



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL ÜMRANİYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

DİYABETİK MAKULA ÖDEMİNDE

İNTRAVİTREAL AFLİBERCEPT VE RANİBİZUMAB

ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Muhammet Latif TUNCER

Tez Danışmanı: Dr. Utku LİMON

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2021

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocam, eğitim sorumlum ve klinik şefim sayın Doç. Dr. Betül İlkay Sezgin AKÇAY'a;

Bilgi ve becerisi yüksek bir oftalmolog olarak yetişmemiz ve en iyi şartlarda eğitim alabilmemiz için gereken tüm imkânları sunmaya çalışan değerli hocam, tez danışmanım, başasistanımız sayın Dr. Utku LİMON'a;

Asistanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimlerini sabırla benimle paylaşan değerli hocam sayın Doç. Dr. Esra KARDEŞ'e

Uzman hekim olarak yetişmemde önemli katkıları olan tüm uzman hekim abi ve ablalarım, bu dönemde birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, memnuniyet duyduğum ve her zaman yanımda olduklarını hissettiğim tüm asistan arkadaşlarıma;

Hastanemizde çalışan ve birlikte çalışmaktan keyif duyduğum tüm hemşirelerimize ve personellerimize;

Sonsuz Teşekkürlerimle...

Dr. Muhammet Latif TUNCER

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR VE SİMGELER	iii
TABLO LİSTESİ	iv
GRAFİK LİSTESİ.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	8
2.GENEL BİLGİLER..	9
3.MATERYAL VE METOD.....	20
4.BULGULAR.....	23
5.TARTIŞMA.....	31
6.SONUÇLAR.....	34
7.KAYNAKLAR.....	36
8.ÖZGEÇMİŞ.....	40

KISALTMALAR VE SİMGELER

- EİDGK:** En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
- DM:** Diyabetes Mellitus
- DMÖ:** Diyabetik Makuler Ödem
- DR:** Diyabetik Retinopati
- ETDRS:** Diyabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışma Grubu
- FFA:** Fundus Floresein Anjiyografi
- GİB:** Göz İçi Basıncı
- KAMÖ:** Klinik Anlamlı Makuler Ödem
- VEGF:** Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
- NV:** Neovaskülarizasyon
- LFK:** Lazer Fotokoagülasyon
- NPDR:** Nonproliferatif Diyabetik Retinopati
- OCT:** Optik Koherans Tomografi
- PDR:** Proliferatif Diyabetik Retinopati
- İRMA:** İntra Retinal Mikrovasküler Anormallikler
- SMD:** Seröz makula dekolmanı
- ERM:** Epiretinal membran
- PRN:** Pro Re Nata (gerektiğinde)
- RPE:** Retina Pigment Epiteli
- SMK:** Santral Makula Kalınlığı
- SVO:** Serebrovasküler Olay
- TRD:** Traksiyonel Retina Dekolmanı
- VEGF:** Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
- IS/OS:** Fotoreseptör İç ve Dış segmenti
- NVD:** Neovasküler Disk
- NVI:** Neovasküler İris

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Diyabetik retinopatinin sınıflandırılması

Tablo 2: Hastaların Demografik özellikleri

Tablo 3: Gruplardaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin (EİDGK) zamanla değişimi

Tablo 4: Başlangıç ve son kontroldeki EİDGK değişimi

Tablo 5: Başlangıç ve son kontrollerde SMK değişimleri

Tablo 6: Santral makula kalınlığındaki SMK zamanla değişimi

Tablo 7: Başlangıç ve son kontroldeki GİB değişimi

Tablo 8: GİB değişimi

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1: EİDGK zamanla değişimi

Grafik 2: SMK zamanla değişimi

Grafik 3: GİB değişimleri



ÖZET

Amaç: Diyabetik makuler ödem tedavisinde intravitreal ranibizumab ve aflibercept enjeksiyonunun fonksiyonel ve anatomik etkinliğinin karşılaştırılmasıdır.

