

## Diyabetik maküler ödemde kombine intravitreal bevacizumab ve grid lazer tedavisi etkinliğinin değerlendirilmesi

### *Evaluation of efficacy of combined intravitreal bevacizumab and grid laser treatment in diabetic macular edema*

Çetin Akpolat<sup>1</sup>, Ferhat Evliyaoğlu<sup>2</sup>, Muhammed Mustafa Kurt<sup>3</sup>

#### ÖZET

**Amaç:** Kombine intravitreal bevacizumab enjeksiyonu ve grid lazer fotokoagülasyonu tedavisinin diyabetik maküler ödemde etkinliğini retrospektif olarak araştırmak.

**Yöntemler:** Retrospektif olarak yapılan çalışmada, diyabetik maküler ödemi olan hastalara tek doz intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulandı ve dört hafta sonra da grid lazer fotokoagülasyonu yapıldı. Tedavi öncesi ve lazer tedavisi sonrası 1. ve 3. aylarda, tüm gözlerin optik koherens tomografisi çekildi ve detaylı oküler muayeneleri yapıldı. Çalışmada, santral maküler kalınlık, maküler hacim ve düzeltilmiş en iyi görme keskinliği parametrelerinin tedavi öncesi ve sonrasındaki değişimleri gözlemlendi. Göz içi basıncındaki değişimler ve oluşabilecek komplikasyonlar da değerlendirilmeye tabi tutuldu.

**Bulgular:** Kombine tedavi sonrası, görme keskinliğinde iyileşme sağlandı ve santral maküler kalınlık ortalamasında 96,91 (%24,94) mikronluk bir azalma meydana geldi. Kombine tedavi sonrası santral maküler kalınlık, maküler hacim ve düzeltilmiş en iyi görme keskinliği ortalamalarındaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,05$ ). Göz içi basıncı ortalamasında anlamlı bir değişiklik saptanmadı ( $p = 0,95$ ). İntravitreal enjeksiyon veya lazer fotokoagülasyona bağlı komplikasyon gelişmedi.

**Sonuç:** Kombine intravitreal bevacizumab enjeksiyonu ve grid lazer fotokoagülasyonu tedavisinin diyabetik maküler ödemli hastalarda santral maküler kalınlık ve maküla hacminde azalma, görme keskinliğinde iyileşme sağladığı gözlemlendi. Dolayısıyla kombine intravitreal bevacizumab enjeksiyonu ve grid lazer fotokoagülasyonu diyabetik maküler ödemde ilk tedavi seçeneği olarak kullanılabilir.

**Anahtar kelimeler:** Bevacizumab, diyabetik maküler ödem, grid lazer fotokoagülasyonu

#### ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the efficacy of combined treatment of intravitreal bevacizumab injection followed by grid laser photocoagulation in patients with diabetic macular edema

**Methods:** Patients with diabetic macular edema received single dose intravitreal bevacizumab injection and followed by grid laser photocoagulation treatment four weeks later in the retrospectively conducted study. All eyes had undergone a complete ophthalmic examination including optical coherence tomography at baseline and at first and third month after laser treatment. The changes between outcome and baseline measurements in central macular thickness, macular cube volume and best-corrected visual acuity were observed. The changes in intraocular pressure and any reported complication were also evaluated.

**Results:** After the combined therapy the reduction in the mean of central macular thickness was 96.91  $\mu\text{m}$  (24.94%) with a corresponding improvement in best-corrected visual acuity. The reduction in the mean of central macular thickness and the improvement in the mean of best-corrected visual acuity were statistically significant ( $p < 0.05$ ). There was no significant changes in the mean of IOP ( $p = 0.95$ ). No complication related to the intravitreal injection or laser photocoagulation was reported in the treated eyes.

