

Diabetik Maküler Ödem Hastalarında Sert Eksuda Varlığının Anti-VEBF Tedavide Prognoza Etkisi

Alper Halil Bayat, Akın Çakır, Selim Bölükbaşı, Burak Erden, Mustafa Nuri Elçioğlu

Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği, İstanbul

ÖZ

Amaç: Diyabetik maküler ödemde (DMÖ) sert eksuda varlığının anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (VEBF) tedavisinde prognoza olan etkisini araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Diyabetik maküler ödem nedeniyle intravitreal anti-VEBF tedavisi alan 80 hastanın 80 gözü geriye dönük olarak çalışıldı. Hastalar en az 3 doz anti-VEBF tedavisi almışlardı. Hastaların enjeksiyon öncesi ve tedavi sonundaki optik koherans tomografi (OKT) verileri not edildi. Sert eksuda varlığının merkezi maküler kalınlıktaki (MMK) ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliğindeki (EİDGK) değişime olan etkisi araştırıldı.

Bulgular: Hastaların tanı anındaki ortalama MMK'ları 415 ± 95 mikrometre (μm) olarak saptandı. İlk EİDGK'ları 0.67 ± 0.52 logMAR bulundu. Ortalama enjeksiyon sayıları 4.1 ± 1.6 idi. Hastaların %35'inde sert eksuda varlığı izlendi. Hastaların EİDGK kazanımları ile başlangıç EİDGK, ilk MMK ve sert eksuda olmaması istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur (sırasıyla $p < 0.001$, $p < 0.05$ ve $p < 0.05$). Hastaların MMK'larındaki azalmalar ilk MMK ve ilk EİDGK ile istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişkili bulunup sert eksuda varlığının MMK'daki azalmalarla istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olmadığı saptanmıştır (sırasıyla $p < 0.001$, $p < 0.05$ ve $p > 0.05$). Regresyon analizinde EİDGK kazanımları ilk EİDGK ve daha sonra sert eksuda oluşmasıyla ilişkili olduğu saptanmıştır. Merkezi makula kalınlığındaki azalmalar ise yalnızca ilk MMK ile ilişkili saptanmıştır.

Sonuç: Diyabetik makula ödeminde anti-VEBF tedavi yanıtında EİDGK kazanımları ile ilk EİDGK ve başlangıçta sert eksuda bulunmaması ve MMK'daki azalmalar ilk MMK ile istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Diabetik maküler ödem, anti-VEBF tedavisi, eksuda, merkezi maküler kalınlık

ABSTRACT

The Effect of Presence of Hard Exudates on Visual and Anatomical Outcomes in Diabetic Macular Edema

Objective: To evaluate the effect of the initial status of hard exudates on visual and anatomical outcomes in diabetic macular edema (DME) following intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) treatment.

Material and Method: In this retrospective study, 80 eyes of 80 patients who treated with anti-VEGF due to DME were examined. All of the patients underwent at least three anti-VEGF treatment. The baseline, follow-up and last visit optical coherence tomography parameters and best-corrected visual acuity (BCVA) were all noted.

Results: The mean baseline central macular thickness (CMT) was 415 ± 95 μm and mean baseline BCVA was 0.67 ± 0.52 LogMAR. Average number of injections was 4.1 ± 1.6 . %35 of patients had exudates before the treatment. The improvement in BCVA was correlated with initial BCVA, initial CMT and absence of exudates and this correlations were statically significant ($p = 0.000$, $p = 0.030$ and $p = 0.047$ respectively). The improvement in CMT was statically significant correlated with initial CMT and initial BCVA, however presence of hard exudates did not effect CMT improvement ($p = 0.000$, $p = 0.016$ and $p = 0.214$ respectively).

Conclusion: Although the presence of exudates was found to be a negative predictor for visual outcomes, it did not have any effects on anatomical outcomes in patients with DME under anti-VEGF treatment.

