

Yeni Tanılı Diyabetik Maküla Ödemi Olan Olgularda İntravitreal Bevacizumab, Ranibizumab ve Afliberseptin Yükleme Dozları Sonrasında Anatomi ve Fonksiyonel Başarılarının Karşılaştırılması

Mehmet Fuat ALAKUŞ*, Mehtap ÇAĞLAYAN*, Umut DAĞ*, Yusuf YILDIRIM*, Hasan ÖNCÜL*, Süleyman VARDAR*

Öz

Amaç: Yeni tanı almış diyabetik maküla ödemi olan hastalarda; intravitreal aflibersept, ranibizumab ve bevacizumabın yükleme dozu sonrası anatomi ve fonksiyonel sonuçlarını karşılaştırmak.

Gereç ve Yöntem: Yeni tanı almış diyabetik maküla ödemi 90 hasta çalışmaya dahil edildi. Grup1 aflibersept uygulanan 30 hasta, grup 2 ranibizumab uygulanan 30 hasta ve grup 3 bevacizumab uygulanan 30 hastadan oluşmakta idi. Olgulara birer ay ara ile 3 doz intravitreal enjeksiyon uygulandı. Olguların enjeksiyon öncesi ve her enjeksiyon sonrası en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, santral maküla kalınlığı, ganglion hücre tabakası, internal nükleer tabaka, retina pigment epitel tabakası, dış nükleer tabaka değerleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Her üç grupta da 3 aylık enjeksiyon sonrasında en iyi düzeltilmiş görme keskinliği istatistiksel olarak anlamlı artarken, görmedeki artış kıyaslandığında üç grup arasında etkinlik açısından fark yoktu ($p < 0,001$ ve $p = 0,696$). Gruplardaki başlangıç santral maküla kalınlığı değerleri sırasıyla $440,00 \pm 128,81 \mu m$, $495,83 \pm 130,42 \mu m$ ve $486,33 \pm 166,71 \mu m$ iken; yükleme dozu sonrası sırasıyla $354,03 \pm 168,08 \mu m$, $343,22 \pm 141,39 \mu m$, $373,46 \pm 185,47 \mu m$ idi. Enjeksiyon sonrasında ölçülen santral maküla kalınlığı değerleri, üç grupta da bazal değerlere göre anlamlı olarak azaldı ($p < 0,001$). Enjeksiyon sonrasında maküla katmanlarındaki değişimi incelediğimizde; ganglion hücre tabakası, internal nükleer tabaka ve retina pigment epitel değerlerinde anlamlı bir değişiklik görülmezken, dış nükleer tabaka değerlerinin her üç grupta da anlamlı azaldığı görüldü (sırasıyla $p = 0,265$, $p = 0,205$, $p = 0,093$ ve $p = 0,01$).

Sonuç: Diyabetik maküla ödemi tedavisinde bevacizumab, ranibizumab ve afliberseptin yükleme dozu sonrası anatomi ve fonksiyonel etkinliği benzer bulundu.

Anahtar Kelimeler: Anjiyogenez inhibitörleri, Diyabetik retinopati, İntravitreal enjeksiyon, Maküler ödem

Comparison of the Anatomic and Functional Success of Initial Loading Doses of Intravitreal Bevacizumab, Ranibizumab, and Aflibercept in Cases With Newly Diagnosed Diabetic Macular Edema

Abstract

Objective: To compare the anatomical and functional results of intravitreal afliberceptin, ranibizumab, and bevacizumab after loading dose in newly diagnosed diabetic macular edema cases.

Material and Method: 90 patients with newly diagnosed diabetic macular edema were included in the study. Group1 consisted of 30 patients treated with aflibercept, group 2 consisted of 30 patients treated with ranibizumab, and group 3 consisted of 30 patients treated with bevacizumab. Three doses of intravitreal injections were applied to the patients at one month intervals. The best corrected visual acuity, central macular thickness, ganglion cell layer, internal nuclear layer, retinal pigment epithelial layer, outer nuclear layer before and after each injection) values were compared.

Results: While best corrected visual acuity increased statistically significantly in all three groups after 3 months of injection, there was no difference in efficacy when the increase in vision was compared between the three groups ($p < 0.001$ and $p = 0.696$). The initial central macular thickness values in the groups were $440.00 \pm 128.81 \mu m$, $495.83 \pm 130.42 \mu m$ and $486.33 \pm 166.71 \mu m$, respectively, while the final loading dose was $354.03 \pm 168.08 \mu m$, $343.22 \pm 141.39 \mu m$ $373.46 \pm 185.47 \mu m$, respectively. On the other hand, central macular thickness values significantly decreased in all three groups after injection compared to baseline values ($p < 0.001$). When we examined the change in macular layers, no significant change was observed in ganglion cell layer, internal nuclear layer and retinal pigment epithelial values after injection, while outer nuclear layer values were significantly decreased in all three groups after injection ($p = 0.265$, $p = 0.205$, $p = 0.093$ and $p = 0.01$, respectively).

Conclusion: Anatomical and functional efficacy of bevacizumab, ranibizumab and aflibercept were found to be similar after the loading dose in the treatment of diabetic macular edema.

