



# Diyabetik Makula Ödemi Olan Hastalarda Aflibercept Tedavisinin Anatomik ve Görsel Sonuçlarının Değerlendirilmesi

## Evaluation of The Anatomical and Visual Outcomes of Aflibercept Treatment in Patients with Diabetic Macula Edema

Gökhan Demir,<sup>1</sup> Gizem Kutlutürk<sup>2</sup>

### ÖZET

**Amaç:** Diyabetik makula ödemi (DMÖ) hastalarında aflibercept tedavisinin anatomik ve görsel sonuçlarını ve elipsoid zon defekti (EZD) ve seröz retina dekolmanının (SRD) tedavi sonuçlarını nasıl etkilediğini değerlendirmek.

**Yöntem:** Bu çalışmada, ocak 2016-ocak 2017 yılları arasında tedavi naif, başlangıç tedavisi olarak aflibercept başlayıp 3 yükleme dozunu tamamladığımız DMÖ hastaların tıbbi kayıtlarını geriye dönük olarak analiz ettik. Fundus florescein angiografide (FFA) makula ve periferik retina iskemisi olan, spektral optik koherens tomografide (S-OKT) vitreo-retinal arayüz hastalığı olan, tedaviye başlamadan önce retinal neovaskülarizasyonu olan ve 12 aydan daha az takip süresine sahip olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, başlangıç, 3, 6, 9 ve 12. aylardaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ve santral makula kalınlığı (SMK), EZD ve SRD olup olmadığı kaydedildi.

**Bulgular:** Çalışmaya 20'si kadın 27'si erkek toplam 47 hastanın 72 gözü dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 59.7±8.0 idi. Ortalama takip süreleri 14±2 aydı. Tüm hasta grubunda intravitreal aflibercept (İVA) enjeksiyonu sonrası 3, 6, 9 ve 12. ayda EİDGK'de başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede artış gözlemlendi. (sırasıyla p<0.009, p<0.001, p<0.001 ve p<0.001). EİDGK, İVA öncesi EZD olmayan grupta EZD olan gruba göre anlamlı derecede daha iyiydi. Bunun yanı sıra tedavi sonrası 12. ayda da EİDGK, EZD olmayan grupta daha iyiydi. SRD+ ve SRD- gruplarındaki EİDGK'deki değişime baktığımızda 3. aydaki EİDGK değişimi benzerdi; ancak 6, 9 ve 12. aydaki EİDGK'ı değişimi SRD+ olan grupta daha yüksekti. Tüm hasta grubunda ortalama santral retina kalınlığında (SMK) İVA sonrası 3, 6, 9 ve 12. ayda başlangıç değerlerine göre anlamlı olarak daha düşük saptandı. Hastalarda SRD ve EZD olması ile başlangıç EİDGK arasında negatif bir korelasyon (p<0.001), ayrıca başlangıçta SRD'nin olması ile EİDGK ve SMK'deki değişim arasında pozitif bir korelasyon (p<0.001) saptandı.

**Sonuç:** Aflibercept, DMÖ hastalarında hem EİDGK'nin iyileştirilmesi hem de SMK'nin azaltılmasında etkili ve güvenli bir tedavi ajanıdır. SRD'nin eşlik ettiği ya da etmediği DMÖ'de etkilidir. EZD tedavinin görsel sonuçları açısından prediktif değere sahiptir.

**Anahtar sözcükler:** Aflibercept; diyabetik makula ödemi; gerçek yaşam çalışması.

### ABSTRACT

**Objectives:** To evaluate the anatomical and visual results of aflibercept treatment in patients with diabetic macular edema and how ellipsoid zone defect (EZD) and serous retinal detachment (SRD) affect the treatment outcomes.

**Methods:** We analyzed the medical enrollments of treatment naïve DME patients who were initially treated with aflibercept and who were completed 3 loading doses between January 2016 and January 2017 in this retrospective study. Patients having macular ischemia, peripheral retinal ischemia in fluorescein angiography, patients with

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Bölümü, İstanbul, Türkiye  
<sup>2</sup>Tokat Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Bölümü, Tokat, Türkiye

**Cite this article as:** Demir G, Kutlutürk G. Diyabetik Makula Ödemi Olan Hastalarda Aflibercept Tedavisinin Anatomik ve Görsel Sonuçlarının Değerlendirilmesi. Bosphorus Med J 2021;8(1):29-4.

