

# Diffüz Diyabetik Maküla Ödeminde İntravitreal Ranibizumab Tedavisinin Etkinliği

## The Efficacy of Intravitreal Ranibizumab Treatment in Diffuse Diabetic Macular Edema

Ebru ESEN<sup>1</sup>, Selçuk SIZMAZ<sup>1</sup>, Göksu Hande ŞİMDİVAR<sup>2</sup>, Elif ERDEM<sup>1</sup>  
Kemal YAR<sup>1</sup>, Nihal DEMİRCAN<sup>3</sup>

### ÖZ

**Amaç:** Diffüz diyabetik maküla ödemi (DMÖ) olgularında intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun sonuçlarını değerlendirmek, tedavinin sonucunu etkileyebilecek faktörleri araştırmak.

**Gereç ve Yöntem:** Diffüz DMÖ tanısı ile intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulanan olgular çalışmaya alındı. Hastaların demografik özellikleri, diyabet süresi, kullandığı antidiyabetik ilaç, hemoglobin A1C düzeyi, daha önce DMÖ için tedavi alıp almadığı kaydedildi. Flöresein anjiyografide diyabetik retinopatinin evresi değerlendirildi. Takip süresi ve enjeksiyon sayısı not edildi. Olguların tedavi öncesi ve son kontroldeki en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK) ve merkezi maküla kalınlıkları (MMK) karşılaştırılarak tedavinin etkinliği incelendi. Görme keskinliği ve maküla kalınlığındaki değişimin adı geçen faktörler ile ilişkisi araştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmada 41 hastanın 65 gözü incelendi. Ortalama takip süresi 9.38±3 (6-18) ay, uygulanan enjeksiyon sayısı ortalama 3.7±1.04 (1-6) idi. Tedavi öncesi ortalama EİDGK 0.88±0.38 (0.1-1.8) logMAR, son kontrolde 0.62±0.4 (0-1.8) logMAR idi. Ortalama MMK tedavi öncesi 391.63±84.67 (254-733) µm, son kontrolde 291.89±113.65 (130-695) µm bulundu. Tedavi öncesiyle son kontrol arasındaki EİDGK ve MMK farkı istatistiksel olarak anlamlıydı. Olguların demografik, sistemik, oküler özellikleri ile EİDGK ve MMK'deki değişiklik arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

**Sonuç:** İntravitreal ranibizumab enjeksiyonu DMÖ'de görme keskinliğinde artış ve MMK'da azalma sağlayan etkin bir tedavidir. Tedavinin geç dönem etkinliğini ve prognozda etkisi olabilecek faktörleri değerlendirebilmek için daha fazla olgunun daha uzun takiplerini içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Diyabetik maküla ödemi, ranibizumab, görme keskinliği, merkezi maküla kalınlığı.

### ABSTRACT

**Purpose:** To evaluate the outcomes of intravitreal ranibizumab injection in diabetic macular edema (DME) patients, to investigate the factors that may affect the efficacy of the treatment.

**Materials and Methods:** The patients with diffuse DME who were treated with intravitreal ranibizumab injection were enrolled. The demographic characteristics, diabetes duration, antidiabetic medication, hemoglobin A1c, previous treatment for DME were recorded. Diabetic retinopathy stage was evaluated on fluorescein angiography. Follow-up time and number of injections were noted. The effectiveness of the treatment was studied by comparing the best corrected visual acuity (BCVA) and central macular thickness (CMT) measured before and after the injections. The association between aforementioned factors and the change in BCVA and CMT was investigated.

**Results:** In the study 65 eyes of 41 patients were studied. The mean follow-up time was 9.38±3 (6-18) months, the mean number of injections was 3.7±1.04 (1-6). The mean logMAR BCVA before and after the injections was 0.88±0.38 (0.1-1.8) and 0.62±0.4 (0-1.8) respectively. The mean CMT before and after the injections was 391.63±84.67 (254-733) µm and 291.89±113.65 (130-695) µm respectively. The difference in BCVA and CMT were statistically significant. There was no statistically significant correlation between the demographic, systemic, ocular factors and the difference in BCVA and CMT.

**Conclusion:** Intravitreal injection of ranibizumab in DME is an effective treatment that provides increase in BCVA and decrease in CMT. Studies with larger number of patients and longer follow-up time is required to evaluate long term effectiveness of the treatment and factors that might affect prognosis.

