

# İntravitreal Ranibizumab Enjeksiyonu Uygulanan Diabetik Maküla Ödemli Olgularda Görme Keskinliğini Etkileyen Faktörler\*

## Factors Associated with Visual Acuity After Treatment of Diabetic Macular Edema With Intravitreal Ranibizumab

Fırat SELEN<sup>1</sup>, Sibel DEMİREL<sup>2</sup>, Figen BATIOĞLU<sup>3</sup>, Emin ÖZMERT<sup>3</sup>

### ÖZ

**Amaç:** Diabetik maküla ödemi olan ve intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulanan olgularda görme keskinliğini etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi.

**Gereç ve Yöntem:** Diabetik maküla ödemi tanısı ile takip edilen 37 hastanın, intravitreal ranibizumab uygulanan 53 gözü çalışmaya dahil edildi. Yaş, cinsiyet, lateralite, diabet tipi ve süresi, diabet için alınan sistemik tedavi, eşlik eden hastalıklar, takip süresi, enjeksiyon sayısı ve yapılaş algoritması, enjeksiyon öncesi ve sonrası en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EDGK) not edildi. Spektral domain optik koherens tomografide (OKT) ödem tipi, enjeksiyon öncesi ve sonrası santral maküla kalınlığı (SMK), IS/OS ve ELM hasarı varlığı, ara yüzey bozukluğu, flöresein anjiyografide (FA) perifer iskemisi değerlendirilerek bu faktörlerin görme keskinliği ile ilişkisi araştırıldı.

**Bulgular:** Ortalama takip süresi 12.7±8.3 aydı. Enjeksiyon öncesi ortalama EDGK 0.74±0.77 logMAR, SMK 425.6±186 µm, son kontrolde EDGK 0.66±0.65 logMAR, SMK ise 332±154 µm idi. Spektral OKT'de olguların %41.5'inde sünger, %24.5'inde kistoid, %34'ünde mikst tipte ödem mevcuttu. Mikst tiplerin %20.8'inde seröz maküla dekolmanı eşlik etmekteydi. Olguların %52.8'inde ISOS, %50.9'unda ELM hasarı saptandı. ISOS hasarı (p:0.00) ve ELM hasarı (p:0.00) ile son görme keskinliği arasında negatif korelasyon mevcuttu. İnsülin kullanan olgularda, oral antidiyabetik kullananlara göre son görme keskinliği daha iyiydi (p:0.011).

**Sonuç:** Diabetik maküla ödemli olgularda ranibizumab enjeksiyonu sonrası görme keskinliğinde artış ve SMK değerlerinde azalma olmaktadır. Son görme keskinliğini olumsuz etkileyen en önemli faktör OKT'de ELM ve ISOS hasarının olmasıdır. Ayrıca insülin kullanan hastalarda son görme keskinliğinin daha iyi olması bu hastalarda daha kontrollü kan şekeri düzeylerinin olması ile ilişkilidir.

**Anahtar Kelimeler:** Diabetik maküla ödemi, intravitreal enjeksiyon, ranibizumab.

### ABSTRACT

**Purpose:** To evaluate the factors associated with visual acuity after treatment of diabetic macular edema with intravitreal ranibizumab.

**Materials and Methods:** 53 eyes of 37 patients with macular edema secondary to diabetic retinopathy were treated with 0.5 mg intravitreal ranibizumab injections and enrolled in the study. These patients were evaluated with LogMAR visual acuity, biomicroscopy, optical coherence tomography results including central subfield thickness and ISOS/ELM injury, age, gender, diabetes mellitus type, treatment and chronicity, follow up time, number of injections, injection algorithm, type of macular edema, peripheral ischemia on fluorescein angiography (FA).