**Received:** 29.10.2020

**Accepted:** 26.11.2020

### Correspondence:

Dr. Gökhan Demir. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Bölümü, İstanbul, Turkey

**Phone:**

+90 542 551 02 46

**e-mail:**

dr.gkhndmr@gmail.com

OPEN ACCESS



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

vitreoretinal interface disease on spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT), patients with DME who had received any previous treatment, or with neovascularization of retinal at beginning treatment, or patients with a follow-up of less than 12 months were excluded from the study. The patients' age, gender, best corrected visual acuity (BCVA) and central macular thickness (CMT) at baseline, 3, 6, 9 and 12 months, EZD and SRD were recorded.

**Results:** Seventy-two eyes of 47 patients including 20 women and 27 men were included in the study. The mean age of the patients was  $59.7 \pm 8.0$ . The mean follow-up period was  $14 \pm 2$  months. The mean BCVA at 3, 6, 9 and 12 months was statistically better than baseline in all patient group ( $p < 0.009$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$  and  $p < 0.001$ , respectively). Before intravitreal aflibercept, the mean BCVA was significantly better in the group without EZD than in the group with EZD. In addition, the mean BCVA was better in the group without EZD at 12 months. When we looked at the change in the mean BCVA in SRD+ and SRD- groups, the change in the mean BCVA at 3 months was similar between two groups; however, the change in the mean BCVA at 6, 9 and 12 months was higher in the group with SRD+. In all patient groups, mean central retinal thickness (CMT) was found to be significantly lower than baseline values at 3, 6, 9 and 12 months after IVA. There was a negative correlation ( $p < 0.001$ ) between the presence of SRD and EZD and the initial BCVA, and a positive correlation ( $p < 0.001$ ) between the presence of SRD at the beginning and the change in BCVA and CMT.

**Conclusion:** Aflibercept treatment is an effective and safe treatment agent for both improving BCVA and decreasing CMT in DME patients. It is effective in DME with or without SRD. EZD has a predictive value in terms of visual results of treatment.

**Keywords:** Aflibercept; diabetic macula edema; real life study.

**D**iyabetik hastalarda görme azlığının en sık sebebi diyabetik makula ödemi (DMÖ).<sup>[1,2]</sup> DMÖ hastalarında vasküler geçirgenliğin artmış olduğu çalışmalarla gösterilmiş olup bundan sorumlu birçok inflamatuvar medyatör mevcuttur. Bunların en önemlisi ise vasküler endotelial büyüme faktörüdür (VEBF).<sup>[3]</sup> Diyabetik hastaların aköz ve vitreus örneklerinde kontrol grubuna göre VEBF düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.<sup>[4]</sup> Güncel DMÖ tedavi seçeneklerine baktığımızda VEBF inhibitörleri ve steroidleri görmekteyiz.<sup>[5]</sup> Vasküler geçirgenlikte kritik öneme sahip olan VEBF'nin inhibisyonu önem arz etmekte olup başlangıç tedavi aflibercept, ranibizumab ve off-label olarak kullanılan bevacizumab gibi anti-VEBF'ler lehine kaymaktadır.

Afliberceptin etkinliği ve güvenilirliği birçok klinik çalışma ile gösterilmiştir. Foveal alandaki seröz retina dekolmanı (SRD), elipsoid zon defekti (EZD) gibi mikro yapısal değişikliklerin DMÖ hastalarındaki görme keskinliği ile korele olduğu gösterilmiştir. Örneğin; Mori ve arkadaşları EZ yatay uzunluğunun ranibizumab tedavisi sonrasında görsel iyileşme ile korele olduğunu, Shin ve arkadaşları EZ varlığının iyi görme keskinliği ile korele olduğunu göstermişler.<sup>[6,7]</sup> Ayrıca, SRD'nin eşlik ettiği DMÖ'lü hastalarında anti-VEBF'lerin etkili olup olmadığı hala tartışmalıdır.<sup>[8-10]</sup> Literatürde ranibizumab ve bevacizumab hakkında birçok gerçek yaşam verisi olmasına rağmen diğerlerine göre daha yeni bir ajan olan aflibercept hakkında daha az veri bulunmaktadır.<sup>[11,12]</sup>

Biz bu çalışmada, tedavi naif olup 3 yükleme dozu aflibercept uyguladığımız DMÖ hastalarının gerçek yaşam verilerini ve bu hastalardaki EZD ve SRD'nin tedavinin sonuçlarını nasıl etkilediğini değerlendirdik.

