

# Diyabetik Maküler Ödemde Uzun Dönem Anti-VEGF Tedavisinin Sonuçları Üzerine Etkili Faktörler

## Prognostic Factors For Long-Term Outcomes of Anti-VEGF Treatment in Patients with Diabetic Macular Edema

Sibel İNAN<sup>1</sup>, Onur POLAT<sup>2</sup>, Ümit İNAN<sup>3</sup>

### ÖZ

**Amaç:** Diyabetik makula ödemi (DMÖ) olan hastalarda intravitreal ranibizumab enjeksiyonu (IVRE) uzun dönem sonuçlarını değerlendirmek ve anatomik ve fonksiyonel başarı üzerine etkili faktörleri incelemek.

**Gereç ve Yöntem:** Doksan-altı hastanın 130 gözü retrospektif değerlendirildi. Tanı anında ve takiplerde düzeltilmiş görme keskinliği (GK), biyomikroskopi, göz içi basıncı ölçümü, fundus muayenesi, optik koherens tomografi (OKT) yapıldı. Fundus flöressein anjiyografisi (FFA) başlangıç ve takiplerde gerektiğinde uygulandı. İlk 3 aylık ardışık IVRE takiben gerektiğinde IVRE uygulandı. Enjeksiyondan önce, 3. 6. ve 12. aylardaki GK, ön segment, fundus ve OKT bulguları değerlendirildi.

**Bulgular:** Hastaların (50E, 46K) yaş ortalaması 62.06±7.63 yılıdır. Bir yıl boyunca uygulanan enjeksiyon sayısı 6.5±2.1 idi. FFA'da 56 (%43.1) gözde diffüz sızıntı, 74 (%56,9) gözde fokal sızıntı mevcuttu. OKT'de 42 gözde (%32,3) kistoid, 43 gözde (%33.1) süngerimsi-kistoid, 11 gözde (%8.5) süngerimsi-seröz, 27 gözde(%20.8) kistoid-seröz ve 7 gözde(%5.4) seröz ödem saptandı. Elli-dokuz gözde (%45.3) perifer iskemisi saptandı. Hastaların santral makula kalınlık (SMK) ortalamaları tedavi öncesi 433.7±149.6µm, 3. ayda 362.1±117.6µm, 6. ayda 342.4±101.6µm ve 12. ayda 323.4±96.7µm idi(p<0,001). LogMAR GK tedavi öncesi 0.65±0.31, 3. ayda 0.47±0.28, 6. ayda 0.47±0.29 ve 12. ayda 0.46±0.28 idi (p<0,001). On-ikinci ayda elde edilen GK ile ödem tipi, sıvı paterni, perifer retinada iskeminin varlığı, başlangıç ve 12. ay SMK ve başlangıç GK arasında anlamlı korelasyon saptandı.

**Sonuç:** Diyabetik makula ödemi olan olgularda uzun süreli IVRE sonrası son GK üzerine etkili prognostik faktörler arasında sistemik kontrolün yanı sıra başvuru anındaki GK, ödem tipi ve miktarı ile perifer retinada iskemi varlığı yer alıyor gözükülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Diyabetik makula ödemi, görme keskinliği, ranibizumab

### ABSTRACT

**Purpose:** To evaluate long-term results and prognostic factors influencing long-term anatomical and functional outcomes in patients with diabetic macular edema (DME) undergoing intravitreal ranibizumab injection (IVRI).

**Methods:** One-hundred-thirty eyes of 96 patients were evaluated retrospectively. Fundus fluorescein angiography(FFA) was performed during the baseline and as needed at the visits. Three consecutive monthly injection and then additional injections as needed were performed. Best-corrected visual acuity (BCVA) and optical coherence tomography (OCT) data at baseline, month 3, 6 and 12 were analyzed.