Keywords: Angiogenesis inhibitors, Diabetic retinopathy, Intravitreal injection, Macular edema

* Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Diyarbakır

Yazışma Adresi: Mehmet Fuat Alakuş, Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Diyarbakır. e-posta: fuat2112@hotmail.com

Geliş Tarihi: 29.12.2020 Revize Tarihi: 11.01.2020 Kabul Tarihi: 25.03.2021

ORCID No: MFA: 0000-0002-1588-7869, MÇ: 0000-0003-4878-824X, UD: 0000-0002-7866-7898, YY: 0000-0002-0871-8493

HÖ: 0000-0003-0513-6065, SV: 0000-0003-0172-4177

QR Kod	Bu makaleye online erişim
	Website: https://www.medicalnetwork.com.tr • https://www.mnoftalmoloji.com.tr • e-posta: oftalmoloji@medicalnetwork.com.tr
Bu çalışmanın kaynak olarak gösterimi: Alakuş MF, Çağlayan M, Dağ U, Yıldırım Y, Öncül H, Vardar S. Yeni Tanılı Diyabetik Maküla Ödemi Olan Olgularda İntravitreal Bevacizumab, Ranibizumab ve Afliberseptin Yükleme Dozları Sonrasında Anatomi ve Fonksiyonel Başarılarının Karşılaştırılması. MN Oftalmoloji. 2021;28(2):130-136	
Copyright©: 2021 Alakuş ve ark. Bu eser, Creative Commons 4,0 Uluslararası lisansı ile lisanslanmıştır.	

Giriş

Diyabetik maküler ödem, diyabetik retinopatiye (DRP) bağlı görme kayıplarının en önemli ve en sık nedenidir. Diyabetik maküler ödem, diabetes mellitus (DM) tanısı almış olgularda, olguların yaşı, diğer sistemik hastalıkları ve glikoz regülasyonuna bağlı olarak değişmekle birlikte, ortalama 10 yıl içerisinde %20-40 oranında görülmektedir. Diyabetik maküler ödem tanısında direkt fundus görüntüsü, fundus floresin anjiyografi (FFA) ve optik koherans tomografi (OKT) kullanılmaktadır. OKT'nin kullanıma girmesiyle DMÖ tanı ve tedavisinde ciddi ilerlemeler olmuştur. OKT, retina katmanları hakkında detaylı bilgiler vermekte ve retina hastalıklarının takip ve tedaviye yanıtında kantitatif veriler sunmaktadır.¹

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEBF), DMÖ'de anormal vasküler permeabiliteye yol açan önemli bir medyatördür. Artan VEBF kan retina bariyerinin bozulmasına neden olmaktadır. Bunun sonucunda retinanın değişik alanlarında sıvı birikimi oluşmakta ve görme kaybına yol açmaktadır. İki binli yıllardan sonra anti-VEBF'lerin kullanımı artmış ve DMÖ tedavisinde standart lazer uygulamasının yerini almaya başlamıştır.² Birçok çalışmada anti-VEBF'lerin, DMÖ tedavisinde etkili olduğu görülmüştür. DMÖ tedavisinde intravitreal enjeksiyon uygulamasında kullanılan 3 farklı anti-VEBF ajan bulunmaktadır: Bevacizumab (Avastin, Genentech), ranibizumab (Lucentis, Genentech) ve aflibersept (Eylea, Regeneron Pharmaceuticals).³ Ranibizumab VEBF-A'nın tüm izoformlarına bağlanan insan rekombinant monoklonal antikorudur. Aflibersept ise VEBF-A ve VEBF-B'nin tüm izoformları ile plasental büyüme faktörüne (PGF) bağlanan rekombinant bir füzyon proteindir. Bevacizumab da VEBF'lerin tüm izoformlarına etki eden mürin monoklonal antikordur.⁴ Bu üç üründen ranibizumab ve aflibersept USA Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA) onayı almış olup, rutin oftalmoloji pratiğinde kullanılmaktadır. Bevacizumabın ise ülkemizde 18.07.2014 tarihinden itibaren ek onay almadan endikasyon dışı kullanımına izin verilmiştir. Birçok çalışmada her üç ilacın DMÖ tedavisindeki anatomik ve fonksiyonel sonuçları araştırılmış olup, genel olarak her üç ilaç da başarılı bulunmuştur.

Hangi ilacın ilk tercih olacağı ile ilgili kesin bir tedavi protokolü olmamakla birlikte ilk tercih genellikle hekimin insiyatifi-ne bırakılmıştır. Ancak bu ilaçların etkinliğinin karşılaştırıldığı bazı çalışmalarda bu ilaçların birbirlerine üstünlüğü olabileceği bildirilmiştir.⁵

Bu çalışma, yeni tanı almış DMÖ hastalarında intravitreal bevacizumab, ranibizumab ve afliberseptin erken dönem anatomik ve fonksiyonel sonuçlarını karşılaştırmak amacıyla planlandı. Bu sayede bu ajanların erken dönemde görme düzeyi ve farklı retinal katman kalınlıkları üzerindeki etkinlikleri değerlendirilecektir.

Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde yeni tanı DMÖ nedeniyle 3 doz anti-VEBF enjeksiyonu uygulanan 90 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Olgular, uygulanan anti-VEBF'ye göre 3 gruba ayrıldı. Grup 1 aflibersept uygulanan 30 hastanın 30 gözünden, grup 2 ranibizumab uygulanan 30 hastanın 30 gözünden ve grup 3 bevacizumab uygulanan 30 hastanın 30 gözünden oluşmaktaydı. Çalışma için lokal etik kurul onayı alındı (Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, Tarih: 03.07.2020, Karar No: 498) ve çalışmada Helsinki Deklerasyonu Bildirgesi prensiplerine uyulmuştur. Çalışma retrospektif olarak planlandı için hastalardan aydınlatılmış onam alınmamıştır.

Çalışmaya yalnızca Tip 2 DM'ye bağlı yeni tanı DMÖ'sü olan, enjeksiyon öncesi son 1 ayda ölçülmüş glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve hemoglobin A1c (HbA1c) değerleri benzer olan, enjeksiyon öncesi en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) Snellen eşeline göre 1/10 ve üzerinde olan 40 yaş üstü hastalar dahil edildi.

Kornea ve ön segment bozuklukları, glokom tanısı, geçirilmiş retina cerrahisi öyküsü, geçirilmiş veya aktif üveit hastalığı olan, makülayı tutan retina hastalıkları olan (retinal vasküler oklüzyonlar, koroidal neovasküler membran, santral seröz korioretinopati, genetik retina distrofileri), daha önceden DRP veya DMÖ nedeniyle intravitreal enjeksiyon uygulanmış veya la-

zer fotokoagülasyon uygulanmış olan olgular, diyabetik makülopatisi olup, maküler iskemisi olan olgular çalışma dışında bırakıldı.

Tüm enjeksiyonlar ameliyathane odasında steril ortamda yapıldı. Enjeksiyonlardan önce topikal anestezi için proparakain damla (Alcaine, Alcon, Belçika) damlatıldı, göz ve ekleri %10 povidon iyodin ile temizlendikten ve steril oftalmik örtü örtüldükten sonra %5 povidon iyodin ile konjontiva ve oküler yüzey temizliği sağlandı. Enjeksiyonlar; 27 gauge (G) iğne ile psödotakik olgulara limbustan 3,5 mm geriden, fakik olgularda ise limbustan 4 mm geriden pars planadan intravitreal olarak uygulandı. Enjeksiyonlardan sonra tüm olgulara moksifloksasin topikal damla (4x1, 1 hafta) reçete edildi ve tüm olgular enjeksiyon sonrası 48. saatte enfeksiyon açısından değerlendirildi. Hastalara birer ay arayla 3 enjeksiyon yapıldı.

Enjeksiyon öncesi ve sonrası kontrollerde, göz içi basıncı (GİB) ve Snellen eşeli ile ölçülen EİDGK değerleri kaydedildi. Spektral domain (SD)-OKT (Heidelberg Engineering, Carlsbad, CA, US) ile ölçülen santral maküla kalınlığı (SMK) Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması'nda (ETDRS) belirtilen; 1 mm çaplı merkezi disk ve onu çevreleyen 3 ve 6 mm çaplı iç ve dış halkaları içeren toplam 9 subalanın, santral 1 mm'si referans alınarak belirlendi. Ölçülen retina kalınlık değerleri ise bu alanlar referans alınarak, cihazın otomatik paket programı kullanılarak ölçüldü. Retina pigment epitel (RPE) tabakası kalınlığı, ganglion hücre tabakası (GHT) kalınlığı, iç nükleer tabaka (İNT) ve dış nükleer tabaka (DNT) kalınlığı değerleri kayıt edildi. OKT'deki son gelişmeler sadece görüntü çözünürlüğünü artırmakla kalmayıp, aynı zamanda retina tabakası segmentasyonu için özelleştirilmiş bir teknoloji sunmaktadır. Otomatik parapapiller retina sinir lifi tabakası (RSLT) segmentasyonu klinik uygulamada glokom tanısı için yaygın hale gelmiştir. Maküla bölgesinde ganglion hücresi-iç pleksiform tabaka (GCIPL) kalınlığı değerlendirilerek glokom ve çeşitli nörodejeneratif hastalıklar hakkında ek bilgi elde edilebilir. SD-OKT ile daha önceden belirlenmiş olan otomatik segmentasyon programı ile dinamik bir program oluşturulmuştur. Dijkstra'nın algoritması kullanılarak grafikte yatay bir yol bulunmakta ve iki retina hücre katmanını ayıran çizgiye göre katmanlar önceden belirlendiği gibi standart hesaplanmaktadır.