**Results:** Mean follow-up was 12.7±8.3 months. The mean logMAR visual acuity and central subfield thickness were 0.74±0.77 and 425.6±186 µm before injections and 0.66±0.65 and 332 ±154 µm after the injections. Macular edema types were 41.5% sponge, 24.5% cystoid, 34% mixed. Serous macular detachment was seen at 20.8% of eyes with mixed type macular edema. Of 53 eyes, 52.8% had ISOS and 50.9% had ELM defect. Visual acuity was better in patients using insulin than oral antidiabetic drugs. There was no statistically significant difference with visual acuity and macular edema type.

**Conclusion:** Central subfield thickness decreased and visual acuity increased after intravitreal injection of ranibizumab in cases of diabetic macular edema. The most important factor associated with worse visual acuity was persistence of ISOS/ELM defect. In addition, better visual acuity in patients who were on insulin treatment was related with better metabolic control.

**Key Words:** Diabetic macular edema, intravitreal injection, ranibizumab.

\*Bu çalışma TOD 46. Ulusal Oftalmoloji Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

- 1- M.D. Asistant, Ankara University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Ankara/TURKEY  
SELEN F., f\_selen@yahoo.com
- 2- M.D., Ankara University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Ankara/TURKEY  
DEMİREL S.,
- 3- M.D. Professor, Ankara University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Ankara/TURKEY  
BATIOĞLU F.,  
ÖZMERT E.,

Geliş Tarihi - Received: 09.05.2013

Kabul Tarihi - Accepted: 25.07.2013

Ret-Vit 2013;21:269-273

Yazışma Adresi / Correspondence Address: M.D. Asistant, Fırat SELEN  
Ankara University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology,  
Ankara/TURKEY

Phone: +90 312 595 62 60

E-Mail: f\_selen@yahoo.com

## GİRİŞ

Diabetik retinopati (DRP) gelişmiş ülkelerde en sık körlük sebebidir. Bu hastalarda görme keskinliği azalmasının en önemli nedeni diabetik maküla ödemi (DMÖ)'dir. Diabetik retinopatinin ciddiyetine bağlı olarak maküla ödemi sıklığı da artmaktadır. Hafif nonproliferatif diabetik retinopati (NPDR)'de %3, orta/ciddi NPDR'de %38, proliferatif DRP'de %71 oranında maküla ödemi bildirilmiştir.<sup>1</sup> Diabetik maküla ödemi, retinanın iç nükleer tabakasında hücre dışı sıvı ve lipid birikmesi nedeniyle oluşur.<sup>2</sup> Ödeme bağlı görme azalması için kabul görmüş tedavi seçenekleri kan şekerinin sıkı regülasyonu ve hipertansiyonun kontrol altına alınması ile birlikte laser fotokoagülasyon tedavisidir.<sup>3</sup>

Diabetik maküla ödemi gelişiminde rolü olan birçok biyokimyasal aracı mevcuttur. Bunlardan biri olan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) endotel, pigment epiteli, müller ve glial hücreler tarafından salgınlmakta ve damar geçirgenliğini arttırmaktadır.<sup>4,5</sup> Bu etkisi özellikle enflamasyon varlığında ve patolojik durumlarda artmaktadır. Bir VEGF inhibitörü olan ranibizumab, tüm VEGF formlarını inhibe eden bir insan monoklonal antikordur ve pek çok kontrollü çalışmada yaşa bağlı maküla dejeneresansı tedavisinde etkinliği gösterilmiştir.<sup>6,7</sup> DMÖ tedavisinde de etkinliği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.<sup>8,9</sup> Son dönemde Türkiye'de de DMÖ ve ven tıkanıklarına bağlı maküla ödeminde Sağlık Bakanlığı'ndan kullanım ruhsatı almıştır. Anti-VEGF'lerin diabetik maküla ödeminde görme keskinliği ve maküla kalınlığı üzerine olumlu etkileri bir çok çalışmada gösterilmiş olmasına rağmen, tedavinin başarısı üzerine etkili faktörlerden yeterince bahsedilmemiştir.