**Results:** The mean age of the patients (50M-46F) was 62.06±7.63-years. Mean number of injection was 6.5±2.1. Baseline FFA showed diffuse edema in 56 eyes(43.1%), focal edema in 74 eyes(56,9%); and OCT showed cystic DME in 42 eyes(32,3%), swelling(sponge-like) and cystic DME in 43 eyes (33.1%), swelling-serous DME in 11 eyes(8.5%), cystic-serous in 27 eyes(20.8%), and serous in 7 eyes(5.4%). Peripheral retinal ischemia was present in 59 eyes(45.3%). Central macular thickness (CMT) at baseline, month

1- Yrd. Doç. Dr., Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları AD, Afyonkarahisar - TÜRKİYE

2- Uz. Dr., Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Afyonkarahisar - TÜRKİYE

3- Prof. Dr., Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları AD, Afyonkarahisar - TÜRKİYE

Geliş Tarihi - Received: 29.04.2016

Kabul Tarihi - Accepted: 11.10.2016

Ret-Vit 2017;26:207-211

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Sibel İNAN

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları AD, Afyonkarahisar - TÜRKİYE

Phone: +90 505 873 6689

E-mail: drinan33@gmail.com

3, 6 and 12 was  $433.7\pm 149.6\mu\text{m}$ ,  $362.1\pm 117.6\mu\text{m}$ ,  $342.4\pm 101.6\mu\text{m}$  and  $323.4\pm 96.7\mu\text{m}$ , respectively ( $p<0,001$ ). The mean LogMAR BCVA at baseline, month 3, 6 and 12 was  $0.65\pm 0.31$ ,  $0.47\pm 0.28$ ,  $0.47\pm 0.29$  and  $0.46\pm 0.28$ , respectively ( $p<0,001$ ). A statistically significant correlation was found between final BCVA and type of leakage, edema pattern, presence of peripheral retinal ischemia, baseline and final CMT and baseline BCVA

**Conclusion:** The amount and type of leakage, BCVA and the presence of peripheral retinal ischemia at baseline as well as metabolic control seem to be significant prognostic factors influencing final visual outcome after long-term IVRI in patients with DME.

**Key words:** Diabetic macular edema, visual acuity, ranibizumab

## GİRİŞ

Diyabetik maküla ödemi (DMÖ), diyabete bağlı görme keskinliği azalmasının en önemli nedenidir (1). DMÖ'nün patogenezi tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte oküler anjiogenetik faktörler ve kronik enflamatuvar faktörlerin etkisi bilinmektedir (2). Temel patoloji, kan-retina bariyerinin bozulması ve damar geçirgenliğinin artması sonucunda makülada ekstrasellüler alanda sıvı birikimidir. Kontrolsüz kan şekeri ve hipertansiyon DMÖ oluşumunu hızlandırmakta veya katkıda bulunmaktadır.

Diyabetik maküla ödemi gelişiminde katkısı olan çok sayıda vazoaaktif ajandan en iyi bilineni vasküler endotelial büyüme faktörüdür (VEGF) (3). Son yıllarda VEGF'in etkilerini inhibe eden ajanlar, DMÖ tedavisinde önemli bir yer kazanmıştır (4,5). Ranibizumab bu ajanlardan biri olup, tüm VEGF formlarını inhibe eden monoklonal antikordur. Yapılan çeşitli çalışmalarda intravitreal ranibizumab ile DMÖ tedavisinde faydalı sonuçlar elde edilmiştir (6,7).

Diyabetik maküla ödemi tedavisinde intravitreal ranibizumab enjeksiyonun görsel ve anatomik başarısını etkileyen çeşitli oküler ve sistemik faktörler ortaya çıkarılmış ve araştırılmaya devam etmektedir. Bu çalışmanın amacı, kliniğimizde intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uyguladığımız DMÖ hastalarının uzun dönem sonuçlarını değerlendirmek ve anatomik ve fonksiyonel başarı üzerine etkili faktörleri incelemektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları kliniğine az görme şikayeti ile başvuran ve DMÖ tanısı konulmuş olan hastaların dosya kayıtları retrospektif incelendi. Daha önceden intravitreal veya ön kamara içerisine anti-VEGF ajan veya steroid enjeksiyonu öyküsü olan hastalar, lazer fotokoagülasyon öyküsü olan hastalar, vitroretinal cerrahi öyküsü olan hastalar, YBMD, ven dal tıkanıklıkları gibi ek retinal patolojisi bulunan hastalar, oküler enflamasyon bulgusu veya öyküsü bulunan hastalar, glokom teşhisi bulunan hastalar ile vitre içi kanaması bulunan hastalar çalışma kapsamına alınmadı. Hastaların Retina birim dosyalarından ve hastane dijital kayıt sisteminden tedavilerine etki edebilecek özelliklerin kayıtları analiz edildi. Ayrıca, irdelenen faktörlere ait yeterli kayıt bilgileri bulunamayan hastalar çalışmadan dışlandı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu

Prensipileri'ne uygun olarak düzenlendi ve Fakültemiz Etik Kurul'undan etik onay alındı.