**Conclusion:** Combined therapy with intravitreal bevacizumab injection and sequential grid laser photocoagulation appeared to be effective in reducing central macular thickness and cube volume and improving visual acuity. A combination of intravitreal bevacizumab injection and sequential grid laser photocoagulation could be used as an initial treatment of diabetic macular edema. *J Clin Exp Invest* 2015; 6 (4): 351-356

**Key words:** Bevacizumab, diabetic macular edema, grid laser photocoagulation

<sup>1</sup> Şanlıurfa Siverek Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları, Şanlıurfa/Siverek, Türkiye

<sup>2</sup> Muş Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları, Muş, Türkiye

<sup>3</sup> Samsun Gazi Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları, Samsun, Türkiye

**Correspondence:** Çetin Akpolat,

Şanlıurfa Siverek Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Siverek, Şanlıurfa, Türkiye Email: akpolatcetin@yahoo.com

Received: 24.07.2015, Accepted: 15.10.2015

Copyright © JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations 2015, All rights reserved

## GİRİŞ

Diyabet, sık görülen kronik ve sistemik bir hastalık olmasından dolayı dünyada önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Prevelansı giderek artmaktadır ve 2030 yılında diyabet hasta sayısının 336 milyon civarında olması tahmin edilmektedir [1]. Bu artışın etyolojisinde diyet değişiklikleri, yağlı yiyecek tüketimi, fiziksel aktivite azlığı gibi durumlar yer almaktadır [2,3].

Diyabeti olan hastaların yaklaşık olarak %25' inde diyabetik retinopati (DR) bulguları mevcuttur [4]. DR' nin ilk safhalarında hastalar genellikle göz şikayetleri yönünden asemptomatiktir. İleri safhalarda ise hastalar görme bulanıklığı, görme keskinliğinde azalma, uçuşan cisimler gibi şikayetlerden yakınrlar. DR görme kaybının önde gelen nedenlerinden biridir ve dünyada körlük vakaların %1' ini teşkil etmektedir hatta bazı ülkelerde bu oran %5' e çıkabilmektedir [5]. Diyabetik hastalardaki bu görme bozukluğunun temel nedeni ise diyabetik maküla ödemi ( DMÖ ) [6]. Maküla ödemi terimi, maküla bölgesinde retina tabakasının kan-retina bariyerinin bozulması sonucu kalınlaşmasını ifade eder. DMÖ non-proliferatif DR' nin veya proliferatif DR' nin herhangi bir aşamasında oluşabilir [7]. DMÖ tanısı fundus muayenesiyle belirlenebilir fakat tanının doğrulanması, tedavi ve takip için optik koherens tomografi ( OKT ), fundus flörosein anjiyografi ( FFA ) ve renkli fundus foto gibi yöntemler kullanılmaktadır.

DMÖ gelişmesinde DR' nin seyri önemlidir. DR' nin tipi, süresi ve şeker kontrolünün durumu DR' nin seyrinde belirleyici faktörlerdir. Diyabetin süresi arttıkça DMÖ' nün prevelansı da artar. Diyabet teşhisinin ilk 5 yılında DMÖ' nün prevelansı %5, ilk 15 yılında ise %15 civarındadır [8]. 10 yıllık insidans çalışmalarında tip 1 diyabetli hastalarda DMÖ hastaların %29' unda, tip 2 diyabetli hastalarda ise %14' ünde DMÖ gelişmiştir [9,10]. Şeker kontrolünün göstergesi olan glikolize hemoglobin (HbA1c) seviyesi optimal %6-%7 arasında olması sağlandığında DR' nin progresyonu yavaşlamaktadır ve bu da DMÖ insidansını azaltabilir [11]. DMÖ retinal mikrovasküler değişiklikler sonucu oluşur ve tedavisinde de bu mikrovasküler değişikliklere yönelik olarak; grid lazer, anti Vazoendotelial Growth Factor (anti-VEGF) tedavileri, intravitreal kortikosteroidler ve bu tedavilerin farklı kombinasyonları uygulanmaktadır.