Bu çalışmanın amacı, DMÖ'de intravitreal ranibizumab tedavisinin görme keskinliği ve anatomik sonuçlara etkisinin değerlendirilmesi ve görme keskinliğini etkileyen faktörlerin irdelenmesidir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

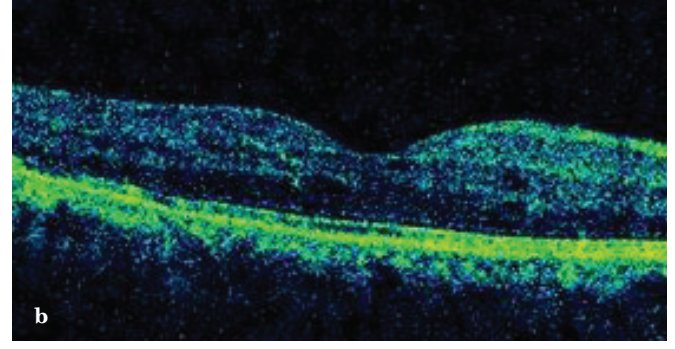
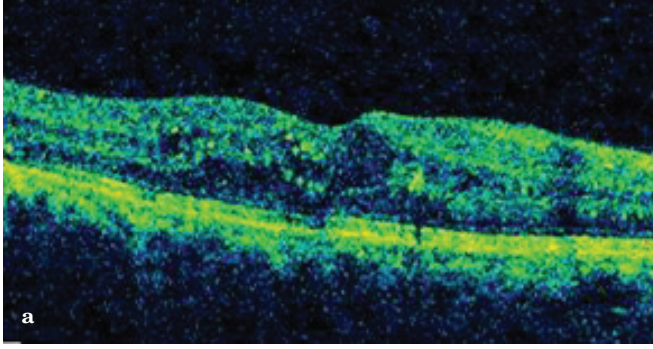
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği Retina birimine DMÖ nedeniyle başvuran 37 olgunun 53 gözü çalışmaya dahil edildi. Tüm olgular ranibizumab enjeksiyonu öncesinde ilacın ve uygulamanın yan etkileri konusunda detaylı olarak bilgilendirildi ve uygulama için onam formu alındı. Glokom, optik nöropati, ambliyopi, vitreoretinal cerrahi veya oküler travma öyküsü olan, izlem süresince katarakt cerrahisi geçiren, daha önce steroid veya başka tip anti-VEGF enjeksiyonu yapılmış olgular çalışmaya dahil edilmedi. Ranibizumab tüm olgulara steril ameliyathane şartlarında 0.5 mg/0.05 ml dozunda ve intravitreal olarak uygulandı.

Topikal anestezi için %0.5 proparakain hidroklorür damlatıldı. Göz kapakları %10'luk povidon iodine emdirilmiş steril gazlı bezle silindi. Göz yüzeyine %5 povidon iodine damlatıldı ve 3 dakika bekletildi. Enjeksiyon limbusun 3-3.5 mm gerisinden, alt temporal kadrandan ve 30 gauge enjektör kullanılarak yapıldı. Enjeksiyon sonrası iğne geri çekildikten sonra vitreusun ve ilacın geri sızmasını ve konjonktiva kanamasını önlemek için enjeksiyon yapılan yere pamuk ile kısa süreli basınç uygulandı. Topikal %0.3 lomefloksasin uygulandıktan sonra göz kapatıldı. Enjeksiyon sonrası tüm hastalar 5 gün süre ile %0.3 lomefloksasin damla kullandı. Olgular enjeksiyona bağlı komplikasyonlar açısından takip edildi. Her vizitte görme keskinliği, göz içi basınçları, OCT, ön segment ve fundus muayene bulguları not edildi.

