

# Diyabetik Maküla Ödemi Tedavisinde İntravitreal Ranibizumab Enjeksiyonunun Etkinliği

Figen BATIOĞLU\*, Volkan EKEN\*\*, Emin ÖZMERT\*

## ÖZET

**Amaç:** Diyabetik maküla ödemi tedavisinde, vasküler endotelial büyüme faktör (VEGF) inhibitörü ranibizumabın intravitreal enjeksiyonu sonrası görme keskinliği ve anatomik sonuçların değerlendirilmesi.

**Gereç ve Yöntem:** Diyabetik maküla ödemi nedeniyle intravitreal ranibizumab (0,5mg/0,05ml) enjeksiyonu uygulanan 44 olgunun 62 gözü retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Olguların enjeksiyon öncesi, 1. ay, 3. ay, 6. ay ve son kontrollerindeki logMAR görme keskinliği, biyomikroskopi bulguları, göziçi basıncı ve optik koherans tomografi (OKT) sonuçları değerlendirildi.

**Bulgular:** Ortalama yaşları 60,6 (45-74) olan 44 olgunun 62 gözü çalışmaya dahil edildi. Ortalama takip süresi 11,3 aydı ve bu sürede ortalama 3,6 enjeksiyon yapıldı. Görme keskinliği enjeksiyon öncesi ortalama  $0,75 \pm 0,5$  logMAR iken 1. ayda  $0,67 \pm 0,4$ , 3. ayda  $0,63 \pm 0,4$ , 6. ayda  $0,60 \pm 0,4$  ve son kontrolde ise  $0,61 \pm 0,4$  idi ve görme keskinliğinde tedavi öncesine göre 1. ay dışındaki tüm takip dönemlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0,05$ , Friedman testi). OKT'de tüm takip dönemlerinde tedavi öncesine göre santral maküla kalınlığında azalma oldu ancak bu azalma sadece 6. ay kontrolü ve son kontrolde istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0,05$ , Wilcoxon testi). Uygulamaya bağlı komplikasyon görülmedi.

**Sonuç:** Diyabetik maküla ödemi gelişen olgularda intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrası erken dönemde maküla ödeminde azalma ve görme keskinliğinde artış olmaktadır. Ancak bu anatomik ve fonksiyonel düzelmenin sürekliliğinin gösterilmesi için daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Anahtar Kelimeler:

Diyabetik maküla ödemi, İntravitreal ranibizumab enjeksiyonu, Lazer fotokoagülasyon, Spektral optik koherans tomografi

## Efficacy of Intravitreal Ranibizumab Injection for the Treatment of Diabetic Macular Edema

### SUMMARY

**Aim:** To evaluate the functional and anatomical results after intravitreal ranibizumab injection in patients with diabetic macular edema unresponsive to previous laser photocoagulation.

**Material and Method:** Sixty two eyes of 44 patients with diffuse diabetic macular edema that had failed to respond previous laser photocoagulation were treated with intravitreal ranibizumab injections (0.5mg/0.05ml) and enrolled in the study. These patients were evaluated with logMAR best corrected visual acuity (BCVA), biomicroscopy, intraocular pressure and optical coherence tomography (OCT) before first injection, and at 1st, 3<sup>rd</sup>, 6<sup>th</sup> month and last visit.

**Results:** Sixty two eyes of 44 patients with a mean age of 60.6 years (45-74) were included in the study. Mean follow-up was 14.3 months (6-30 months) and mean number of injections during this period was 3.6. The mean logMAR BCVA was  $0.75 \pm 0.5$  before the injections, it was improved to  $0.67 \pm 0.4$ ,  $0.64 \pm 0.4$ ,  $0.60 \pm 0.4$  and  $0.61 \pm 0.4$  at 1-month, 3-month, 6-month and last visit respectively. There was a statistically significant visual acuity improvement at all visits except 1-month ( $p < 0.05$ , Friedman test). There was a central foveal thickness reduction at all visits after the injection but it was statistically significant at 6-month and last visit ( $p < 0.05$ , Wilcoxon test). We didn't observe any complication due to the procedure.