Çalışmamızda; bir anti-VEGF ajanı olan intravitreal bevacizumab ( İVB ) enjeksiyonunu takiben dört hafta sonra grid lazer yapılan ve DMÖ olan 32 hastanın 48 gözü retrospektif olarak değerlendirile-

rek bu tedavi protokolünün DMÖ üzerindeki etkinliği araştırıldı.

## YÖNTEMLER

Okmeydanı Eğitim ve araştırma Hastanesi Göz Kliniği Retina Biriminde retrospektif olarak yürütülen bu çalışmada Tip 1 ve Tip 2 diyabetli 32 hastanın 48 gözü değerlendirildi. 16 hastanın çift gözleri, 16 hastanın ise tek gözleri çalışmada yer aldı. Çalışmaya dahil edilme ve dahil edilmeme kriterleri aşağıda belirtildiği gibidir.

### Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Diyabetik retinopatiye bağlı gelişen maküla ödemi olan hastalar
- 40 yaş üstü ve en az 5 yıldır diyabeti olan hastalar
- Santral maküler kalınlık ( SMK ) değerleri > 250 µm olan hastalar

### Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- Diyabetik retinopati dışında gelişen maküla ödemi (üveit, santral retinal ven tıkanıklığı vb.)
- Glom oküsünün olması
- Son 6 ay içerisinde katarakt cerrahisi ve vitreoretinal cerrahi geçirmiş, panretinal fotokoagülasyon yapılmış olması
- İskemik makülopati ve vitreomaküler traksiyonun olması

Çalışma Dünya Tıp Birliği (WMA) Helsinki Bildirgesi - 2013 ilkelerine uyularak ve bilgilendirilmiş gönüllü onam alınarak gerçekleştirildi.

Hastaların, tek doz İVB (1,25 mg/0,05 ml) enjeksiyonu öncesi ve enjeksiyon sonrası birinci gün ve birinci hafta oküler muayeneleri yapılmıştır. Enjeksiyon sonrası dördüncü haftada hastaların oküler muayeneleri yapıldıktan sonra hastalara grid lazer tedavisi uygulanmıştır. Bazı periyotlarda, diyabetik maküla ödemi (DMÖ sınıflandırılması yapılmaksızın) olan hastaların hepsine grid lazer ve grid lazere ivb kombinasyonu tedavisi uygulanmış. Lazer tedavisinden 1 ay ve 3 ay sonra hastaların tekrar poliklinik oküler muayene kontrolleri yapılmıştır. Hasta dosyaları taranarak çalışma için gerekli olan kaydedilmiş görme keskinlikleri, SMK, maküla hacmi (macular cube volume, MCV) ve göz içi basıncı (GİB) parametreleri elde edilmiştir. Hastaların, tek doz İVB enjeksiyonu öncesi ve enjeksiyondan dört hafta sonra (ya da hemen grid lazer öncesi), grid lazer tedavisinden 1 ve 3 ay sonra Snellen eşeli yardımıyla vizyonları alınıp logMAR skalasında düzel-

tilmiş en iyi görme keskinliği (DEİGK) belirlenmiş, OKT (Cirrus SD-OCT, Carl Zeiss Meditec) yardımıyla; SMK ve MCV değerleri saptanmış, Goldmann applanasyon tonometresi yardımıyla GİB değerleri ölçülmüştür.

DEİGK, SMK, MCV ve GİB parametrelerinin, tedavi öncesi ve sonrasındaki ortalamalarının değişimleri istatistiksel analize tabi tutuldu. İstatistiksel analiz, SPSS 16.0 programı yardımıyla "eşleştirilmiş iki grup arasındaki farkların testi" (Paired-Samples "t" test) ve GraphPad Prism 5 V.5.04 (GraphPad Software, La Jolla, California, USA ) kullanılarak yapıldı. Çalışmada, %95 güven aralığında  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmada 32 hastanın 48 gözü yer aldı. Hastaların 16'sı erkek 16'sı kadındı. 16 hastanın iki gözü, 16 hastanın tek gözü tedavi edildi. 48 gözün 20'si (%41) ini erkek, 28'i (%59) kadın hastalara ait gözlerdi.

