

Diyabetik Maküla Ödeminde İntravitreal Ranibizumab Tedavisinin Klinik Sonuçları

İbrahim YAŞAR*, Turgay UÇAK*, Sedat AZİZİ*, Erkan ERDOĞAN**, Yücel KARAKURT*, Harun GİZİR***
Murat ASLANKURT****

ÖZET

Amaç: Diyabetik maküla ödeminin tedavisinde intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun santral maküla kalınlığına ve görme fonksiyonları üzerine etkisini araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Haziran 2012- Haziran 2013 tarihleri arasında diyabetik maküla ödemi tanısı ile kliniğimizde takip edilen 19 hastanın 34 gözü retrospektif olarak incelendi. Tüm hastaların tam oftalmolojik muayenesi yapıldı ve kan tahlili ile HbA1c değerlerine bakılıp bulgular kaydedildi. İntravitreal ranibizumab tedavisinin etkinliğini saptamak amacıyla enjeksiyon öncesinde ve sonrasında en iyi düzeltilmiş görme keskinliği değerlendirildi ve spektral optik koherans tomografi ile santral maküla kalınlığı ölçüldü. Bulgular istatistiksel olarak incelendi.

Bulgular: Hastaların intravitreal ranibizumab öncesi LogMar'a çevrilmiş görme keskinliği ortalaması $0,96 \pm 0,42$ iken, enjeksiyon sonrası 1. ay $0,79 \pm 0,41$ ve 3. ay $0,75 \pm 0,59$ olarak bulundu. Görme keskinliği değişimleri istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). İntravitreal ranibizumab öncesi santral maküla kalınlığı ortalaması $484,05 \pm 130,43 \mu$ iken, enjeksiyon sonrası 1. ay $410,26 \pm 124,64 \mu$ ve 3. ay $360,32 \pm 122,37 \mu$ olarak bulundu. Preoperatif döneme kıyasla santral maküla kalınlığı ortalamaları azalmış ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir ($p < 0,001$). Hastaların HbA1c düzeyi ile tedaviye cevap ilişkisi incelendiğinde, HbA1c düzeyinin yüksek olması tedaviyi olumsuz etkilediği görülmüştür. Yapılan t- testinde çıkan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$).

Sonuç: Çalışmamız sonucunda diyabetik maküla ödeminde intravitreal ranibizumab enjeksiyon tedavisinin en iyi düzeltilmiş görme keskinliğini artırdığı, santral maküla kalınlığını azalttığı görüldü. Ranibizumab diyabetik maküla ödemi olan gözlerde erken dönemde görsel, anatomik, fonksiyonel olarak fayda sağlamaktadır. HbA1c düzeyi ile takip edilebilen uzun süreli metabolik kontrolün tedaviyi olumlu yönde etkilediği izlendi.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik maküla ödemi, Ranibizumab, Görme keskinliği, Santral maküla kalınlığı

Clinical Results of Intravitreal Ranibizumab Therapy for Diabetic Macular Edema

ABSTRACT

Objective: To evaluate the efficacy of intravitreal ranibizumab on central macular thickness and visual outcome in the treatment of diabetic macular edema (DME).

Material and Method: Thirty four eyes of 19 patients with diabetic macular edema who were admitted between June 2012 and June 2012 were retrospectively reviewed. All patients underwent a complete ophthalmologic examination and blood tests including HbA1c level findings and were recorded. In order to determine the efficacy of intravitreal ranibizumab therapy, before and after injection, best corrected visual acuity was evaluated and central macular thickness was measured with spectral optical coherence tomography. Results were statistically analyzed.