Materyal ve metot: Kliniğimizde diyabetik makuler ödem (DMÖ) nedeniyle intravitreal ranibizumab veya aflibercept enjeksiyonu uygulanan hastaların medikal kayıtları retrospektif olarak tarandı. 66 hastanın 66 gözü çalışmaya dahil edildi. Hastalar iki gruba bölündü, 31 göz Ranibizumab grubuna ve 35 göz Aflibercept grubuna dahil edildi. Aylık ilk 3 yükleme dozundan sonra PRN tedavi rejimi uygulanan ve az 12 ay takip edilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar 2 gruba ayrıldı. Grup 1'e intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapılan, Grup 2'e ise intravitreal aflibercept enjeksiyonu yapılan hastalar dahil edildi. Başlangıç, birinci, üçüncü, altıncı ve on ikinci ay kontrollerindeki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), santral makula kalınlığı (SMK), göz içi basınçları (GİB) ve toplam yapılan enjeksiyon sayıları iki grup arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Başlangıç EİDGK, SMK ve GİB değerlerinde iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Grub-1 de başlangıç ortalama EİDGK 0.64 ± 0.34 logMAR, iken tedavi sonrası 12. ayda 0.37 ± 0.25 logMAR olarak elde edildi. Grub-2 de başlangıç ortalama EİDGK 0.69 ± 0.34 logMAR iken tedavi sonrası 12. ayda 0.35 ± 0.18 logMAR olarak elde edildi, iki grup arasında EİDGK artışı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p>0.05$). Başlangıç SMK Grup-1 de ortalama 432.13 ± 114.55 µm iken idi, enjeksiyon sonrası 12. ayda 291.23 ± 62.21 µm idi. Grup-2 de başlangıç SMK 458.46 ± 90.43 µm iken 12. ayda ortalama 298.26 ± 43.8 µm olarak saptandı, iki grup arasında SMK'da azalmada anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Grup 1 de 12 ay boyunca yapılan ortalama enjeksiyon sayısı 7,2 (6-9) iken Grup-2 de ise 6,9 (6-8) idi. Gruplar arasında toplam yapılan enjeksiyon sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Sonuçlar: Hem ranibizumab hem de aflibercept diyabetik makuler ödem tedavisinde etkindir. Her iki ilaç arasında EİDGK, SMK, GİB ve toplam yapılan enjeksiyon sayıları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur.

Anahtar Kelimeler: aflibercept, ranibizumab, diyabetik makula ödemi

ABSTRACT

Purpose: The aim this study is to evaluate the anatomic and functional efficacy of two anti-VEGF (Ranibizumab and Aflibercept) in eyes with diabetic macular edema.

Material and method: The medical records of patients who received intravitreal ranibizumab or aflibercept injection in our clinic for diabetic macular edema (DME) were reviewed retrospectively. 66 eyes with DME were divided into two groups (Group 1 31 eyes, Group 2 35 eyes). Eyes in group I were treated with intravitreal injection of 0.5 mg/0.1 mL ranibizumab and eyes in group II were treated with intravitreal injection 2 mg/0.05 mL aflibercept. All the eyes received PRN treatment regimen after the first 3 monthly loading doses the patients were followed up monthly for at least 12 months. Best corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT), intraocular pressure (IOP), and total injection numbers at baseline, first, third, sixth, and 12th month controls were compared between the two groups.

Results: The difference between average of initial BCVA, CMT and IOP in two group were not significant ($p>0.05$). While the mean BCVA at baseline was 0.64 ± 0.34 logMAR in Group-1, it was 0.37 ± 0.25 logMAR at 12 months post-treatment. While the mean BCVA at baseline was 0.69 ± 0.34 logMAR in Group-2, it was 0.35 ± 0.18 logMAR at 12 months post-treatment, There was no statistically significant difference between the two groups in terms of BCVA increase ($p>0.05$). The mean initial CMT was 432.13 ± 114.55 μm in Group-1, and it was 291.23 ± 62.21 μm at 12 months post-injection. While the initial CMT was 458.46 ± 90.43 μm in Group-2, it was found to be 298.26 ± 43.8 μm at the 12th month, and there was no significant difference in the decrease in CMT between the two groups ($p>0.05$). While the mean number of injections for 12 months was 7.2 (6-9) in Group 1, it was 6.9 (6-8) in Group-2. There was no statistically significant difference between the groups in terms of the total number of injections ($p>0.05$)

Conclusion: Both ranibizumab and aflibercept are effective in the treatment of diabetic macular edema. There was no statistically significant difference between BCVA, CMB, IOP and the total number of injections between the two drugs ($p>0.05$).

Keywords: aflibercept, ranibizumab, diabetic macular edema

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetis Mellitus (DM), özellikle gözler, böbrekler, sinirler, kalp ve kan damarları başta olma üzere çeşitli organların hasarı ile sonuçlanabilen kronik, multi sistemik, metabolik bir hastalıktır. Tüm dünyada 20-65 arası yaş grubunda önlenebilir en önemli körlük nedeni olan diyabetik retinopati (DRP), DM' nin uzun dönem mikrovasküler komplikasyonları arasında yer almaktadır ve hastaların yaklaşık %35'ini etkiler (1). Diyabetik retinopatisi olan hastalarda en sık görme azalması nedeni diyabetik makula ödemi (DMÖ) olmakla birlikte; proliferatif diyabetik retinopati (PDR), retinal arter veya ven tıkanıklıkları, retina dekolmanı gibi görmeyi tehdit eden diğer göz tutulumları klinikte görülebilir (2). Wisconsin Diyabetik Retinopati Epidemiyolojik Çalışmasında, tip 1 DM hastalarında 25 yılda %30oranda DMÖ izlendiği; insülin tedavisi alan tip 2 DM hastalarında bu oranın %25,4, OAD hastalarında %13,9 oranında DMÖ geliştiği bildirilmiştir (3). Günümüzde DMÖ' nün tedavisi intravitreal anti-VEGF veya steroid tedavisi lazer fotokoagülasyon (LFK), pars plana vitrektomiden oluşmaktadır (4). Anti-VEGF ajanlar DMÖ tedavisinde en çok kullanılan ajanlar olmuştur. En sık kullanılan anti-VEGF ajanlar bevacizumab, ranibizumab, aflibercept (VEGF Trap)' tir. İntravitreal anti-VEGF ajanlar ile başarılı görsel ve anatomik sonuçlar elde edilmektedir. Tercih edilecek intravitreal tedavi yöntemlerinin görsel ve anatomik düzelme açısından birbirine üstünlüğüne yönelik kesin veriler yoktur. Dirençli DMÖ olgularında, tedavi edici ajanın etkisi uzun olmamakta, ilave enjeksiyonlar gerekmektedir.

