

Diyabetik Maküla Ödemi Olan Fakik Ve Psödo fakik Gözlerde İntravitreal Ranibizumab Enjeksiyonunun Kısa Dönem Sonuçlarının Karşılaştırılması

Comparison of Results of Intravitreal Ranibizumab Injection for Diabetic Macular Edema in Phakic and Pseudophakic Eyes for Short Period

Mehmet DEMİR¹, Ayşegül MAVİ², Dilek GÜVEN³, Atilla DEMİR², Yekta SENDÜL¹

ÖZ

Amaç: Diffüz diyabetik maküla ödemi (DMÖ) nedeniyle intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapılan fakik ve psödo fakik gözlerde elde edilen düzeltilmiş görme keskinliği (DGK) ve merkezi maküla kalınlığı (MMK) kısa dönem sonuçlarını karşılaştırmak.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışma daha önce DMÖ'ne yönelik herhangi bir tedavi almamış ve diffüz DMÖ nedeniyle birer ay ara ile ardışık üç doz intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapılan 46 göz içermektedir. Bütün hastaların tip 2 diyabete bağlı proliferatif olmayan diyabetik retinopatisi ve diffüz DMÖ vardı. Tüm hastalarda düzeltilmiş en iyi görme keskinliği ölçümü (Snellen eşeline göre), göz içi basıncı ölçümü (GİB) ve optik koherens tomografi (OKT) ile yapılan MMK ölçümünü içeren detaylı göz muayenesi yapıldı. Tedavi öncesi-sonrası DGK, MMK ve GİB değerleri iki grup arasında karşılaştırıldı. P<0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Fakik grupta 24, psödo fakik grupta 22 göz vardı. Ortalama yaş fakik ve psödo fakik grupta sırasıyla 59.5±9.2 ve 66.3±10.8 yıldır. Başlangıç DGK fakik grupta 0.36±0.24, psödo fakik grupta 0.28±0.25 düzeyindeydi. Başlangıç ortalama MMK fakik grupta 373±97 µm, psödo fakik grupta ise 416±91 µm'di (p>0.05). Üç aylık tedavi sonrasında ortalama DGK fakik grupta 0.64±0.28, psödo fakik grupta 0.60±0.37 seviyelerine çıktı. MMK ise fakik grupta 286±76 µm'ye psödo fakik grupta 298±102 µm'ye geriledi. Retina dekolmanı, endoftalmi ve sistemik yan etkiler izlenmedi.

Sonuç: Maküla ödemi için daha önce herhangi bir tedavi almamış diffüz DMÖ olan fakik ve psödo fakik gözlerde ardışık 3 doz intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun kısa dönemde etkili olduğu görüldü. Fakik grupta elde edilen rakamsal değerler daha iyi olmakla birlikte bu fark istatistiksel anlamlı değildi.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik maküla ödemi, fakik, psödo fakik, ranibizumab.

ABSTRACT

Purpose: To compare of results the outcomes of best corrected visual acuity(BCVA) and central macular thickness (CMT) in phakic and pseudophakic eyes after intravitreal ranibizumab injection for diffuse diabetic macular edema.

Materials and Methods: This retrospective study included 46 eyes with diffuse diabetic macular edema (DME), which had no history treatment for diabetic macular edema, received 3 injections of ranibizumaab with one month intervals. All patients had type 2 diabetes mellitus with nonproliferative diabetic retinopathy and diffuse DME which had no history of treatment. Detailed eye examination included measurement of BCVA, intraocular pressure (IOP) and CMT using optical coherence tomography(OCT) was performed in all patients. BCVA, CMT and IOP were compared between the two groups. A p<0.05 was considered statistically significant.

Results: There were 24 eyes in phakic group and there were 22 eyes in pseudophakic group. Mean age was 59.5±9.2 and 66.3±10.8 years old in the phakic and pseudophakic group, respectively. Baseline BCVA was 0.36±0.24 in phakic and 0.28±0.25 in pseudophakic group. Postoperatively, mean BCVA was 0.64±0.28 and 0.60±0.37 in the phakic and pseudophakic group, respectively. Baseline CMT was 373±97 in phakic group, and 416± 91 µm in pseudophakic group. Postoperative mean CMT was 286±76 in the phakic group and 298±102 µm in the pseudophakic group. Retinal detachment, endophthalmitis and systemic side events.

