

Diyabetik Maküla Ödemli Hastalarda İntravitreal Ranibizumab Tedavisinin ilk 12 Aylık Sonuçları: Gerçek Yaşam Verisi

The 12 Month Outcomes of Ranibizumab Treatment in Diabetic Macular Edema Patients: A Real Life Study

Abdullah ÖZKAYA¹, Zeynep ALKIN¹, Mehmet ÖZVEREN², Muhittin TAŞKAPILI¹

ÖZ

Amaç: Kliniğimizde diyabetik maküla ödemi (DMÖ) nedeniyle ranibizumab tedavisi uygulanan hastaların temel gerçek yaşam verileri olan görsel ve anatomik sonuçları ile ziyaret ve enjeksiyon sayılarını değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimize ilk kez başvuran, daha önce herhangi bir tedavi almamış olan, 12 aylık takip süresini doldurmuş ve bu süre boyunca sadece ranibizumab tedavisi almış olan DMÖ hastaları geriye dönük olarak çalışmaya alındı. Hastaların birer ay ara ile yapılan ilk üç ardışık enjeksiyonu takiben; aylık ziyaretlerle gerektiğinde tedavi yöntemi ile takip ve tedavi edilmeleri hedeflenmişti. Hastalar, başlangıç, 3, 6, 9 ve 12. ay görme keskinliği ve merkezi maküla kalınlığı (MMK), ve 12. ayın sonundaki ziyaret ve enjeksiyon sayıları açısından değerlendirildiler.

Bulgular: Çalışmaya 107 hastanın 150 gözü alındı. Tedavi öncesi ortalama görme keskinliği $0,59 \pm 0,29$ LogMAR idi. Takip süresi boyunca 3. ayda $0,54 \pm 0,40$, 6. ayda $0,47 \pm 0,36$, 9. ayda $0,48 \pm 0,38$ ve 12. ayda $0,49 \pm 0,34$ LogMAR olarak tespit edildi. Tedavi öncesi ortalama MMK 477 ± 105 mikrometre idi. Takip süresi boyunca 3. ayda 387 ± 111 , 6. ayda 362 ± 90 , 9. ayda 370 ± 117 ve 12. ayda 368 ± 115 mikrometre olarak tespit edildi. On iki aylık takip süresi boyunca hastalara ortalama $4,8 \pm 1,0$ yapılması planlandı ve $4,5 \pm 1,0$ ziyaret yapılabildi (ziyit tamamlanma oranı %95,2). Ortalama $4,2 \pm 1,6$ enjeksiyon yapılması planlandı $4,0 \pm 1,4$ enjeksiyon yapılabildi (enjeksiyon tamamlanma oranı %94,4).

Sonuç: Ranibizumab ile yapılan DMÖ tedavisinde, gerektiğinde tedavi yöntemi ile yeterli sayıda ziyaret ve enjeksiyon yapılamamasına rağmen, sınırlı görsel ve anatomik iyileşme sağlanabilmektedir.

Anahtar kelimeler: Diyabetik maküla ödemi, intravitreal enjeksiyon, ranibizumab.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the real life functional and anatomical outcomes, visit and injection numbers of ranibizumab treatment in diabetic macular edema patients.

Materials and Methods: The patients who were admitted to the clinic for the first time, treatment naive, completed the follow-up time of 12 months, and received only ranibizumab treatment were included, retrospectively. The patients first received 3 monthly loading doses of ranibizumab which was tried to be followed by a monthly pro re nata treatment regimen. Primary outcome measures were the visual acuity and central retinal thickness (CRT) at baseline, month 3, 6, 9, and 12, and the visit and injection numbers at month 12.