Results: The mean logMar visual acuity was 0.42 ± 0.96 before intravitreal ranibizumab, 0.79 ± 0.41 at the first month of injection and 0.75 ± 0.59 at the third month respectively. Changes in visual acuity was statistically significant ($p < 0.001$). The mean central macular thickness was $484.05 \pm 130.43 \mu$ before intravitreal ranibizumab, $410.26 \pm 124.64 \mu$ at the first month and $360.32 \pm 122.37 \mu$ at the third month respectively. The mean central macular thickness decreased compared to the pre-operative period and reduction was statistically significant ($p < 0.001$). Long-term metabolic control that can be monitored with HbA1c levels had statistically significant positive impact on the treatment results. (t-test, $p < 0.05$)

Conclusion: We observed increase in best corrected visual acuity, decrease in central macular thickness with intravitreal bevacizumab treatment for diabetic macular edema. Intravitreal ranibizumab provide a visual, functional and anatomic benefit in eyes with diabetic macular edema in early period. HbA1c level, is good indicator of long-term metabolic control, and had a positive impact on the treatment.

Keywords: Diabetic macular edema, Ranibizumab, Visual acuity, Central macular thickness

* Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği, Erzincan. **Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği, Konya. ***Necip Fazıl Şehir Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği, Kahramanmaraş. ****Sütçü İmam Üniversitesi Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği, Kahramanmaraş

Yazışma Adresi: İbrahim Yaşar, Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği, Erzincan.

e-posta: dr.iyasar@gmail.com

Geliş Tarihi: 06.08.2015 Kabul Tarihi: 03.05.2016

Giriş

Diabetes mellitus (DM); insülin hormonunun yokluğu, yetersizliği veya dokular tarafından kullanılamaması sonucunda, kar-

bonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında bozukluğa neden olan sistemik bir hastalıktır. Diyabetik retinopati DM mikrovasküler komplikasyonlarından biri olup, günümüzde görme kayıplarının en önemli nedenlerinden biridir.^{1,2}

Diyabet gelişmiş ülkelerde en sık körlük sebebidir. Tip 1 diyabetlilerde görme kaybı en sık proliferatif değişikliklere bağlıyken, tip 2 diyabetlilerde en sık neden diyabetik maküla ödemi (DMÖ).³ DMÖ, retinanın iç nükleer tabakasında hücre dışı sıvı ve lipid birikmesidir. Buna, iskemi de eşlik ettiğinde tedavi çok güçleşmektedir. Diyabetik hastalarda %9 oranında DMÖ görülmekte ve bunların %40'ı santral makülayı tutmaktadır. Yirmi yıldan uzun süreli diyabetlilerde görülme sıklığı %29'dur.

Diyabetik maküla ödemi non-proliferatif diyabetik retinopati (NPDR) ve proliferatif diyabetik retinopatinin (PDR) her evresinde görülebilir.⁴ DMÖ fokal veya diffüz şekilde görülebilir. Fokal sızıntı mikroanevrizmalardan olup, sirsinat paternde intraretinal lipid depolanmasıyla birliktelik gösterir. Diffüz sızıntı çoğunlukla iç kan-retina bariyerinin harabiyeti sonucu perifoveal retinal kapillerden olmaktadır.

Günümüzde DMÖ'ye bağlı vizyon azalması için kabul görmüş tedavi seçenekleri, "Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)" ve "U.K Prospective Diabetes Study" tarafından bildirilen sıkı kan şekeri regülasyonu ve "Early Treatment Diabetic Retinopathy Study" grubu tarafından bildirilen lazer fotokoagülasyon (LFK) tedavisidir.⁵⁻⁷

Early Treatment Diabetic Retinopathy Study çalışmasında klinik olarak belirgin maküla ödemi (MÖ) vakalarında faydalı olduğu bildirilen lazer fotokoagülasyon tedavisinin, diffüz MÖ bulunan gözlerde sınırlı fayda sağladığı başka çalışmalarla kanıtlanmıştır.⁸⁻¹¹

Lazer fotokoagülasyon tedavisinin çok sayıda dirençli vakada yarar sağlamadığının anlaşılması ilgiyi alternatif tedavi yöntemlerine yöneltmiştir. Üzerinde durulan yöntemler arasında cerrahi tedavi olarak pars plana vitrektomi, medikal tedavi olarak ise protein kinaz C inhibitörleri, vasküler endotelial growth faktör (VEGF) inhibitörleri veya intravitreal kortikosteroid enjeksiyonu ile intravitreal kortikosteroid implantları sayılabilir.¹²