Anti-VEGF ajanlardan ranibizumab ve aflibercept DMÖ tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak literatürde her iki anti-VEGF ajanının etkinliğini bire bir karşılaştıran yeterli düzeyde gerçek yaşam çalışması yoktur. Bizim bu çalışmadaki amacımız, ranibizumab ve afliberceptin diyabetik makuler ödem üzerindeki anatomik (santral foveal kalınlık) ve fonksiyonel (görme keskinliği) yanıtlarının karşılaştırılmasıdır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 DİYABETİK RETİNOPATİ

2.1.1 Epidemiyoloji

Tip 1 veya tip 2 DM' ye sekonder olarak gelişebilen Diyabetik retinopati (DRP), 20-65 yaş grubunda görme azlığının en önemli sebebidir. mikrovasküler komplikasyonları ve retinal değişiklikleri içermektedir(5). Dünyada diyabetli insan sayısı 2013 yılında 382 milyon iken bu sayının 2035 yılında 592 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. (6). Amerika Birleşik Devletleri'nde DM'lu insan sayısı 26 milyon olup, 2050 yılında bu sayının üç katına çıkarak 16 milyona ulaşması tahmin edilmektedir. (7). Ülkemiz incelendiğinden yapılan çalışmalarda ise tip 2 DM prevalansının %13,7 olduğu görülmüştür(8). DRP insidansı, hastalığın süresi ile artmaktadır. Beş yıldan daha az süre ile tip 1 DM olan bireylerin %17'lere 15 yıl ve daha fazla diyabeti olan hastalarda ise %98'lere, tip 2 DM insülin kullanan hastalarda ise 15 yıldan sonra %80'in üstüne çıkmaktadır (9).

Kronik hiperglisemi, retinopati oluşumunda ve progresyonunda önemli etkenlerden biridir. Glikolize hemoglobin (HbA1c) değerleri yüksek olanlarda DRP daha şiddetli seyretmektedir. HbA1c değerinde %1 lik bir azalma DRP gelişimini %35 azalttığı bilinmektedir (10).

Cinsiyetin DRP gelişimi üzerinde rolü olmadığı, bunun yanında hipertansiyonun ve diyabetik nefropatinin DRP gelişimini arttırdığı bilinmektedir. DMÖ gelişiminde, hastalığın süresinin ve şiddetinin etkili olduğu bildirilmiştir. En az 20 yıldır hastalığı olan erken başlangıçlı ya da insülin bağımlı olmayan veya insülin bağımlı olan geç başlangıçlı DM hastalarında, DMÖ prevalansı sırasıyla %32, %18 ve %38 olarak bulunurken; hastalık süresi 5 yıl veya daha az olan bireylerde bu oranlar %0, %3 ve %5-%8 olarak bulunmuştur (11).

2.1.2 Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Makulopati Patogenezi

Uzun süre hiperglisemi maruziyeti diyabetik retinopati gelişimindeki ana etmendir. DRP esas olarak vasküler permeabilite artışı ve mikrovasküler oklüzyon sonucu oluşan bir mikroanjiyopatidir. Vasküler permeabilite artışı fokal veya diffüz ödeme neden olabilirken, mikrovasküler oklüzyon ise retinal iskemi ve bunu takiben ileri dönemlerde neovaskülarizasyonlara neden olur. Bu değişikliklerin yaygınlığı ve ağırlığı ise retinopatinin evresini belirler.

Perisit (mikrovasküler kontraktıl hücre) kaybı DRP’de gelişen ilk ve patognomik bulgusudur. Mikroskopide retina kapillerler duvarında nükleusu olmayan perisit hücreleri, anevrizmal boşluklar olarak izlenir. İlerleyen dönemlerde ise venöz dilatasyon ve venöz boncuklanmayla sonuçlanır (12).

Kapiller bazal membran kalınlaşması normalde homojen izlenen bazal membran kollojeninin vokuollü görünüm alması şeklinde izlenir bu da anormal retina hemodinamiğinin gelişimine neden olur (13).

Mikroanevrizmalar perisit kaybına sekonder endotel hücre proliferasyonu sonucu oluşmaktadır, DRP’nin ilk izlenen klinik bulgusudur, fundoskopide küçük kırmızı intraretinal noktalar olarak görülür (14).