## Key Words:

Diabetic macular edema, Intravitreal ranibizumab injection, Laser photocoagulation, Spectral optical coherence tomography

**Conclusion:** *In the short term, macular edema decreased and visual acuity increased in the vast majority of patients after intravitreal injection of ranibizumab. However, long term studies are needed to show permanency of this anatomical and functional recovery.*

## Giriş

Maküla ödemi, diyabetik retinopatinin sık görülen bir bulgusu olup diyabetik hastalarda görme kaybının önde gelen nedenlerinden birisidir.<sup>1-3</sup> Diyabetik maküla ödemi (DMÖ), kan-retina bariyerinin bozulması ve takiben intraretinal tabakalarda sıvı birikimi sonucu oluşur.<sup>4</sup> Diyabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışması ile (The Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study - ETDRS) klinik olarak anlamlı maküla ödemi tedavisinde lazer fotokoagülasyonun etkili bir yöntem olduğu belirtilmiş ve orta dereceli görme kaybının 3 yıl takip sonunda %50 azalma ile 24 gözden 12 göze düştüğü gösterilmiştir.<sup>5</sup>

Fokal/grid lazer fotokoagülasyon, diyabetik maküla ödemi tedavisinde standart tedavi yöntemi olmasına karşın lazer fotokoagülasyon ile difüz maküla ödemi olan gözlerde sınırlı sonuçlar elde edilebilmektedir ve bu durum başka tedavi yöntemleri arayışına yol açmıştır. Yapılan çalışmalarda, intravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonu ile fovea kalınlığında azalma ve görme keskinliğinde artış olduğu gösterilmiştir ancak bu etkiler fokal/grid lazer fotokoagülasyona göre daha sınırlıdır.<sup>6,7</sup>

Vasküler endotelyal büyüme faktörünün, diyabetik maküla ödemi gelişimi ve ilerlemesindeki önemli rolü bilinmektedir.<sup>8</sup> VEGF-A düzeyleri, yoğun sızıntısı olan DMÖ hastalarında vitreusta belirgin olarak yükselmektedir.<sup>9</sup> Bu nedenle, VEGF inhibisyonu DMÖ hastalarında alternatif bir tedavi yaklaşımı olarak kullanılmaya başlanmıştır. DMÖ ile ilgili çalışmalar pegaptanib, bevasizumab ve ranibizumab gibi farklı anti-VEGF ajanlar kullanılarak yapılmıştır.<sup>10-13</sup> Bu çalışmalardan elde edilen ilk sonuçlar umut vericidir ancak anti-VEGF ajanların DMÖ'deki etkilerini doğrulamak için daha fazla prospektif klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Ranibizumab, tüm VEGF-A formlarını inhibe eden bir insan monoklonal antikorudur.<sup>14</sup> İntravitreal ranibizumab enjeksiyonunun, yaşa bağlı maküla dejeneresansı tedavisinde etkin bir yöntem olduğu birçok randomize ve kontrollü çalışma ile gösterilmiştir.<sup>15</sup>

Bu retrospektif çalışma, DMÖ hastalarında intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun kısa dönem etkinliği ve güvenirliliğini değerlendirmek amacıyla planlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Eylül 2008 - Mayıs 2011 tarihleri arasında diyabetik maküla ödemi nedeniyle intravitreal ranibizumab enjeksiyonu (0,5mg/0,05ml) uygulanan ve en az 6 ay izlemi olan 44 olgunun 62 gözü çalışmaya dahil edilerek tıbbi kayıtları geriye dönük olarak araştırıldı. Olguların çalışmaya dahil edilme kriterleri: a) 18 yaşından büyük olma, b) en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin 20/32 ve 20/800 arasında olması, c) OKT ile ölçülen santral maküla kalınlığının (SMK)  $\geq 250 \mu\text{m}$  olması, d) DMÖ dışında görme keskinliğinde azalmaya yol açan başka bir patolojinin olmaması olarak belirlendi. Enjeksiyonlar öncesi son 3 ay içinde fokal/grid lazer fotokoagülasyon veya son 2 ay içinde anti-VEGF ile tedavi edilen, OKT'de vitreomaküler çekinti veya kalın yapışık arka hyaloid saptanan olgular ile kontrol edilemeyen hipertansiyon veya tromboemboli öyküsü olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Tüm olgular ranibizumab uygulaması öncesinde ilacın ve uygulamanın yan etkileri konusunda detaylı olarak bilgilendirildi ve uygulama için onam alındı.