Vasküler endotelial growth faktör inhibitörü olan ranibizumab, Fc kısmını içermeyen bir monoklonal antikor olup, tüm VEGF formlarını inhibe eder ve DMÖ'deki etkinliği yapılan çalışmalarla ispatlanmıştır.¹³

Bu çalışmada, DMÖ tanısı koyduğumuz hastalarda intravitreal ranibizumab tedavisinin görme keskinliğine ve santral maküla kalınlığına (SMK) olan etkisini, yan etkilerini gözlemlemek ve prognoza etki eden faktörleri ortaya koymak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada Haziran 2012 - Haziran 2013 tarihleri arasında DMÖ tanısı ile Göz Hastalıkları Kliniği'nde takip edilen 19 hastanın 34 gözü retrospektif olarak incelendi.

Çalışma öncesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projeleri Danışma Kurulu'ndan etik onay alındı. Helsinki deklarasyonuna uygun şekilde hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı.

Diyabetik maküla ödemi nedeniyle LFK tedavisi uygulanmış ve MÖ devam eden veya LFK uygulanmamış olsa da MÖ bulunan, optik koherans tomografide (OKT) belirlenen maküla kalınlığı art-

mış hastalar çalışmaya dahil edildi. Katarakt, korneal opasite, glom gibi DMÖ dışında görme keskinliğini etkileyebilecek patolojisi olan hastalar, üveit, retina ven tıkanıklığı, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, epiretinal membran gibi maküla ödeme neden olabilecek patolojisi olan hastalar, son 6 ay içinde katarakt cerrahisi geçiren, Nd:YAG lazer kapsülotomi ve panretinal lazer fotokoagülasyon yapılan hastalar, hipertansiyonu olan hastalar çalışma kapsamı dışında bırakıldı.

Tüm gözlerle birer ay arayla 3 doz intravitreal 0,5mg/0,05mL ranibizumab (Lucentis, Novartis Pharma Stein AG, Stein, Switzerland) enjeksiyonu yapıldı. Peş peşe son iki kontrol vizitinde uygulanan intravitreal enjeksiyon tedavisiyle en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde (EİDGK) daha fazla düzelme sağlanmaması ya da peş peşe son 2 kontrol vizitinde EİDGK harf skorunun 84 (yaklaşık Snellen eşdeğeri 20/20) olması durumunda enjeksiyon sonlandırıldı. Ara verildikten sonra, klinik değerlendirme ve OKT ya da diğer anatomik ve klinik değerlendirmelerle doğrulanan DMÖ'ye bağlı EİDGK azalması saptandığı takdirde yani gerektiğinde enjeksiyonlara yeniden başlandı. Hastalara, stabil görme keskinliği (GK) sağlanana dek aylık aralıklarla tedavi uygulandı. Böylece, intravitreal enjeksiyonlara yeniden başlanması art arda 2 aylık tedaviyi kapsadı.

Enjeksiyon öncesinde hastaların detaylı oftalmolojik muayeneleri yapıldı. EİDGK, Snellen eşeli ile değerlendirildi. Görme keskinlikleri istatistiksel analiz yapılabilmesi için logMAR'a çevrildi. Göz içi basıncı (GİB) Goldmann aplanasyon tonometrisi ile ölçüldü. Biyomikroskopik ön segment muayeneleri yapıldı. Fundus muayeneleri 90D lens kullanılarak yapıldı. FA çekildi. Spektral OKT ile SMK ölçüldü. Tüm hastaların HbA1c değerlerine bakıldı. Enjeksiyon sonrası 1. ay, 3. aylarda EİDGK ve SMK'ya bakıldı. Enjeksiyon sonrası 2. gün, 1. hafta, 1. ay, 3. aylarda göz içi basıncıları ölçüldü.