Diyabetli hastalarda nörodejenerasyon belirtileri de yaygın olduğundan, intravitreal ilacın morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler üzerindeki etkisinin ayrıntılı olarak araştırılması gerekmektedir.⁶⁻⁸

İstatiksel analiz için SPSS 20.0 (SPSS Corp, ABD) kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma olarak tanımlandı. Üç grubun karşılaştırılmasında dağılımı normal olan veriler için One-Way ANOVA, normal dağılım göstermeyen veriler için Kruskal Wallis testi kullanıldı. Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi kullanılırken, olgular-İç (within subjects) analizler için ölçümler, olgular-arası (between subjects) analizler için gruplar alındı. Kategorik değişkenler ki-kare testi ile karşılaştırıldı. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Grupların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de verildi. Gruplar yaş ve cinsiyet açısından benzerdi ($p=0,057$ ve $p=0,487$). Gruplardaki enjeksiyon öncesi HbA1c ve GFR değerleri ise sırasıyla grup 1'de $9,00 \pm 1,85$ ve $65,20 \pm 23,50$ mL/dak, grup 2'de $8,76 \pm 1,58$ ve $72,38 \pm 16,56$ mL/dak, grup 3'te $8,64 \pm 2,20$ ve $66,80 \pm 23,62$ mL/dak olup, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,091$ ve $p=0,673$) (Tablo 1).

Her üç grupta 3 aylık enjeksiyon sonrasında bazal değerlere göre görme düzeyi istatistiksel olarak anlamlı artarken, görmedeki artış kıyaslandığında üç grup arasında fark yoktu ($p < 0,001$ ve $p=0,696$) (Tablo 2). Santral maküla kalınlığı değerleri ise üç grupta da enjeksiyon sonrasında bazal değerlere göre anlamlı azalırken, üç grup arasında SMK'daki azalma benzer düzeydeydi ($p < 0,001$ ve $p=0,390$) (Tablo 2). Enjeksiyon sonrasında maküla katmanlarındaki değişimi incelediğimizde; GHT, İNT ve RPE değerlerinde anlamlı bir değişiklik görülmezken, DNT değerlerinin her üç grupta anlamlı azaldığı görüldü (sırasıyla $p=0,265$, $p=0,205$, $p=0,093$ ve $p=0,01$) (Tablo 2). Ancak her üç grupta DNT kalınlığı değerlerindeki azalma benzerdi ($p=0,386$) (Tablo 2).

Tablo 1: Grupların demografik ve klinik özellikleri

	Grup 1 (n=30) Ort $\pm$ SS	Grup 2 (n=30) Ort $\pm$ SS	Grup 3 (n=30) Ort $\pm$ SS	p
Yaş	63,30 $\pm$ 9,97	65,38 $\pm$ 9,33	59,26 $\pm$ 10,59	0,057*
Cinsiyet	18 E/ 12 K	18 E/ 12 K	14 E/16 K	0,487†
HbA1c	9,00 $\pm$ 1,85	8,76 $\pm$ 1,58	8,64 $\pm$ 2,20	0,091‡
GFR	65,20 $\pm$ 23,50	72,38 $\pm$ 16,56	66,80 $\pm$ 23,62	0,673‡

Grup 1: Aflibersept uygulanan hastalar; Grup 2: Ranibizumab uygulanan hastalar; Grup 3: Bevacizumab uygulanan hastalar; GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, HbA1c: Hemoglobin A1c, Ort $\pm$ SS: Ortalama $\pm$ standart sapma, n: Göz sayısı

*: One way ANOVA test, †: Ki-kare test, ‡: Kruskal Wallis testi

Tablo 2: Üç aylık yükleme dozu öncesi ve sonrası gruplardaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, santral maküla kalınlığı ve maküla katmanlarındaki kalınlık değişimlerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=30) Ort±SS	Grup 2 (n=30) Ort±SS	Grup 3 (n=30) Ort±SS p*/p†	
EİDGK				0,696/<0,001
Enjeksiyon öncesi	0,26±0,15	0,21±0,13	0,27±0,20	
Enjeksiyon sonrası 1. ay	0,41±0,23	0,38±0,20	0,37±0,25	
Enjeksiyon sonrası 2. ay	0,45±0,22	0,43±0,23	0,44±0,28	
Enjeksiyon sonrası 3. ay	0,49±0,23	0,44±0,22	0,44±0,26	
SMK				0,390/ <0,001
Enjeksiyon öncesi	440,00±128,81	495,83±130,42	486,33±166,71	
Enjeksiyon sonrası 1. ay	374,40±162,78	392,19±149,67	422,63±185,96	
Enjeksiyon sonrası 2. ay	360,33±148,23	366,70±156,47	373,20±180,10	
Enjeksiyon sonrası 3. ay	354,03±168,08	343,22±141,39	373,46±185,47	
GHT				0,298/0,265
Enjeksiyon öncesi	27,46±12,60	32,35±14,46	35,70±16,26	
Enjeksiyon sonrası 1. ay	30,66±14,12	28,41±11,42	32,10±13,23	
Enjeksiyon sonrası 2. ay	30,56±15,37	29,67±14,51	32,16±16,68	
Enjeksiyon sonrası 3. ay	33,36±16,68	30,96±13,94	35,50±17,39	
İNT				0,148/0,205
Enjeksiyon öncesi	39,60±15,23	41,00±12,62	45,93±12,68	
Enjeksiyon sonrası 1. ay	39,26±12,71	40,54±11,99	44,36±15,79	
Enjeksiyon sonrası 2. ay	39,90±13,14	40,64±13,31	36,26±12,34	
Enjeksiyon sonrası 3. ay	39,30±13,12	40,80±11,13	40,10±14,93	
RPE				0,081/0,093
Enjeksiyon öncesi	19,33±11,08	21,25±14,60	23,40±19,37	
Enjeksiyon sonrası 1. ay	16,73±6,50	32,77±31,76	21,66±17,31	
Enjeksiyon sonrası 2. ay	18,13±19,89	23,06±23,56	18,63±11,98	
Enjeksiyon sonrası 3. ay	19,40±20,08	16,70±8,06	16,83±7,03	
DNT				0,386/0,010
Enjeksiyon öncesi	122,33±77,17	122,51±61,07	108,56±68,11	
Enjeksiyon sonrası 1. ay	125,00±83,25	100,38±58,07	108,26±77,21	
Enjeksiyon sonrası 2. ay	104,00±48,87	96,54±52,71	101,30±64,90	
Enjeksiyon sonrası 3. ay	84,36±49,06	100,35±54,21	92,20±55,28	