Hastaların tanı anında ve aylık takiplerde düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (DEİGK) ve göz içi basıncı ölçümü, biyomikroskopi ve fundus muayenesi ile optik koherens tomografi (OKT) tetkiki yapılmıştı. Fundus flöresein anjiyografi (FFA) tanı anında ve takiplerde gerekli olduğu durumlarda uygulanmıştı. Tedavi protokolü olarak 3 doz aylık ardışık intravitreal ranibizumab enjeksiyonunu takiben aylık kontrollerde gerektiğinde ek ranibizumab enjeksiyonu şeklinde idi. Olguların enjeksiyondan önce, 3. 6. ve 12. aylardaki görme keskinlikleri (log-MAR), ön segment, fundus, OKT ve FFA bulguları değerlendirildi.

İstatistiksel analiz için SPSS 18.0 (SPSS, Inc., IL, USA) istatistik programı kullanıldı. Sayısal değişkenlerin dağılımının normalitesine Kolmogrov-Smirnov testi ile bakıldı. Enjeksiyon öncesi ve son kontrol muayenelerindeki görme keskinliği ve santral maküla kalınlık değerleri arasındaki ilişki eşleştirilmiş t testi ve Wilcoxon testi kullanılarak araştırıldı. Gruplar arası farklılıkların değerlendirilmesinde bağımsız örnekler t testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Korelasyon analizinde Pearson analizi kullanıldı. Değerlendirmeler %95 güven aralığında yapıldı,  $p<0.05$  değerleri istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 96 hastanın (50 E, 46 K) yaş ortalaması  $62.06\pm 7.63$  yıl idi. Hastaların ortalama DM süresi  $162.89\pm 89.69$  ay idi. DM tanısına ek olarak hastaların 43'ünde (%44.8) HT tanısı mevcuttu. Hastaların 52'si (%54.2) insülin, 28'i oral anti-diyabetik (OAD) (%29.2), 16'sı (%16.7) insülin ile birlikte OAD kullanıyordu. 1 yıl boyunca uygulanan ortalama enjeksiyon sayısı  $6.36\pm 1.85$  idi.

Hastalara ilk başvuruda uygulanan FFA'da 56 (%43,1) gözde diffüz sızıntı mevcutken 74 (%56,9) gözde fokal sızıntı mevcut idi. OKT sınıflamasına göre 42 gözde (%32,3) kistoid, 43 gözde (%33.1) süngerimsi+kistoid, 27 gözde (%20.8) kistoid+seröz, 11 gözde (%8.5) süngerimsi+seröz ve 7 gözde (%5.4) seröz ödem saptandı. Elli dokuz gözde (%45.3) perifer retinada iskemi saptandı. Hastaların OKT ile saptanan santral maküla kalınlığı (SMK) ortalamaları tedavi öncesi  $433.7\pm 149.6 \mu\text{m}$  idi. Tedavi sonrası 3. ayda  $362.1\pm 117.6$

$\mu\text{m}$ , 6. ayda  $342.4 \pm 101.6 \mu\text{m}$  ve 12. ayda  $323.4 \pm 96.7 \mu\text{m}$  idi ( $p < 0.001$ ). Hastaların görme keskinliği ortalamaları tedavi öncesi  $0.65 \pm 0.31 \log\text{MAR}$  iken tedavi sonrası 3. ayda  $0.47 \pm 0.28 \log\text{MAR}$ , 6. ayda  $0.47 \pm 0.29 \log\text{MAR}$  ve 12. ayda  $0.46 \pm 0.28 \log\text{MAR}$  idi ( $p < 0.001$ ).

Hastaların başvuru anında tespit edilen DEİGK ile ödem tipi (FFA), sıvı paterni (OKT), perifer retinada iskemisinin varlığı ve SMK arasında anlamlı korelasyon saptandı (sırasıyla  $p = 0.001$ ,  $r = -0.301$ ,  $p = 0.040$ ,  $r = 0.180$ ,  $p = 0.020$ ,  $r = 0.237$ ,  $p = 0.001$ ,  $r = 0.286$ ). Hastaların 12. ayda elde edilen DEİGK ile ödem tipi, sıvı paterni, perifer retinada iskemisinin varlığı, başlangıç ve 12. Ay SMK ve başlangıç DEİGK arasında anlamlı korelasyon saptandı (sırasıyla  $p < 0.001$ ,  $r = -0.382$ ,  $p = 0.020$ ,  $r = 0.204$ ,  $p = 0.008$ ,  $r = 0.269$ ,  $p = 0.003$ ,  $r = 0.255$ ,  $p = 0.025$ ,  $r = 0.199$ ,  $p < 0.001$ ,  $r = 0.907$ ).