Veri sunumu sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, en küçük ve en büyük değerler kullanılarak yapıldı. Verilerin kolay yorumlanması amacıyla, parametrik varsayımları sağlamayan grupların sayı değerlerinin sunumunda, sıra değeri ortancası yerine ortalamalar verildi. Ancak istatistiksel analizlerinde parametrik olmayan testler kullanıldı. Veriler, Statistical Package for Social Science 17.0 programında tanımlayıcı istatistik, t-testi Friedman ve Wilcoxon testleri ile analiz edildi. İstatistiksel analizlerde anlamlılık değeri p <0,05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya DMÖ olan 10'u (%52,4) kadın, 9'u (%47,6) erkek olmak üzere toplam 19 hastanın 34 gözü dahil edildi. 47-75 yaş aralığında olan hastaların yaş ortalaması erkeklerde 62,33±7,1 yıl, kadınlarda 59,9±6,8 yıl ve genel yaş ortalaması 61,05±6,9 yıl olarak tespit edildi.

Ortalama enjeksiyon sayısı 3,3 ve ortalama takip süresi 7 ay belirlendi.

Olguların cinsiyete göre yaş ortalamaları karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel fark saptanmadı (p=0,459).

Cinsiyete göre DMÖ olan hastaların hastalık süreleri karşılaştırıldığında, istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi ($p=0,692$).

Hastaların tamamı tip 2 diyabet grubundaydı ve hastalık süresi en az 10, en fazla 28 yıl olmak üzere ortalama $19,8\pm4,5$ yıl idi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların gözlerinin 28'inde (%82,4) NPDR, 6'sında (%17,6) ise PDR mevcuttu.

Lazer fotokoagülasyonu uygulanıp uygulanmamış olması hasta dahil etmede göz önünde bulundurulmadı. Tedaviden önce 6 göze (%17,6) grid lazer, 27 göze (%79,4) panretinal LFK uygulanmıştı, 1 göze (%3) ise LFK uygulanmamıştı.

Hastaların 4'ünde unilateral (%21), 15'sinde (%79) ise bilateral DMÖ mevcuttu.

Maküla ödeminin yayılımı açısından değerlendirildiğinde gözlerin 27'sinde diffüz (%79,6), 7'sinde (%20,4) fokal MÖ mevcuttu. GK ve maküla kalınlıkları ile de değerlendirildiğinde tedaviye yanıt açısından fokal ödemde diffüz maküla ödeme göre daha iyi yanıt alındı (t - testi, $p<0,05$).

Hastaların enjeksiyon öncesi GK ortalaması $0,96\pm0,42$ iken, enjeksiyon sonrası 1. ay $0,79\pm0,41$ ve 3. ay $0,75\pm0,59$ olarak bulundu. Tüm GK ortalamaları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel fark anlamlı tespit edildi (Fridman testi $p<0,001$) (Tablo 1, Grafik 1).

Tablo 1: Tedavi öncesi ve sonrasındaki görme keskinlikleri

	Görme Keskinliği (LogMar) (Ort. $\pm$ SS)	p*
Preoperatif	$0,96\pm0,42$	<0,001
1. Ay	$0,96\pm0,42$	
3. Ay	$0,79\pm0,41$	

*Friedman testi



Grafik 1: Tedavi öncesi ve sonrasındaki görme keskinliği değişimleri

LogMar GK ölçümlerinin, tedavi öncesi ve sonrası değerlerinin ikili karşılaştırılması Wilcoxon testi ile yapıldı (Tablo 2).

Tablo 2'ye göre preoperatif LogMar görme keskinliğine göre, tedavi sonrası 1. ay ve 3. ay görme keskinliklerinde artış saptanmıştır. Görme keskinliğinde görülen artışlar tüm ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir (Wilcoxon testi $p<0,05$).

Tablo 2: Preoperatif görme keskinliği değerlerinin 1. ay ve 3. ay görme keskinliği değerleri ile ikili karşılaştırılması

Tedavi zamanı	Görme Keskinliği (LogMar) (Ort. $\pm$ SS)	p*
Preoperatif	$0,96\pm0,42$	<0,001
1. Ay	$0,79\pm0,41$	
Preoperatif $\pm$	$0,96\pm0,42$	<0,001
3. Ay $\pm$	$0,75\pm0,59$	
1. Ay	$0,79\pm0,41$	0,038
3. Ay $\pm$	$0,75\pm0,59$	

*Wilcoxon testi

Tablo 3'e göre tedavinin 1. ayındaki görme keskinliğinin, preoperatif görme keskinliğine göre değişimi karşılaştırıldığında gözlerin 27'sinde (%79,4) görme keskinliğinde artma, 4'ünde (%11,8) azalma olmuş, 3'ünde (%8,8) ise değişim olmamıştır.