Conclusion: Three doses of intravitreal ranibizumab was effective in phakic and pseudophakic eyes with diffuse DME. The values of phakic group were better than pseudophakic group but not significant.

Key Words: Diabetic macular edema, phakic, pseudophakic, ranibizumab.

1- M.D. Sisli Etfal Training and Rsearch Hospital, Eye Clinic, Istanbul/TURKEY
DEMİR M., drmehmetfe@hotmail.com
SENDÜL Y., sysendul@hotmail.com

2- M.D. Asistant, Sisli Etfal Training and Rsearch Hospital, Eye Clinic, Istanbul/TURKEY
MAVİ A., drmavi85@hotmail.com
DEMİR A., atilla_dmr@hotmail.com

3- M.D. Associate Professor, Sisli Etfal Training and Rsearch Hospital, Eye Clinic, Istanbul/TURKEY
GUVEN D., dkguven@hotmail.com

Geliş Tarihi - Received: 20.11.2014
Kabul Tarihi - Accepted: 21.02.2015
Ret-Vit 2015;23:129-132

Yazışma Adresi / Correspondence Address: M.D., Mehmet DEMİR
Sisli Etfal Training and Rsearch Hospital, Eye Clinic, Istanbul/TURKEY

Phone: +90 212 241 48 81
E-mail: drmehmetfe@hotmail.com

GİRİŞ

Diyabetik retinopati (DR) dünyada çalışma çağındaki bireyler arasında körlüğün önde gelen nedenlerinden biridir.¹ Diyabetik hastalarda diyabetik maküla ödemi (DMÖ), görme keskinliğindeki bozulmanın başlıca sebebidir. DMÖ prevalansı yeni tanı alan diyabetik hastalarda %0-3 arasında değişirken 20 yılı aşkın süredir diyabeti olan hastalarda %28-29 olarak görülür.^{2,3}

Vasküler endotelial growth faktor (VEGF)'ün, vasküler geçirgenliği artırarak hücre içi ve hücre dışı sıvı birikimine aracılık ettiği ve bu nedenle DMÖ patogenezinde anahtar bir rol üstlendiği gösterilmiştir.⁴ Diyabetik retinopati hastaların oküler dokularında VEGF seviyelerinde artış tespit edilmiştir. Yüksek VEGF seviyeleri artmış vasküler geçirgenlik, anjiyogenez ve maküla ödeminin neden olur.⁵ VEGF inhibitörleri retinal neovaskülarizasyonun azalmasında, önlenmesinde ve maküla ödeminin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.⁶⁻⁸ Ranibizumab insan anti-VEGF antikoru olarak elde edilen ve VEGF-A'nın tüm izoformlarını inhibe eden antijen bağlayıcı bir parçadır.⁹ Bu çalışmanın amacı intravitreal ranibizumab'ın etkisini fakik ve psödofakik gözlerde karşılaştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmamıza yalnızca DMÖ için daha önce hiç tedavi almamış ve diffüz diyabetik maküla ödemi nedeniyle birer ay ara ile üç doz ranibizumab enjeksiyonu yapılan 46 hastanın 46 gözü dahil edildi. Hastalar iki gruba ayrıldı. Fakik grup, 24 (7 erkek, 17 kadın) DMÖ'lü hastanın 24 fakik gözünü, psödofakik grup 22 (10 erkek 12 kadın) hastanın 22 psödofa-

kik gözünü içermekteydi.