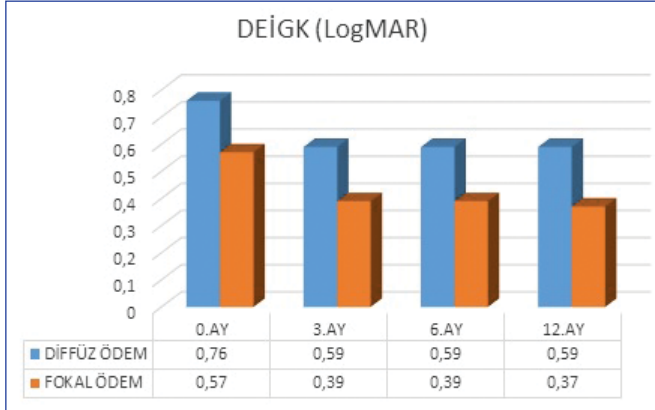
Hastaların DEİGK'nin gruplara göre incelenmesi Şekil 1-4'de sunulmuştur. Buna göre DEİGK tüm ölçümlerde diffüz ödemli hastalarda anlamlı derecede daha düşük idi ( $p < 0.001$ ). OKT ölçümleri ile elde edilen sıvı paternlerine göre gruplandırığımızda, tanı anında 3., 6. ve 12. ayda DEİGK en yüksek kistoid grupta saptandı ( $p < 0.001$ ). 12. Ay ile başlangıç DEİGK farklarında en az iyileşme seröz sıvı paterninde saptandı ( $p = 0.038$ ). Tedavi boyunca elde edilen

tüm ölçümlerde DEİGK perifer retinada iskemisi olmayan hastalarda daha yüksek idi (sırasıyla  $p = 0.02$ ,  $p = 0.022$ ,  $p = 0.009$ ,  $p = 0.006$ ). Sadece insülin tedavisi alan hastalarda başlangıç ve 12. ayda saptanan DEİGK sadece oral antidiyabetik alan hasta grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek idi (sırasıyla  $p = 0.029$ ,  $p = 0.020$ ).

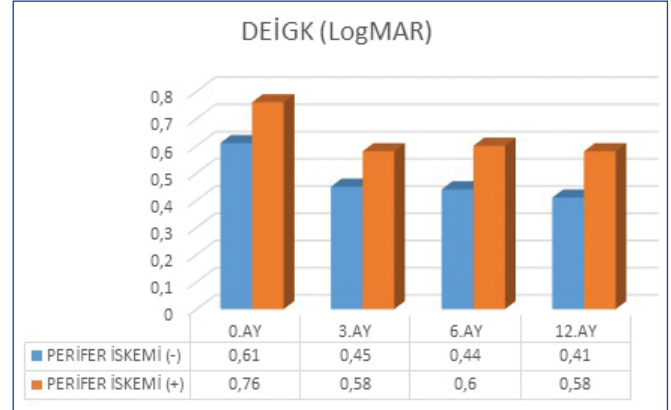
## TARTIŞMA

Erken Diabetik Retinopati Çalışma Grubu (ETDRS) fokal lazer fotokoagülasyon ile diyabetik maküla ödeminde orta dereceli görme kaybının %50 azaldığını göstermiştir (8). Ancak lazer tedavisi, diffüz maküler ödemde tatminkar görsel başarının elde edilememesi yanında lazer yanıklarının destrüktif özellikleri nedeni ile santral görme alanında skotomlara sebep olabilmekte ve görsel kalitenin bozulmasına yol açabilmektedir (1). DMÖ patofizyolojisinde vazoaaktif ürünlerin ve enflamasyonun rolünün daha iyi anlaşılması ile son yıllarda intravitreal steroidler ve anti-VEGF ajanların tek başına ya da lazer tedavileri ile kombine kullanımı DMÖ tedavisinde yeni bir dönemi başlamıştır (9).