Tablo 3: Tedavinin 1. ayındaki görme keskinliğinin, preoperatif görme keskinliğine göre değişimi (Snellen'e göre LogMar'a çevrilmiş)

Değişim	Görme keskinliği	
	n	%
Artan	27	79,4
Azalan	4	11,8
Aynı kalan	3	8,8

Tablo 4'e göre tedavinin 3. ayındaki görme keskinliğinin, preoperatif görme keskinliğine göre değişimi karşılaştırıldığında gözlerin 28'sinde (%82,4) görme keskinliğinde artma, 4'ünde (%11,8) azalma olmuş, 3'ünde (%5,9) ise değişim olmamıştır.

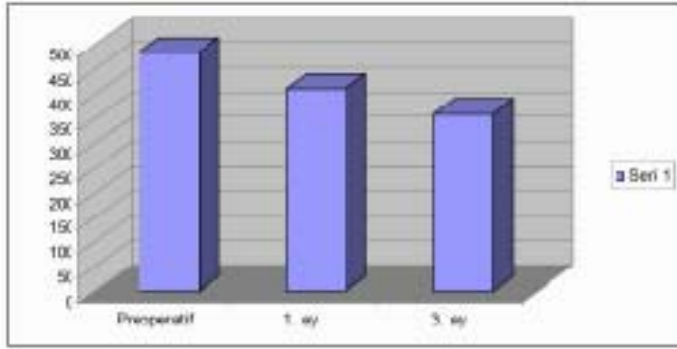
Tablo 4: Tedavinin 3. ayındaki görme keskinliğinin, preoperatif görme keskinliğine göre değişimi (Snellen'e göre LogMar'a çevrilmiş)

Değişim	Görme keskinliği	
	N	%
Artan	28	82,4
Azalan	4	11,8
Aynı kalan	2	5,9

Tablo 5'e görüldüğü gibi hastaların enjeksiyon öncesi SMK ortalaması $484,05\pm130,43\mu$ iken, enjeksiyon sonrası 1. ay $410,26\pm124,64\mu$ ve 3. ay $360,32\pm122,37\mu$ olarak bulundu. Preoperatif döneme kıyasla SMK ortalamaları azalmış ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir ($p<0,001$) (Grafik 2).

Tablo 5: Tedavi öncesi ve sonrası santral maküla kalınlığı değişimlerinin karşılaştırılması

	Santral maküla kalınlığı (μ) (Ort. $\pm$ SS)	p*
Preoperatif	$484,05\pm130,43$	<0,001
1. Ay	$410,26\pm124,64$	
3. Ay	$360,32\pm122,37$	



Grafik 2: Tedavi öncesi ve sonrası santral maküla kalınlığı değişimlerinin dağılımı

Tablo 6'da görüldüğü gibi yapılan ikili karşılaştırmalara göre preoperatif SMK'ya göre, tedavi sonrası 1. ay ve 3. ay SMK'da azalma saptanmıştır. Ölçülen SMK'da görülen tüm bu azalmalar istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir ($p<0,001$).

Tablo 6: Hastaların preoperatif santral maküla kalınlığı değerlerinin 1. ay ve 3. ay santral maküla kalınlığı değerleri ile ikili karşılaştırılması

Tedavi zamanı	Santral Maküla Kalınlığı (µm) (Ort. ± SS)	p*
Preoperatif	484,05±130,43	< 0,001
1. Ay	410,26±124,64	
Preoperatif ±	484,05±130,43	<0,001
3. Ay ±	360,32±122,37	
1. Ay	410,26±124,64	<0,001
3. Ay ±	360,32±122,37	

Hastaların HbA1c düzeyi ile tedaviye cevap ilişkisi incelendiğinde, HbA1c düzeyinin yüksek olması tedaviyi olumsuz etkilediği görülmüştür. Yapılan *t*-testinde çıkan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 7).