Results: A total of 150 eyes of 107 patients were included. The mean baseline visual acuity was 0.59 ± 0.29 LogMAR. The mean visual acuity at month 3, 6, 9, and 12 was 0.54 ± 0.40 , 0.47 ± 0.36 , 0.48 ± 0.38 , and 0.49 ± 0.34 LogMAR, respectively. The mean baseline central macular thickness (CMT) was 477 ± 105 micrometers. The mean CMT at month 3, 6, 9, and 12 was 387 ± 111 , 362 ± 90 , 370 ± 117 , and 368 ± 115 micrometers, respectively. The mean planned visit number was 4.8 ± 1.0 , and the mean completed visit number was 4.5 ± 1.0 visits. The mean planned injection number was 4.2 ± 1.6 , and the mean completed injection number was 4.0 ± 1.4 injections.

Conclusion: Although it is not possible to achieve adequate number of visits and injections, limited visual and anatomical improvements may be obtained.

Key words: Diabetic macular edema, intravitreal injection, ranibizumab.

1- Doç. Dr., Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

2- Uz. Dr., Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi - Received: 18.01.2017

Kabul Tarihi - Accepted: 02.10.2017

Ret-Vit 2018; 27: 141-145

Yazışma Adresi / Correspondence Adress:

Abdullah ÖZKAYA

Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

Phone: +90 212 5879550

E-mail: abdozkaya@gmail.com

GİRİŞ

Diyabetik maküla ödemi (DMÖ) diyabetik retinopati hastalarındaki en sık görme azalması nedenidir.^{1,2} Diyabetik maküla ödemi tedavisinde tarihsel süreç içerisinde farklı tedavi yöntemleri uygulanmıştır.³⁻⁷ Fakat son yıllarda özellikle intravitreal anti-vasküler büyüme faktörü (anti-VEBF) ve steroid enjeksiyonları ön planda olan tedavi yöntemleri haline gelmişlerdir.^{5,7-11} Ranibizumab, VEBF-A antagonistidir ve hastalığın patojenezinde VEBF molekülü ön planda olduğu için DMÖ tedavisinde oldukça önemli bir yer tutmaktadır.⁷⁻¹¹ Bu ajanla yapılan birçok ileriye dönük çalışmada aylık tedavi, gerektiğinde tedavi (PRN, pro re nata), tedavi et uzat gibi değişik tedavi rejimleri ile oldukça başarılı sonuçlar elde edilmiştir.⁷⁻¹¹ Ülkemizde ve birçok ülkede gerektiğinde tedavi yöntemi, ilk 3 ayda yükleme enjeksiyonu uygulandıktan sonra, aylık takiplere geçilerek çeşitli aktivasyon kriterleri görüldüğünde yeniden enjeksiyon uygulamaya dayalı bir takip ve tedavi metodudur.⁷⁻¹⁷ Fakat, yapılmış olan birçok çalışmada bu yöntemle takip ve tedavi edilen hastalarda çoğunlukla yeterli ziyaret ve enjeksiyon sayılarına ulaşamadığı görülmektedir.¹²⁻¹⁷ Biz de bu çalışmada kliniğimizde 2013 ve 2015 yılları arasında DMÖ nedeniyle intravitreal ranibizumab tedavisi uygulanan hastaların temel gerçek yaşam verileri olan görsel ve anatomik sonuçları ile ziyaret ve enjeksiyon sayılarını değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2013 ile Aralık 2015 arasında kliniğimize ilk kez başvuran, daha önce herhangi bir tedavi almamış, 12 aylık takip süresini doldurmuş ve bu süre boyunca sadece intravitreal ranibizumab tedavisi almış, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) 1,3-0,3 LogMAR seviyeleri arasında olan DMÖ hastaları geriye dönük olarak çalışmaya alındı. Diyabetik maküla ödemi haricinde bir retinal hastalığı olan, 12 aylık takip süresi içerisinde ranibizumab harici başka bir tedavi almış olan veya 12 aylık takip süresini doldurmamış olan hastalar çalışmaya alınmadı. Tüm hastalardan intravitreal ranibizumab uygulamaları için aydınlatılmış onam formu alındı ve çalışma Helsinki Deklarasyonu Kriterlerine uygun olarak planlandı.