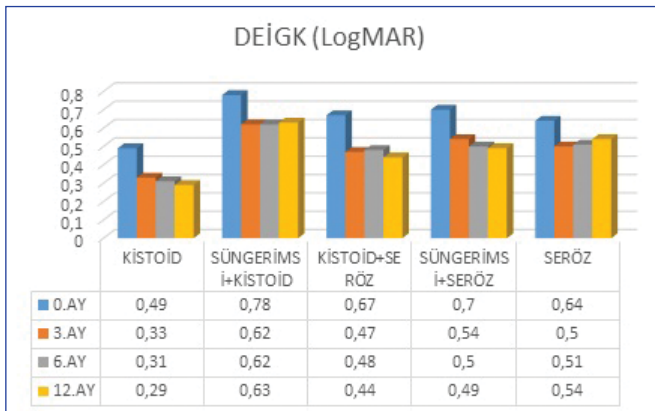
Ranibizumab, VEGF-A'nın tüm izoformlarını inhibe eden 150 kDa ağırlığında rekombinant humanize anti-VEGF antikor fragmanıdır. 2006'da yaşa bağlı makula dejeneransı



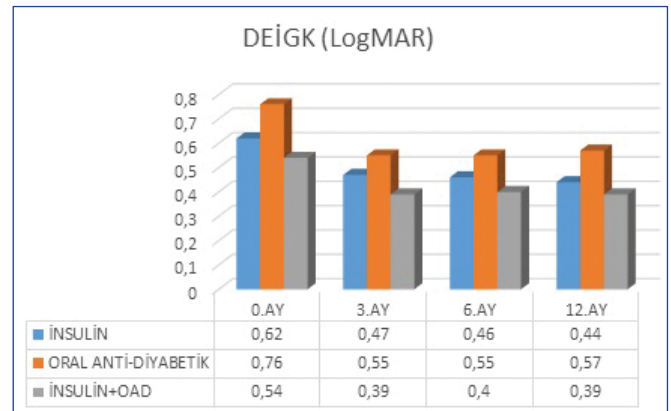
Şekil 1: FFA'da saptanan ödem tipine göre DEİGK değerleri. DEİGK: Düzeltilmiş en iyi görme keskinliği



Şekil 3: Periferik iskemi durumuna göre saptanan DEİGK değerleri. DEİGK: Düzeltilmiş en iyi görme keskinliği



Şekil 2: OKT'de saptanan ödem paternine göre DEİGK değerleri. DEİGK: Düzeltilmiş en iyi görme keskinliği



Şekil 4: Hastaların kullandığı anti-diyabetik tedavi tipine göre DEİGK değerleri. DEİGK: Düzeltilmiş en iyi görme keskinliği

(YBMD), 2011'de ise diyabet ve retina ven tıkanıklıklarına bağlı makula ödeminde FDA onayını almıştır. Ülkemizde de her 3 endikasyon için ruhsatlandırılmıştır. DMÖ tedavisinde intravitreal ranibizumab ile ilgili yapılmış ilk çalışmalarda intravitreal ranibizumab tedavisi ile diyabetik makula ödemi hastalarda hem görme keskinliğinde artma hem de makula kalınlığında azalma bildirilmiştir (10, 11). Daha sonra yapılan faz II ve faz III, çok merkezli, randomize çalışmalarda ranibizumab'ın tek başına etkinliğinin araştırılmasının yanı sıra tek başına lazer veya ranibizumab'la kombine lazer uygulamasının karşılaştırması da yapılmıştır. Bu çalışmalar büyük ölçüde ranibizumab monoterapinin etkinliğini göstermiştir (12-15).

Ülkemizden ranibizumabın DMÖ tedavisindeki etkinliğini araştıran çalışmalar mevcuttur (16-20). Batıoğlu ve ark'nın (16). yaptıkları bir çalışmada DMÖ nedeniyle daha önceden lazer tedavisi uygulanıp makula ödemi devam eden olgularda intravitreal ranibizumab tedavisi ile görme keskinliğinde artış saptandığını bildirmişlerdir. Ünlü ve ark (17), DMÖ'de hem ilk tedavi olarak ranibizumab uygulanan hem de önceden maküler lazer tedavisi uygulanıp makula ödemi devam eden olgularda intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulaması ile tüm kontrollerde başlangıç görmeye göre ortalama görme keskinliğinde artış saptadıklarını bildirmişlerdir. Selen ve ark (18), DMÖ olgularında ranibizumab enjeksiyonu sonrası görme keskinliğinde artış ve SMK değerlerinde azalma saptadıklarını bildirmişlerdir. Diffüz DMÖ olgularında intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun sonuçlarını değerlendirdiği bir çalışmada, görme keskinliğinde artış ve SMK'da azalma saptandığı bildirilmiştir (19). İntravitreal bevacizumab ve ranibizumab'ın diffüz DMÖ üzerine olan kısa dönem etkilerini kıyaslandığı bir çalışmada her iki grupta da anlamlı düzeyde görsel ve anatomik iyileşme izlendiği bildirilmiştir (20). Çalışmamızda, öncesinde DMÖ nedeniyle herhangi bir tedavi almamış yeni tanı DMÖ hastalarında intravitreal ranibizumab tedavisinin literatüre benzer şekilde DEİGK ve SMK'da anlamlı iyileşme sağladığı gözlemlendi.