Tablo 7: HbA1c düzeyi ile tedaviye yanıt arasındaki ilişki

Tedaviye cevap	HbA1c (ort ±SS)	p*
Var	27	< 0,001
Yok	7	

Tablo 8'e göre preoperatif GİB değeri ortalamasına göre 2. gün ve 1. haftada artış saptanırken 1. ay ve 3. ay GİB değerleri ortalamalarında preoperatif GİB değerlerine yakın değerler saptanmıştır. Bu ortalamalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttu ($p<0,001$).

Tablo 8: Göz içi basıncı ortalamasının değişimi

GİB ölçüm zamanı	GİB (mm Hg) (Ort. ± SS)	p*
Preoperatif	14,6 ±2,4	<0,001
2. gün	16,4±1,9	
1. hafta	15,5±2,4	
1. ay	14,1±2,5	
3. ay	14,2±2,2	

GİB: Göz içi basıncı. *Friedman testi

Tartışma

Diyabetik retinopati gelişmiş ülkelerde 40-65 yaş grubunda ortaya çıkan körlüklerin önde gelen sebebidir.¹⁴ Diyabetik hastalar-daki görme kaybının başlıca nedeni maküla ödemidir.³

Diyabetik maküla ödeminde klasik tedavi seçenekleri arasında DCCT, UKPDS grupları tarafından bildirilen sıkı kan şekeri regülasyonu ve ETDRS ve DRS grupları tarafından bildirilen LFK tedavisi bulunmaktadır.⁵⁻⁷ DMÖ olan hastaların bazılarında LFK'nın yetersiz kalması araştırmacıları intravitreal steroid, anti-VEGF enjeksiyonu, protein kinaz C inhibitörleri, kortikosteroid salan intravitreal cihaz implantasyonu, pars plana vitrektomi gibi tedavi metodlarını araştırmaya yöneltmiştir.¹²

Diyabetik maküla ödeminde intravitreal triamsinolon asetonid'in (İVTA) etkinliğini gösteren pek çok çalışma vardır. İVTA enjeksiyonunun neovaskülarizasyonu azalttığı ve PDR'li hastalarda maküla kalınlığında azalma sağladığı gösterilmiştir. Fakat İVTA uygulaması katarakt oluşumunu hızlandırmakta ve glokoma neden olabilmektedir.¹⁵ Bu nedenle İVTA uygulamalarından etkin sonuçlar alınmasına rağmen bu yan etkilerinden dolayı alternatif tedaviler araştırılmıştır. Anti-VEGF ajanlarla bu tür yan etkiler bildirilmemiştir.

Arevalo ve arkadaşları¹⁶ diffüz DMÖ olan 115 hastanın 139 gözünü kapsayan retrospektif, çok merkezli çalışmalarında diffüz DMÖ'de 24 aylık takipte 1,25 veya 2,5 mg dozda uygulanan IVB tedavisinin görme keskinliğinde, OKT'de, flöresein anjiyografi (FA)'de stabilize veya düzelme sağladığı görülmüştür. Sonuçlar açısından 1,25 mg veya 2,5 mg dozda uygulama arasında fark saptanmamıştır.¹⁶

On iki ay süren, faz III, randomize, çift kör, çok merkezli, lazer kontrollü RESTORE çalışmasında tek başına ya da lazer ile birlikte kullanılan ranibizumab'ın, DMÖ'ye bağlı görme bozukluğu olan hastalarda, tek başına lazerden üstün olup olmadığını değerlendirmek üzere tasarlanmıştır. Bu çalışmada toplam 345 hasta ranibizumab 0,5 mg (n=116), ranibizumab 0,5 mg +lazer (n=118) ya da lazer tedavisi (n=111) uygulanmak üzere randomize edilmiş. Enjeksiyon sonrasında EİDGK, SMK ve fundus flöresein anjiyografi (FFA) ile etkinlik analizi yapılmış sonuçlar birbiri ile karşılaştırılmıştır. Sonuçta ranibizumab veya ranibizumab + lazer hastalarında sadece lazer uygulanan hastalara göre OKT ve FFA'da belirlenen maküla ödeminde anlamlı derecede gerileme izlenmiştir.¹³