Kan-retina bariyerinin korunmasında sorumlu olan endotelial hücrelerde meydana gelebilecek bir hasar vasküler geçirgenlikte artışa sebep olur bunun sonucunda intraretinal hemorajiler ve sert eksüdalar ortaya çıkar. Vasküler hasar arttıkça retina kan akımı bozulmasına sekonder çeşitli derecelerde retina iskemisi oluşur. Kapiller oklüzyon sonrası gelişen retina iskemisi ise VEGF gibi anjiojenik faktörler aracılığıyla neovaskülarizasyonu tetikler (13,14).

Mikroglial aktivasyon (müller hücre gliozisi), retinal nörodejenerasyonunda DRP gelişim patogeneğinde rol aldığı gösterilmiştir (16,17).

DRP şiddetiyle ilişkili çok sayıda hematolojik ve biyokimyasal parametre bozukluğu olduğu anlaşılmıştır. Bu bozukluklar; anormal serum lipid düzeyleri, defektif fibrinolizis, anormal büyüme hormonu seviyeleri, artmış trombosit adhezyonu, artmış eritrosit agregasyonu, VEGF upregülasyonu ve kan vizkozitesinde anormal değişikliklerdir. DRP gelişiminde rolü olan metabolik yolların başlıcaları;

Aldoz redüktaz yolu, ileri glikasyon son ürünleri, oksidatif stresin artması ve protein kinaz C (PKC)-beta aktivasyonudur (13,14).

Anjiogenezis vasküler hasar, tümör, lokal enflamasyon ve sitokinler gibi nedenler sonucu oluşan yeni damar büyümesidir. Anjiogenezis platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), anjiotensin , dönüştürücü büyüme faktörü (TGF) ile uyarılırken, endostatin , anjiyostatin ve alfa interferon (INF α) ile inhibe edilir(21). Diyabetik retinopatide meydana gelen aniojenezde bu faktörlerden vasküler endotelyal growth faktörün kilit bir rolü olduğu bilinmektedir. İnsanda en az 4 adet VEGF izoformu mevcuttur. Bunlar VEGF 121, VEGF 165, VEGF 189 ve VEGF 206 dır. Bu formlardan VEGF 165 en güçlü biyoaktiviteye sahip olanıdır. Retinal iskemiye sekonder VEGF salınımı artar. Vasküler endotelyal growth faktör, endotel proliferasyonunu ve vasküler permeabilityi düzenler.

Mikrovasküler yapılarda anjiogenezi indükleyen PDGF'nin intravitreal düzeyi PDR'li hastalardan alınan vitreus örneklerinde VEGF kadar yüksek bulunmuştur(22,23).

2.1.3 Diyabetik Retinopatinin Sınıflama ve Klinik Bulguları

DRP, proliferatif diyabetik retinopati (PDR) ve proliferatif olmayan diyabetik retinopati (NPDR) olmak üzere, klinik özelliklerine göre ise 'Early Treatment Diabetic Retinopathy' Çalışmasında (ETDRS) alttaki tabloda olduğu gibi sınıflandırılmıştır. İleri derece iskeminin sebep olduğu neovaskülarizasyonlar sonucu proliferatif diyabetik retinopati oluşmaktadır. Hastalığın progresyon hızı kişiden kişiye değişmektedir. Diyabetik makula ödemi hem NPDR hem de PDR ile bulunabilir (24).

Tablo 1: Diyabetik retinopatinin sınıflandırılması

NPDR	Hafif	Tek başına retinal mikroanevrizma varlığı
	Orta	Standart fotoğraf 2A'da gösterilen kadar ya da daha fazla hemoraji veya mikro anevrizma ve/veya atılmış pamuk lekesi, venöz boncuklanma veya intraretinal mikrovasküler
	Ağır	4 kadranda ciddi hemoraji veya mikroanevrizma, 2 veya daha fazla kadranda venöz boncuklanma, en az 1 kadranda standart fotoğraf 8A'da gösterilen kadar ya da daha fazla
	Çok Ağır	Ağır NPDR bulgularının en az iki tanesi olmalıdır.
PDR	Erken	Yüksek riskli PDR sınıfına girmeyen yeni retinal damarlanma olması
	Yüksek riskli	Optik disk üzerinde veya diske en fazla bir disk alanı çap uzaklığında, vitreus kanaması veya preretinal kanama ile ya da tek başına en az standart fotoğraf 10A'da gösterilen büyüklükte yeni damarlanma (NVD) olması veya standart fotoğraf 10A'da gösterilenden küçük ya da en az ¼ disk alanı büyüklükte NVD dışında kalan yeni retinal

2.1.3.a Nonproliferatif Diyabetik Retinopati

NPDR'nin karakteristik bulguları, mikroanevrizmalar, mikrohemorajiler, kapiller nonperfüzyon alanları, IRMA, nokta intraretinal kanamalar, retinal venlerde dilatasyon ve boncuklanma, retina ödemi, sert ve yumuşak eksüdalardır. NPDR'de makula ödemi ile sonuçlanabilen retina damar geçirgenliğinin artması ve makula iskemisi oluşturabilen retinal kapillerlerde tıkanıklık sonucu görsel fonksiyonlar etkilenebilmektedir.