Çalışmadaki 32 hastanın yaş ortalaması  $59,68 \pm 8,66$  yıl olarak hesaplandı. 16 erkek hastanın yaş ortalaması  $61,58 \pm 10,71$  yıl, 16 kadın hastanın yaş ortalaması ise  $57,80 \pm 7,15$  yıl olarak hesaplandı.

Ortalama diyabet süresi ise  $11,56 \pm 4,38$  yıl (5-21 yıl arası) idi. Hastaların 9'unda (%28,13) kontrol altında hipertansiyon mevcut olup, diğer hastalarda başka bir sistemik hastalık bulunmamaktaydı. Hastalar 16 hafta boyunca takip edildi.

Kombine tedavi sonrası, tedavi öncesine göre: 12 gözde görme keskinliği değişmemiş, 3 gözde azalmış ve 33 gözde artmış; SMK tüm gözlerde azalmış; MCV 9 gözde değişmemiş, diğer gözlerde azalmış; 2 gözde GİB belirgin artmış ( $18 \text{ mmHg} \rightarrow 26 \text{ mmHg}$ ,  $15 \text{ mmHg} \rightarrow 24 \text{ mmHg}$ ) diğer gözlerde GİB' de anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

Hastaların, kombine İVB ve grid lazer tedavisinden önce; DEİGK değerlerinin ortalaması  $0,80 \pm 0,68 \text{ logMAR}$ , SMK değerlerinin ortalaması  $388,55 \pm 128,84 \mu\text{m}$ , maküla hacim değerlerinin ortalaması  $12,10 \pm 2,17 \text{ mm}^3$ , GİB değerlerinin ortalaması  $15,07 \pm 3,02 \text{ mmHg}$  olarak hesaplandı. İVB tedavi sonrası ve hemen grid lazer öncesi olan dördüncü haftada; DEİGK ortalaması  $0,74 \pm 0,66 \text{ logMAR}$ , SMK değerlerinin ortalaması  $344,24 \pm 108,12 \mu\text{m}$ , MCV değerlerinin ortalaması  $11,60 \pm 1,77 \text{ mm}^3$ , GİB değerlerinin ortalaması  $17,83 \pm 6,51 \text{ mmHg}$  olarak bulundu (tablo 3). İVB tedavi öncesi ve sonrası; SMK ortalaması, %11,40 azalarak  $388,55 \pm 128,84 \mu\text{m}'$  dan  $344,24 \pm 108,12 \mu\text{m}'$  a düşerken, maküla hacimlerinin ortalaması %4,13 azalarak  $12,10 \pm 2,17 \text{ mm}^3$  ten  $11,60 \pm 1,77 \text{ mm}^3$  e düştü. GİB ortalamaları %18,31 artarak  $15,07 \pm 3,02 \text{ mmHg}'$  dan  $17,83 \pm 6,51 \text{ mmHg}'$  ye yükseldi. İVB tedavisi öncesi ve sonrası DEİGK, SMK, MCV ve GİB ortalamalarının istatistiksel analizi yapıldı. SMK, MCV ve GİB parametrelerinin ortalamalarındaki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,05$ ). DEİGK ortalamasındaki değişiklik ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p = 0,14$ ) (Tablo 1).