Diyabetik retinopati uluslararası klinik diyabetik retinopati sınıflama ölçeğine göre derecelendirildi. Bütün hastalar tip 2 diyabetli olup hepsinde proliferatif olmayan diyabetik retinopati ve diffüz DMÖ mevcuttu. Dilate edilmiş pupilladan yapılan fundus muayenesini takiben tüm hastalarda MMK ölçümü ve başlangıç fundus anjiyografisi yapıldı. Retinal ven tıkanıklığı, makülada sert eksudalar, üveit, glokom, vitrektomize göz, makülada traksiyon, ranibizumab dışında intravitreal enjeksiyon yapılan, lazer fotokoagülasyon tedavisi, proliferatif diyabetik retinopati, 6 aydan daha yakın bir zamanda intraoküler cerrahi öyküsü, optik atrofi, diffüz olmayan diyabetik maküla ödemi, 3 aydan daha az takip süresi ve ambliyopisi olan gözler çalışma dışı bırakıldı. Bütün intravitreal enjeksiyonlar ameliyathane koşullarında limbusun 3.5-4.0 mm gerisinden üst temporal alandan uygulandı. Hastaların tümünde enjeksiyonu takiben 5 gün boyunca topikal oflaksisin (%0.03) kullanıldı. Her iki grup için tespit edilen başlangıç ve takip sonu DGK (Snellen eşeline göre), MMK (maküla kalınlık haritası 6x6 mm analiz programı ile) ve GİB değerleri karşılaştırıldı.

Bu çalışma Helsinki Bildirgesi etik prensiplerine uygun olarak yürütülmüş olup yerel etik komite tarafından onaylandı. İstatistiksel analiz için SSPS 22.0 programı kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildi. Kantitatif veriler Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Kalitatif verilerin analizinde ise ki-kare testi; bu testin uygulanmadığı koşullarda fischer testi kullanıldı. Tekrarlayan ölçümlerde Wilcoxon test kullanıldı. 0.05'in altındaki p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 1: Hastaların demografik ve klinik özellikleri.

Parametreler	Grup 1 (n=24)	Grup 2 (n=22)	p
Ortalama yaş±(S.D)	59.5±9.2	66.3±10.8	0.064
Cinsiyet (E/K)	7/17	10/12	0.253
Açlık glukoz düzeyi	133±22	124±23	0.187
Diyabet süresi	9.5±5.0	7.1±4.3	0.094
İnsulin kullanım süresi (yıl)	5.0±3.9	4.5±4.8	0.532
Hafif NPDR	2	3	
Orta NPDR	16	7	0.059
Şiddetli NPDR	6	12	
Hba1c	8.4±2.1	8.0±1.3	0.516
Enjeksiyon ortalaması	3.0±0.0	3.0±0.0	1.000

Independent t test/ Mann-whitney u test/ki-kare test.

S.D; Standard Sapma, E/K; Erkek/Kadın, NPDR; Nonproliferatif Diyabetik Retinopati, Hba1c; glikolize hemoglobilin.

Tablo 2: Tedavi öncesi ve sonrası görsel keskinlik değerleri.

Parametreler	Gr 1 (n=24)	Gr 2 (n=22)	P
DGK (snellen)	0.36±0.24	0.28±0.25	0.187
DGK 1. ay	0.55±0.28	0.50±0.29	0.519
DGK 2. ay	0.60±0.29	0.55±0.36	0.610
DGK 3. ay	0.64±0.28	0.60±0.37	0.806
DGK deki değişim (tedavi öncesine göre)			
Birinci ay p değeri	0.18±0.18	0.22±0.21	0.519
İkinci ay P değeri	0.24±0.19	0.28±0.31	0.674
Üçüncü ay P değeri	0.28±0.21	0.32±0.32	0.617

Mann-whitney u test/Wilcoxon test. DGK; Düzeltilmiş Görme Keskinliği.

Tablo 3: MMK tedavi öncesi ve sonrası.

Parametreler	Gr 1 (n=24)	Gr 2 (n=22)	P
MMK(ted.öncesi)	373±97	416±91	0.510
MMK 1. ay	296±59	312±82	0.620
MMK 2. ay	289±65	275±81	0.415
MMK 3. ay	286±76	298±102	0.956
MMK daki değişim (tedavi öncesine göre)			
Birinci ay	-76±97	-104±77	0.132
p değeri	0.000	0.000	
İkinci ay	-84±106	-140±54	0.002
P değeri	0.000	0.000	
Üçüncü ay	-87±117	-117±61	0.129
P değeri	0.000	0.000	
Mann-whitney u test/Wilcoxon test, Gr; Grup. MMK; Merkezi Maküla Kalınlığı.			

BULGULAR

Ortalama yaş, fakik ve psöofakik grupta sırasıyla 59.5±9.2 (43-80) ve 66.3±10.8 (p>0.05) idi.