Mikroanevrizmalar: DRP'de ilk izlenen fundoskopik bulgudur. Yaklaşık 25-100µm çapında küme halinde veya tek başına izlenebilen koyu kırmızı noktalar.

Mikrohemorajiler ile karıştırılırlar. Ayırıcı tanı FFA ile yapılır. Mikrohemorajiler hipofloresans verirken, mikroanevrizmalar hiperfloresans verir (25).

Mikrohemorajiler: Hastalığın ilerleyen evrelerinde retina yüzeyel tabakalarındaki nokta veya mum alevi ekindeki kanama alanlarıdır. Sinir lifi tabakada yer alan hemorajiler mum alevi görünümündedir. Optik diskte farkedilen hemoraji eşlik eden bir disk patolojisini veya olası bir NVD'yi akla getirmelidir. (25).

Sert Eksüdalar: Damarsal geçirgenliğin artması sonucu oluşan, lipoprotein yapıda, sarı - beyaz renkte keskin sınırlı retinal birikintiler olarak görünür, çoğunlukla dış pleksiform tabakada sert eksudalar görülebilir. FFA da hipofloresandır (25).

Yumuşak Eksüdalar: Kirli beyaz, gri renkte kenarları kabarık atılmış pamuk manzarasındaki plaklardır, iskei bulgusu olup, gangliyon hücrelerinin ödemi sonucu oluşur. FFA da hipofloresandır. (25).

İntraretinal mikrovasküler anormallikler (IRMA): Küçük çaptaki retinal damarlar arasında görülebilen genişlemiş ve kıvrımlanma gösteren damarsal değişikliklerdir. Retinal vasküler yapıların terminal özelliklerini kaybetmesi sonucu oluşur, neovaskülarizasyonlar ile ilişkisi yoktur. FFA'nın arteriyovenöz fazında hiperfloresan izlenirler (25).

Venöz Boncuklanma: Retinal iskekiye sekonder retinal venlerde damar çapının göreceli olarak arttığı ve azaldığı bölgelerin bir arada bulunması sonucu oluşan venlerdeki boğumlanma görüntüsüdür (25).

2.1.3.b Proliferatif Diyabetik Retinopati

Retina perfüzyonunun bozulması sonucu optik disk ve retinada neovasküler doku gelişimidir. Neovaskülarizasyon sonucu preretinal ve vitre içi hemoraji (VIH) gözlenebilir. Neovaskülarizasyonlar vitreus boşluğuna veya arka vitreus yüzeyinde posterior vitreus dekolmanı boyunca gelişebilirler. Fibrovasküler proliferasyonlar sonucu fibrovasküler yapılar oluşabilir (25).

2.2 DİYABETİK MAKULA ÖDEMI

NPDR’li olgularda görme kaybının en sık sebebidir. Diyabetin süresi ile ilişkilidir. Tanısı biyomikroskopik muayene ve OCT ile koyulur (25). ETDRS ödemin şiddetini ve tedavi kriterlerini belirlemek için klinik anlamlı makula ödemi (KAMÖ) tanımı oluşturulmuştur.

Fokal bir ödemin KAMÖ kabul edilebilmesi için; (a) Makula merkezine 500µm mesafede retinal ödem; (b) Makula merkezinin 500µm içine uzanan sert eksüda ve komşuluğunda retinal kalınlaşma; (c) Makula merkezinden 1 disk çapı alan içinde çapı 1 disk veya daha fazla retinal kalınlaşma olmalıdır (24).

DMÖ klinik olarak iki kısımda incelenir; fokal DMÖ ve difüz DMÖ. Fokal DMÖ; makula merkezinden itibaren 1 disk çapı (1500µm) uzaklıktaki herhangi bir retina kalınlaşması veya sert eksüda oluşumu olarak tanımlanır. Difüz makula ödemi; kistoid makula ödeminin eşlik etmesiyle karakterizedir. Makula merkezini (FAZ) içine alan iki veya daha fazla disk çapı genişliğinde retinal kalınlaşma olarak tanımlanır. Sert eksüdalar genellikle görülmez veya çok az izlenir. FFA’da geç fazlarda floresein göllenmesi şeklinde izlenen kistoid boşluklar görülür.

DMÖ tanısında standart değerlendirme biyomikroskopik muayene olmasına rağmen, optik koherens tomografi (OCT); retina kalınlaşmasının miktarını belirlemede tekrarlanabilir, hızlı, ve noninvaziv bir görüntüleme yöntemi olarak, hastalığın ilerleyişinin takibi ve tedavinin etkinliğin değerlendirmek için fundus fotoğraflama, FFA; iskemi varlığını saptamak, damar yatağını değerlendirmek, fokal veya yaygın DMÖ ayırımını yapabilmek amacıyla kullanılan yardımcı görüntüleme teknikleridir (26,27).