**Tablo 1.** 32 hastanın 48 gözünün İVB tedavisi öncesi ve sonrası SMK, DEİGK, MCV ve GİB değişkenlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	İVB Öncesi	İVB Sonrası	p değeri
SMK ( $\mu\text{m}$ )	$388,55 \pm 128,84$	$344,24 \pm 108,12$	0,001
DEİGK (logMAR)	$0,80 \pm 0,68$	$0,74 \pm 0,66$	0,14
MCV ( $\text{mm}^3$ )	$12,10 \pm 2,17$	$11,60 \pm 1,77$	0,008
GİB (mmHg)	$15,07 \pm 3,02$	$17,83 \pm 6,51$	0,002

İVB: İntravitreal Bevacizumab, SMK: Santral maküler kalınlık, DEİGK: düzeltilmiş en iyi görme keskinliği, MCV: macular cube volume, GİB: göz içi basıncı

Grid lazer tedavisi öncesi; DEİGK ortalaması  $0,74 \pm 0,66 \text{ logMAR}$ , SMK değerlerinin ortalaması  $344,24 \pm 108,12 \mu\text{m}$ , maküler hacim değerlerinin ortalaması  $11,60 \pm 1,77 \text{ mm}^3$ , GİB değerlerinin ortalaması  $17,83 \pm 6,51 \text{ mmHg}$  olarak bulundu.

Kombine İVB ve grid lazer tedavi sonrası üçüncü ayda; DEİGK ortalaması  $0,59 \pm 0,56 \text{ logMAR}$ , SMK değerlerinin ortalaması  $291,64 \pm 103,01 \mu\text{m}$ ,

MVC değerlerinin ortalaması  $10,60 \pm 1,50 \text{ mm}^3$ , GİB değerlerinin ortalaması  $15,05 \pm 2,95 \text{ mmHg}$  olarak bulundu (tablo 4). Kombine İVB ve grid lazer tedavi sonrası üçüncü ayda, grid lazer tedavisi öncesine göre; SMK ortalaması, % 15,28 azalarak  $344,24 \pm 108,12 \mu\text{m}'$  dan  $291,64 \pm 103,01 \mu\text{m}'$  a düşerken, maküla hacimlerinin ortalaması % 8,6 azalarak  $11,60 \pm 1,77 \text{ mm}^3$  ten  $10,60 \pm 1,50 \text{ mm}^3$  e düşer-

ken, GİB ortalamaları %15,59 azalarak  $17,83 \pm 6,51$  mmHg' dan  $15,05 \pm 2,95$  mmHg' ye düştü. Kombine İVB ve grid lazer tedavi sonrası üçüncü ay ve grid lazer tedavisi öncesi DEİGK, SMK, MCV ve GİB or-

talamalarının istatistiksel analizi yapıldı. DEİGK, SMK, MCV ve GİB parametrelerinin ortalamalarındaki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,05$ ) (Tablo 2).

**Tablo 2.** 32 hastanın 48 gözünün kombine İVB ve grid lazer tedavi sonrası üçüncü ay ve grid lazer tedavisi öncesi (İVB Sonrası) SMK, DEİGK, MCV ve GİB değişkenlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Grid Öncesi	Kombine Sonrası 3. Ay	p değeri
SMK ( $\mu\text{m}$ )	$344,24 \pm 108,12$	$291,64 \pm 103,01$	$< 0,001$
DEİGK (logMAR)	$0,74 \pm 0,66$	$0,59 \pm 0,56$	$< 0,001$
MCV ( $\text{mm}^3$ )	$11,60 \pm 1,77$	$10,60 \pm 1,50$	$< 0,001$
GİB (mmHg)	$17,83 \pm 6,51$	$15,05 \pm 2,95$	0.007

İVB: İntravitreale Bevacizumab, SMK: Santral maküler kalınlık, DEİGK: düzeltilmiş en iyi görme keskinliği, MCV: macular cube volume, GİB: göz içi basıncı

Kombine tedavi öncesi; DEİGK ortalaması  $0,80 \pm 0,68$  logMAR, SMK değerlerinin ortalaması  $388,55 \pm 128,84$   $\mu\text{m}$ , maküler hacim değerlerinin ortalaması  $12,10 \pm 2,17$   $\text{mm}^3$ , GİB değerlerinin ortalaması  $15,07 \pm 3,02$  mmHg olarak bulundu.