**Key Words:** Diabetic macular edema, ranibizumab, visual acuity, central macular thickness.

1- M.D. Asistant Professor, Cukurova University Faculty of Medicine,

Department of Ophthalmology, Adana/TURKEY

ESEN E., eesen@cu.edu.tr

SIZMAZ S., ssizmaz@cu.edu.tr

ERDEM E., erdem@cu.edu.tr

YAR K., kemalyar@gmail.com

2- M.D. Asistant, Cukurova University Faculty of Medicine, Department

of Ophthalmology, Adana/TURKEY

SİMDİVAR G.H., naznazzzz@hotmail.com

3- M.D. Professor, Cukurova University Faculty of Medicine, Depart-

ment of Ophthalmology, Adana/TURKEY

DEMİRCAN N., idilcan@cu.edu.tr

Geliş Tarihi - Received: 18.03.2014

Kabul Tarihi - Accepted: 03.07.2014

Ret-Vit 2014;22:279-282

Yazışma Adresi / Correspondence Adress: M.D. Asistant Professor

Ebru ESEN

Cukurova University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology,

Adana/TURKEY

Phone:

E-mail: eesen@cu.edu.tr

## GİRİŞ

Diyabetik maküla ödemi (DMÖ), diyabete bağlı görme kaybı nedenlerinin başında gelmektedir.<sup>1</sup> Diyabetik maküla ödeminde temel patoloji, kan-retina bariyerinin bozulması ve damar geçirgenliğinin artması sonucunda makülada ekstrasellüler alanda sıvı birikimidir. Maküla ödeminde neden olan sızıntı mikroanevrizmalardan ya da dilate kapillerlerden olur. Bu duruma çok sayıda vazoaaktif ajan aracılık eder. Bunlardan en iyi bilineni vasküler endotelial büyüme faktörüdür (Vascular endothelial growth factor: VEGF).<sup>2</sup> Patogeneze başrol oynadığı düşünülen bu mediatörün etkilerini inhibe eden (anti-VEGF) ajanlar, DMÖ tedavisinde son dönemde önemli bir yer kazanmıştır.<sup>3</sup> Bu inhibitörlerden biri olan ranibizumab, monoklonal bir antikor fragmanıdır. Ranibizumab VEGF-A'nın biyolojik olarak aktif tüm izoformlarına bağlanarak anjiyogenez ve damar geçirgenliğini azaltır. İlacın DMÖ'deki etkinliğinin değerlendirildiği pek çok çalışmada yüz güldürücü sonuçlar elde edilmiştir. İntravitreal anti-VEGF enjeksiyonu, DMÖ'de standart tedavi olarak kabul edilen lazer fotokoagülasyona güçlü bir alternatif olma yolundadır.<sup>4</sup>

Bu çalışmada DMÖ hastalarında ranibizumabın etkinliği, tedaviyi etkileyebilecek sistemik ve oküler parametrelerin araştırılması amaçlanmaktadır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Diffüz DMÖ tanısıyla intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulanan 41 hastanın 65 gözü retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, diyabet süresi, kullandığı antidiyabetik ilaçlar değerlendirildi. Başlangıçta ve altıncı ay ölçülen hemoglobin A1c (HbA1c) değerlerinin ortalaması not edildi. İlk tedaviden en az 3 ay öncesine kadar DMÖ için ranibizumab dışında bir tedavi uygulanmış olup olmaması kaydedildi. Tüm hastaların tedavi öncesi en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) Snellen eşeli ile ölçüldü. Goldmann applanasyon tonometresi ile göz içi basıncı ölçümü, biyomikroskop ile ön ve arka segment değerlendirmesini içeren tam oftalmolojik muayene yapıldı. Fundus floresin anjiyografi (FFA) ve optik koherens tomografi (OKT) incelemesi yapıldı, diyabetik retinopatinin evresi (nonproliferatif veya proliferatif) ve merkezi maküla kalınlığı (MMK) kaydedildi. Fundus muayenesinde, FFA'da ve OKT'de diffüz DMÖ saptanan hastalara intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulandı. Proliferatif diyabetik retinopatisi olan olgulara panretinal lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulandı.

Tedavi öncesi hastalardan aydınlatılmış onam formu alındı. Enjeksiyonlar ameliyathanede steril şartlarda gerçekleştirildi. Topikal anestezi (proparakain HCl %0.5) damlatılmasını takiben göz kapakları %10'luk

povidon iyot ile temizlendi. Hasta steril örtü ile örtüldü. Kapak spekulumu takıldıktan sonra oküler yüze %5'lik povidon iyot damlatıldı. Limbusun fakik hastalarda 4 mm, psödo fakik ve afakik hastalarda 3.5 mm gerisinden 0.05 ml (0.5 mg) ranibizumab vitreus içine enjekte edildi. Enjeksiyondan sonra 1 hafta süreyle günde dört kez kullanılmak üzere lomefloksacin damla önerildi.