Ünlü ve arkadaşlarının¹⁷ yaptığı çalışmada DMÖ nedeniyle intravitreal ranibizumab (İVR) uygulanan 28 hastanın 34 gözü retrospektif olarak incelenmiş ve tedavi öncesinde görme keskinlikleri (GK), biyomikroskopi, göz içi basıncı, OKT ve FFA bulguları değerlendirilmiştir. Takiplerde SMK'da anlamlı azalma izlenmiştir.

Diyabetik maküla ödemi için İVR'nin etkinlik ve güvenliliğini değerlendirme amacıyla kaydedildiği, uzun süreli, çok merkezli, randomize, faz III klinik RIDE ve RISE çalışmalarında ranibizumab gruplarında maküla ödeminde gerileme ve EİDGK'de artma saptanmıştır.¹⁸

Selen ve arkadaşlarının²¹ yaptığı çalışmada DMÖ'lü olgularda

ranibizumab enjeksiyonu sonrasında görme keskinliğinde artış ve SMK değerinde azalma olduğu bulunmuştur.

Demir ve arkadaşlarının²² yaptığı çalışmada DMÖ'lü olgular-da İVR ve bevacizumab enjeksiyonu karşılaştırılmış ve anlamlı bir fark görülmemiş olup, her iki grupta da görme keskinliğinde artış ve SMK'da azalma saptanmıştır.

Esen ve arkadaşlarının²³ yaptığı çalışmada DMÖ'de İVR enjeksiyonunun klinik sonuçlarına bakılmış ve görme keskinliğinde artış ve SMK'da azalma tespit edilmiştir.

Çalışmamızda DMÖ nedeniyle LFK tedavisi uygulanmış ve MÖ devam eden veya LFK uygulanmamış olsa da MÖ bulunan, ETDRS sınıflamasına göre KAMÖ tanımına uyan 19 hastanın 34 gözüne İVR enjeksiyonu yapılmıştır. Enjeksiyon öncesi ve sonrası 1. ay, 3. aylarda EİDGK, SMK bakılmıştır.

Bizim çalışmamızın sonucunda da önceki çalışmalara paralel olarak preoperatif LogMar görme keskinliğine göre, tedavi sonrası 1. ay ve 3. ay görme keskinliklerinde artış saptanmıştır. Görme keskinliğinde görülen artışlar tüm ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir ($p<0,001$).

Hastaların HbA1c düzeyi ile tedaviye cevap ilişkisi incelendiğinde, HbA1c düzeyinin yüksek olması tedaviyi olumsuz etkiledi-

ği görülmüştür. Yapılan *t*-testinde çıkan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Bu sonuç, kan şekeri regülasyonunun DMÖ tedavisindeki önemini göstermektedir ve literatürde bildirilenlerle benzerdir.^{19,20}

Preoperatif GİB değeri ortalamasına göre 2. gün ve 1. haftada artış saptanırken 1. ay ve 3. ay GİB değerleri ortalamalarında preoperatif GİB değerlerine yakın değerler saptanmıştır. Bu ortalamalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttu ($p<0,05$). Bu sonuç literatürde bildirilenlerle benzerdir.¹⁷

Gözlerin 27'sinde diffüz (%79,6), 7'sinde (%20,4) fokal MÖ mevcuttu. GK ve maküla kalınlıkları ile de değerlendirildiğinde tedaviye yanıt açısından fokal ödemde diffüz maküla ödeme göre daha iyi yanıt alındı (*t*- testi, $p<0,05$). Bu sonuç literatürde bildirilenlerle benzerdir.¹³