Kombine İVB ve grid lazer tedavi sonrası üçüncü ayda, kombine tedavisi öncesine göre; SMK ortalaması, %24,94 azalarak  $388,55 \pm 128,84$   $\mu\text{m}$ ' dan  $291,64 \pm 103,01$   $\mu\text{m}$ ' a düşerken, maküla hacimlerinin ortalaması %12,4 azalarak  $12,10 \pm 2,17$

$\text{mm}^3$  ten  $10,60 \pm 1,50$   $\text{mm}^3$  e düşerken, GİB ortalamaları %0,13 azalarak  $15,07 \pm 3,02$  mmHg' dan  $15,05 \pm 2,95$  mmHg' ye düştü. Kombine İVB ve grid lazer tedavi sonrası üçüncü ay ve kombine tedavisi öncesi DEİGK, SMK, MCV ve GİB ortalamalarının istatistiksel analizi yapıldı. DEİGK, SMK, MCV parametrelerinin ortalamalarındaki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,05$ ). GİB ortalamasındaki değişiklik ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p = 0,95$ ) (Tablo 3).

**Tablo 3.** 32 hastanın 48 gözünün kombine tedavisi öncesi (İVB tedavisi öncesi) ve kombine tedavisi sonrası üçüncü ayda SMK, DEİGK, MCV ve GİB değişkenlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Kombine Öncesi	Kombine Sonrası 3. Ay	p değeri
SMK ( $\mu\text{m}$ )	$388,55 \pm 128,84$	$291,64 \pm 103,01$	$< 0,001$
DEİGK (logMAR)	$0,80 \pm 0,68$	$0,59 \pm 0,56$	$< 0,001$
MCV ( $\text{mm}^3$ )	$12,10 \pm 2,17$	$10,60 \pm 1,50$	$< 0,001$
GİB (mmHg)	$15,07 \pm 3,02$	$15,05 \pm 2,95$	0,95

İVB: İntravitreale Bevacizumab, SMK: Santral maküler kalınlık, DEİGK: düzeltilmiş en iyi görme keskinliği, MCV: macular cube volume, GİB: göz içi basıncı

## TARTIŞMA

DMÖ, vasküler yatağın geçirgenliğinin bozulması sonucu oluşmaktadır. VEGF ve prostaglandin gibi sitokin uyarıcıların ve diğer anjiyogenik faktörlerin uyarımı sonucu bu vasküler yatak bozulmaktadır [5]. DMÖ tanısı ve takibinde OKT sık kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. OKT maküla ödeminin nicel ve nitel karakteristik özellikleri hakkında detaylı ve değerli bilgiler sağlar, bu yönüyle birçok yöntemden daha üstündür [12].

Tedavi yaklaşımları, maküla ödeminin oluşumunda farklı mekanizmalar olduğu için çeşitlilik göstermektedir. Tedavinin başarısı OKT ile değerlendirilmekte ve OKT sonuçlarına göre tedavi seçenekleri değişebilmektedir. DMÖ tedavisinde altın standart grid lazer kabul edilmekle beraber yapılan araştırmalar neticesinde intravitreal anti-VEGF ve kortikosteroid gibi farklı tedavi yöntemleri de uygulanmaktadır [13-15]. Bu tedavi yöntemleri tek başına uygulanabileceği gibi kombine de uygulanabilir.

Kombine İVB ve lazer fotokoagülasyon tedavisi sonucu maküla anatomisi düzelebilmekte ve DEİ-

GK' nde artış sağlanabilmektedir. Bu, İVB' nin etkisiyle VEGF inhibisyonunun sağlanması ve lazerin uzun süreli etkilerinin sonucu İVB gereksiniminin azalmasıyla sağlanmaktadır. Güvenilir olması ve maliyetinin uygunluğu bevacizumabi diğer anti-VEGF ajanlarına göre daha avantajlı kılabilmiştir [16].