Grup 1: Aflibersept uygulanan hastalar, Grup 2: Ranibizumab uygulanan hastalar, Grup 3: Bevacizumab uygulanan hastalar, EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, SMK: Santral maküla kalınlığı, GHT: Ganglion hücre tabakası, İNT: İnternal nükleer tabaka, RPE: Retina pigment epitel tabakası, DNT: Dış nükleer tabaka, Ort±SS: Ortalama±standart sapma, n: Göz sayısı

*Tekrarlanan ölçüm ANOVA (olgular-arası), † Tekrarlanan ölçüm ANOVA (olgular-içi)

Tartışma

Diabetes Mellitus, sedanter yaşam tarzı ve beslenme bozukluğu ile birlikte sıklığı artan sistemik bir hastalık olup, diyabet kaynaklı görme kayıpları en sık olarak DMÖ'ye bağlı olarak gelişmektedir. Diyabetik maküler ödem tedavisi konusunda araştırmalar her geçen gün artmaktadır. Diyabetik maküler ödem patogenezinde önemli faktörlerden biri Müller hücrelerinde meydana gelen bozulmadır. Retinadaki baskın glial hücre tipi olan Müller hücreleri yapısal ve işlevsel olarak fotoreseptörleri ve nöronal hücreleri destekler. Bu hücreler, retina-daki homeostazı sürdürmek için glutamat ve diğer çeşitli fak-

törleri serbest bırakarak bir salgı işlevi görür. Patolojik koşullar altında Müller hücreleri antioksidanlar, nörotrofik faktörler ve büyüme faktörlerini serbest bırakarak fotoreseptörleri ve retina nöronlarını hücre ölümünden korur. Müller hücreleri ayrıca önemli bir VEBF kaynağıdır; bu nedenle DRP'de gözlemlenen patolojik değişikliklere Müller hücreleri aracılık edebilir. Müller hücrelerinin bozulması ile fotoreseptör tabaka da bozulur, mitokondriyal membran potansiyeli azalır, bu süreç ile vasküler sızıntı oluşur, bu da DMÖ patogenezinde önemli bir basamağı oluşturur.⁹ DMÖ patogenezinde bilinen diğer önemli faktör ise endotel hücreleri ve perisitler tarafından üretilen VEBF'tir. Hipoksi, hiperglisemi ve interlökin-6 gibi enf-

lamatuvar sitokinlerin artışı VEBF üretimini uyarır. Bununla birlikte enflamasyon, vasküler permeabilitede artış ve yeni damar oluşumu gelişir. Vasküler permeabilitedeki artış DMÖ gelişmesine neden olur.¹⁰ VEGF'nin DMÖ patolojisindeki yeri anti-VEBF ajanların geliştirilmesine ve kullanımının artmasına yol açmıştır. Günümüzde anti-VEBF ajanlar olarak ranibizumab, aflibersept ve bevacizumab bulunmaktadır. Bevacizumabın oftalmolojik kullanımında FDA onayı olmayıp kullanımını endikasyon dışıdır ancak ranibizumab ve afliberseptin FDA onayı mevcuttur. Bu ilaçlarda maliyet açısından farklılıklar bulunmaktadır, bevacizumab maliyet açısından avantajlıdır. Maliyet DMÖ tedavisinde önemli bir yer tutarken, anti-VEBF ajanların sayısının artması da DMÖ tedavisinde alternatif seçenekler sunmaktadır. Maliyetlerinin yanı sıra, bu ilaçların anatomik ve fonksiyonel sonuçları da birçok çalışmada karşılaştırılmıştır.