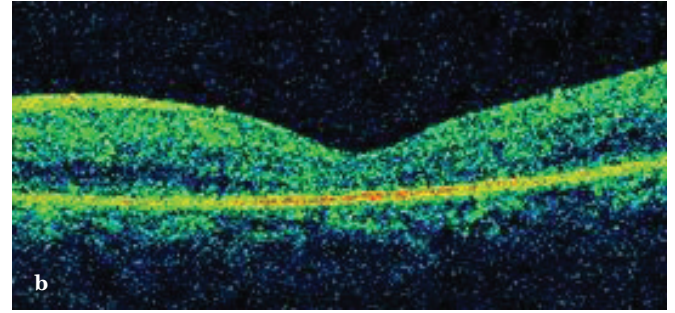
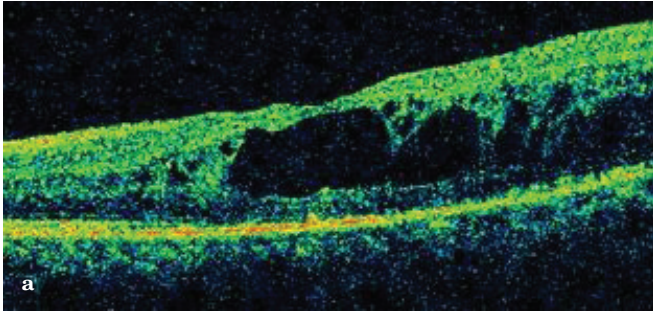
Görme artışına etkisi olabileceği düşünülen yaş, cinsiyet, takip süresi, diabet tipi, diabet süresi, ek sistemik hastalık mevcudiyeti, izlem süresince yapılan enjeksiyon sayısı, enjeksiyon yapılış algoritması, başlangıçtaki görme keskinliği düzeyleri ve santral maküla kalınlığı (SMK) değerleri, ISOS ve ELM hasarı varlığı, ara yüzey bozukluk varlığı, maküladaki ödem tipi, FFA'da perifer iskemisi varlığı gibi parametreler değerlendirildi. Enjeksiyon öncesi ve son kontrol muayenelerindeki görme keskinliği ve santral maküla kalınlık değerleri arasındaki ilişki MC-Nemar Ki-kare ve Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanılarak araştırıldı. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Ortalama yaşı 56.5±18.1 olan (34-78 yaş) 17'si erkek (%45), 20'si kadın (%55) toplam 37 olgunun 53 gözü çalışmaya dahil edildi. Elli üç gözün 29'u (%54) sağ, 24'ü (%46) sol gözdü. Ortalama takip süresi 12.7±8.3 aydı. 34 olguda (%92) tip 2, 3 olguda (%8) tip 1 diabet mevcuttu. Kan şekeri regülasyonu için otuz yedi olgunun 23'ü sadece insülin (%62), 10'u oral antidiabetik (OAD) (%32), 4'ü OAD ve insülin (%6) kullanmaktaydı. Diabet sürelerine bakıldığında, 10 yıl altında 6 olgu (%16), 10-20 yıl arası 23 olgu (%62) ve 20 yıl üstü 8 olgu (%22) mevcuttu. 10 olguda (%30.8) diabetes mellitusa herhangi bir sistemik hastalık eşlik etmezken, 27 olguda (%69.2) sistemik hipertansiyon vardı. Göz başına ortalama enjeksiyon sayısı 2.5±1.4 (1-6 enjeksiyon) idi. Enjeksiyon yapılış algoritması 39 gözde (%75) gereklikçe, 9 gözde (%17.3) ardışık 3 enjeksiyon şeklinde, 5 gözde (%7.7) ardışık 3 enjeksiyon ve sonrasında gereklikçe uygulama şeklindeydi. Enjeksiyon öncesi ortalama santral maküla kalınlığı (SMK) 425.6±186 µm (262-975 µm) iken son kontrolde (takip süresi ort. 12.7±8.3 ay) 332±154 µm (181-733 µm) olarak saptandı (p<0.05), (Resim 1a,b, Resim 2a,b).