Diyabetik retinopati şiddeti, diyabetik olma süresi, Hba1c, intravitreal ranibizumab enjeksiyon sayısı grup 1 ve 2 arasında anlamlı bir fark oluşturmadı (Tablo 1). Ortalama başlangıç DGK ve MMK değerleri her iki grupta benzerdi (p=0.187, p=0.510).

İki grupta'da 1., 2. ve 3. aylarda yapılan kontrollerde ortalama DGK ve MMK değerleri anlamlı olarak düzelme gösterdi (Tablo 2,3). Ortalama DGK değerleri tedavinin etkisiyle fakik ve psöofakik gözlerde sırasıyla 0.36±0.24'den 0.64±0.28'e (p=0.000), 0.28±0.25'den 0.60±0.37'ye (p=0.000) artış gösterdi. Ortalama MMK değerleri takip süresi sonunda fakik grupta 373±97'den 286±76 µm'ye (p=0.000) psöofakik grupta ise 416±91'den 298±102 µm'ye (p=0.000) geriledi. Ortalama GİB her iki grupta da takip süresi boyunca anlamlı değişiklik göstermedi. Retina dekolmanı, endoftalmi ve sistemik yan etkiler izlenmedi.

TARTIŞMA

Ranibizumab vitreustan retina ve koroid içine yayılabilen ve göz içine enjeksiyon için 2006 da FDA tarafından onaylanan bir anti VEGF ajandır.¹⁰ Son yıllarda ranibizumab DMÖ için kullanılmaya başlandı.¹¹⁻¹⁴ Birçok çalışma intravitreal ranibizumabın DMÖ' lü hastalarda elde edilen sonuçlarını etkileyen başlangıç DGK, MMK, yaş, sert eksudalar gibi faktörleri değerlendirmiştir.¹⁵⁻¹⁷ Ranibizumab tedavisi alan yaşa bağlı eksudatif maküla dejenerasyonu (AMD) bulunan gözlerde fakik ve psöofakik olmanın sonuç üzerine olan etkinliğini değerlendiren çalışmalar mevcut olmasına rağmen diyabetik maküla ödemi için yapılmış çalışmaya rastlamadık.¹⁸⁻²⁰

Tablo 4: Tedavi öncesi ve sonrası GİB değerleri.

Parametreler	Gr 1 (n=24)	Gr 2 (n=22)	P
GİB (ted. öncesi)	15.0±2.6	15.3±2.6	0.752
GİB 1. ay	15.3±1.6	15.0±2.4	0.622
GİB 2. ay	15.3±2.2	15.2±1.9	0.772
GİB 3. ay	15.6±2.7	15.1±2.5	0.502
GİB değişiklik (tedavi öncesine göre)			
Birinci ay	0.3±2.3	0.3±2.1	0.729
p değeri	0.645	0.542	
İkinci ay	0.3±3.3	0.0±2.8	0.982
P değeri	0.655	0.895	
Üçüncü ay	0.5±4.2	0.1±3.4	0.627
P değeri	0.626	0.875	
Mann-whitney u test/Wilcoxon test, GİB: Göz İçi Basıncı.			

Bizim elde ettiğimiz bilgiler ışığında, diyabetik maküla ödemi bulunan fakik ve psöofakik gözlerde intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonuçlarının karşılaştırıldığı ilk çalışmadır.

İntravitreal ranibizumab tedavisi alan gözlerde kısa dönem içinde DGK ve MMK'da anlamlı düzelme izlendi. GİB'da tedavi öncesi ve sonrası arasında anlamlı değişiklik izlenmedi.

Bu çalışmayı kısıtlayan faktörler, olgu sayısının az olması, proliferatif diyabetik retinopatiye bağlı maküla ödemi içermemesi, kısa takip süresi ve retrospektif olmasıdır.

Bu çalışma bize lensin durumunun DMÖ için intravitreal ranibizumab enjeksiyonu ile tedavi edilen hastaların sonuçlarına herhangi bir etkisi olmadığını gösterdi.