Literatürdeki bir çalışmada kombine İVB ve grid lazer tedavisinin retinal ven tıkanıklarına bağlı gelişen maküla ödemi üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir [17]. Çalışmada; tedavinin, SMK değerlerinin ortalamasını istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalttığı fakat DEİGK değerleri üzerinde anlamlı bir etkisinin bulunmadığı saptanmıştır.

Kontrol gruplu bir çalışmada ise, İVB tedavisi ile kombine İVB ve maküler lazer tedavisinin diyabete bağlı gelişen maküla ödeminde etkileri karşılaştırılmış. Altı aylık çalışmanın sonucunda her iki tedavinin SMK ve MCV ortalama değerlerinde azalma sağladığı, kombine tedavinin İVB tedavisine anlamlı bir üstünlüğünün olmadığı saptanmıştır. Kombine tedavinin DMÖ rekürensini azaltabileceği ve görme keskinliğini koruyabileceği gözlemlenmiştir [18].

Literatürdeki 24 aylık başka kontrol gruplu bir çalışmada, diffüz DMÖ olan hastalar üç gruba ayrılarak; kombine İVB ve grid lazer, sadece İVB ve sadece grid lazer tedavileri hastalara uygulanmış ve sonuçlar karşılaştırılmıştır [19]. Çalışmada kombine tedavinin SMK ve DEİGK değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma meydana getirdiği saptanmıştır. Kombine tedavinin, sadece İVB tedavisine göre üstünlüğü saptanmamış aksine SMK değerlerindeki değişimlerde sadece İVB tedavisinin daha etkin olduğu gözlemlenmiştir.

12 aylık çok merkezli randomize klinik bir çalışmada kombine 0,5 mg ranibizumab veya 4 mg triamsinolon ve fokal/grid lazer ile sadece fokal/grid lazerin DMÖ üzerinde etkinliği araştırılmış [20]. Çalışmanın neticesinde kombine 0,5 mg ranibizumab veya 4 mg triamsinolon ve fokal/grid lazer tedavisinin DMÖ üzerinde sadece fokal/grid lazer tedavisine göre daha etkin olduğu gözlemlenmiştir.

12 aylık retrospektif bir çalışmada kombine bevacizumab ve lazer tedavisinin DMÖ üzerinde etkinliği araştırılmış [21]. Çalışmada kontrol grubu yer almamakta olup, DEİGK ve SMK parametrelerinin değişimleri incelenmiş. Gerekliğinde bazı hastalara ek lazer ve intravitreal enjeksiyonlar uygulanmış. Kombine tedavi sonrası DEİGK değerlerinde anlamlı iyileşme sağlanmış ve SMK değerlerinde anlamlı azalma gözlemlenmiş. Baştan 12. aya kadar olan süreçteki DEİGK ve SMK parametrelerinin

deki değişikliklerin lazer tedavisinden 12. aya kadar olan süreçteki DEİGK ve SMK parametrelerindeki değişikliklerinden istatistiksel olarak farklı olmadığı saptanmış. Yine bu süreçlerdeki DEİGK ve SMK parametrelerindeki değişiklikler baştan lazer tedavisine kadar olan süreçteki DEİGK ve SMK parametrelerindeki değişikliklerden istatistiksel olarak farklı bulunmamış.

Çalışmamızda ise: İVB öncesi ve İVB sonrası (veya hemen grid lazer öncesi) ile İVB öncesi ve grid lazer sonrası 3. ay SMK, DEİGK ve MCV değerlerindeki değişimler karşılaştırıldı ve her üç parametre için istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilirken; İVB öncesi ve İVB sonrası (veya hemen grid lazer öncesi) ile, hemen grid lazer öncesi ve grid lazer sonrası üçüncü ay SMK, DEİGK ve MCV değerlerindeki değişimler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar saptanmadı. Hemen grid lazer öncesi (İVB sonrası) ve grid lazer sonrası üçüncü ay ile İVB öncesi ve grid lazer sonrası üçüncü ay SMK ve MCV değişimleri istatistiksel olarak anlamlıydı, fakat DEİGK değişimleri istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Çalışmamızda, maküla hacminin parametre olarak kullanılması ve maküla hacminde tedavi sonrası anlamlı bir değişiklik saptanması önemlidir çünkü çoğu çalışmada maküla hacmi değişken olarak kullanılmamıştır. Kombine tedavinin tek başına etkinliğini belirlemek amaçlandığı için kontrol grubu oluşturulmadı. Bu açıdan kontrol grubu olan yeni çalışmalar yapılabilir. Hasta sayısı artırılıp, tedavinin uzun süredeki sonuçları belirlenerek daha değerli bilgiler elde edilebilir.