Ranibizumab tüm olgulara steril ameliyathane şartlarında 0,5mg/0,05ml dozunda ve intravitreal olarak uygulandı. Enjeksiyon, %0,5 proparakain hidroklorür ve %5 povidon iodine damlatılmasını takiben limbusun 3-3,5 mm gerisinde, alt temporal kadrandan, 30 gauge enjektör kullanılarak yapıldı. Enjeksiyon sonrası tüm hastalar 5 gün süre ile %0,3 lomefloksasin damla kullandı. Hastalar birer ay ara ile yapılan 3 enjeksiyon sonrasında aylık kontrollerle çağrılarak enjeksiyona bağlı komplikasyonlar açısından gözlemlendi ve 1., 3., 6. aylarda ve son kontrollerinde ETDRS eşeli ile görme keskinliği (logMAR), biyomikroskopi, göziçi basıncı (Goldmann aplanasyon tonometrisi) ve optik koherans tomografi sonuçları ile değerlendirildi. Görme keskinliğinde azalma ile birlikte OKT'de santral maküla kalınlığı  $>250 \mu\text{m}$  olan olgular ile flöresean anjiyografide maküla merkezini etkileyen sızıntı tespit edilen olgulara tekrar enjeksiyon uygulandı.

Enjeksiyon öncesi ve kontrol muayenelerinde bulunan görme keskinliği ve santral maküla kalınlığı değerleri arasındaki ilişki Friedman testi ve Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanılarak araştırıldı,  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

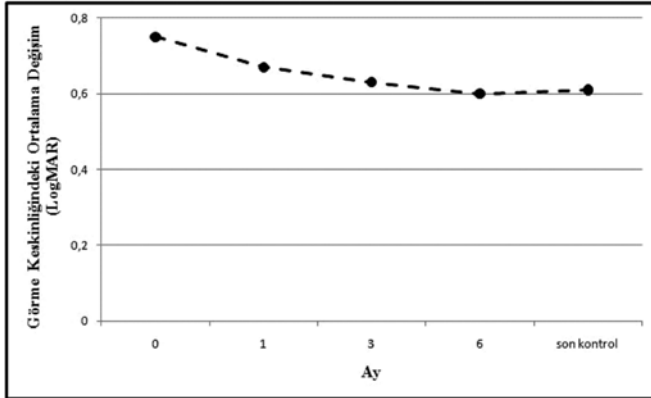
## Bulgular

Ortalama yaşları 60,6 (45-74) olan, 18'i erkek ve 26'sı kadın toplam 44 olgunun 62 gözü çalışmaya dahil edildi. Tüm gözlere enjeksiyondan en az 3 ay önce DMÖ için grid ve/veya fokal lazer fotokoagülasyon uygulanmıştı. Ortalama takip süresi 11,3 aydı (6-15 ay) ve olgulara ortalama 3,6 (3-9) ranibizumab enjeksiyonu uygulandı (Tablo 1).

Tablo 1 : Olguların Özellikleri

|                            |              |
|----------------------------|--------------|
| Hasta/Göz Sayısı           | 44/62        |
| Ortalama Yaş               | 60.6 (45-74) |
| Cinsiyet Kadın/Erkek       | 18/26        |
| Sağ/Sol Göz                | 39/23        |
| Ortalama Enjeksiyon Sayısı | 3,6 (3-9)    |
| Ortalama İzlem Süresi (ay) | 11.3 (6-15)  |