## Yöntem

Bu çalışmada, ocak 2016-ocak 2017 yılları arasında tedavi naif, başlangıç tedavisi olarak aflibercept başlayıp 3 yükleme dozunu tamamladığımız DMÖ hastalarının tıbbi kayıtlarını geriye dönük olarak analiz ettik.

Tüm hastalara tedavi ve tedavi süreci hakkında kapsamlı bilgi verildi ve tedaviden önce tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam formu alındı. Hasta bilgilerinin taranması ve kullanılması için gerekli onay, hastanenin Tıpta Uzmanlık Eğitim Komisyonu'ndan alındı. Fundus florescein anjiyografide (FFA) makula ve periferik retina iskemisi olan, spektral optik koherens tomografide (S-OCT) vitreoretinal arayüz hastalığı olan, tedaviye başlamadan önce retinal neovaskülarizasyonu olan ve 12 aydan daha az takip süresine sahip olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, başlangıç, 3, 6, 9 ve 12. aylardaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ve santral makula kalınlığı (SMK), EZD ve SRD olup olmadığı kaydedildi.

Tüm hastalara tüm vizitlerde Snellen eşeli (4 metre) kullanılarak EİDGK, aplanasyon tonometresi ile göz içi basınç ölçümü, yarı lamba biyomikroskopisi ve dilate fundus muayenesi dahil olmak üzere kapsamlı bir oftalmik muayene

yapıldı. Tüm hastalara tedaviden önce optik koherens tomografi (OKT) (SPECTRALIS® Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) renkli fundus fotoğrafı ve FFA (HRA-2; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) değerlendirmeleri yapıldı. FFA hariç tüm muayeneler aylık olarak yapılmıştır. Ancak, klinisyen ihtiyaç duyduğunda FFA tekrar edildi. SMK, cihazın kendisinin OKT haritalama yazılımı tarafından otomatik olarak hesaplanan merkezi 1 mm çapında alanda nörosensoryel retinanın ortalama kalınlığı olarak tanımlandı. DMÖ tanısı OKT bulgularına dayanarak konuldu. SMK değeri > 300 mikron olan hastalarda DMÖ mevcut olarak değerlendirildi. SRD varlığı, OKT görüntüsündeki retinal pigment epiteli (RPE) ve nörosensöriyel retina arasındaki subretinal sıvının saptanması ile belirlendi. EZD, foveadan geçen yatay OKT kesitinde santral 1000 mikronluk düzlemde niteliksel olarak değerlendirildi. EZ bütünlüğü kesintiye uğruyorsa EZD+, devamlılığı söz konusu ise EZD- olarak kaydedildi.

### Intravitreal Enjeksiyon Tekniği

Bütün gözler standart prosedür kullanılarak intravitreal enjeksiyon için hazırlandı. Özet olarak, yarı-steril ortamda konjonktival keseye lokal anestetik olarak propakain uygulamasını takiben %10'luk povidon iyot ile periorbital bölge silindikten sonra konjonktival keseye %5'lik povidon iyot uygulandı, 3 dakika bekledikten sonra steril salin ile konjonktival kese yıkandı. Sonrasında hastanın yüzünü kapatmak için steril örtü yapıştırıldı ve kapaklar spekülüm ile açıldı. Aflibercept, fakik olan hastalarda limbustan 4 mm uzaktan pars planadan, psödofovakik olanlarda ise 3.5 mm uzaklıktan 30 gauge uçlu iğne ile enjekte edildi. Enjeksiyon sonrası hastalara profilaktik olarak günlük 5 kez 1 hafta mok-sifloksasin uygulaması önerildi.