Sonuç olarak, 16 haftalık retrospektif çalışmamızda kombine İVB enjeksiyonu ve grid lazer tedavisinin, DMÖ olan hastalarda etkin bir tedavi yöntemi olabileceği gözlemlenmiştir. Dolayısıyla DMÖ olan hastalarda kombine tedavi ilk tedavi seçeneği olarak uygulanabilir.

## KAYNAKLAR

1. Habib SL, Rojna M. Diabetes and risk of cancer. *ISRN Oncol* 2013;2013:583786.
2. Williams R, Airey M, Baxter H, et al. Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review. *Eye(Lond)* 2004;18:963-983.
3. Gupta R, Kumar P. Global diabetes landscape-type 2 diabetes mellitus in South Asia: epidemiology, risk factors, and control. *Insulin* 2008;3:78-94.
4. Aiello LP, Gardner TW, King GL, et al. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1998;21:143-156
5. Klein BE. Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy. *Ophthalmic Epidemiol* 2007;14:179-183.

6. Soheilian M, Garfami KH, Ramezani A, Yaseri M, Peyman GA. Two-year results of a randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus laser in diabetic macular edema. *Retina* 2012;32:314–321.
7. Lang GE. Diabetic macular edema. *Int J Ophthalmol* 2012;227:21–29
8. Aiello LP, Gardner TW, King GL, et al. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1998;21:143–156.
9. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1995;102:7–16.
10. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology* 2009;116:497–503.
11. Klein R. The Diabetes Control and Complications Trial. In: Kertes C, ed. *Clinical Trials in Ophthalmology: A Summary and Practice Guide* 1998:49-70.
12. Ozdek SC, Erdiç MA, Gürelik G, et al. Optical coherence tomographic assessment of diabetic macular edema; comparison with fluorescein angiographic and clinical findings. *Ophthalmologica* 2005;219:86–92.
13. Sohn HJ, Han DH, Kim IT, et al. Changes in aqueous concentrations of various cytokines after intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2011;152:686-694.
14. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Ophthalmology* 1987;94:761-774.
15. Klein R, Klein BE, Moss SE. Visual impairment in diabetes. *Ophthalmology* 1984;91:1–9.
16. Stefanini FR, Arevalo JF, Maia M. Bevacizumab for the management of diabetic macular edema. *World J Diabetes* 2013;4:19-26.
17. Ogino K, Tsujikawa A, Murakami T, et al. Grid photocoagulation combined with intravitreal bevacizumab for recurrent macular edema associated with retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol* 2011;5:1031-1036.
18. Lee SJ, Kim ET, Moon YS. Intravitreal bevacizumab alone versus combined with macular photocoagulation in diabetic macular edema. *Korean J Ophthalmol* 2011;25:299-304.
19. Arevalo JF, Lasave AF, Wu L, et al. Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). Intravitreal bevacizumab plus grid laser photocoagulation or intravitreal bevacizumab or grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema: results of the Pan-american Collaborative Retina Study Group at 24 months. *Retina* 2013;33:403-413.
20. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010;117:1064-1077.
21. Barteselli G, Kozak I, El-Emam S, et al. 12-month results of the standardized combination therapy for diabetic macular edema: intravitreal bevacizumab and navigated retinal photocoagulation. *Br J Ophthalmol* 2014;98:1036-1041.