Keywords: Diabetic macular edema, anti-VEGF treatment, exudates, central macular thickness

GİRİŞ

Diyabetik hastalarda görme keskinliğindeki azalmanın en sık görülen nedeni diyabetik makula ödemidir (DMÖ). 1 DMÖ nedeni araştırılmaya devam edil-

mekle birlikte enflamasyon ile beraber vasküler endotelial büyüme faktörü düzeyinin artışı DMÖ'nün önde gelen iki sebebidir. Birkaç çalışmada, hipoksi sırasında maküler kapillerlerin artmış geçirgenliğinin, interlökin (IL) -6, IL-8, prostaglandinler gibi proin-

Alındığı Tarih: 10.11.2017

Kabul Tarihi: 24.12.2017

Yazışma adresi: Asis. Alper Halil Bayat, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği, Okmeydanı / İstanbul

e-posta: alperhalil76@hotmail.com

falamtuar faktörlerin ve VEBF seviyelerinde artışa neden olduğu bildirilmiştir^(2,3). Bu yüzden intravitreal anti-VEBF tedavileri DMÖ için etkin bir tedavi olarak düşünülmüştür⁽⁴⁻⁶⁾. Anti-VEBF tedavisi DMÖ için iyi bir seçenek olmasına rağmen, bazı hastalar intravitreal anti-VEBF tedavilerine yanıt vermemektedir. Bu da hastaların tedaviye yanıtını etkileyen başka faktörlerin olduğunu düşündürmektedir. Olası prognostik faktörleri araştırmak klinisyenlerin daha bilinçli kararlar almalarına ve hastalara tedavi etkileri için daha makul beklentiler sağlamasına yardımcı olabilir. Görme iyileştirme ve anatomi iyileşmesi için prognostik faktörler üzerine yoğunlaşan az çalışma vardır.

Bu çalışmanın amacı DMÖ’de sert eksuda varlığının görme kazanımında prognostik etkisinin olup olmadığının araştırılmasıdır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2015-Ocak 2017 tarihleri arasında Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Retina polikliniğine başvuran ve DMÖ ile anti-VEBF tedavisi alan 80 hastanın verileri geriye dönük olarak araştırıldı. Hastaların hepsi en az üç doz anti-VEBF tedavisi almışlardı. Hastalar takiplerinde gereksinim durumuna göre ek anti-VEBF tedavi aldılar.

Hastaların yaş ve cinsiyetleri, tanı anındaki EİDGK’leri ve MMK’ları, üç doz anti-VEBF sonrasında ve tedavi sonrasındaki EİDGK’ları ve MMK’ları not edildi. Hastaların optik koherans tomografi (OKT) görüntülerinden MMK’ları ve tedavi başlangıcındaki sert eksuda varlıkları not edildi. Hastaların tedavi süresinceki anti-VEBF sayıları, anti-VEBF ilaç türü (ranibizumab, aflibercept) not edildi.

Hastaların hepsi tedavi öncesi ve tedavi sonrası birinci aylarında ve son vizitte standart göz muayanesinden geçirildi. Hastalara sırasıyla slip-lamb biyomikroskopi, indirekt oftalmoskopi, EİDGK, tonometri, SD-OKT yapıldı. EİDGK snellen eşeliyle ve parmak sayma yöntemiyle alınarak istatistiksel analiz için ” the logarithm of the minimal angle of resolution (logMAR)” birimine çevrildi. OKT görüntülemesi SD-OKT(Cirrus HD-OCT; Carl Zeiss Meditec) ile yapıldı.

Hastalardan glokomu olanlar, üç doz anti-VEBF tedavisi almayanlar, başka maküler ve retinal hastalığı olanlar, görme kaybına neden olacak nörolojik ve sistemik hastalıkları bulunanlar çalışmaya dâhil edilmedi.

Verilerin analizi SPSS for Windows 21 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro-Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma (en küçük-en büyük) olarak kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve yüzde (%) olarak gösterildi. Hastaların tedavi öncesi bulgularının tedaviye ilişkisine bakmak için doğrusal regresyon analizi yapıldı. Bu çalışmada post-hoc g-power analizi yapılmış ve sonuç %99 bulunmuştur.