Tedavi öncesi tüm hastaların detaylı oftalmolojik muayeneleri yapıldı, EİDGK projeksiyon eşeli ile ondalık değer olarak ölçüldü ve LogMAR (logarithm of the minimum angle of resolution) değerine çevrildi. Biomikroskopik ön segment muayenesi, aplanasyon tonometrisi ile göz içi basıncı ölçümü ve dilate fundus muayenesi yapıldı. Floresein anjiyografi (FA) (HRA-2; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) ve optik koherens tomografi (OKT) (Spectralis; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) görüntülemeleri yapıldı. Gerektiğinde tedavi rejimi uyarınca tüm muayenelerin her ay tekrar edilmesi planlanmıştır. Floresein anjiyografi ise aylık ziyaretlerde görme kaybı geliştiğinde ve

bu kaybın nedeni diğer muayene yöntemleri ile açıklanamadığında tekrar edildi. Maküla ödemi tanısı OKT tabanlı olarak koyuldu merkezi 1 milimetrelik çaplı alanda ortalama maküla kalınlığı (MMK) 300 mikrometrenin üzerinde olan hastalar DMÖ olarak kabul edildi. Floresein anjiyografi kriterlerine DMÖ sınıflaması yapılmadı ve hastalar değerlendirilirken diyabetik retinopati evresi dikkate alınmadı.

Hastalara birer ay ara ile yapılan ardışık üç enjeksiyonu takiben; takip eden ziyarette bir veya daha fazla sıra görme kaybı geliştiğinde, OKT’ de MMK>350 mikrometre olduğunda, bir önceki ziyete göre 100 mikrometreden fazla kalınlık artışı olduğunda yeniden tedavi uygulanması planlanmıştır.

Tüm enjeksiyonlar, kliniğimiz ayaktan cerrahi odasında steril koşullar altında uygulandı. Enjeksiyon öncesi topikal anestezi sonrası kapaklar %10 povidon iyodin (Betadine; Purdue Pharma, Stamford, CT, USA) ile silindi ve konjunktival keseye %5’lik povidon iyodin damlatıldı. Göz steril örtü ile örtüldükten sonra, 0,5 mg/0,05 ml intravitreal ranibizumab (Lucentis; Novartis, Basel, Switzerland) limbusun 3,5 milimetre gerisinden 30-gauge iğne kullanılarak enjekte edildi. Enjeksiyon sonrası dönemde hastalar 2. gün kontrole çağrıldılar ve 5 gün günde 5 kez moksifloksasin göz damlası kullanmaları önerildi.

Hastalar, başlangıç, 3, 6, 9 ve 12. ay EİDGK ve MMK, ve 12. ayın sonundaki ziyaret ve enjeksiyon sayıları içerisinde değerlendirildiler. İlk 12 ay içerisindeki ziyaret ve enjeksiyon sayıları planlanan ve gerçekleşen ziyaret ve enjeksiyonu sayıları şeklinde değerlendirildiler. Planlanan ziyaret ve enjeksiyon sayısı terimleri, hastaya randevusu verilen ziyaret ve enjeksiyonları ifade etmek için kullanılmıştır. Gerçekleşen ziyaret ve enjeksiyon sayısı terimleri ise, hastaların randevusuna geldiği ziyaret ve enjeksiyonları ifade etmek için kullanılmıştır. Ziyaret ve enjeksiyon tamamlanma oranları da gerçekleşen ziyaret enjeksiyon sayılarının planlanan ziyaret ve enjeksiyon sayılarına bölünüp yüz ile çarpılarak yüzdesel olarak hesaplanıp ifade edilmiştir. Çalışma geriye dönük bir gerçek yaşam çalışması olduğu için gerektiğinde tedavi yöntemi ile takiplerin aylık yapılması hedeflenmiştir. Fakat gerçek yaşam pratiği nedeniyle bu başarılamamıştır. O nedenle planlanan ve yapılan ziyaret ve enjeksiyon terimleri ayrı ayrı değerlendirilmiş ve konunun klinik kaynaklı ve hasta kaynaklı tarafları irdelenmeye çalışılmıştır.