Fouda ve arkadaşlarının¹¹ yapmış oldukları çalışmada, DMÖ'de aflibersept ile ranibizumab karşılaştırılmıştır. İlk 3 aylık yükleme dozu uygulama sonrasında her iki grupta da GK'daki artış ve maküla kalınlığındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ancak gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır. Ayrıca aflibersept grubunda olguların bir gözüne ilk 3 dozdan sonra enjeksiyon yapılmamış, ranibizumab grubunda ise 3 yükleme dozundan sonra bütün gözlerle tekrar enjeksiyonlar yapılmıştır; bu da bu gözlerde üç intravitreal enjeksiyonluk bir yükleme dozunun yeterli olamayabileceğini düşündürmektedir. BRDME çalışma grubunun bevacizumab ve ranibizumabın DMÖ tedavisindeki etkinliklerini karşılaştırdıkları çalışmada; ilk 3 ayda bevacizumab ve ranibizumab gruplarında, hem GK'daki artışı hem de maküla kalınlığındaki azalmayı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulmuşlar ve bu yüksekliğin 6 ayın sonunda da sürdüğü bildirilmiştir. Her iki ajanın da GK'yi artırdığı ve SMK'da belirgin azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. Ranibizumab grubundaki maküla kalınlığındaki azalma, bevacizumab grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazla tespit edilmiştir,¹² Protokol T çalışması, her üç Anti-VEBF'nin etkinliğini karşılaştıran ilk büyük çalışmadır. Protokol T çalışmasında, başlangıç GK 20/32 ile 20/40 arasında olan olgular değerlendirilmiş, tedavinin başlangıcında her üç ajan ile enjeksiyondan sonraki 4. haftada GK'da artış her üç ajanda da benzer saptanmış, tedavi başlangıcından sonraki 12. haftada yükleme dozu sonrası GK'da en fazla artış aflibersept grubunda tespit edilmiş, en az görme artışı da bevacizumab grubunda tespit edilmiştir. Aynı şekilde SMK'da da en fazla azalma aflibersept grubunda, en az azalma da bevacizumab grubunda tespit edilmiştir. Ayrıca birinci yılın sonunda ise aflibersept grubunda başlangıç GK 69 harften düşük olan olgularda, GK'da diğer iki anti-VEBF'ye göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha fazla artış görülmüş ancak diğer iki ajanın uygulandığı olgularda da GK'da artış tespit edilmiştir. Çalışmada bevacizumab grubunda MÖ'nün gerilemesinin diğer iki aja-

na göre daha az olduğu tespit edilmiştir.⁵ Duru ve ark.¹³ DMÖ nedeni ile bevacizumab enjeksiyonu uyguladıkları olguları yaş gruplarına göre 3 gruba ayırarak değerlendirmişler, üçüncü ayda enjeksiyonlar sonrası her üç grupta da hem GK'da artış hem de SMK'da azalma tespit etmişler, bu değişimi en belirgin olarak 40-50 yaş arası en genç grupta tespit etmişlerdir. Demir ve ark.¹⁴ DMÖ hastalarında bevacizumab ve ranibizumabı karşılaştırdıkları çalışmada, enjeksiyonlar sonrası üçüncü ayda her iki grupta da enjeksiyon öncesine göre EİDGK artış ve SMK'daki azalmayı istatistiksel olarak anlamlı olarak bulmuşlardır. Ranibizumab grubundaki EİDGK artışı ve SMK'daki azalma bevacizumab grubuna göre daha fazla olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Esen ve ark.¹⁵ DMÖ hastalarında, intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrası anatomik ve fonksiyonel başarı tespit etmişler ve GK'daki artış ve maküla kalınlığındaki azalma ile olguların demografik özellikleri ve sistemik durumları arasında anlamlı bir ilişki saptamadıklarını bildirmişlerdir. Sül ve ark.¹⁶ ise yapmış oldukları çalışmada, olguları; tek gözünde DMÖ olan ve her iki gözünde DMÖ olan şeklinde iki gruba ayırmışlar, üçüncü ayın sonunda her iki grupta da üç doz ranibizumab enjeksiyonu sonrası GK'da istatistiksel olarak anlamlı artış saptanırken, SMK'da tedaviye başlamadan önceki düzeye göre azalma tespit edilmiş ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir.

Çalışmamıza enjeksiyon öncesi GK en az 0,1 olan olgular dahil edildi ve her üç anti-VEBF grubunda enjeksiyon sonrasında EİDGK değerlerinde anlamlı artış mevcuttu. Ancak gruplar arasında GK'daki artış açısından anlamlı fark yoktu. Yine her 3 grupta da enjeksiyon öncesine göre SMK'daki azalma istatistiksel olarak anlamlı iken, bu azalma gruplar arasında benzerdi.

Günümüzde OKT teknolojisindeki gelişmelerle birlikte SMK'nın yanı sıra maküla katmanları tek tek analiz edilebilmekte ve kalınlıkları değerlendirilebilmektedir. Başka bir çalışmada retina tabakalarındaki değişiklik ile DMÖ hastalarında görme prognozunda değişiklikler olduğu tespit edilmiştir.¹⁷ Jackson ve ark.¹⁸ yapmış oldukları metaanalizde DMÖ hastalarında vitrektomi sonrası 102 µm'den daha fazla retinal kalınlıkta azalma tespit edilmiştir. DMÖ hastalarında GC ve dış pleksiform tabakada kalınlık artışı ve sinir lifi tabakası hiperreflektans artışı ile fotoreseptör dış tabakada incelenin, düşük GK ile sonuçlandığı gösterilmiştir.³ Li ve ark.¹⁹ yapmış oldukları, OKT ile görüntülenen farklı retina katmanları ile EİDGK arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmada; SMK'nın lokal retinanın veya farklı retina katmanlarının şişmiş durumunu tam olarak ifade etmeyeceğini göz önünde bulundurarak, EİDGK ile farklı retina kalınlıkları arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Sonuç olarak; intraretinal kistlerin yüksekliği ve sünger benzeri retina şişmesinin ve elipsoid zonun, EİDGK ile orta derecede korelasyon gösterdiğini saptamışlardır.¹⁹ Özkaya ve ark.²⁰ yapmış oldukları çalışmada, fotoreseptör dış segment tabaka