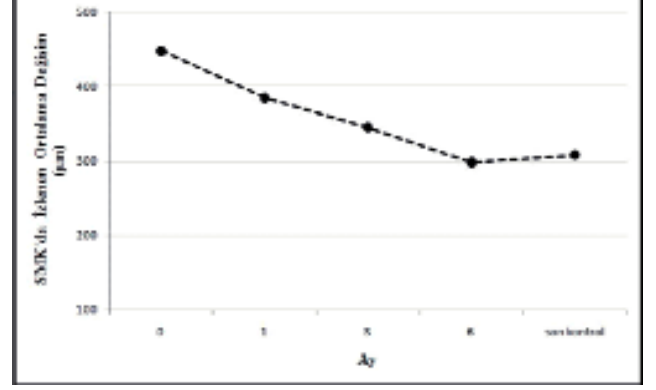
Diyabetik retinopati erken tedavi çalışması eşeli kullanılarak elde edilen ortalama görme keskinliği enjeksiyon öncesinde  $0.75 \pm 0.5$  logMAR iken 1. ayda  $0.67 \pm 0.4$  logMAR ( $p=0.12$ ), 3. ayda  $0.63 \pm 0.4$  logMAR ( $p=0.01$ ), 6. ayda  $0.60 \pm 0.4$  logMAR ( $p=0.001$ ) ve son kontrolde  $0.61 \pm 0.4$  logMAR ( $p=0.001$ ) olarak bulundu (Grafik 1). Ortalama görme keskinliğinde tedavi öncesine göre tüm takip dönemlerinde artış olmasına rağmen 1. ay kontrolündeki artış istatistiksel olarak anlamlı değildi (Friedman test). Ortalama 11,3 aylık izlem sonucunda görme keskinliğinde, 62 gözün 22'sinde 2 sıra ve üzeri artış (%35,5), 18'inde 2 sıra altında artış (%29,0) izlenirken 7 gözde görme keskinliğinde azalma (%11,3) oldu ve 15 gözde değişiklik izlenmedi (%24,2).



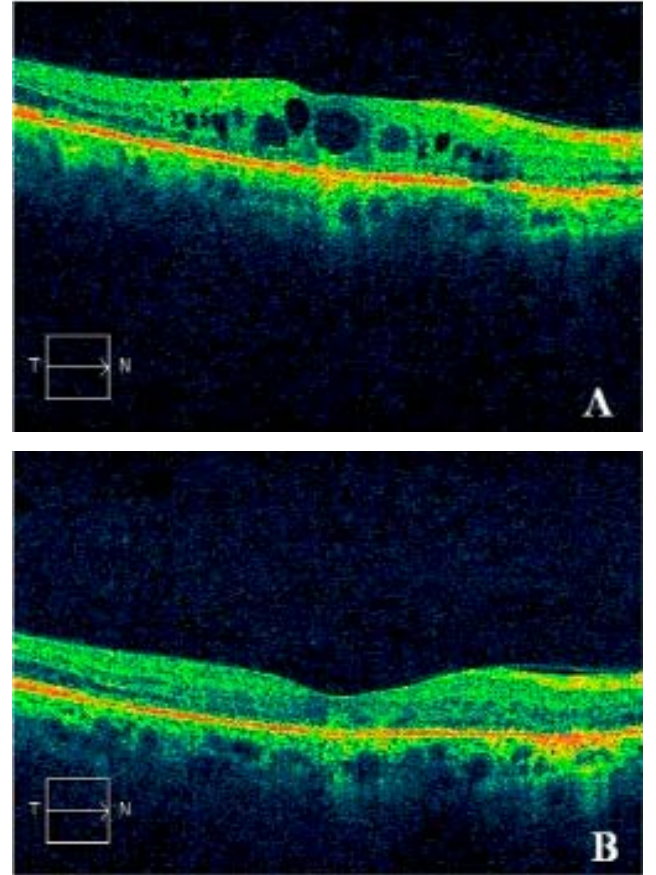
Grafik 1: Ortalama görme keskinliği değişimi (LogMAR)

Enjeksiyonlar öncesi yapılan OKT'de ortalama santral maküla kalınlığı  $448.0 \pm 163.5$   $\mu$ m iken enjeksiyonlar sonrasında maküla kalınlığı 1. ayda  $385 \pm 161.2$   $\mu$ m ( $p=0.15$ ), 3. ayda  $345 \pm 160.8$   $\mu$ m ( $p=0.82$ ), 6. ayda  $298 \pm 159.5$   $\mu$ m ( $p=0.03$ ) ve son kontrolde  $308 \pm 161.6$   $\mu$ m ( $p=0.037$ ) olarak ölçüldü (Grafik 2). Altıncı ay kontrolü ve son kontrolde