İstatistiksel analizler

İstatistiksel analiz yapılabilmesi amacıyla ondalık değer olarak ölçülmüş olan görme keskinliği değerleri LogMAR değerlerine çevrildi. Kategorik değerler sayısal ve yüzdesel olarak ifade edildiler. Numerik veriler ise ortalama ve standart sapma olarak ifade edildiler. Veriler normal dağılıma uygunluk açısından öncelikli olarak Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildiler. Veriler normal dağılıma uyduğu için farklı zamanlardaki görme keskinliği MMK değerleri

tekrarlayan ölçüm t-testi ile karşılaştırıldılar. Kategorik veriler ise Ki-kare testi ile değerlendirildiler. 0,05' ten küçük olan p değerleri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

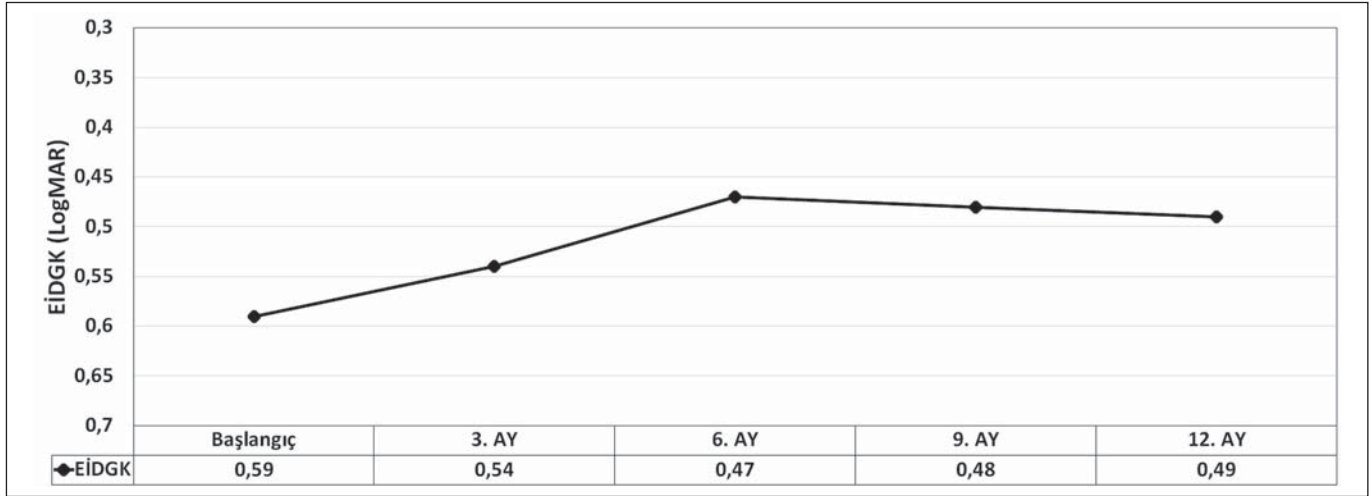
Çalışmaya 107 hastanın 150 gözü alındı. Hastaların yaş ortalaması 57,5±9,0 yıl (26-79 yıl) idi. Altmış yedi hasta (%62,6) erkek, 40 hasta (%37,4) kadındı.

Tedavi öncesi ortalama EİDGK 0,59±0,29 LogMAR (0,3-1,3 LogMAR arası) idi. Takip süresi boyunca 3. ayda 0,54±0,40 (0,0-2,0 arası), 6. ayda 0,47±0,36 (0,0-2,0 arası), 9. ayda 0,48±0,38 (0,0-2,0 arası) ve 12. ayda 0,49±0,34 LogMAR (0,0-2,0 arası) olarak tespit edildi (Grafik 1). Başlangıç ile karşılaştırıldığında EİDGK' deki artış 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,3), fakat 6, 9 ve 12. aydaki artışlar anlamlıydı (sırasıyla p=0,01, p<0,0001 ve p=0,001). On iki aylık takip süresi sonunda 40 gözde (%26,7) 3 LogMAR sırası veya daha fazla görme artışı görülürken, 91 gözde (%60,6) görme korundu (3 sıradan daha az görme kaybı, sabit veya 3 sıradan daha az görme artışı). On dokuz gözde