İntravitreal ranibizumab diffüz DMÖ tedavisi için etkili ve güvenlidir. DGK ve MMK fakik ve psöofakik hastalarda anlamlı olarak iyileşme gösterdi. Acaba lensin durumu diyabetik maküla ödemi tedavisi için intravitreal ranibizumabın etkinliğinde etkili mi? Bu sorunun cevabı mevcut çalışmaya göre lensin durumunun etkili olmadığı yönündedir. Sonuçlarımızın prospektif tasarımıyla geniş seriler içeren çalışmalarla desteklenmesi gerekir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Moss SE, Klein R, Klein BE. The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 1998;105:998-1003.
2. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984;91:1464-74.
3. Bandello F, Parodi MB, Lanzetta P, et al. Diabetic macular edema. *Dev Ophthalmol* 2010;47:73-110.
4. Takahashi H., Shibuya M. The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. *Clin. Sci. (Lond.)* 2005;109:227-41.

5. Hu B, Zhang Y, Zeng Q, et al. Intravitreal Injection of Ranibizumab and CTGF shRNA Improves Retinal Gene Expression and Microvessel Ultrastructure in a Rodent Model of Diabetes. *Int J Mol Sci* 2014;15:1606-24.
6. Altintas A.G, Arifoglu H.B, Tutar E, et al. Effect on anterior chamber bevacizumab injection combined with seton implantation in treatment of rubeosis iridis in neovascular glaucoma. *Cutan. Ocul. Toxicol* 2012;31:124-7.
7. Sugimoto Y, Mochizuki H, Okumichi H, et al. Effect of intravitreal bevacizumab on iris vessels in neovascular glaucoma patients. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol* 2010;248:1601-9.
8. Yoon JU, Kim YM, Lee SJ, et al. Prognostic factors for visual outcome after intravitreal anti-VEGF injection for naive myopic choroidal neovascularization. *Retina* 2012;32:949-55.
9. Bandello F, De Benedetto U, Knutsson KA, et al. Ranibizumab in the treatment of patients with visual impairment due to diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol* 2011;5:1303-8.
10. Ferrara N, Damico L, Shams N, et al. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:859-70.
11. Comyn O, Sivaprasad S, Peto T, et al. A randomized trial to assess functional and structural effects of ranibizumab versus laser in diabetic macular edema (The LUCIDATE study). *Am J Ophthalmol* 2014 Feb 13. doi: 10.1016/j.ajo.2014.02.019.
12. Terai N, Haustein M, Siegel A, et al. Diameter of retinal vessels in patients with diabetic macular edema is not altered by intravitreal ranibizumab (Lucentis). *Retina* 2014;22. PMID:24457978.
13. Abouammoh MA. Ranibizumab injection for diabetic macular edema: meta-analysis of systemic safety and systematic review. *Can J Ophthalmol* 2013;48:317-23.
14. Evoy KE, Abel SR. Ranibizumab: the first vascular endothelial growth factor inhibitor approved for the treatment of diabetic macular edema. *Ann Pharmacother* 2013;47:811-8.
15. Santos AR, Gomes SC, Figueira J, et al. Degree of decrease in central retinal thickness predicts visual acuity response to intravitreal ranibizumab in diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2014;231:16-22.
16. Channa R, Sophie R, Khwaja AA, et al. The READ-2 Study Group. Factors affecting visual outcomes in patients with diabetic macular edema treated with ranibizumab. *Eye (Lond)*. 2013 Nov 22. doi: 10.1038/eye.2013.245.
17. Bressler SB, Qin H. 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.
18. Weinberg DV, Shapiro H, Ehrlich JS. Ranibizumab treatment outcomes in phakic versus psöophakic eyes: an individual patient data analysis of 2 phase 3 trials. *Ophthalmology* 2013;120:1278-82.
19. Ozkaya A, Alkin Z, Yazici AT, et al. Comparison of intravitreal ranibizumab in phakic and psöophakic neovascular age-related macular degeneration patients with good baseline visual acuity. *Retina*. 2013 Oct 17. doi: 10.1097/IAE.000000000000024.
20. Baek JS, Cho HJ, Cho SW, et al. Intravitreal ranibizumab injection for neovascular age-related macular degeneration in phakic versus psöophakic eyes. *Retina* 2013;33:467-73.