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 20.0 yazılımı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel değerler minimum, maksimum ve ortalama

ma±standart sapma olarak verildi. Bağımlı grupların karşılaştırılması için bağımlı örneklem T testi, bağımsız grupların karşılaştırılması için bağımsız örneklem T testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Başlangıçtaki morfolojik değişiklikler ile başlangıç EİDGK arasındaki ilişki ve EİDGK ve SMK'deki değişim arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. Preoperatif faktörler ile postoperatif EİDGK arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. Sonuçlar p<0.05 için istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Çalışmaya 20'si kadın 27'si erkek toplam 47 hastanın 72 gözü dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 59.7±8.0 idi. Ortalama takip süreleri 14±2 aydı. Tablo 1'de hastaların demografik özellikleri ve başlangıç klinik özellikleri özetlenmiştir. Tüm hasta grubunda intravitreal aflibercept (İVA) enjeksiyonu sonrası 3, 6, 9 ve 12. ayda EİDGK'de başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede artış gözlemlendi. (sırasıyla p<0.009, p<0.001, p<0.001 ve p<0.001). İVA öncesi EZD olmayan grupta EİDGK EZD olan gruba göre anlamlı derecede daha iyiydi. Tedavi sonrası 12. ayda da EİDGK, EZD olmayan grupta daha iyiydi. Tablo-2'de EZD olan ve olmayan gruplarda çalışma parametreleri karşılaştırılmıştır. SRD olan grupta İVA sonrası 6, 9 ve 12. aydaki EİDGK başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak daha iyiydi (sırasıyla p=0.049, p=0.007 ve p=0.023); ancak 3. ayda aritmetik olarak daha

Tablo 1. Hastaların demografik ve başlangıç klinik özellikleri

Yaş, yıl (Ort±SS)	59.7±8.0
Cinsiyet,(Kadın/Erkek)	20/27
DM süresi, yıl (Ort±SS)	12.4±5.2
Elipzoid Zon Defekti (EZD+/EZD-)	21/51
Subretinal Dekolman (SRD+/SRD-)	25/47
Başlangıç EİDGK (Ort±SS LogMAR,)	0.51±0.19
Başlangıç SRK (Ort±SS µm)	447±104

SS: Standart sapma.

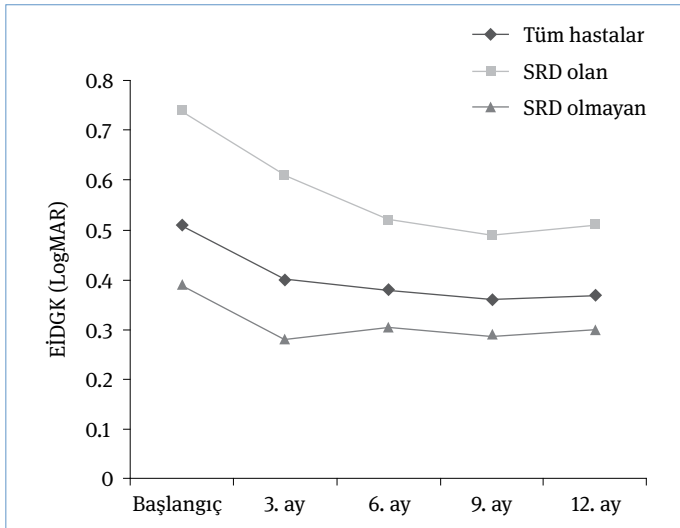
Tablo 2. Elipzoid zon defekti olan ve olmayan hastalarda parametrelerin karşılaştırılması

	EZD+	EZD-	p
Başlangıç EİDGK (Ort±SS LogMAR)	0.86±0.43	0.37±0.27	<0.001
12. ayda EİDGK (Ort±SS LogMAR)	0.60±0.34	0.27±0.25	<0.001
Başlangıç SRK (Ort±SS µm)	526±103	414±85	<0.001
12.ayda SRK (Ort±SS µm)	352±173	312±58	0.14

