*, 16(4), 047004.
157. Wehling M, Neylon CB, Fullerton M, Bobik A, Funder JW, 1995. Nongenomic effects of aldosterone on intracellular Ca<sup>2+</sup> in vascular smooth muscle cells. *Circulation Research*, 76(6), 973-979.
158. Wei WB, Xu L, Jonas JB et al 2013. Subfoveal choroidal thickness: the Beijing eye study. *Ophthalmology*, 120:175–80.
159. Wilson CA., Berkowitz BA, Sato Y, Ando N, Handa JT, de Juan E, 1992. Treatment with intravitreal steroid reduces blood-retinal barrier breakdown due to retinal photocoagulation. *Archives of ophthalmology*, 110(8), 1155-1159.
160. Williams GA, Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Weinberg DV, Chou C, Dexamethasone DDS Phase II Study Group, 2009. Dexamethasone posterior-segment drug delivery system in the treatment of macular edema resulting from uveitis or Irvine-Gass syndrome. *American journal of ophthalmology*, 147(6), 1048-1054.



**161.** Xu J, Xu L, Du KF, et al 2013. Subfoveal choroidal thickness in diabetes and diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, 2023-2028.



## 8.ÖZET

### İNTRAVİTREAL DEXAMETAZON İMPLANT TEDAVİSİNİN KOROİD KALINLIĞINA ETKİSİNİN SWEPT-SOURCE OKT İLE ÖLÇÜLMESİ

Dr. Rehşan Ünüvar

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık Tezi, Konya, 2016

**Amaç:** Yavaş salımlı kortikosteroidli implantların intravitreal uygulanımda koroid dokusuna etkisini değerlendirmeyi amaçlayan bu çalışmada kliniğimize başvuran retinal ven tıkanıklığına ikincil maküler ödem (RVT) veya diabetik maküler ödem (DMÖ) nedeniyle ilk kez intravitreal deksametazon implant tedavisi uygulanmış olguların arka kutup koroid kalınlıkları “swept-source” OKT (SS-OKT; DRI-OKT, Topcon Japan) cihazı ile değerlendirildi.

**Gereç ve Yöntem:** Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Retina Birimi kayıtları taranarak, DMÖ tanılı 42 göz ve RVT tanılı 24 göz olmak üzere toplam 66 göz çalışmaya alındı. Olguların uygulama öncesi ve uygulama sonrası 1., 3. ve 6. aylara ait en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK) ile SS-OKT cihazı ile 3D (H) 6\*6 mm modda alınmış görüntüleri değerlendirildi. Cihazın yazılımının otomatik olarak sağladığı ETDRS kalınlık haritasından elde edilen santral maküler kalınlığı (SMK), makulanın tüm kadrantlarının retina kalınlık ortalaması (OMK), santral koroidal kalınlığı (SKK), makulanın tüm kadrantlarının koroid kalınlık ortalaması (OKK) ve kadrantların izole olarak koroid kalınlıklarının kontrollerdeki değişimi analiz edildi.

**Bulgular:** Yaş ortalaması DMÖ grubunda hastaların  $63.83 \pm 7.28$  yıl, RVT grubunda  $61.71 \pm 10.15$  yıldır. Cinsiyet dağılımı tüm grupta 32 (%48.5) erkek, 34 (%51.5) kadın şeklindedir. DMÖ ve RVT grupları arasında cinsiyet ve yaş dağılımı açısından anlamlı fark görülmedi (sırasıyla  $p=0.07$ ,  $p=0.33$ ). Olguların enjeksiyon öncesi EDGK ortanca değeri 0.20 iken, enjeksiyon sonrası 1. ay, 3. ay ve 6. ay muayenelerinde sırasıyla 0.23, 0.28, 0.20 olarak saptandı. EDGK enjeksiyon öncesine göre tüm kontrollerde istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdi ( $p<0.001$ ). Maksimum düzelme 3. ay kontrolünde izlendi. SMK ortanca değeri enjeksiyon öncesi 432.50  $\mu\text{m}$  iken, enjeksiyon sonrası 1. ayda 287.00  $\mu\text{m}$ 'a düştü, 3. ayda 293  $\mu\text{m}$ , 6. ayda 378.50  $\mu\text{m}$ 'a yükselme gösterdi ( $p<0.001$ ). OMK ortanca değeri enjeksiyon öncesi

ilk muayenede ve enjeksiyon sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay muayenelerinde sırası ile 385.39 µm, 300.88 µm, 319.11 µm, 342.44 µm bulundu ( $p<0.001$ ). SKK ortanca değeri enjeksiyon öncesi ilk muayenede, enjeksiyon sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay muayenelerinde sırası ile 202.50 µm, 209 µm 213 µm, 179 µm idi. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0.05$ ). OKK ortanca değeri enjeksiyon öncesi ilk muayenede, enjeksiyon sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay muayenelerinde sırası ile 190.61 µm, 195.33 µm, 183.44 µm, 169.55 µm bulundu. OKK'da azalma toplam grup ve RVT grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla  $p=0.01$ ,  $p=0.02$ ). Koroid kalınlıkları kadranlara göre analiz edildiğinde sadece superior 1 kadranında DMÖ grubunda anlamlı azalma izlendi ( $p= 0.02$ ). Diğer kadranlarda anlamlı değişiklik izlenmedi.