**Resim 1a,b:** Enjeksiyon öncesi maküla ödemi GK: 5/10, SMK: 333  $\mu$ m (ISOS/ELM hasarı yok), (a). Enjeksiyon sonrası GK: 8/10, SMK: 210  $\mu$ m (b).



**Resim 2a,b:** Enjeksiyon öncesi kistoid maküla ödemi, GK: 1/10, SMK: 875  $\mu$ m (a). Enjeksiyon sonrası GK:1/10 ve SMK: 258  $\mu$ m (ISOS/ELM hasarı var), (b).

En iyi düzeltilmiş son görme keskinlikleri, 20 gözde (%37.7) 0-0.3 logMAR (0.5-tam), 15 gözde (%28.3) 0.4-1 LogMAR (0.1-0.4), 18 gözde (%34) 1 ve daha üstü logMAR (0.1 ve altı) idi. OKT'de olguların yaklaşık yarısında ISOS/ELM hasarı tespit edildi. 43 olguda (%75) ara yüzey bozukluğu tespit edilmezken, 10 olguda (%25) ara yüzey bozukluğu vardı. FA'da 24 olguda perifer iskemisi mevcutken, 15 olguda iskemi saptanmadı. (Tablo 1). En iyi düzeltilmiş görme keskinliği başlangıçta  $0.66 \pm 0.65$  logMAR (Snellen 0.25) iken, son kontrolde ISOS/ELM hasarı olan olgularda  $1.1 \pm 0.8$  logMAR (Snellen 0.1), ( $p=0.001$ ), ISOS/ELM hasarı olmayan olgularda  $0.25 \pm 0.25$  logMAR (Snellen 0.6) olarak saptandı ( $p=0.001$ ). Her iki grupta görme keskinliği değişimi istatistiksel olarak anlamlıydı. OKT'de ödem tipleri, OCT görüntülerine göre 7 gruba ayrıldı (Tablo 2).

En iyi düzeltilmiş son görme keskinliği ile ödem tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ( $p=0.969$ ). Yaş, cinsiyet, taraf, takip süresi, diabetes tipi, diabetes süresi, ek sistemik hastalık varlığı, enjeksiyon sayısı, enjeksiyon yapılış algoritması, ödem tipi, ara yüzey bozukluğu varlığı, FFA'da perifer iskemisi, son maküla kalınlığı parametrelerinin en iyi düzeltilmiş son görme keskinliği üzerine etkisi saptanmadı ( $p>0.05$ ).

ISOS hasarı ( $p=0.001$ ) ve ELM hasarı varlığının ( $p=0.001$ ) en iyi düzeltilmiş son görme keskinliği üstüne olumsuz etkisi olduğu tespit edildi. Ayrıca insülin kullanan hastalarda sadece oral antidiyabetik (OAD) kullanan hastalara göre son görme keskinliğinin daha iyi olduğu tespit edildi ( $p=0.011$ ). Hiçbir olguda enjeksiyona bağlı komplikasyon veya ranibizumaba bağlı sistemik yan etki izlenmedi.

**Tablo 1:** OCT ve FFA bulguları.

n=53	Var	Yok	Veri yok	P değeri
ISOS hasarı	28	25	-	0.001
ELM hasarı	27	26	-	0.001
Ara yüzey bozukluğu	10	43	-	0.2
FFA'da perifer iskemisi	24	15	14	0.86

**Tablo 2:** Ödem tipleri.

Kistoid	Kistoid+Sünger	Kistoid+Seröz	Sünger+Seröz	Mikst	Seröz
13 göz (%24.5)	7 göz (%13.2)	5 göz (%9.4)	3 göz (%5.7)	3 göz (%5.7)	0 göz