Enjeksiyondan sonra her kontrolde EİDGK ve göz içi basıncı ölçüldü, ön ve arka segment muayenesi yapıldı, OKT ile MMK değerlendirildi. Hastalar enjeksiyona bağlı gelişebilecek oküler ve sistemik komplikasyonlar açısından takip edildi. Yapılan aylık kontrollerde görme keskinliğinde azalma ve/veya OKT'de maküla ödemi tespit edilmesi durumunda tekrar enjeksiyon uygulandı. Hastaların takip süresi ve enjeksiyon sayısı not edildi. Tedavi öncesi ile son kontroldeki EİDGK ve OKT bulguları karşılaştırılarak tedavinin etkinliği değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri, diyabet süresi, HbA1c düzeyi, başlangıç EİDGK ve başlangıç MMK parametrelerinin, EİDGK'deki artış ve MMK'daki azalma ile ilişkisi araştırıldı. Olgular almakta oldukları antidiyabetik tedaviye (insülin ve oral antidiyabetik), diyabetik retinopati evresine (nonproliferatif ve proliferatif), daha önce DMÖ için tedavi alıp almamasına göre gruplara ayrıldı ve her bir grup içinde görme keskinliği ve maküla kalınlığı değişimi karşılaştırdı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu test edildi, sürekli değişkenlerin analizinde bağımsız gruplarda Mann Whitney U, bağımlı gruplarda ise Wilcoxon Sign testi kullanıldı. P değerinin <0.05 olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Verilerin istatistiksel analizi SPSS 17.0 Evaluation Version (Statistical Package for Social Sciences Chicago, USA) paket programı ile yapıldı.

## BULGULAR

Çalışmadaki 41 hastanın 18'i (%43.9) kadın, 23'ü (%56.1) erkek, yaş ortalaması 60.49±7.36 (45-75) idi. Hastaların ortalama diyabet süresi 14.17±5.17 (2-30) yıl, HbA1c düzeyi %7.7±1.31 (4.7-10.9) bulundu. On dokuz hasta (%46.34) oral antidiyabetik, 22 hasta (%53.66) insülin kullanmaktaydı. Çalışmaya alınan 65 gözün 34'üne (%52.3) daha önce DMÖ için lazer fotokoagülasyon, intravitreal triamsinolon, intravitreal bevasizumab tedavilerinden biri veya birden fazlası uygulanmıştı, 31'i (%47.7) hiç tedavi almamıştı. Otuz iki gözde (%49.23) nonproliferatif, 33 gözde (%50.76) proliferatif diyabetik retinopati mevcuttu. Ortalama takip süresi 9.38±3 (6-18) ay, uygulanan enjeksiyon sayısı ortalama 3.7±1.04 (1-6) idi. Tedavi öncesi ortalama EİDGK 0.88±0.38 (0.1-1.8) logMAR, son kontrolde 0.62±0.4 (0-1.8) logMAR idi. Ortalama MMK tedavi öncesi 391.63±84.67 (254-

**Tablo 1:** İntravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulanan hastaların tedavi öncesi ve sonrasında ortalama EİDGK ve MMK değerleri.

		Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
EİDGK (logMAR)	Ortalama±SS	0.88±0.38	0.62±0.4	<0.001
	En az-En çok	0.1-1.8	0-1.8	
MMK (µm)	Ortalama±SS	391.63±84.67	291.89±113.65	<0.001
	En az-En çok	254-733	130-695	

EİDGK; En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği, MMK; Merkezi Maküla Kalınlığı, SS; Standart Sapma.

**Tablo 2:** Kullanılan antidiyabetik ilaç, diyabetik retinopati evresi ve daha önce DMÖ tedavisi uygulanıp uygulanmamış olmasına göre oluşturulan gruplarda tedavi öncesiyle sonrası arasındaki EİDGK ve MMK farkı.