DMÖ tedavisinde klinik pratikte, bazı hastalarda anatomik iyileşmeye rağmen görme keskinliğinde artış aynı oranda tespit edilememektedir. Bu durum bize DMÖ tedavisinde DEİGK üzerine etkili başka ek faktörlerin olduğunu göstermektedir. Literatürde DMÖ ile görme ilişkisi üzerine çok sayıda çalışma mevcuttur. Bunlardan üzerinde en çok üzerinde durulan faktörler OKT'de dış retinal katların (özellikle de Elipsoid Zon) devamlılığı ve bütünlüğü, vitreus adezyonu, seröz makula dekolmanı, perifer retina iskemisi, başlangıç görme keskinliği ve retinopati evresidir (21). Çalışmamızda dış retinal katların devamlılığı ile vitreus-makula ara yüzey bozuklukları incelenmemiş olup çalışmamızın eksik yönlerinden birini oluşturmaktadır. Çalışmamızın bir diğer eksik yönü retrospektif özellikle olup hasta sayısının nispeten az olmasıdır.

DMÖ'lü olgularda seröz makula dekolmanı (SMD)'nin saptanması iç kan-retina bariyerine ek olarak RPE hücrelerinin de iyi çalışmıyor olduğunu düşündüren önemli bir bulgudur. Seröz makula dekolmanının bulunuşu diyabetik hastalarda makula ödemi için tedavi uygulamalarının başarısı ve prognozu hakkında önemli öngörüler sağlayabileceğini bildiren yayınlar mevcuttur (22-24). Çalışmamızda OKT'de saptanan sıvı paternleri 5 gruba ayrılmış ve son DEİGK deki en az iyileşme seröz sıvı paterni olan grupta saptanmıştır. Bu sonuç SMD'nin görsel prognoz üzerine etkili olabileceği fikrini düşündürmektedir. Bununla beraber SMD ile görsel prognoz arasında ilişki bulunmadığını bildiren yayınlar mevcuttur (8,25).

DMÖ patogenezinde iskemik değişikliklerin önemli rol aldığı ve iskeminin VEGF artışına neden olarak DMÖ gelişimine katkıda bulunduğu inanılmaktadır. DMÖ de perifer retina iskemisinin etkisi ile ilgili literatürde farklı sonuçlar bildirilmiştir. Wessel ve ark (26) bildirdiği bir çalışmada periferik retina iskemisi olan olgularda DMÖ anlamlı olarak fazla saptanmış ve bu olgularda görme keskinliği düşük bulunmuştur. Ancak görsel prognoz ile ilgili bilgi verilmemiştir. Ülkemizden yapılan başka bir çalışmada perifer retina iskemisinin görsel prognoz üzerinde etkili olmadığı bildirilmiştir (8). Çalışmamızda tüm ölçümlerde DEİGK perifer retinada iskemisi olmayan hastalarda daha yüksek idi.

Çalışmamızda hastaların 12. ayda elde edilen DEİGK ile FFA'da saptanan ödem tipi (diffüz/fokal), OKT ile belirlenen sıvı paterni, perifer retinada iskeminin varlığı, başlangıç ve 12. ay SMK ve başlangıç DEİGK arasında anlamlı korelasyon saptandı. Buna göre diffüz ödem varlığı, OKT'de seröz retina dekolmanı saptanması, perifer retinada iskeminin eşlik etmesi ve başvuru anında düşük DEİGK saptanması son görme keskinliği üzerinde olumsuz etki oluşturabilir.