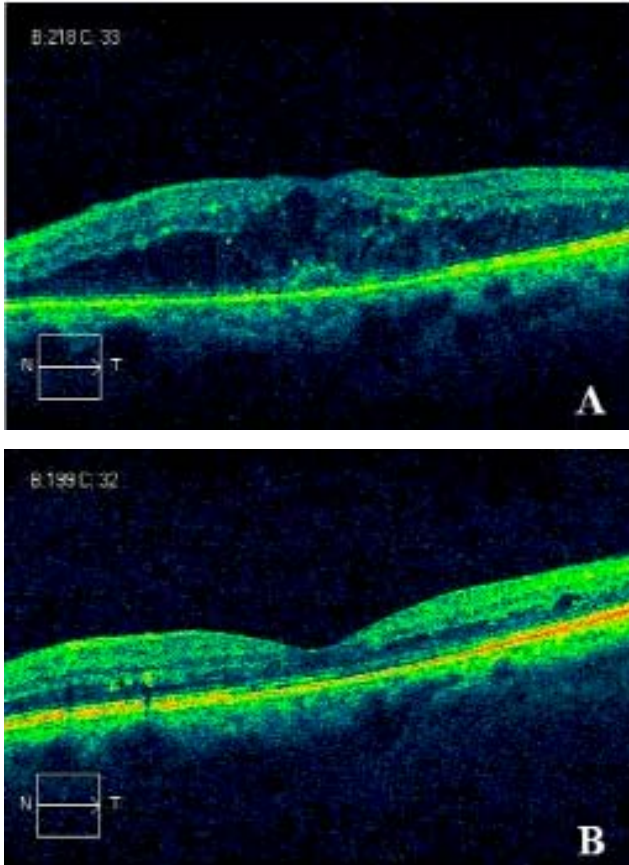
santral maküla kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi ( $p<0.05$ , Wilcoxon testi). 62 gözün enjeksiyonlar öncesi ve son kontrollerinde yapılan OKT sonuçları karşılaştırıldığında 43 gözde (%69,4) maküla ödeminde azalma (Şekil 1 ve 2) izlenirken 11 gözde (%17,7) maküla ödeminde artış oldu ve 8 gözde (%12,9) SMK'nın değişmediği gözlemlendi.



Grafik 2: Ortalama santral maküla kalınlığı değişimi (µm)



Şekil 1: Optik koherans tomografide intraretinal kistler, SMK: 342  $\mu$ m, GK: 20/200 (A). 14 aylık izlemde, 3 intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrası maküla ödemi kaybolmuş, SMK: 183  $\mu$ m, GK: 20/60. (B)



Şekil 2: Optik koherans tomografide makülada süngerimsi kalınlaşma, ufak seröz maküla dekolmanı, SMK: 412 µm GK: 20/100 (A). 10 aylık izlemde, 4 intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrası maküla ödemi kaybolmuş, SMK: 154 µm, GK: 20/32 (B).

Takipler boyunca hiçbir olguda endoftalmi, retina dekolmanı gibi uygulamaya bağlı komplikasyonlar ya da ranibizumaba bağlı sistemik yan etki izlenmedi.

## Tartışma

Diyabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışması, diyabetik maküla ödemi tedavisini incelemek için yapılan ilk randomize kontrollü çalışmadır ve bu çalışma ile fokal lazer fotokoagülasyon sonrası orta dereceli görme kaybında %50 azalma olduğu gösterilmiştir.<sup>5</sup> Öte yandan, fokal lazer tedavisi çok sayıda hastada görme kaybını önlemede başarısız olmuştur ve bu nedenle ideal bir tedavi yöntemi değildir. Ayrıca, lazer fotokoagülasyona bağlı olarak özellikle sızdıran mikroanevrizmalar foveal avasküler bölgeye yakın yerleşimli ise kalıcı anatomik ve fonksiyonel hasarlar ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle, anti-VEGF ve steroidler gibi diğer tedavi yöntemleri tek başına ya da lazerle birlikte kullanılmaya başlanmıştır.

Diyabetik maküla ödemi tedavisi için farklı tipte anti-

VEGF ajanlar kullanılmıştır. Macugen Diyabetik Retinopati Çalışma Grubu'nun yürüttüğü, foveayı tutan DMÖ'lerde pegaptanibin faz 2 çalışması, devam etmekte olan diğer klinik araştırmalar için ivme kazandırıcı olmuştur.<sup>11</sup> Otuzaltı haftalık takip sonrası, pegaptanib ile tedavi edilen gözlerde görme keskinliği düzeyi daha iyi olup santral retinal kalınlık azalmış ve bu olgular maküler lazer fotokoagülasyona daha az ihtiyaç duymuştur. Pegaptanib ile tedavi edilen grupta ortalama görme keskinliği artışı 4,7 harf olup bu olguların %18'inde Snellen eşeli ile 3 sıra ve daha fazla artış izlenmiştir.