2.3 DİYABETİK MAKULA ÖDEMİNDE TANI YÖNTEMLERİ

2.3.1 Oftalmoskopi

Klinik olarak DMÖ tanısında esas yöntemdir. Biyomikroskopik muayenede kontakt veya nonkontakt lensler ile retina kalınlaşması, sert eksüdalar ve iskemik

alanlar tespit edilebilir ancak mikro değişikliklerin fark edilmesi konusunda yardımcı yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır.

2.3.2 Fundus Flöresein Anjiografi (FFA)

DMÖ olan hastalarda sızıntının tespit edilmesinde ve sınıflamada kullanılmaktadır (26,27). Tedavi edilebilir sızıntı alanlarını belirlemek ve iskemik alan varlığını araştırmak için FFA yapılmaktadır ancak FFA ile tespit edilen sızıntı miktarı klinik olarak retina kalınlaşması ya da ödemi ile paralellik göstermeyebilmektedir. İskemik makulopati tanısı FFA ile kapiller nonperfüzyon alanlarının gösterilmesi ile konabilir (28).

Klinik anlamlı makula ödemi tanısı tamamen oftalmoskopi ile konmaktadır. FFA tanıda şart olmamakla birlikte geniş santral iskeminin varlığını dışlamak ve özellikle lazer fotokoagulasyon tedavisini yönlendirmek için kullanılır (26,27).

2.3.4 Optik Koherens Tomografi (OCT)

Oküler yapıların mikrometre düzeyinde kesitlerinin görüntülerini sağlayan, noninvaziv, nonkontakt, yüksek çözünürlüklü tanısal bir görüntüleme yöntemidir. OCT sisteminin çalışması parsiyel koherent interferometri olarak bilinen bir optik ölçüm tekniğine dayanır. Göze gönderilen ölçüm ışığı farklı optik davranışlara ve farklı refraksiyon indislerine sahip tüm yüzeylerden yansıtılır. Kullanılan ışık monokromatik olduğundan elde edilen görüntü gri skala üzerinde siyah-beyaz olarak görülür. Daha sonra görüntü yalancı renklendirme yapılarak, yansıtıcılığı yüksek olan yapılar daha parlak renklerle (sarı, kırmızı), yansıtıcılığı düşük olan yapılar ise koyu renklerle (mavi, siyah) gösterilirler.

-Yüksek yansıtıcılığı olan sinir lifi tabakası, yaklaşık 70µm kalınlığındaki retina pigment epiteli ve koryokapillaris kırmızı görünür.

-Orta derecede yansıtıcılığı olan iç ve dış pleksiform tabaka gibi dokular sarı veya açık gri görünür.

-Düşük yansıtıcılığı olan iç ve dış nükleer tabaka gibi dokular yeşil veya koyu gri görünür.

-Minimal yansıtıcılığa sahip fotoreseptör tabakası, vitreus sıvısı veya kan gibi yapılar mavi veya siyah görünür.

2.4 DİYABETİK MAKULA ÖDEMİNDE TEDAVİ

Diyabetik makula ödemi tedavisinde öncelikle kilo verme, egzersiz seviyelerini arttırma, kullanılıyorsa sigarayı bırakma gibi yaşam tarzı değişikliklerinin yanı sıra sistemik faktörlerin düzenlenmesi önerilmektedir. Bu amaçla kan glikozu, HbA1c seviyesi ve kan lipid düzeyide normal değerlere düşürülmeli, kan basıncı kontrol altına alınmalıdır (28,29).

2.4.1 Lazer Fotokoagülasyon Tedavisi

Makula merkezinin tehdit altında olduğu KAMÖ ve difüz DMÖ’de LFK endikasyonu vardır. Makuler LFK, fokal ve grid olmak üzere iki tipte uygulanır. ETDRS kurallarına göre aşağıda sıralanan lezyonların tedavi edilebilirlik kriterleri vardır.

1. Klinik olarak anlamlı olmayan makuler ödem takip edilir. FAZ merkezine 500µm’den uzak lezyonlarda izleme esnasında ödem artarsa veya santrale doğru ilerleme olursa LFK yapılır.
2. Klinik anlamlı makuler ödemde santral tutulum varsa zaman kaybetmeden LFK uygulanır.
3. Eğer santral tutulum söz konusu değilse LFK kararı aşağıdaki durumlar dikkate alınarak verilir.
 - a. Lezyon FAZ merkezine 500µm’den uzaksa LFK kararı verilir.
 - b. Lezyon FAZ merkezinde 300-500µm mesafede olunca LFK perifoveal kapiller halkayı tahrip etme riski taşır. GK 0,5’in altında ve kalan görme tahrip olmayacaksa LFK uygulanır.
4. IRMA ve mikroanevrizmalardan diffüz sızıntı alanları gelişirse,
5. Makulada FAZ dışında kapiller sızıntı gösteren alanlar gelişirse, LFK kararı verilir (30,31).

Lazer tedavileri ile görme keskinliği artışı sınırlıdır daha çok görme kaybı gelişimi önlenebilmiştir. Birçok çalışmada lazer ile elde edilen görme kazanımları anti-VEGF lerin altında kalmıştır. Retina hemorajisi, makulopati, koroid dekolmanı, eksüdatif retina dekolmanı ve regmatojen retina dekolmanı gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir.