## TARTIŞMA

Diabetik maküla ödemi, DRP sürecinde görme düşüklüğünün en önemli nedenlerindedir. Artan vasküler geçirgenlik nedeniyle intraretinal ve subretinal diffüz sıvı birikimi ile karakterize kistoid değişiklikler ortaya çıkmakta ve bunun sonucunda DMÖ oluşmaktadır.<sup>9</sup> Yapılan birçok çalışma göstermiştir ki klinik olarak anlamlı DMÖ'de, olguların yaklaşık %50'nde 2 yıl içerisinde en az iki sıra görme kaybı yaşanmaktadır ve hastaların yaklaşık %25'i 3 yıl içinde en az 15 harf kaybetmektedir. Erken Diabetik Retinopati Çalışma Grubu'nun (ETDRS) çalışmasında bu olgularda laser fotokoagülasyon ile görme kaybının %50 oranında azalacağı saptanmıştır.<sup>13</sup>

Erken Diabetik Retinopati Çalışma Grubu'nun (ETDRS) sonuçlarına göre maküla diffüz olarak etkilenmedikçe retinadaki fokal vasküler sızıntılar için fokal laser fotokoagülasyon önerilmektedir.<sup>10</sup> Fakat diffüz maküla ödemi bulunan gözler bu tedaviye dirençlidir. Lee ve ark.,<sup>11</sup> bildirdiği bir seride, diffüz DMÖ olan hastalarda grid laser ile ödemde gerileme tespit edilmiş fakat olguların %60.9'unda görme keskinliği değişmezken, %24.6'sında tedaviye rağmen üç sıra görme kaybı görülmüştür.

Yapılan çalışmalarda grid laser fotokoagülasyonun oluşturduğu maküla skarının ilerleyici olarak büyümesi sonucu makülanın olumsuz etkilenebileceği gösterilmiştir. Bunun sonucunda DMÖ tedavisinde yeni arayışlara gidilmiş, kortikosteroidler ve anti-VEGF ajanlar tedavide kullanılmaya başlanmış ve çok sayıda randomize klinik çalışma sonuçları ortaya çıkmıştır.<sup>12</sup> Üç adet iyi tasarlanmış faz-2 veya faz-3 çalışmada (Resolve, Ride, Rise) ranibizumab DMÖ'e bağlı görme kaybının engellenmesinde ve maküla kalınlığının azalmasında sham grubuna göre üstün bulunmuştur.<sup>16-18</sup> Yine Read-2 ve Restore çalışmaları ile fokal-grid lasere göre daha etkin olduğu gösterilmiştir.<sup>17</sup>

RISE çalışmasında, diabetik maküla ödemli hastalarda, 0.3 mg ve 0.5 mg ranibizumab uygulaması ile kontrol grubunun 24 aylık karşılaştırılmasında, 24 ay sonunda 0.3 mg grubunda 12.5 harf kazanım elde edilmişken, 0.5 mg grubunda 11.9 harf kazanımı elde edilmiştir. Kontrol grubunda ise sadece 2.6 harf kazanım elde edilmiştir. SMK değerinde sırasıyla 250.6 µm, 253.1 µm, ve 133.6 µm azalma saptanmıştır.<sup>16</sup> RESTORE çalışmasında diabetik maküla ödemi olan 345 hasta incelenmiştir.<sup>17</sup>

Sadece ranibizumab, sadece laser fotokoagülasyon ve her ikisi birlikte yapılan gruplar karşılaştırılmıştır. 12. ay sonuçları karşılaştırıldığında en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde sadece ranibizumab ve kombinasyon grubunda, sadece laser grubuna göre istatistiksel olarak daha iyi düzelme olduğu tespit edilmiştir.

Ortalama santral maküla kalınlığı sadece enjeksiyon ve kombinasyon gruplarında sırasıyla 118.7 ve 128.3 µm azalma göstermiştir ve bu sadece laser grubuna göre istatistiksel olarak daha anlamlı bulunmuştur. RESOLVE çalışmasında ranibizumab'ın 0.3 mg ve 0.5 mg'lık iki dozu ve plasebo grubu karşılaştırılmıştır.<sup>18</sup> 12 aylık izlem sonucunda, ranibizumab gruplarında ortalama 10,3 harf artış saptanırken bu sham grubunda 1,4 harf kötüleşme şeklinde sonuçlanmıştır.