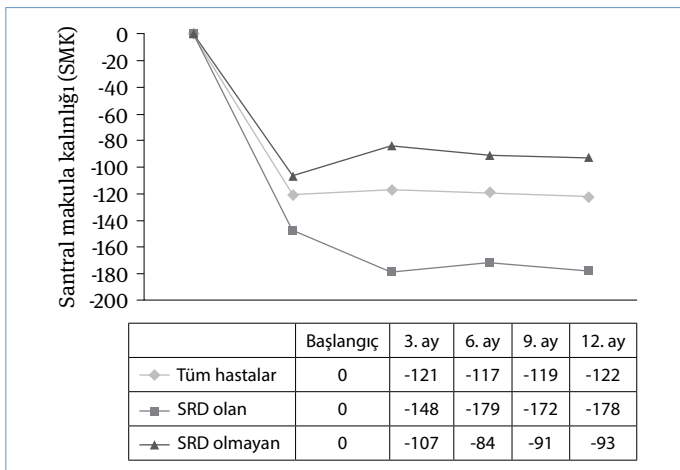
SS: Standart sapma

iyi olmasına rağmen anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. SRD olmayan grupta 3, 6, 9 ve 12. aydaki (sırasıyla  $p=0.002$ ,  $p=0.017$ ,  $p=0.003$  ve  $p=0.019$ ) EİDGK başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak daha iyiydi. Şekil-1 tüm hasta grubunda, SRD olan ve SRD olmayan hastaların EİDGK'nin zaman içindeki değişimini göstermektedir. Gruplar arasındaki EİDGK değişimine baktığımızda SRD+ ve SRD- olan grupta 3. aydaki EİDGK değişimi benzerdi; ancak 6, 9 ve 12. aydaki EİDGK değişimi SRD+ olan grupta daha yüksek bulundu.

Tüm hasta grubunda ortalama SMK, İVA sonrası 3, 6, 9 ve 12. ayda başlangıç değerlerine göre anlamlı olarak düşük saptandı (tüm zamanlarda  $p<0.001$ ); benzer şekilde hem SRD olan hem de SRD olmayan hasta gruplarında SMK, başlangıç değerlerine göre 3, 6, 9 ve 12. ayda anlamlı düşüş gösterdi ( $p<0.001$ ). Gruplar arası SMK değişimi SRD+ olan hasta gru-



Şekil 1. EİDGK'nin (LogMAR) gruplara göre zaman içindeki değişimi.



Şekil 2. Tüm hastalar, SRD olan ve olmayan hasta gruplarında İVA enjeksiyonu sonrası ortalama SMK değişimi.

bunda SRD- olan hasta grubuna göre bütün vizitlerde daha yüksekti ( $p<0.001$ ) (Şekil 2).

Hastalarda SRD ve EZD olması ile başlangıç EİDGK arasında negatif bir korelasyon ( $p<0.001$ ), SRD mevcudiyeti ile EİDGK ve SMK'deki değişim arasında da pozitif bir korelasyon ( $p<0.001$ ) saptandı.

Ortalama enjeksiyon sayısı  $5.2\pm 0.8$  olup enjeksiyona bağlı hiçbir komplikasyon (endoftalmi, retina dekolmanı vs.) görülmedi.

## Tartışma

Literatürde anti-VEBF'lerin DMÖ tedavisindeki etkinliğini gösteren birçok gerçek yaşam verisi mevcuttur. Ancak bunların çoğu ranibizumab ve bevacizumab hakkında olup aflibercept gerçek yaşam verisi daha az sayıdadır.<sup>[11, 12]</sup> Bizim bu gerçek yaşam verimizde, başlangıç tedavisi olarak intravitreal aflibercept (İVA) başlayıp 3 yükleme dozunu tamamladığımız DMÖ hastalarındaki EİDGK ve SMK değişimlerinin 1 yıllık sonuçları değerlendirildi. Başlangıç değerlerine göre tüm hasta grubunda 3, 6, 9 ve 12. aydaki vizitlerde EİDGK'de anlamlı bir artış, SMK değerlerinde anlamlı bir azalma saptandı. Hastalarda SRD ve EZD mevcudiyeti ile başlangıç EİDGK arasında negatif bir korelasyon ( $p<0.001$ ), ayrıca başlangıçta SRD varlığı ile EİDGK ve SMK'deki değişim arasında pozitif bir korelasyon ( $p<0.001$ ) saptandı.

Çalışmamızdaki enjeksiyon sayısı prospektif randomize klinik çalışmalar (RKÇ) ile karşılaştırıldığında çok düşüktü. Bizim çalışmamızda ortalama enjeksiyon sayısı  $5.2\pm 0.8$  iken afliberceptin DMÖ hastalarındaki RKÇ olan VIVID ve VISTA çalışmalarında enjeksiyon sayısı yılda 9, 12 olarak bildirilmiştir.<sup>[13]</sup> Daha az enjeksiyon sayımıza rağmen sonuçlarımız VIVID, VISTA çalışmalarıyla karşılaştırılabilir niteliktedir.