Tüm bu çalışma Helsinki Bildirisi’ne uygun olarak yapılmış ve gerekli izinler Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu’ndan alınmıştır.

BULGULAR

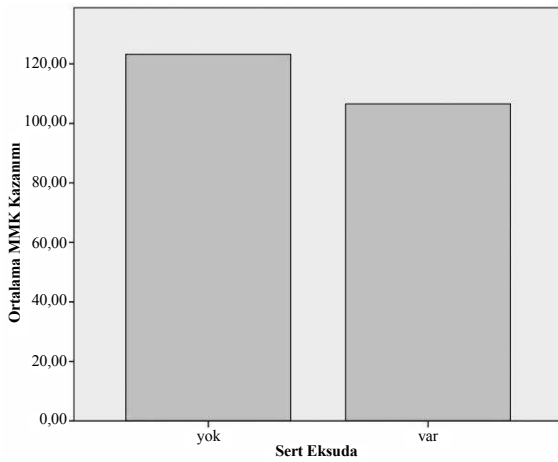
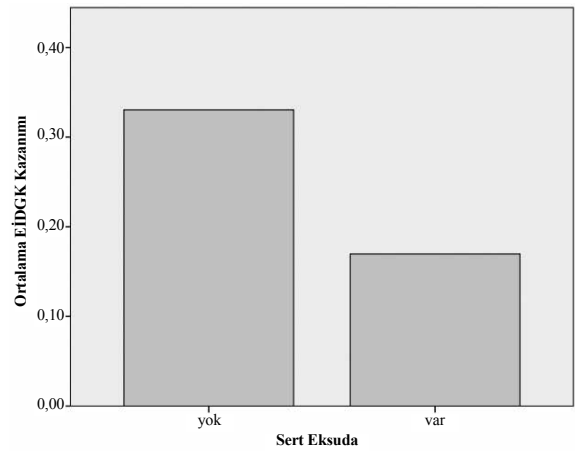
Bu çalışmaya 80 olgunun 80 gözü dahil edildi. Olguların 35’i erkek (%43.8) 45’i kadın (%56.2)’di. Olguların 25’inde (%31.3) sert eksuda varlığı saptandı. Olguların 30’u aflibercept (%37.5) ve 50’si ranibizumab (%62.5) enjeksiyonu olduğu saptandı. Yaş ortalaması 61.29±8.47 idi. Olguların tedavi öncesi ortalama MMK’ları 415±95 µm ve EİDGK’ları 0.67±0.52 logMAR olarak saptandı. Ortalama anti-VEBF enjeksiyon sayıları 4.7±1.6 idi. Olgular sert eksuda varlığına göre ikiye ayrıldı; Grup 1 (sert eksuda var) ve Grup 2 (sert eksuda yok). Hastaların genel verileri Tablo 1’de özetlenmiştir.

Sert eksuda olan grupta (Grup 1) başlangıç MMK 382±79 µm, sert eksuda olmayan grupta (Grup 2) 430±98 µm saptandı. Hastaların MMK kazanımları Grup 1’de 106±73 µm, Grup 2’de 123±92 µm saptandı ve bu iki grup arasındaki fark olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı (p>0.05). Bu durum Grafik 1’de gösterilmiştir.

Grup 1’de başlangıç EİDGK 0.48±0.30 logMAR, Grup 2’de 0.75±0.57 logMAR olduğu izlendi. EİDGK kazanımları ise Grup 1’de 0.16±0.26 logMAR ve Grup 2’de 0.33±0.43 logMAR saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05). Sert eksuda varlığının EİDGK kazanımını olumsuz yönde etkiledi-

Tablo 1. Olguların gruplara göre genel verilerinin dağılımı.