Fakat klinik şartlarında, görme keskinliğinde tespit edilen bu artış anatomik düzelme ile korele gözükse de bazı olgularda anatomik düzelme olsa dahi görme keskinliğinde artış tespit edilmemiştir. Çalışmamızda görme keskinliğindeki artış maküla ödemindeki azalma ile korele bulunamamıştır. Literatürde DMÖ ile görme ilişkisi üzerine çok sayıda çalışma mevcuttur. Bunlardan üzerinde en çok üzerinde durulan ve fikir birliğine varılan konu OCT'de dış segmentin devamlılığı ve bütünlüğüdür. 127 DMÖ olgusunda yapılan kesitsel bir çalışmada ELM ile IS/OS bandının bütünlüğü görme keskinliği ile kuvvetli derecede korele bulunmuştur.

Yine aynı çalışmada vitreus adezyonu ve seröz maküla dekolmanı risk faktörü olarak saptanmıştır. 37 olguyu içeren bir başka çalışmada IS/OS harabiyeti olan alanlarda mikropemetride retinal hassasiyette azalma gösterilmiştir. Wessel ve arkadaşlarının bildirdiği bir çalışmada periferik retina iskemisi olan olgularda DMÖ anlamlı olarak fazla saptanmış ve bu olgularda görme keskinliği düşük bulunmuştur. Fakat kesitsel dizaynli bu çalışmalarda tedavi başarısını etkileyen faktörlerden bahsedilmemektedir. Literatürde ilk kez Bressler ve ark.,<sup>19</sup> tarafından DRCR net çalışma grubunun hastaları retrospektif olarak taranarak ranibizumab tedavisi sonrasında görme keskinliğini etkileyen faktörler bildirilmiştir. Bu çalışmaya göre diabetik maküla ödemi olan ve ranibizumab enjeksiyonu yapılan olgularda; genç yaş (<60 yaş), diabetik retinopati evresinin daha az ciddi olması, retinada kırışıklık olmaması ve tedaviye başlandığı sıradaki görme keskinliğinin iyi olması son görme keskinliği açısından iyi prognoz olarak değerlendirilmiştir. Ağır diabetik retinopatilerde iskeminin veya kalıcı hasarın fazla olması nedeniyle görme keskinliklerinde beklenen artışı görülmemiştir. Aynı zamanda makülayı tutan ara yüzey hastalığı mevcudiyeti de tedavi sonrası anatomik ve fonksiyonel düzelmeyi olumsuz yönde etkilediği düşünülmüştür.

Ayrıca daha fazla santral maküla kalınlığına sahip olan gözlerde daha fazla düzelme gözlenirken, normal sınırlara ulaşmasının daha az olduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda literatürle uygun olarak enjeksiyon sonrası ortalama 12.3 ay takip edilen olgularda SMK'da düzelme tespit edilmiştir.

Ara yüz bozukluğu, perifer iskemisi ya da seröz maküla dekolmanı olan olgularda görsel prognoz ile ilişki saptanamamıştır. Fakat ISOS/ELM hasarı bulunmayan gözlerde en iyi düzeltilmiş son görme keskinliğinde anlamlı artış saptanırken, ISOS/ELM hasarı bulunan olgularda SMK değerlerinde düzelme olmasına rağmen en iyi düzeltilmiş son görme keskinliğinde değişiklik saptanamamıştır veya azalma tespit edilmiştir. IS/OS ve ELM segmenti hasarlı hasta oranı yaklaşık olarak olguların yarısında izlendiğinden toplamda anatomik düzelmeye görsel iyileşme eşlik etmemiştir. Yine ara yüz bozukluğu olan olguların sayısının artması durumunda istatistiksel olarak daha sağlıklı sonuçlar alınacaktır.