2.4.2 İntravitreal Steroid Tedavisi

Kortikosteroidler, araşidonik asit yolu bloke ederek prostoglandin salınımını azaltırlar, bunun sonucunda damar geçirgenlik faktörünün salınımı azalır ve kan-retina bariyerini stabilize edilmiş olur. Bu amaçla intravitreal olarak kullanılan steroidler; triamsinolon asetonid (TA), dekzametazon implant ve fluonisolon dur. DRCRnet protokol B çalışmasında 1. yılda triamsinolon gruplarında daha iyi olsada 2. yılda fokal/grid lazer ile görme keskinliği triamsinolona göre daha iyi olmuştur. MEAD çalışması ile DMÖ lü hastalarda 0.7 mg dexamethasone sham grubuna göre anlamlı görme artışı sağladı. FAME çalışması ile DMÖ lü hastalarda 0.19 mg fluosinolon (iluvien, günde 0.2 ila 0.3 mikrogram salınım) ile 24-36 aya kadar etkinlik sağlandı. Fluonisolon ile kistoid dejenerasyon grubunda görme artışı akut makula ödemi grubundan daha iyi oldu.

DMÖ tedavisinde steroidler sıklıkla aşağıdaki durumlarda tercih edilmektedir

1-Son 3-6 ay içerisinde geçirilmiş kardiovasküler ve serebrovasküler olay

2-Anti-VEGF lere yanıt alınamaması

3-Aylık anti-VEGF enjeksiyonlarına gelemeyecek ve takiplerini yaptıramayacak hastalar.

4-Vitrektomize olgularda ilk tercih olabilir (anti-VEGF klerensi fazladır).

İntravitreal steroid çeşitli komplikasyonlara neden olabilmektedir. Bunlar; GİB artışı, katarakt oluşumu ve endoftalmidir.

2.4.3 İntravitreal anti-VEGF Tedavisi

DMÖ oluşumunda yüksek VEGF düzeylerinin etkisi ile kapiller endotelinin sıkı bağlantılarındaki gevşeme önemli rol oynar. Bunun sonucu olarak perisit kaybı ile hızlanan damar duvarı değişikliklerinin ve mikroanevrizmaların oluşmaya başlaması

ve kapiller duvarda sızıntılarda artış meydana gelir. VEGF vasküler sızıntıyı arttırarak mevcut inflamasyonu daha da arttırır. Tüm izoformlar arasında VEGF165 en proinflamatuvar özellik gösterenidir. DMÖ de vitreusta VEGF düzeyleri belirgin olarak artmıştır. Günümüzde en sık kullanılan anti- VEGF ajanlar bevacizumab, ranibizumab ve aflibercept'dir.

Bevacizumab: Tam uzunluklu rekombinant insan antikorudur ve VEGF'lerin tüm formlarına etkilidir. Şu anda da metastatik kolon kanserlerinde kullanımı için FDA onayı bulunmaktadır. DMÖ tedavisinde intravitreal kullanım için FDA onayı yoktur. Yapılan çalışmalarda DMÖ tedavisinde görme keskinliği üzerine olumlu etkinlik göstermiştir. BOLT çalışması ile intravitreal bevacizumabın fokal/grid lazere üstün olduğu gösterilmiştir. İlk tedavinin yapıldığı andan itibaren GK artış ve SMK azalma 24. Ay muayenesine kadar muhafaza edildiği gösterilmiştir (32-33).

Ranibizumab: Humanize anti- VEGF antikorlarının, antijen bağlayan fragmanından oluşur (Fab) ve VEGF-A'nın aktif proteolitik fragmanları ve biyolojik olarak aktif izoformlarını inhibe eder. FDA onayı bulunmaktadır. READ -2 çalışmasında; DMÖ' de 0,5mg ranibizumab enjeksiyonu sonrası 6. Ayda LFK 'ya kıyasla anlamlı GK ile ilişkili olduğu gösterilmiş (34-35-36-37).

Intravitreal ranibizumabın DMÖ tedavisinde etkinliğinin incelendiği faz II RESOLVE çalışmasında; 151 DMÖ hastası 0,5 mg ranibizumab, sham veya 0,3 mg ranibizumab enjeksiyon gruplarına ayrılıp. Birinci yıl sonuçlarında, başlangıca göre EİDGK de ki değişim: 0,5 mg grubunda +8,8 harf, sham enjeksiyon grubunda ise -1,4 harf, 0,3 mg ranibizumab grubunda +11,8 harf olarak bulunmuştur. Ranibizumab ve sham grubu kıyaslandığında 1 yıl sonunda ranibizumab grubunda SMK'da 194 µm azalma, sham grubunda 48,4 µm azalma olduğu bildirilmiştir (43). RISE ve RIDE Faz III randomize klinik çalışmasında ise 0,3 mg ve 0,5mg olmak üzere iki farklı doz intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun etkinliğini sham enjeksiyonlarla karşılaştırılmıştır. İkinci yılın sonunda EİDGK de 15 harf veya daha fazla artış RISE grubunda 0,3 mg ranibizumab enjeksiyonu sonrası, RIDE grubunda ise 0,5 mg ranibizumab enjeksiyonu sonrası görülmüştür. (44)