Çalışmamız sonucunda DMÖ'de İVR enjeksiyon tedavisinin EİDGK'yı artırdığı, SMK'yı azalttığı görüldü. Ranibizumab DMÖ olan gözlerde erken dönemde görsel, anatomik, fonksiyonel olarak fayda sağlamaktadır. HbA1c düzeyi ile takip edilebilen uzun süreli metabolik kontrolün tedaviyi olumlu yönde etkilediği izlendi. DMÖ yönetiminde daha mükemmel sonuçlara ulaşmak için daha geniş kapsamlı ve uzun vadeli, karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Arch Ophthalmology 1984;102:520-6.
2. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. Arch Ophthalmology 1984;102:527-32.
3. Wormald R, Smeeth L, Henshaw K. Medical interventions for diabetic retinopathy. In: Wormald R, Smeeth L, Henshaw K, eds. Evidence-Based Ophthalmology. London: BMJ Books 2004:331.
4. Bresnick GH. Diabetic macular edema: a review. Ophthalmology 1986;93:989-97.
5. Diabetes Control and Complication Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulindependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977-86.
6. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes: UKPDS 33 Lancet 1998;352:837-53.
7. The Eye: Fundamentals and Principles of Ophthalmology. American Academy of Ophthalmology. LEO 2000;section II:68-88.
8. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Arch Ophthalmol 1985;103:1796-806.
9. Moss SE, Klein R, Klein BEK. The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. Ophthalmology 1998;105:998-1003.
10. Bresnick GH. Diabetic maculopathy: a critical review highlighting diffuse macular edema. Ophthalmology 1983;90:1301-17.
11. Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema: long-term visual results. Ophthalmology 1991;98:1594-1602.
12. Pendergast SD, Hassan TS, Williams GA, et al. Vitrectomy for diffuse diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaloid. Am J Ophthalmol 2000;130:178-86.
13. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. RESTORE study group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. Ophthalmology 2011;118(4):615-25.
14. Kim JW, Ai E: Diabetic retinopathy. In: Regillo CD, Brown GC, Flynn Jr HW (Eds), Vitreoretinal disease, The Essentials, Thime, New York 1999:133-59.
15. Müftüoğlu G. Retinanın Vasküler Hastalıkları. Ed: O'Dwyer PA, Akova YA. 2. Baskı Ankara, Günes Kitabevi 2010:537-58.
16. Arevalo JF, Sanchez JG, Wu L, Maia M, et al. Primary intravitreal bevacizumab for diffuse diabetic macular edema: the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 24 months. Ophthalmology 2009;116(8):1488-97
17. Ünlü N, Acar M, Üney G, Hazirolan D, Altıparmak U, Örnek F. Diyabetik Maküla Ödemi Tedavisinde İntravitreal Ranibizumab

- Uygulamasının Görsel Başarıya Etkisi. Ret-Vit 2013;21:17-22
18. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, et al; RIDE and RISE Research Group. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. Ophthalmology 2013;120(10):2013-22.
 19. Do DV, Shah SM, Sung JU, Haller JA, Nguyen QD Persistent diabetic macular edema is associated with elevated hemoglobin A1C. Am J Ophthalmol 2005;139(4):620-3.
 20. American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. Diabetes Care 1998;21:23-31.
 21. Selen F, Demirel S, Batıoğlu F, Özmert E. İntravitreal ranibizumab Enjeksiyonu Uygulanan Diyabetik Maküla Ödemli Olgularda Görme Keskinliğini Etkileyen Faktörler. Ret-Vit 2013;21:269-73
 22. Demir M, Çınar S, Mavi A, Olgun A, Özcan D, Güven D. İntravitreal Bevacizumab ve Ranibizumabın Diffüz Diyabetik Maküla Ödemi Üzerine Olan Kısa Dönem Etkilerinin Karşılaştırılması Ret-Vit 2015;23:124-8
 23. Esen E, Sızmaz S, Şimdivar G, Erdem E, Yar K, Demircan N. Diffüz Diyabetik Maküla Ödeminde İntravitreal Ranibizumab Tedavisinin Etkinliği. Ret-Vit 2014;22:279-82
-