		EİDGK farkı Ortalama±SS (logMAR)	MMK farkı Ortalama±SS (µm)
<b>İlaç</b>			
	İnsülin (n=36)	-0.25±0.25	-106.67±123.17
	OAD (n=29)	-0.27±0.3	-91.14±130.61
	p	0.80	0.66
<b>DR</b>			
	Nonproliferatif (n=32)	-0.28±0.28	-107.66±132.59
	Proliferatif (n=33)	-0.25±0.28	-92.06±120.35
	p	0.70	0.68
<b>Daha önce DMÖ için tedavi</b>			
	Uygulanmış (n=34)	-0.20±0.28	-102±144.24
	Uygulanmamış (n=31)	-0.32±0.27	-97.68±108.42
	p	0.09	0.86

EİDGK; En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği, MMK; Merkezi Maküla Kalınlığı, SS; Standart Sapma, OAD; Oral Antidiyabetik, DR; Diyabetik Retinopati, DMÖ; Diyabetik Maküla Ödemi.

733 µm, son kontrolde 291.89±113.65 (130-695) µm bulundu. Görme keskinliği ve maküler kalınlıkta-ki değişim istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.01), (Tablo 1). Hastaların yaşı, cinsiyeti, diyabet süresi, HbA1c düzeyi, başlangıç EİDGK, başlangıç MMK ile, tedavi sonunda elde edilen görme keskinliği artışı ve MMK azalması arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. İnsülin kullanan hastalar ile oral antidiyabetik kullananlar arasında EİDGK ve MMK değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Diyabetik retinopati evresinin nonproliferatif veya proliferatif olması, tedavinin etkinliğiyle ilişkili bulunmadı. Daha önce DMÖ tedavisi uygulananlar ile uygulanmayanlar arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 2). Olguların hiçbirinde tedaviye bağlı oküler ya da sistemik bir komplikasyon izlenmedi.

## TARTIŞMA

Diyabetik retinopati erken tedavi çalışma grubu (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study: ETDRS) 1985 yılında lazer tedavisinin, DMÖ hastalarında ciddi görme kaybı riskini önemli oranda azalttığını bildirmiştir.<sup>5</sup> Uzun yıllar altın standart

olarak kabul edilen bu tedavinin etkinliğinin kısıtlı olması nedeniyle beklentileri tam olarak karşılayabildiği söylenemez. Diffüz maküler ödemde yeterli sonuç alınmaması, santral skotoma neden olabilmesi ve görme kaybı riskini azaltsa da görme kalitesinde bozulmaya neden olan destrüktif özelliği sebebiyle DMÖ'de yeni tedavi arayışları başlamıştır.<sup>1</sup>

Vasküler endotelial büyüme faktörünün DMÖ patogenezindeki rolünün anlaşılması sonucunda yaşa bağlı maküla dejeneresansı tedavisinde etkinliği gösterilmiş olan anti-VEGF ajanların DMÖ tedavisinde de kullanımı gündeme gelmiştir. Ranibizumab göz kullanımı için özel olarak geliştirilmiş bir anti-VEGF ajandır. Önce pilot çalışmalarda, ardından geniş hasta serilerini içeren, çok merkezli, prospektif çalışmalarda ranibizumabın DMÖ'deki anatomik ve fonksiyonel başarısı bildirilmiştir.<sup>6-10</sup>

Literatürde DMÖ'de intravitreal ranibizumab enjeksiyonu ile ilgili farklı klinik uygulamalar mevcuttur. RISE ve RIDE çalışmalarında aylık, RESOLVE çalışmasında ilk 3 ay aylık, daha sonra gerekli hallerde (Pro Re Nata: PRN) enjeksiyon yapılmıştır.<sup>9,10</sup> READ çalışmasında ise başlangıçta ve 1, 3, 5. aylarda, daha sonra PRN enjeksiyon uygulanmıştır.<sup>7</sup> Bu çalışmaların hepsinde intravitreal ranibizumab enjeksiyo-



nun DMÖ tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir. Bu konuda ülkemizden Ünlü ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gerektiğçe tedavi protokolü uygulanmış, ranibizumabın erken dönemde anatomik ve görsel düzelme sağladığı bildirilmiştir.<sup>11</sup> Selen ve ark.,<sup>12</sup> da benzer tedavi protokolü ile görme keskinliğinde artış olduğunu göstermişlerdir. Bizim olgularımız da ilk doz sonrası aylık kontrollerde gerektiğçe tedavi edildi. Hastalara aylık izlem ve PRN tedavi protokolü düzenli olarak uygulandı.