Bizim çalışmamızda hastaların başlangıç ortalama EİDGK 0.51 LogMAR'dan 12 ayın sonunda 0.37 LogMAR'a yükseldi ve başlangıç ortalama SMK'sı  $447\ \mu\text{m}$ 'dan  $325\ \mu\text{m}$ 'a geriledi. Lukic ve arkadaşlarının DMÖ'de aflibercepti uyguladıkları gerçek yaşam verisinde ortalama 7.09 enjeksiyon sayısı ile ortalama EİDGK'nin 0.50 LogMAR'dan 0.30 LogMAR'a yükseldiği, başlangıç ortalama SMK  $431\ \mu\text{m}$  iken  $306\ \mu\text{m}$ 'a gerilediği bildirilmiştir.<sup>[14]</sup> Bu çalışmada bizim verilerimize göre daha iyi görsel iyileşme daha fazla enjeksiyon sayısı ile ilgili olabilir. Bir başka gerçek yaşam verisinde, Kern ve arkadaşları başlangıç EİDGK'nin yılda 5.5 İVA enjeksiyo-

nundan sonra 0.5 LogMAR'dan 0.4 LogMAR'a yükseldiğini, başlangıç SMK'sının da 419 µm'dan 298 µm'a düştüğünü bildirmişlerdir.<sup>[15]</sup> Bu çalışmanın sonuçları bizim veriler ile uyumludur.

Bizim çalışmamızda SRD'nin eşlik ettiği DMÖ hastalarındaki EİDGK değişimi SRD'nin eşlik etmediği DMÖ hastalarına göre 6, 9 ve 12. ayda daha yüksekti; ancak 3. ayda aritmetik olarak daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Kaiho ve arkadaşları da bizim çalışmamıza benzer olarak SRD'nin eşlik ettiği DMÖ hastalarındaki EİDGK değişimini SRD'nin eşlik etmediği gruba göre daha yüksek bulmuşlardır, aynı şekilde SMK'deki değişim SRD'nin eşlik ettiği DMÖ hastalarında SRD'nin eşlik etmediği DMÖ hastalarına göre 3, 6, 9 ve 12. ayda daha yüksek bildirmişlerdir.<sup>[16]</sup> Yine bizim çalışmamıza benzer şekilde Audrey ve arkadaşlarının ranibizumabın etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında 3 yükleme dozu sonrası ve 12. ayın sonunda SRD+ hastalarında SRD- olanlara göre SMK'de daha anlamlı düşüş saptamışlardır.<sup>[10]</sup>

Çalışmamızda diğer çalışmalara benzer olarak EZD ile hastaların başlangıç EİDGK'si arasında negatif korelasyon mevcuttu.<sup>[17]</sup> Shin ve arkadaşları çalışmalarında fotoreseptör bütünlüğünü değerlendirmek için elipsoid zonun öneminden ve DMÖ'lü hastalarda final görme keskinliği ile önemli ölçüde ilişkili olduğundan bahsetmişlerdir.<sup>[7]</sup>

Çalışmamızın retrospektif dizayn ve küçük örneklem sayısı gibi bazı limitasyonları mevcuttur. Ayrıca, EZD'nin kantitatif olarak değil niteliksel bir kriter olarak değerlendirilmesi çalışmanın ayrı bir limitasyonuydu. Hem SRD hem de EZD'nin kantitatif olarak değerlendirildiği prospektif ve daha geniş hasta serileri ile yapılacak çalışmalar ile afliberceptin DMÖ'deki etkinliği daha net bir şekilde değerlendirilebilir.

## Sonuç

Sonuç olarak, düşük enjeksiyon sayısına rağmen İVA, DMÖ hastalarında hem EİDGK'liğinin iyileştirilmesi hem de SMK'nin azaltılmasında etkili ve güvenli bir tedavi ajanıdır. SRD'nin eşlik edip etmediği DMÖ'de etkili olup, EZD tedavinin görsel sonuçları açısından prediktif değere sahiptir.

### Açıklamalar

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma SBÜ Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu tarafından onaylanmıştır. (Tarih: 31.10.2020, No: 35-F/1)

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Bildirilmemiştir.