Bevasizumab, maliyeti ve kolay ulaşılabilirliği nedeniyle günümüzde DMÖ tedavisinde en iyi çalışılmış anti-VEGF ajandır. DRCR Network grubunun 121 gözde yaptığı faz 2 çalışmasında olgular 5 ayrı gruba ayrılarak farklı tedavi kolları karşılaştırılmıştır. Bunlar; fokal fotokoagülasyon, 1,25 mg bevasizumabın iki kez enjeksiyonu, 2,5mg bevasizumabın iki kez enjeksiyonu, 1 kez 1,25 mg bevasizumab enjeksiyonunu takiben 6. haftada sahte (sham) enjeksiyon, fokal fotokoagülasyon ile kombine edilmiş 2 defa 1,25 mg bevasizumab enjeksiyonudur.<sup>16</sup> Lazer yapılmadan yalnızca 2 bevacizumab enjeksiyonu yapılan iki grupta görme keskinliğinde sadece lazer yapılan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmiş ve bu fark 12 haftalık izlem döneminde devam etmiştir. Ayrıca, bu iki grupta santral fovea kalınlığında da daha fazla düzelme olduğu izlenmiştir.

Başka pek çok çalışmada bevasizumabın DMÖ üzerine etkileri karşılaştırmaz olarak araştırılmıştır. Haritoglou ve ark. yaptığı bir çalışmada lazer fotokoagülasyon, intravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonu ve vitrektomiye cevap vermeyen DMÖ'lü 51 olguya intravitreal 1,25 mg/0,05ml bevasizumab enjeksiyonu yapılmıştır. 51 hastanın 23'ü (45%) 12 haftalık takip süresini tamamlamış ve bu 23 olgunun %26'sında görme keskinliğinde 3 sıra ve üzerinde artış izlenmiştir.<sup>17</sup> Pan-American Retina Çalışma Grubu (The Pan-American Collaborative Retina Study Group), DMÖ tedavisi için 2 farklı dozda intravitreal bevasizumab (1,25 ve 2,50 mg) kullanarak yaptıkları çalışmanın 24 aylık sonuçlarını yayınlamıştır. Yirmidört ay izlem sonrasında ortalama görme keskinliği ve santral maküla kalınlığında her iki doz grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzelme izlenmiştir.<sup>18</sup>

Ranibizumab, tüm VEGF-A formlarını inhibe eden bir insan monoklonal antikorudur. Yaşa bağlı maküla dejeneransı ve retina ven tıkanıklığına bağlı maküla ödemi tedavisinde ranibizumabın kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. Bir pilot çalışmada diyabetik maküla ödemi tedavisi için intravitreal ranibizumab enjeksiyonu kullanımının maküla kalınlığını azaltmada ve görme keskinliğini ar-

tırmada etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>19</sup> Chun ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, maküla santralini tutan DMÖ bulunan 10 gözde intravitreal ranibizumab uygulanmıştır. Bu 10 gözün 5'ine 0,3 mg ve 5'ine de 0,5 mg ranibizumab enjekte edilmiş, 6 aylık izlem sonrası, düşük doz enjeksiyon uygulanan grupta görme keskinliğinde 8,8 harf artış izlenirken yüksek doz uygulanan grupta 0,8 harf artış izlenmiştir. Buna karşılık, retina kalınlığındaki ortalama azalma düşük doz uygulanan grupta 74,0 µm iken yüksek doz uygulanan grupta 223,4 µm olarak tesbit edilmiştir.<sup>20</sup> Kotsolis ve arkadaşları, ranibizumabı DMÖ'lü 16 gözde kullanmışlardır. Tüm hastalar ranibizumab enjeksiyonları öncesi fokal/grid lazer fotokoagülasyon ile tedavi edilmişler ancak sızıntı noktaları foveal avasküler bölgeye çok yakın olduğu için olgulara ilave lazer uygulanamamıştır. Onbir aylık ortalama izlem sonrası, görme keskinliği 7 gözde (%43,7) artmış, 1 gözde (%6,3) azalmış ve 8 gözde (%60) değişmemiştir. Ayrıca tedavi öncesi 409,5 µm olan ortalama SMK, takip sonunda 272 µm'ye gerilemiştir.<sup>21</sup>