Çalışmamızda insülin kullanan olgularda, en iyi düzeltilmiş son görme keskinliği sadece OAD kullanan veya OAD ve insülin kullanan olgulara göre daha iyi saptanmıştır. Bu sonuç, iyi kan şekeri regülasyonunun görme keskinliği üzerine olumlu etkisi olabileceğini düşündürmüştür. Benzer bir çalışmada Öztürk ve arkadaşları, ranibizumab yapılan diabetik olgularda santral maküla kalınlıklarının HgA1c seviyeleri ile ters orantılı olduğunu bildirmiştir.<sup>20</sup> Ayrıca thiazolidinedione grubu OAD ilaçların DMÖ yapma riski bulunmaktadır.<sup>21</sup> OAD kullanan olguların bu grup ilaçları kullanıyor olabileceği göz önüne alınmalıdır. DMÖ olgularında ranibizumab tedavisi ile SMK'da azalma saptanmasına rağmen görme artışı eşlik etmeyebilir. IS/OS ve ELM fotoreseptör bütünlüğünü gösteren önemli yapılardır. Çalışmamızda literatürde uyumlu olarak IS/OS ve ELM bütünlüğünün diğer faktörlere göre görme keskinliği ile kuvvetli ilişkisi olduğu bulunmuştur. OCT'de dış bantta hasar olan olgular tedavi öncesi görsel prognozun iyi olamayabileceği konusunda bilgilendirilmelidir.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

- Davidson J K. Clinical diabetes mellitus, diabetic eye disease. Thime Medica Publishers 1991;427-44.
- The Eye. Fundamentals and Principles of Ophthalmology, section II USA, American Academy of Ophthalmology. LEO 2000;68-88.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonyureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes: UKPDS 33. Lancet 1998;352:837-53.
- Aiello Lp, Bursell SE, Clermont A, et al. Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated by protein kinase C in vivo and suppressed by an orally effective beta-isoform-selective inhibitor. Diabetes 1997;46;1473-80.
- Tolentino MJ, Millet JW, Gragoudas ES, et al. Intravenous injections of vascular endothelial growth factor produce retinal ischemia and microangiopathy in an adult primate. Ophthalmology 1996;103:1820-2.
- Brown DM, Regillo C. Anti-VEGF agents in the treatment of neovascular age-related macular degeneration: applying clinical trial results to the treatment of everyday patients. Am J Ophthalmol 2007;144:627-37.
- Sadda SR, Stoller G, Boyer DS, et al. Anatomical benefit from ranibizumab treatment of predominantly classic neovascular age-related macular degeneration in the 2-year anchor study. Retina 2010;30:1390-9.
- 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.
- Bresnick GH. Diabetic Maculopathy. A critical review highlighting diffuse macular edema. Ophthalmology 1983;90:1301-17.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Research Group. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Ophthalmology 1987;94:761-4.
- Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Long-term visual results. Ophthalmology 1991;98:1594-602.
- Golnaz Javey, Stephen G. Schwartz, et al. Emerging Pharmacotherapies for Diabetic Macular Edema Experimental Diabetes Research Exp Diabetes Res 2012;54:8732.
- Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, "A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid laser photocoagulation for diabetic macular edema" Ophthalmology 2008;115:1447-49.
- Elman MJ, Bressler NM, Qin H, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network 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.
- 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.
- 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.
- Mitchell P, Bandello F, Schmidt-ErfurthU, et al. The RESTORE study: Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. Ophthalmology 2011;118:615-25.
- 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.
- 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.
- 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.
- Idris I, Warren G, Donnelly R. Association between thiazolidinedione treatment and risk of macular edema among patients with type 2 diabetes. Arch Intern Med 2012;172:1005-11.
- Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, 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.