**Sonuç:** İntravitreal yavaş salımlı dexametazon uygulaması ile SMK'da maksimum azalma 1. ayda olmasına rağmen EDGK'nin 3. ayda maksimum değere çıkması görme değişiminde koroid değişikliklerinin de rolü olabileceğini desteklemektedir. OKK'da anlamlı bir azalma görülmesi koroiddeki değişimin sadece subfoveal bölge ile sınırlı olmadığını düşündürmektedir. SKK'da anlamlı artış saptanamaması kronik maküler ödemli olgularda koroidal atrofiyle ilişkili olabilir. Bu durum retinanın normal fonksiyonu için koroidin yapısal ve fonksiyonel olarak sağlam olmasının önemini vurgulamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Dexametazon implant, koroid kalınlığı, swept-source optik koherens tomografi, diabetik maküler ödem, retinal ven tıkanıklığı.

## 9.ABSTRACT

### EVALUATION of the EFFECTS of INTRAVITREAL DEXAMETHASONE IMPLANT TREATMENT on CHOROID THICKNESS with SWEEP SOURCE OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY

Dr. Rehşan Ünüvar

Ophthalmology Department

Ophthalmology Specialty Thesis, Konya, 2016

**PURPOSE:** In this study we aimed to evaluate the treatment effects of sustained release corticosteroid implants on choroidal tissue in steroid-naive patients with macular edema secondary to retinal venous occlusion (RVO) and diabetic macular edema (DME) by evaluating the posterior pole choroid thickness with swept-source OCT (SS-OCT; DRI-OCT, Topcon Japan) device.

**MATERIALS and METHODS:** The data files of Selçuk University Faculty of Medicine Retinal Disease Section were scanned and a total of 66 eyes including 42 eyes with DME and 24 eyes with RVO were included in the study. Best corrected visual acuity (BCVA) before implantation and at 1., 3., 6. months were evaluated with SS-OCT device in 3D (H) 6\*6 mm image mode. According to the ETDRS thickness maps derived automatically from the device software central macular thickness (CMT), mean macular thickness (MMT) of all macular quadrants, central choroidal thickness (CCT), mean choroidal thickness (MCT) of all quadrants and choroidal thickness in individual quadrants at each visit were analyzed.

**RESULTS:** The mean age of the DME patients was  $63.83 \pm 7.28$  years and the mean age of patients with RVO is  $61.71 \pm 10.15$  years. Gender distribution was 32 (% 48.5) male and 34 (% 51.5) female in the whole group. There was no significant difference in terms of gender and age distribution between DME and RVO groups ( $p=0,07$ ;  $p = 0.33$  respectively). Mean value of BCVA of the patients before injection was 0.20 and post-injection after 1., 3. and 6. months were 0.23, 0.28, 0.20 respectively. There was significant change in BCVA values in each visits according to beginning of the injection therapy ( $p<0,001$ ). Maximum effect was seen in the 3. month visit. The median value of CMT was 432,50  $\mu\text{m}$  at the first examination before injection, decreased to 287,00  $\mu\text{m}$  after one month and 293  $\mu\text{m}$  in third month but increased to 378,50  $\mu\text{m}$  after six months ( $p <0.001$ ). MMT measurements were

385,39  $\mu\text{m}$ , 300,88  $\mu\text{m}$ , 319,11  $\mu\text{m}$ , and 342,44  $\mu\text{m}$  at the first examination before injection and at the first, third and sixth month post-injection examinations respectively ( $p < 0.001$ ). The median value of CCT was 202.50  $\mu\text{m}$ , 209  $\mu\text{m}$ , 213  $\mu\text{m}$ , and 179  $\mu\text{m}$ , respectively, at the first examination before injection and at 1., 3. and 6. month examinations after injection. There was no statistically significant correlation among CCT measurements ( $p = 0.05$ ). The median value of the MCT was 190,61  $\mu\text{m}$ , 195,33  $\mu\text{m}$ , 183,44  $\mu\text{m}$ , 169,55  $\mu\text{m}$ , respectively, at the first examination before injection and at 1., 3. and 6. month examinations after injection. Reduction in MCT values was statistically significant in the total group and in the RVO group ( $p = 0.01$ ;  $p = 0.02$  respectively). While choroidal thicknesses were analyzed according to the quadrants, only a significant reduction in the DME group was observed in the superior 1 quadrant ( $p = 0.02$ ). No significant changes were observed in other quadrants.

**CONCLUSION:** Following intravitreal sustained release dexamethasone implant application the maximum decrease in CMT was seen in the 1. month while BCVA was maximum in the 3. month supporting the probable role of choroid in visual changes. Significant reduction in MCT shows that choroidal changes were not limited to subfoveal area. The insignificant change CCT may be linked to choroidal atrophy in patients with chronic macular edema. This emphasizes structurally and functionally normal choroid is important for normal functioning retina.

**Key words:** Dexamethasone implant, choroid thickness, swept-source optical coherence tomography, diabetic macular edema, retinal venous occlusion.