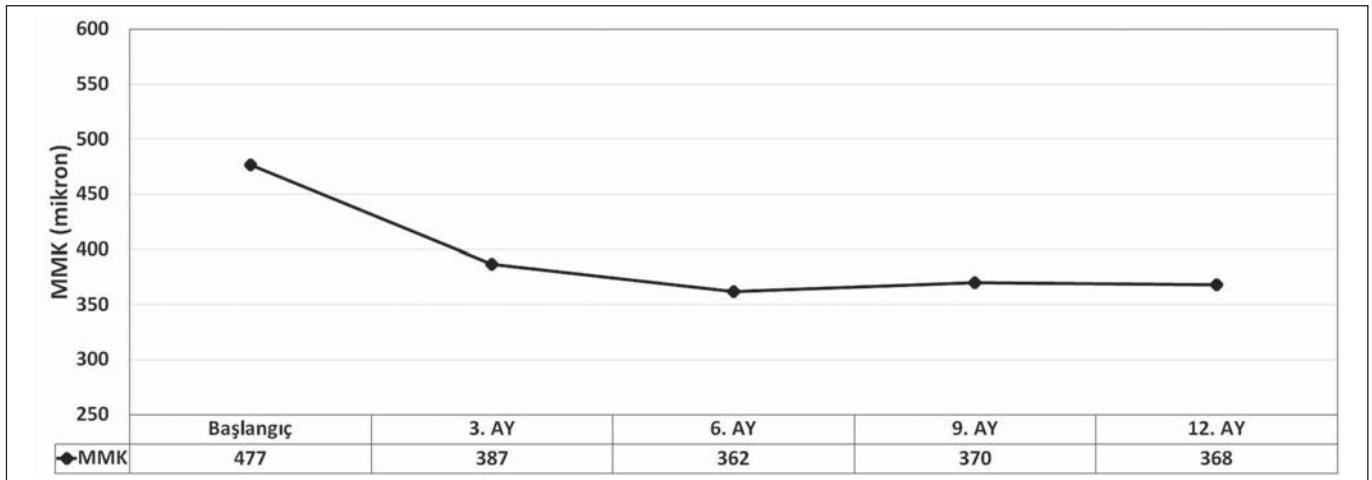
(%12,7) ise 3 LogMAR sırası veya daha fazla görme azalması saptandı.

Tedavi öncesi ortalama MMK 477±105 mikrometre (304-704 mikrometre arası) idi. Takip süresi boyunca 3. ayda 387±111 mikrometre (215-677 mikrometre arası), 6. ayda 362±90 mikrometre (226-629 mikrometre arası), 9. ayda 370±117 mikrometre (225-818 mikrometre arası) ve 12. ayda 368±115 mikrometre (199-775 mikrometre arası) olarak tespit edildi (Grafik 2). Merkezi maküla kalınlığındaki azalma tüm değerlendirme noktalarında başlangıç seviyesine göre istatistiksel olarak anlamlıydı (3, 6, 9 ve 12. aylar için p<0,0001). On ikinci ay sonunda 76 gözde (%50,7) MMK <350 mikrometre düzeyinde, 74 gözde (%49,3) de ≥350 mikrometre düzeyinde idi.

On iki aylık takip süresi boyunca hastalara ortalama 4,8±1,0 (2-8 arası) vizit yapılması planlandı ve 4,5±1,0 (2-8 arası) vizit yapılabildi (vizit tamamlanma oranı %95,2). Ortalama 4,2±1,6 (1-10 arası) enjeksiyon yapılması planlandı 4,0±1,4 (1-8 arası) enjeksiyon yapılabildi (enjeksiyon tamamlanma oranı %94,4).



Grafik 2.



Grafik 2.