	Grup 1 (Sert eksuda var); n:25	Grup 2 (Sert eksuda yok); n:55	Total n:80
Yaş (Ort±SD)	57.56±6.19	62.98±8.86	61.29±8.47
Cinsiyet (Ort±SD)	13K, 12E	32K, 23E	45K, 35E
Anti-VEBF türü	10 Aflibercept 15 ranibizumab	20 aflibercept 35 ranibizumab	30 aflibercept 50 ranibizumab
Toplam enjeksiyon sayısı	4.36±1.46	4.87±1.65	4.71±1.60
Başlangıç MMK (Ort±SD)	382.92±79.96 µm	430.87±98.36 µm	415.89±95.16 µm
Son MMK (Ort±SD)	272.36±64.27 µm	307.67±90.09 µm	296.64±84.11 µm
MMK kazanımı	106.56±73.52 µm	123.23±92.13 µm	118.02±86.63 µm
Başlangıç EİDGK (Ort±SD)	0.48±0.30 logMAR	0.75±0.57 logMAR	0.67±0.52 logMAR
Son EİDGK (Ort±SD)	0.31±0.29 logMAR	0.42±0.44 logMAR	0.39±0.40 logMAR
EİDGK kazanımı	0.16±0.26 logMAR	0.33±0.43 logMAR	0.28±0.39 logMAR

**Grafik 1. Grupların ortalama MMK kazanımları.****Grafik 2. EİDGK kazanımlarının gruplara göre değişimi.**

ği saptandı. Bu durum Grafik 2’de gösterilmiştir. Olguların EİDGK ve MMK kazanımlarına prognostik etki yapabilecek durumları karşılaştırmak için Pearson korelasyon analizi yapıldı. Olguların EİDGK ve MMK kazanımlarıyla yaş, cinsiyet, anti-VEBF türü, başlangıç EİDGK, başlangıç MMK, enjeksiyon sayısı, sert eksuda varlığı ilişkileri araştırıldı. Pearson korelasyon analizinde r değerleri yüksek çıkan ilk EİDGK, ilk MMK ve sert eksuda varlığı doğrusal regresyon analizine sokuldu. Olguların EİDGK kazanımlarıyla sert eksuda olmaması ve ilk EİDGK ile yüksek korele izlendi (her ikisi için de $p<0.05$). MMK kazanımında ise yalnızca ilk MMK ile yüksek korele izlendi ($p<0.05$).

TARTIŞMA

DMÖ tedavisinde anti-VEBF yaygın olarak kullanılmaktadır. Daha önceki çalışmalarda ranibizumab ve aflibercept’in DMÖ tedavisindeki etkinlikleri

gösterilmiştir⁽⁷⁻¹¹⁾. Bu tedavilerin DMÖ’de etkin olmalarına rağmen, bazı hastaların görme ve anatomik kazanımlarının yeterli olmadığı görülmüştür. Bu durum tedavi başarısını etkileyen başka faktörlerin de olduğunu düşündürmektedir. Şu anki literatürde bu durumu araştıran yayın sayısı çok azdır⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Bu çalışmanın sonucuna göre başlangıç EİDGK’ları düşük olan hastaların EİDGK kazanımları daha yüksek bulunmuştur ($p=0.000$). DRCC.net, RISE ve RIDE gibi daha önceki çalışmalar da bu bulguyu destekler niteliktedir^(12,13,15,16). Bu durum “ceiling effect” (Tavan etkisi) denilen durumla açıklanabilir. Başlangıç görmeleri kötü olan hastaların görme kazanım alanları daha fazla olduğundan görme kazanımları daha yüksek bulunur.

Sert eksuda varlığının görme kazanımına etkisiyle ilgili çeşitli çalışmalar vardır. DRCC.net, RISE ve RIDE çalışmaları eksuda varlığının daha iyi görme

ile ilişkili olduğunu göstermekteyken ^(12,16), ETDRS çalışmasında sert eksuda varlığı görme kazanımı için kötü risk faktörü olarak bulunmuştur ⁽¹⁷⁾. Biz de bu çalışmada sert eksuda varlığının görme kazanımı üzerine negatif risk faktörü olduğunu saptadık.