(FRDST) ve fotoreseptör tabaka uzunluğunun, SD-OKT ile yapılan ölçümlerinde; FRDST fotoreseptör kalınlığı ve uzunluğu sağlıklı gönüllüler, diabetes mellitus grubu, DRP grubu ve DMÖ grubu olmak üzere dört farklı grupta değerlendirilmiştir. Sağlıklı gönüllüler, DRP ve DMÖ hastaları arasında sırasıyla hem FRDST kalınlığı hem de toplam fotoreseptör uzunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilmiştir. Ayrıca DMÖ grubunda hem FRDST kalınlığının hem de toplam fotoreseptör uzunluğunun diğer üç gruba göre azaldığı tespit edilmiştir. Tüm grubun korelasyon analizinde ise sırasıyla FRDST kalınlığı ve toplam fotoreseptör uzunluğu ile GK arasında anlamlı pozitif bir ilişki olduğu saptanmıştır. Yine Chen ve ark.²¹ yapmış oldukları çalışmada, retina ve koroidin iskemik durumunun, DRP'nin erken safhalarında başladığı ve buradan yola çıkarak fotoreseptör tabakanın erken dönemlerde etkilenebileceğini belirtmişlerdir.

Bipolar hücrelerin veya ganglion hücrelerinin kaybı düşük görme fonksiyonuna neden olabilir. Karst ve ark.²² yapmış oldukları çalışmada; ganglion hücre kalınlığını, DMÖ hastalarında ödem anında, ödem çözüldükten sonraki dönemden daha düşük saptanmıştır. GHT'de incelleme, retinal vasküler nedenler, primer nöronal nedenler, glokom ve DMÖ gibi değişik faktörler sonucu oluşabilmektedir. Müller hücrelerinin beslenmesi bozulduğunda retinada dejenerasyon oluşmaktadır. GHT'nin glokom hastalarında etkilendiği ve görme kaybını gösterdiği bildirilmiştir.²³ Bonnin ve ark.²⁴ yapmış oldukları çalışmada DMÖ tedavisinden sonra ganglion hücre tabakası kalınlığında azalma bildirmiş, bu da iç retina tabakalarında maküla ödemi gerilese bile hasar kalabileceğini ve ödem gerilemesine rağmen GK'da artış olmayabileceğini göstermiştir. Ayrıca GHT ölçümünün prognostik faktörlerden biri olabileceği gösterilmiştir.

Çalışmamızda her üç grupta da enjeksiyon sonrası GHT, İNT ve RPE kalınlığı değerlerinde anlamlı bir azalma saptanmazken, DNT değerleri enjeksiyon sonrasında her üç grupta da anlamlı ölçüde azalmıştı. Yine üç grup arasında DNT kalınlığındaki azalma benzer bulunmuştur. Sunn ve ark.²⁵ yapmış oldukları çalışmada; lazer ve/veya anti-VEBF ajanlarla tedavi edilen ve dezorganize retinanın iç tabakalarındaki azalmanın, özellikle DNT'deki azalmanın GK'daki artış ile korele olduğu bildirilmiştir.²⁵

Sonuç

Sonuç olarak çalışmamızda DMÖ tedavisinde kullandığımız anti-VEBF ajanlardan bevacizumab, ranibizumab ve afliberseptin tedavide ilk 3 dozda anatomik ve fonksiyonel sonuçlarını benzer olarak saptadık. Anti-VEBF enjeksiyonlarında tedavi ve takipte SMK dışında makula katmanlarındaki değişimler de değerlendirilmeli, anatomik başarı sağlanan ancak fonksiyonel başarı sağlanmayan olgularda maküla tabakalarındaki bozulmalar göz önünde bulundurulmalıdır. Daha geniş hasta popülasyonuna sahip, uzun takip süresi içeren çalışmalarla sonuçlarımızın, desteklenmesi gerekmektedir.

Yazarlar arasında çıkar çatışması olmadığı ve çalışma için finansal destek alınmadığı bildirilmiştir;

Yazarların çalışmaya katkıları:

MFA: Fikir ve kavram, tasarım, denetleme, danışmanlık, makale yazımı, eleştirel inceleme, kaynaklar ve fon sağlama, malzemeler. MÇ: Denetleme ve danışmanlık, kaynak tarama, eleştirel inceleme. UD: Veri toplama ve işleme, kaynak tarama. YY: Analiz ve yorum, makalenin yazımı. HÖ: Analiz ve yorum. SV: Veri toplama ve işleme.