Toplam 607 enjeksiyon yapıldı, hiçbir gözde enjeksiyon sonrası endoftalmi saptanmadı.

TARTIŞMA

Bu çalışmada 107 DMÖ' lü hastanın 150 gözünün ranibizumab ile gerektiğinde tedavi yöntemi ile oluşan 12 aylık gerçek yaşam verilerini sunduk. Vizit ve enjeksiyon sayıları çok merkezli ileriye dönük çalışmalara göre oldukça düşük seviyelerdeydi. Buna rağmen belli oranda görsel ve anatomik iyileşme sağlayabildi. Aynı zamanda hastaların vizit ve enjeksiyonlara uyumunun dolaylı bir göstergesi olabilecek olan vizit ve enjeksiyon randevularının gerçekleştirilme oranları yüzdesel olarak ifade edildi. Daha önce çeşitli ülkelerden ve ülkemizden yapılan gerçek yaşam verisi çalışmalarında ortalama enjeksiyon sayısı 9 ila 12 aylık takip süreleri sonucunda 2,1 ile 7,2 enjeksiyon arasında bildirilmiştir.^{7,12-17} Bu yayımlarda bildirilmiş olan 12 ayda yapılan en yüksek ortalama enjeksiyon sayısı olan 7,2 bile çok merkezli çalışmalarda ulaşılan 8-9 enjeksiyon sayısının altında kalmaktadır.⁸⁻¹² Bu sonuçlar bize gerçek yaşam pratiğinde özellikle gerektiğinde tedavi yöntemi ile hastaları yeterli sıklıkta tedavi edilemediğini göstermektedir.

En yüksek enjeksiyon sayılarından birisine ulaşılmış olan Patrao ve ark. yaptığı çalışmada Birleşik Krallık' taki DMÖ hastalarının ranibizumab ile tedavi sonrası 12 aylık sonuçları değerlendirilmiştir.¹² Bu çalışmaya 164 hastanın 200 gözü dahil edilmiş ve ilk yıl içerisinde hastalara ortalama 7,2 enjeksiyon uygulandığı bildirilmiştir. Takip süresinin sonunda hastalarda ortalama 6,6 harflik bir görme artışına ortalama 133 mikrometrelik bir MMK azalmasının eşlik ettiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da ortalama 4 enjeksiyon uygulaması 1 LogMAR sırası görme artışı ve ortalama 109 mikrometrelik bir merkezi maküla kalınlığı azalması olduğunu gözlemledik. Yine bu çalışmada 12 ayın sonunda hastaların %57,4' ünde 12 ayın sonunda MMK' nın 350 mikrometreden daha küçük olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da bu oran %50,7 olarak bulunmuştur. Güney Asya' lı DMÖ hastalarının değerlendirildiği diğer bir çalışmada da 41 hastanın 51 gözü çalışmaya alınmış ve 12 aylık ranibizumab tedavisinin sonuçları bildirilmiştir.¹⁴ Bu çalışma sonucunda göre hastalara ortalama 10 kez kontrol viziti yapılmış ve ortalama 7 enjeksiyon uygulanmıştır. Oldukça başarılı görünen bu veriler sonucunda hastalarda çok merkezli çalışmalara benzeyen görsel ve anatomik sonuçlara ulaşılmış ve ortalama EİDGK 8 harf artmış, MMK ise 199 mikrometre kadar azalmıştır. Yine bu çalışmanın alt grup analizleri değerlendirildiğinde başlangıç görme keskinliği düşük olan hastalarda görsel sonuçların göreceli olarak daha iyi, başlangıç MMK daha kalın olan hastalarda da anatomik düzelmenin göreceli olarak daha belirgin olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada 12 aylık takibin sonunda hastaların ancak %17,6' sında 3 sıra ve üzeri görme artışı olduğu bildirilmiştir. Oldukça iyi vizit ve enjeksiyon sayılarına ulaşılmış