Literatürde, DMÖ tedavisi için intravitreal enjeksiyonlar ile lazer fotokoagülasyonu karşılaştıran az sayıda çalışma vardır. Nguyen ve arkadaşları yakın zamanda, DMÖ bulunan olgularda ranibizumab kullanımı sonrası 6 aylık ve 2 yıllık izlem sonuçlarını yayınlamışlardır (READ-2).<sup>10,22</sup> Bu çalışmada 0,5 mg intravitreal ranibizumab ile fokal lazer ve ranibizumab+fokal lazer kombinasyonu karşılaştırılmıştır. 24 ay sonunda, 0,5 mg intravitreal ranibizumab yapılan grupta 7,7 harf artışı olurken, fokal lazer fotokoagülasyon yapılan grupta bu artış 5,1 harf ve ranibizumab+fokal lazer kombinasyonu uygulanan grupta 6,8 harf olmuştur; bu üç gruptaki 3 sıra ve üzerinde görme keskinliği artış oranı sırasıyla %24, %18 ve %26 olarak bildirilmiştir. Yirmidördüncü aydaki santral fovea kalınlığı üç grupta sırasıyla 340 µm, 286 µm ve 258 µm olmuş ve santral fovea kalınlığı değişimi tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Yakın zamanda DRCR Network grubu, DMÖ bulunan olgularda yürütülen 1 yıllık randomize kontrollü faz 3 çalışmasını yayınlamıştır.<sup>23</sup> Altıyüzdoksanbir olgunun 854 gözü 4 farklı gruba ayrılarak karşılaştırılmıştır. Bu gruplar: sahte enjeksiyon ve hemen lazer, ranibizumab ve hemen lazer, ranibizumab ve ertelenmiş lazer, triamsinolon ve hemen lazerdir. Ortalama görme keskinliğindeki değişim ra-

nibizumab yapılan grupların ikisinde de (iki grupta +9 harf) sadece lazer yapılan (+3 harf) ve triamsinolon+lazer yapılan (+4 harf) gruplara göre daha fazla olmuştur. Maküla kalınlığındaki azalma miktarı enjeksiyon yapılan her 3 grupta benzerdir ve sadece lazer yapılan gruba göre daha fazladır. Aynı grubun 2 yıllık izlem sonuçlarında da, her iki ranibizumab grubunun sahte enjeksiyon ve lazer yapılan gruba göre daha üstün olduğu gösterilmiştir.<sup>24</sup>

Çalışmamızda ortalama 3,6 (3-9) intravitreal ranibizumab enjeksiyonu ile ortalama 11,3 ay (6-15) izlem sonrasında, görme keskinliğinde tüm kontrollerde artış olmuş, bu artış 1. ay dışındaki tüm kontrollerde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Friedman testi). Görme keskinliği 62 gözün 22'sinde (%35,5) 2 sıra ve üzerinde, 18'inde (%29,0) 2 sıra altında artmış, 7 gözde (%11,3) azalmış ve 15 gözde değişiklik izlenmemiştir (%24,2). Ayrıca, ortalama SMK değerlerinde tedavi öncesine göre tüm kontrollerde azalma izlenmiş ancak bu azalma sadece 6. ay ve son kontrollerde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ortalama SMK 43 gözde (%69,4) azalırken, 11 gözde (%17,7) artmış, 8 gözde (%12,9) değişmemiştir. Ortalama 11,3 aylık izlem sonucunda hiçbir olguda ranibizumaba ya da enjeksiyona bağlı oküler veya sistemik yan etki izlenmemiştir. Bununla birlikte izlem süresinin kısa olması ve kontrol grubunun olmayışı çalışmamızın kısıtlılıkları olarak ortaya çıkmıştır.