Kaynaklar

1. Ding J, Wong TY. Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. Curr Diab Rep. 2012;12(4):346-54.
2. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The RESTORE study: Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. Ophthalmology. 2011;118(4):615-25.
3. Arevalo JF, Lasave AF, Wu L, et al. Intravitreal bevacizumab plus grid laser photocoagulation or intravitreal bevacizumab or grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema: results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 24 months. Retina. 2013;33(2):403-13.
4. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. Ophthalmology. 2007;114(10):1860-7.
5. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. N Engl J Med. 2015; 372(13):1193-203.
6. Rangaraju LP, Jiang X, Jason McAnany J, et al. Association between visual acuity and retinal layer metrics in diabetics with and without macular edema. Hindawi J Ophthalmol. 2018;2018:1089043.
7. Bussell II, Wollstein G, Schuman JS. OCT for glaucoma diagnosis, screening and detection of glaucoma progression. Br J Ophthalmol. 2014;98(Suppl 2):15-9.
8. Jeong JH, Choi YJ, Park KH, Kim DM, Jeoung JW. Macular ganglion cell imaging study: covariate effects on the spectral domain optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. Plos One. 2016;11(8):e0160448.
9. Wang J, Xu X, Elliott MH, Zhu M, Le YZ. Müller cell-derived VEGF is essential for diabetes-induced retinal inflammation and vascular leakage. Diabetes. 2010;59(9):2297-305.
10. Olsson AK, Dimberg A, Kreuger J, et al. VEGF receptor signalling-in control of vascular function. Nat Rev Mol Cell Biol.

- 2006;7(5):359-71.
11. Fouda SM and Bahgat AM. Intravitreal aflibercept versus intravitreal ranibizumab for the treatment of diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol*. 2017;11:567-71.
 12. Vader MJ. Schauwvlieghe ASM. Verbraak FD, Dijkman G. Hooymans JM. Los LI.; BRDME Study Group. Comparing the efficacy of bevacizumab and ranibizumab in patients with diabetic macular edema: the BRDME study, a randomized trial. *Ophthalmol Retina*. 2020;4(8):777-88.
 13. Duru Z. Duru N. Daha Önce Tedavi Görmemiş Diyabetik Maküla Ödeminde Yaşın Bevacizumab Yanıtı Üzerine Erken Dönem Etkisi. *MN Oftalmoloji*. 2020;27(4):230-4.
 14. Demir M. Çınar S. Mavi A. Olgun A. Özcan D. Güven D. İntravitreal Bevacizumab ve Ranibizumab'ın Diffüz Diyabetik Maküla Ödemi Üzerine Olan Kısa Dönem Etkilerinin Karşılaştırılması. *Ret-Vit*. 2015;23(2):124-8.
 15. Esen E. Sızmaz S. Şimdivar Göksu H. Erdem E. Yar K. Demircan N. Diffüz diyabetik maküla ödeminde intravitreal ranibizumab tedavisinin etkinliği. *Ret-Vit*. 2014;22(4):279-82.
 16. Sül S. ve Karalezli A. Diyabetik Maküla Ödeminde Bilateral Eş Zamanlı ve Unilateral İntravitreal Ranibizumab Tedavisinin Sonuçları. *T Klin J Ophthalmol*. 2019;28(1):37-42.
 17. Uji A. Murakami T. Nishijima K. et al. Association between hyperreflective foci in the outer retina, status of photoreceptor layer, and visual acuity in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(4):710-7.
 18. Jackson TL. Nicod E. Angelis A. Grimaccia F. Pringle E. Kanavos P. Pars plana vitrectomy for diabetic macular edema: a systematic review, meta-analysis, and synthesis of safety literature. *Retina*. 2017;37(5):886-95.
 19. Li B. Zhang B. Chen Y. Li D. Optical coherence tomography parameters related to vision impairment in patients with diabetic macular edema: A quantitative correlation analysis. *Ophthalmology*. 2020;2020:5639284. doi.org/10.1155/2020/5639284
 20. Ozkaya A. Alkin Z. Karakucuk Y. et al. Thickness of the retinal photoreceptor outer segment layer in healthy volunteers and in patients with diabetes mellitus without retinopathy, diabetic retinopathy, or diabetic macular edema. *Saudi J Ophthalmol*. 2017;31(2):69-75.
 21. Chen Q. Tan F. Wu Y. et al. Characteristics of retinal structural and microvascular alterations in early type 2 diabetic patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(5):2110-8.
 22. Karst SG. Lammer J. Mitsch C. et al. Detailed analysis of retinal morphology in patients with diabetic macular edema (DME) randomized to ranibizumab or triamcinolone treatment. *Graefes Arch Clin Exper Ophthalmol*. 2018;256(1):49-58.
 23. Takayama K. Hangai M. Durbin M. et al. A novel method to detect local ganglion cell loss in early glaucoma using spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(11):6904-13.
 24. Bonnin S. Tadayoni R. Erginay A. Massin P. Dupas B. Correlation between ganglion cell layer thinning and poor visual function after resolution of diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol*. 2015;56(2):978-82.
 25. Sun JK. Lin MM. Lammer J. et al. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(11):1309-16.