olan bu çalışmada bizim çalışmamıza (%26,7) göre daha az oranda hastada 3 sıra ve üzeri görme artışı olmasının nedeni bizim çalışmamıza göre düzeyi oldukça düşük olan hastaların da alınmış olması ve bu nedenle bizim çalışmamızda daha az enjeksiyon sayısı ile daha iyi görsel sonuçlara ulaşılmış olabilir. Vorum ve ark. Danimarka popülasyonu üzerinde yaptığı ve yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, retina ven tıkanıklığı ve DMÖ' lü hastalarda anti-VEBF tedavinin 12 aylık gerçek yaşam verisi sonuçlarının değerlendirildiği çalışmaya 76 DMÖ' lü hasta dahil edilmiştir.¹⁷ Bu çalışmaya alınan hastalar 2012 ile 2014 yılları arasında 6 aylık periyodlar halinde gruplanarak değerlendirilmişlerdir. 2012 yılının ilk 6 ayında tedaviye başlanan hastalarda 12 ayda ulaşılan ortalama enjeksiyon sayısı 5,1 iken, bu sayı 2014 yılının ilk 6 ayında tedaviye başlanan hastalarda 5,93' e yükselmiş ve bu sonuç tedavi bilincinin ve kalitesinin artması gibi sebeplerle ilişkilendirilmiştir. Yazarlar bu çalışmada herhangi bir görsel veya anatomik sonuç bildirmemişlerdir. Granström ve ark. İsveç' li DMÖ hastalarının 12 aylık ranibizumab tedavisi sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmalarına 58 hastayı dahil etmişlerdir.¹³ Bu çalışmada da 12 ay sonunda ortalama 14 vizit ve 5 enjeksiyon sayısına ulaşıldığı bildirilmiştir. Ortalama EİDGK başlangıçta 65 harf iken 12 ayın sonunda 70,2 harfe ulaşmış, ortalama MMK 402 mikrometreden 282 mikrometreye gerilemiştir. Menchini ve ark. yaptığı ve İtalyan DMÖ hastalarının ranibizumab ile tedavilerinin değerlendirildiği çalışmaya 515 gibi oldukça yüksek sayılabilecek bir sayıda hasta alınmış ve bu çalışmada tek taraflı DMÖ' i olan hastalarda 18 ay sonundaki ortalama enjeksiyon sayısı 4,15, çift taraflı DMÖ' i olan hastalarda ise 4,4 olarak bildirilmiştir.¹⁵ Bu çalışmadaki ortalama enjeksiyon sayıları bizim çalışmamıza göre görece daha düşüktür ve buna paralel olarak da 18 ayın sonundaki görsel sonuçlara bakıldığında tek taraflı ve çift taraflı DMÖ' i olan hastalarda anlamlı görme artışları sağlanamamıştır. Ülkemizden Ünlü ve ark. yaptığı çalışmada ise daha önce tedavi almamış 16 DMÖ hastasının ortalama 9,4 aylık takip süresi içerisinde 2,1 enjeksiyon uygulanmış ve takip süresi sonunda ortalama görme keskinliği değerinin 0,67 LogMAR' dan 0,30 LogMAR' a yükseldiği bildirilmiştir.⁷

Çalışmanı zayıf yönü hastaların DMÖ alt tiplerine ayrılmasından ve diyabetik retinopati evrelemesi yapılmadan tüm hastaların ortak bir havuzda değerlendirilmesidir. Fakat çalışmamız; görece yüksek hasta sayısı içermesi, çalışmaya alınan tüm DMÖ hastalarının daha önce herhangi bir tedavi almamış olması ve 12 ay boyunca sadece intravitreal ranibizumab ile tedavi edilmiş olmaları gibi güçlü özelliklere sahiptir. Ayrıca bu özellikleri ile DMÖ alanında ülkemizde yapılmış olan ilk gerçek yaşam verisi çalışmalarından birisidir.