## Sonuç

Diyabetik maküla ödemi tedavisinde intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun erken dönemdeki umut vaat eden sonuçlarına karşın, bu tedavi şekline yönelik halen cevaplanmayı bekleyen sorular mevcuttur. Öncelikle anatomik ve fonksiyonel düzelmenin sürekliliğinin gösterilmesi için daha uzun süreli ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Daha geniş olgu gruplarında görme keskinliği artışı ile yaş, cinsiyet, tedaviye başlama zamanı ve tedaviye başlanan andaki görme keskinliği arasındaki ilişkinin araştırılması gerekmektedir. Ayrıca ranibizumabın oftalmolojik amaçlar için kullanılan dozları ile toksisiteye ait bulgu saptanmamasına rağmen anti-VEGF ajanlara bağlı uzun dönemde ortaya çıkabilecek olası yan etkilerin detaylı olarak araştırılması gerekmektedir.

## Kaynaklar

1. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984;91:1464-74.
2. Moss SE, Klein R, Klein BE. The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmol* 1998;105:998-1003.
3. Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M. Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Phys Ther* 2008;88:1254-64.

4. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol* 2009;54:1-32.
5. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796-1806.
6. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2008;115:1447-9.
7. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2009;127:245-51.
8. Aiello LP. Angiogenic pathways in diabetic retinopathy. *N Eng J Med* 2005;353:839-41.
9. Antonetti DA, Barber AJ, Khin S, Lieth E, Tarbell JM, Gardner TW. Vascular permeability in experimental diabetes is associated with reduced endothelial occludin content: vascular endothelial growth factor decreases occludin in retinal endothelial cells. *Penn State Retina Research Group. Diabetes* 1998;47:1953-9.
10. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, Channa R, Hatf E, Do DV, et al. READ-2 Study Group. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the mAcula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2010;117:2146-51.
11. Cunningham ET Jr, Adamis AP, Altaweel M, Aiello LP, Bressler NM, D'Amico DJ, et al. Macugen Diabetic Retinopathy Study Group. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005;112:1747-57.
12. Lam DS, Lai TY, Lee VY, Chan CK, Liu DT, Mohammed S, et al. Efficacy of 1.25 MG versus 2.5 MG intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema: six-month results of a randomized controlled trial. *Retina* 2009;29:292-9.
13. Soheilian M, Ramezani A, Obudi A, Bijanzadeh B, Salehipour M, Yaseri M, et al. Randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009;116:1142-50.
14. Ferrara N, Domico L, Shams N, Lowman H, Kim R. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:859-70.
15. Heier JS, Antoszyk AN, Pavan PR, Leff SR, Rosenfeld PJ, Ciulla TA, et al. Ranibizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: a phase I/II multicenter, controlled, multidose study. *Ophthalmology* 2006;113:633.e1-4.
16. Scott IU, Edwards AR, Beck RW, Bressler NM, Chan CK, Elman MJ, et al. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007;114:1860-7.
17. Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, Wolf A, Prinlinger S, Strauss R, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2006;26:999-1005.
18. Arevalo JF, Sanchez JG, Wu L, Maia M, Alezzandrini AA, Brito M, et al. Pan-American Collaborative Retina Study Group. Primary intravitreal bevacizumab for diffuse diabetic macular edema: the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 24 months. *Ophthalmology* 2009;116:1488-97,1497.e1.
19. Nguyen QD, Tatlipinar S, Shah SM, Haller JA, Quinlan E, Sung J, et al. Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2006;142:961-9.
20. Chun DW, Heier JS, Topping TM, Duker JS, Bankert JM. A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2006;113:1706-12.
21. Kotsolis AI, Tsianta E, Niskopoulou M, Masaoutis P, Baltatzis S, Ladas ID. Ranibizumab for diabetic macular edema difficult to treat with focal/grid laser. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:1553-7.
22. Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, Do DV, Lim J, Boyer D, et al. READ-2 Study Group. Primary End Point (Six Months) Results of the Ranibizumab for Edema of the mAcula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2009;116:2175-81.
23. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, Edwards AR, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010;117:1064-77.e35.
24. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Bressler NM, Qin H, Beck RW, Ferris FL 3rd, Friedman SM, et al. Expanded 2-Year Follow-up of Ranibizumab Plus Prompt or Deferred Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2011;118:609-14.

## Kimlik

Geliş Tarihi:12.12.2011

Kabul Tarihi:31.01.2012

\* Prof.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara

\*\* Arş.Gör.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara

**Yazışma Adresi:** Volkan Eken, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı Mamak Cad. Dikimevi, Ankara

**e-posta:** volkaneken@gmail.com