Diyabetik maküla ödeminde uygulanan intravitreal ranibizumab tedavisinin sonuçları değerlendirilken, hastaların sistemik durumları ve oküler bulgularının da göz önünde tutulması gereklidir. Hastanın göz bulgularının diyabet süresi ve tipi, eşlik eden diğer hastalıkların varlığı, hastanın metabolik kontrolü gibi sistemik faktörlerden bağımsız olduğu düşünülemez. Maküla ödeminin süresi, daha önce DMÖ'ye yönelik tedavi uygulanması, retinopati şiddeti, vitreoretinal ara yüzey patolojileri gibi oküler faktörlerin de tedaviye yanıtı etkileyebileceği düşünülmektedir.<sup>13,14</sup> Bu konuda DRCR net (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network) grubunun yaptığı çalışmada genç hastalarda ve retinopatinin daha hafif olduğu olgularda elde edilen görsel kazanımın daha iyi olduğu, görme keskinliği artışının tedavinin ilk yılındaki MMK azalması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.<sup>13</sup>

Öztürk ve ark.,<sup>14</sup> MMK'daki azalma ile HbA1c arasında ters bir korelasyon olduğunu, görme keskinliği artışının daha önce DMÖ için tedavi alanlarda, almayanlara göre daha iyi olduğunu göstermişlerdir. Ünlü ve ark.,<sup>11</sup> yaptığı çalışmada ise görme artışının intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun primer tedavi olarak uygulandığı hastalarda, daha önce lazer tedavisi uygulanmış hastalara göre daha fazla olduğu saptanmıştır.

Selen ve ark.,<sup>12</sup> benzer bir çalışmada, insülin kullanan hastalarda son görme keskinliğinin daha iyi olduğunu bildirmiş, OKT'de dış bantta hasar olmasının prognozu kötü yönde etkilediğini vurgulamışlardır. Bizim çalışmamızda değerlendirilen faktörlerin hiçbirisi tedavinin etkinliğiyle istatistiksel olarak ilişkili bulunmamıştır. Hasta sayısının az, takip süresinin kısa olması, kontrol grubunun olmaması ve retrospektif olması çalışmamızın zayıf yönleridir.

Çalışmaya alınan gözlerden 2'sine 1 enjeksiyon 4'üne ise 2 enjeksiyon uygulanmış, kalan 59 göze 3 ve daha fazla enjeksiyon gerekmiştir. Üçün altında enjeksiyon yapılan hasta sayısının az olması nedeniyle, daha çok enjeksiyon uygulanmış hastalarla karşılaştırmak ve hangi olgularda fazla enjeksiyon gerekebileceği yorumunu yapmak mümkün olmamıştır. Bu nedenle tedaviye cevabı etkileyebilecek faktörlerin tespiti, daha fazla sayıda hastanın daha uzun süreli takip sonuçlarını irdelemekle mümkün olabilecektir.

Diyabetik maküla ödeminde intravitreal ranibizumab enjeksiyonu etkin bir tedavidir. Ancak tedaviyle sağlanan fonksiyonel ve anatomik düzelme hastalar arasında farklılık göstermektedir. Prognozu etkileyebilecek sistemik ve oküler faktörlerin bilinmesi uygulanacak tedaviyle ilgili beklentinin şekillenmesine yardımcı olacaktır. Bu faktörlerin ortaya konması için daha fazla olgunun daha uzun dönem takiplerini içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, et al. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol* 2009;54:1-32.
2. Lang GE. Diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2012;227:21-9.
3. Kaynak S. Diyabetik maküler ödem ve kanıta dayalı tedavi seçenekleri. *Ret-Vit* 2012;20:157-75.
4. Fong AH, Lai TY. Long-term effectiveness of ranibizumab for age-related macular degeneration and diabetic macular edema. *Clin Interv Aging* 2013;8:467-83.
5. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796-806.
6. Chun DW, Heier JS, Topping TM, et al. A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2006;113:1706-12.
7. Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, 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.
8. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, 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.
9. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012;119:789-801.
10. Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 2010;33:2399-405.
11. Ünlü N, Acar MA, Üney GÖ, ve ark. Diyabetik maküla ödemi tedavisinde intravitreal ranibizumab uygulamasının görsel başarıya etkisi. *Ret-Vit* 2013;21:17-22.
12. Selen F, Demirel S, Batıoğlu F, ve ark. İntravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulanan diyabetik maküla ödemli olgularda görme keskinliğini etkileyen faktörler. *Ret-Vit* 2013;21:269-73.
13. Bressler SB, Qin H, Beck RW, et al. Factors associated with changes in visual acuity and central subfield thickness at 1 year after treatment for diabetic macular edema with ranibizumab. *Arch Ophthalmol* 2012;130:1153-61.
14. Ozturk BT, Kerimoglu H, Adam M, et al. Glucose regulation influences treatment outcome in ranibizumab treatment for diabetic macular edema. *J Diabetes Complications* 2011;25:298-302.