Yazarlık Katkıları: Konsept – G.D.; Dizayn – G.D.; Denetim – G.D.; Meteryal – G.K.; Veri toplama veya işleme – G.K.; Analiz ve yorumlama – G.D., G.K.; Literatür arama – G.D.; Yazan – G.D.; Kritik revizyon – G.D., G.K.

## Kaynaklar

- White NH, Sun W, Cleary PA, Tamborlane WV, Danis RP, Hainsworth DP, et al; DCCT-EDIC Research Group. Effect of prior intensive therapy in type 1 diabetes on 10-year progression of retinopathy in the DCCT/EDIC: comparison of adults and adolescents. *Diabetes* 2010;59:1244–53.
- Jusufbegovic D, Mugavin MO, Schaal S. Evolution of Controlling Diabetic Retinopathy: Changing Trends in the Management of Diabetic Macular Edema at a Single Institution Over the Past Decade. *Retina* 2015;35:929–34.
- Funatsu H, Yamashita H, Noma H, Mimura T, Yamashita T, Hori S. Increased levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in the aqueous humor of diabetics with macular edema. *Am J Ophthalmol* 2002;133:70–7.
- Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994;331:1480–7.
- Bandello F, Preziosa C, Querques G, Lattanzio R. Update of intravitreal steroids for the treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmic Res* 2014;52:89–96.
- Mori Y, Suzuma K, Uji A, Ishihara K, Yoshitake S, Fujimoto M, et al. Restoration of foveal photoreceptors after intravitreal ranibizumab injections for diabetic macular edema. *Sci Rep* 2016;6:39161.
- Shin HJ, Lee SH, Chung H, Kim HC. Association between photoreceptor integrity and visual outcome in diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250:61–70.
- Shimizu N, Oshitari T, Tatsumi T, Takatsuna Y, Arai M, Sato E, et al. Comparisons of Efficacy of Intravitreal Aflibercept and Ranibizumab in Eyes with Diabetic Macular Edema. *Biomed Res Int* 2017;2017:1747108.
- Seo KH, Yu SY, Kim M, Kwak HW. Visual and morphologic outcomes of intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema based on optical coherence tomography patterns. *Retina* 2016;36:588–95.
- Giocanti-Aurégan A, Hrarat L, Qu LM, Sarda V, Boubaya M, Levy V, et al. Functional and Anatomical Outcomes in Patients With Serous Retinal Detachment in Diabetic Macular Edema Treated With Ranibizumab. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58:797–800.
- Massin P, Cruzot-Garcher C, Kodjikian L, Girmens JF, Delcourt C, Fajnkuchen F, et al. Real-world outcomes after 36 months treatment with ranibizumab 0.5 mg in patients with visual impairment due to diabetic macular edema (BOREAL-DME). *Ophthalmic Res* 2020 Sep 15. doi: 10.1159/000511591. [Epub ahead of print]
- Mushtaq B, Crosby NJ, Dimopoulos AT, Lip PL, Stavrou P, El-Sherbiny S, et al. Effect of initial retinal thickness on outcome of intravitreal bevacizumab therapy for diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol* 2014;8:807–12.

13. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Holz FG, Boyer DS, Medina E, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 100-Week Results From the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology* 2015;122:2044–52.
14. Lukic M, Williams G, Shalchi Z, Sim D, Patel PJ, Keane PA, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular oedema: Moorfields' real-world 12-month visual acuity and anatomical outcomes. *Eur J Ophthalmol* 2020;30:557–62.
15. Kern C, Schiefelbein J, Fu DJ, Schworm B, Sim D, Herold T, et al. Two Year Visual Acuity and Structural Outcomes in Patients with Diabetic Macular Oedema Treated with Intravitreal Aflibercept - A Retrospective Cohort Study. *Clin Ophthalmol* 2020;14:533–41.
16. Kaiho T, Oshitari T, Tatsumi T, Takatsuna Y, Arai M, Shimizu N, et al. Efficacy of One-Year Treatment with Aflibercept for Diabetic Macular Edema with Practical Protocol. *Biomed Res Int* 2017;2017:7879691.
17. Campos A, Campos EJ, do Carmo A, Caramelo F, Martins J, Sousa JP, et al. Evaluation of markers of outcome in real-world treatment of diabetic macular edema. *Eye Vis (Lond)* 2018;5:27.