Bu çalışmada başlangıç MMK'nın MMK kazanımıyla istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişkili saptandı ($p<0.01$). DRCR.net çalışması da bu bulguyu desteklemektedir. 12 Başlangıç MMK ne kadar fazlaysa hastaların MMK kazanımları o kadar fazla olmaktadır. Bu durum da tıpkı EİDGK kazanımları gibi "ceiling effect" ile açıklanabilir.

Sonuç olarak DMÖ'lü anti-VEBF tedavisi alan hastalarda başlangıç EİDGK düşük olması ve sert eksuda bulunmaması görme kazanımlarının daha iyi olmasına sebep olmaktadır. Başlangıç MMK'ları fazla olan hastalarda ise MMK kazanımları daha fazla olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984;91:1464-74. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(84\)34102-1](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(84)34102-1)
2. Do DV, Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH, et al. The DA VINCI study: Int Ophthalmol phase 2 primary results of VEBF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118:1819-26. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.02.018>
3. Cunningham ET Jr, Adamis AP, Altaweel M, et al. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005;112:1747-57. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2005.06.007>
4. Cheung N, Wong IY, Wong TY. Ocular anti-VEBF therapy for diabetic retinopathy: overview of clinical efficacy and evolving applications. *Diabetes Care* 2014;37:900-5. <https://doi.org/10.2337/dc13-1990>
5. 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. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.12.039>
6. Ho AC, Scott IU, Kim SJ, et al. Anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy for diabetic macular edema: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2012;119:2179-88. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.07.058>
7. Bandello F, Cicinelli MV, Parodi MB. Anti-VEBF molecules for the management of diabetic macular edema. *Curr Pharm Des* 2015;21:4731-7. <https://doi.org/10.2174/1381612821666150909095756>
8. Calvo CM, Sridhar J, Shahlaee A, Ho AC. Reduction of diabetic macular edema in the untreated fellow eye following intravitreal injection of aflibercept. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2016;47:474-6. <https://doi.org/10.3928/23258160-20160419-12>
9. Egan C, Zhu H, Lee A, et al. The United Kingdom Diabetic Retinopathy Electronic Medical Record Users Group, Report 1: baseline characteristics and visual acuity outcomes in eyes treated with intravitreal injections of ranibizumab for diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2017;101(1):75-80. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-309313>
10. 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. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.08.016>
11. Heier JS, Bressler NM, Avery RL, et al. Comparison of aflibercept, bevacizumab and ranibizumab for treatment of diabetic macular edema: extrapolation of data to clinical practice. *JAMA Ophthalmol* 2016;134:959. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.4110>
12. Bressler SB, Qin H, Beck RW, Chalam KV, Kim JE, Melia M, Wells JA. 3rd 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(9):1153-61. <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2012.1107>
13. Sophie R, Lu N, Campochiaro PA. Predictors of functional and anatomic outcomes in patients with diabetic macular edema treated with ranibizumab. *Ophthalmology* 2015;122(7):1395-401. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.02.036>
14. Channa R, Sophie R, Khwaja AA, Do DV, Hafiz G, Nguyen QD, Campochiaro PA. Factors affecting visual outcomes in patients with diabetic macular edema treated with ranibizumab. *Eye (Lond)* 2014;28(3):269-78. <https://doi.org/10.1038/eye.2013.245>
15. I-An Lai, Wei-Cherng Hsu, Chung-May Yang, Yi-Ting Hsieh. Prognostic factors of short-term outcomes of intravitreal ranibizumab in diabetic macular edema. *Int J Ophthalmol* 2017;10(5):765-71.
16. Domalpally A, Ip MS, Ehrlich JS. Effects of intravitreal ranibizumab on retinal hard exudate in diabetic macular edema: findings from the RIDE and RISE phase III clinical trials. *Ophthalmology* 2015;122(4):779-86. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.10.028>
17. Chew EY, Klein ML, Ferris FL. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Arch Ophthalmol* 1996;114(9):1079-84. <https://doi.org/10.1001/archophth.1996.01100140281004>