Sonuç olarak, daha önce yapılmış olan çok merkezli çalışmalarda gösterildiği üzere anti-VEBF ajanlarla yapılan DMÖ tedavisinde ilk 12 ay yoğun vizit ve enjeksiyon sayılarına

ulaşıldığında anlamlı görsel ve anatomik başarı sağlanabilmekte, hem de diyabetik retinopatide bir takım gerilemeler oluşmakta ve sonraki yıllarda hastaların ihtiyaç duyduğu enjeksiyon sayısı dramatik olarak azalmaktadır.⁸ Bu bulgular ışığında tedavinin ilk yılında yapılacak olan yoğun tedavinin önemi ortadadır. Fakat gerçek yaşamda özellikle ülkemizde ve Avrupa ülkelerinin birçoğunda uygulanan ilk 3 yükleme dozu sonrası takip edilen gerektiğinde tedavi rejimi ile bu hedeflerin çok altında kalındığı ortadadır. Bu nedenle hastalara daha kaliteli bir tedavi sonucu sunabilmek için gerektiğinde tedavi rejiminin uygulandığı hastalarda yapılan vizit ve enjeksiyon sayılarının değerlendirilerek gereken durumlarda iyileştirmeler sağlamak gerekmektedir.

KAYNAKLAR / REFERENCES

1. Çerman E, Yenice Ö, Kazakoğlu H. Diyabetik maküla ödeminde patogenezi. Ret-Vit 2011;19:153-156.
2. Kaynak S. Diyabetik maküla ödeminde başarılı tedavinin anlamı ve maliyeti nedir? Ret-Vit 2014;22:94-103.
3. Tatlıpınar S. Diyabetik maküla ödeminin neden erken tedavi edelim? Ret-Vit 2014;22:91-93.
4. Kerimoğlu H. Diyabetik retinopatide tedavi; Lazer tedavisi. Ret-Vit 2014;22:69-73.
5. Ozkaya A, Alagoz C, Alagoz N, et al. Dexamethasone implant in pseudophakic and nonglaucomatous subgroup of diabetic macular edema patients: a real life experience. Eur J Ophthalmol. 2016;26:351-5.
6. Avcı R. Diyabetik retinopatide cerrahi tedavi. Ret-Vit 2014;22:79-85.
7. Ünlü N, Acar MA, Özkan Üney G, et al. Evaluation of visual acuity outcomes for intravitreal ranibizumab in diabetic macular edema. Ret-Vit 2013;21:17-22.
8. Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, et al. Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema with Prompt vs. Deferred Laser Treatment: 5-year Randomized Trial Results. Ophthalmology. 2015;122:375-381.
9. Payne JF, Wykoff CC, Clark WL, et al; TREX-DME Study Group. Randomized Trial of Treat and Extend Ranibizumab with and without Navigated Laser for Diabetic Macular Edema: TREX-DME 1 Year Outcomes. Ophthalmology. 2017;124:74-81.
10. 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.
11. 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;118:615-625.
12. Patrao NV, Antao S, Egan C, et al. Real-world outcomes of ranibizumab treatment for diabetic macular edema in a United Kingdom National Health Service setting. Am J Ophthalmol 2016;172:51-57.
13. Granström T, Forsman H, Lindholm Olinder A, et al. Patient-reported outcomes and visual acuity after 12 months of anti-VEGF-treatment for sight-threatening diabetic macular edema in a real world setting. Diabetes Res Clin Pract 2016;121:157-165.
14. Ghanchi F and Hazel CA. South Asian diabetic macular oedema treated with ranibizumab (ADMOR)- real life experience. Eye (Lond.) 2016;30:133-138.
15. Menchini U, Bandello F, De Angelis V, et al. Ranibizumab for visual impairment due to diabetic macular edema: realworld evidence in the Italian population (PRIDE Study). J Ophthalmol 2015;2015:324841.
16. Brynskov T, Laugesen C, Sørensen T. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular oedema: 1-year experiences in a clinical setting. Acta Ophthalmol 2013;91:243-244.
17. Vorum H, Kruse Olesen T, Zinck J, Størling Hedegaard M. Real world evidence of use of anti-VEGF therapy in Denmark. Curr Med Res Opin 2016;32:1943-1950.