Çalışmamızda insülin ve OAD kullanan olgularda, en iyi düzeltilmiş son görme keskinliği sadece insülin kullanan veya sadece OAD kullanan olgulara göre daha iyi saptandı. Bu sonuç, DM tedavisinde kullanılan sistemik ilaçların ve kan şekeri regülasyonunun görme keskinliği üzerine etkisi olabileceğini düşündürülebilir. Benzer bir çalışmada Öztürk ve ark (27), ranibizumab ile tedavi edilen diyabetik olgularda santral makula kalınlıklarının HgA1c seviyeleri ile ters orantılı olduğunu bildirmişlerdir.

Sonuç olarak DMÖ olan olgularda intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrası görme keskinliğinde artış ve SMK değerlerinde azalma olmaktadır. Başvuru anında tespit edilen ödem tipi, miktarı, DEİGK ile perifer retinada iskemi varlığı son görme keskinliği üzerine etkili prognostik faktörler arasında değerlendirilebilir. Ancak hastalığın seyrinde tedavi kadar hastalığın sistemik kontrolünün de çok etkili olması geniş serili kontrol gruplu randomize çalışmalarla araştırmayı gerektirmektedir.

## KAYNAKLAR / REFERENCES

- 1- Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A et al. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol* 2009;54:1-32
- 2- Adamis AP, Berman AJ. Immunological mechanisms in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Semin Immunopathol* 2008;30:65-84
- 3- Lang GE. Diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2012;227:21-9
- 4- Kaynak S. Diyabetik maküler ödem ve kanıta dayalı tedavi seçenekleri. *Ret-Vit* 2012;20:157-75
- 5- Kıvanç SA, Budak BA, Olcaysu OO. Diyabetik maküler ödem ve oküler medikal tedavi seçenekleri. *J Clin Anal Med* 2015;6(suppl 2): 237-45
- 6- 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;118:615-25
- 7- Bresnick GH. Diabetic Maculopathy. A critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology* 1983;90:1301-17
- 8- 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
- 9- Javey G, Schwartz SG, Flynn HW Jr. Emerging Pharmacotherapies for Diabetic Macular Edema *Experimental Diabetes Research Exp Diabetes Res* 2012. doi: 10.1155/2012/548732
- 10- Nguyen QD, Tatlipinar S, Shah SM, et al. Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2006;142:961-9
- 11- 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
- 12- Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012;119:789-801
- 13- 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
- 14- Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA et al. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2010;117:2146-51
- 15- Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results. *Ophthalmology* 2012;119:2312-8
- 16- Batioğlu F, Eken V, Özmert E. Diyabetik maküla ödemi tedavisinde intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun etkinliği. *MN Oftalmol* 2012;19:19-24
- 17- Ünlü N, Acar MA, Üney GÖ ve ark. Diyabetik maküla ödemi tedavisinde intravitreal ranibizumab uygulamasının görsel başarıya etkisi. *Ret-Vit* 2013;21:17-22
- 18- Selen F, Demirel S, Batioğlu F ve ark. İntravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulanan diyabetik maküla ödemli olgularda görme keskinliğini etkileyen faktörler. *Ret-Vit* 2013;21:269-73
- 19- Esen E, Sızmaç S, Şimdivar GH ve ark. Diffüz diyabetik maküla ödeminde intravitreal ranibizumab tedavisinin etkinliği. *Ret-Vit* 2014;22:279-82
- 20- Demir M, Çınar S, Mavi A ve ark. İntravitreal Bevacizumab ve Ranibizumab'ın Diffüz Diyabetik Maküla Ödemi Üzerine Olan Kısa Dönem Etkilerinin Karşılaştırılması. *Ret-Vit* 2015;23:125-29
- 21- 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
- 22- Koleva – Georgieva D, Sivkova N. Assessment of serous macular detachment in eyes with diabetic macular edema by use of spectral-domain optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247:1461-9
- 23- Turgut B, Bilir N, Çeliker Ü ve ark. Diyabetik maküler ödemde seröz makula dekolmanı sıklığı. *Fırat Tıp Dergisi* 2010;15:137-9
- 24- Yaya O, Taş İ, Ayrancıoğlu BN ve ark. Diyabetik maküler ödemde seröz makula dekolman sıklığı. *Türk J Ophthalmol* 2015;45:92-6
- 25- Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 1999;27:688-93
- 26- Wessel MM, Nair N, Aaker GD et al. Peripheral retinal ischaemia, as evaluated by ultra-widefield fluorescein angiography, is associated with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2012;96:694-98
- 27- 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