Aflibercept (VEGF-Trap-Eye): 115 daltonluk rekombinan bir füzyon proteindir ve VEGF reseptörlerinin 1 ve 2 tipinin taklidi ile insan IgG' sinin Fc bölümünün bileşimidir. Tüm VEGF-A isoformlarına çok yüksek afinite göstermektedir. Böylece VEGF' lerin, ilgili reseptörlere ulaşmadan, kendisine bağlanmasını sağlayarak, VEGF' leri etkisiz hale getirmektedir. Yapılan çalışmalarda 4mg' lık aflibercept uygulaması sonrasında, biyoaktivite ve güvenlik açısından değerlendirme yapılmıştır. Makula kalınlığındaki azalma çok belirgin olarak 4.hafta ile 6.hafta arasında ortaya çıkmıştır (43).

Afliberceptin DMÖ üzerindeki etkisinin laser tedavisi ile karşılaştırıldığı Da Vinci Faz II çalışmasında. 221 gözde. Gruplar ayda bir uygulanan 0,5 mg aflibercept; ayda bir uygulanan 2 mg aflibercept; ilk 3 ay ayda bir, daha sonra 2 ayda bir 2 mg aflibercept; ilk 3 ay ayda bir, daha sonra ihtiyaç oldukça uygulanan 2 mg aflibercept ve makuler laser fotokoagülasyon olmak üzere ayrılmıştır. 52. hafta sonunda ortalama harf kazanımı sırasıyla 11, 13,1, 9,7, 12 olurken makuler laser grubunda ise 1,3 harf kaybı olmuştur. Aflibercept grubunda SMK' da ortalama 196 µm azalma olurken, laser grubunda 58 µm azalma olmuştur. Aflibercept etkinliğinin araştırıldığı VIVID-DMÖ VISTA-DMÖ faz III klinik çalışmalarında; aylık 2 mg veya 2 ayda 2 mg intravitreal aflibercept ile sham enjeksiyon grubuna göre tedavi etkinliği değerlendirilmektedir. İkinci yıl sonunda EİDGK başlangıçtaki ile fark sırasıyla: +12,5, +11,2 ve 0,2 harftir. VISTA araştırmasında ortalama SMK 4 haftada bir 2 mg aflibercept uygulanan grupta 185 µm azalma, ilk 5 ayda bir, daha sonraki zaman diliminde 8 haftada bir 2 mg aflibercept uygulanan grupta 183 µm azalma olurken, laser grubunda 73 µm azalma tespit edilmiştir. VIVID çalışmasında da benzer şekilde aflibercept uygulanan gruplarda sırası ile 195 µm ve 192 µm azalma olurken, laser grubunda 66 µm azalma olmuştur (42).

2.4.4 Cerrahi Tedavi

Medikal tedaviye dirençli uzun sürem makula ödemi tedavisinde cerrahi tedavi uygulanabilmektedir. DMÖ' de aşağıdaki tedavi seçenekleri uygulanmaktadır;

- 1-Kalın arka hyaloid
- 2-ERM
- 3-VMT

4-İntravitreal enjeksiyonlara Dirençli DMÖ

Ön ve arka traksiyonlarda PPV endikasyonu olabilir. Tanjansiyel traksiyonlarda (ERM ve kalın hyaloid): PPV anti-VEGF ve dexametazon yanıtı yetersiz olunca düşünölmelidir.

3.MATERYAL VE METOD

Bu çalışmanın protokolü Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yapıldı. Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan çalışma için onay alındı. Çalışma protokolü onay numarası BD0784335762 (15.06.2017) dır.

Bu çalışmada Ocak 2016 – Ocak 2020 tarihleri arasında Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniğı Retina Birimine başvuran ve DMÖ nedeniyle intravitreal ranibizumab veya aflibercept enjeksiyonu uygulanan hastaların medikal kayıtları retrospektif olarak tarandı. Hastalar 2 gruba ayrıldı. Grup 1'e intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapılan hastalar dahil edildi. Grup 2'e intravitreal aflibercept enjeksiyonu yapılan hastalar dahil edildi.

Grup-1 ve Grup-2 ye Dahil Edilme Kriterleri:

1- Tedavi naif diyabetik makula ödemi olan ve DMÖ tedavisi için kliniğimizde intravitreal ranibizumab veya aflibercept (aylık ilk 3 yükleme dozundan sonra PRN tedavi rejimi uygulanan) tedavisi uygulanan ve az 12 ay takip edilen hastalar,

2- İlk muayenedeki HbA1C değeri 7-12 arasında olan hastalar,

3- 45-70 yaş aralığında, Tip 2 diyabeti olan hastalar,

4- İlk muayenedeki EİDGK snellen eşeli ile 0.1 ile 0.5 decimal arasında olan hastalar,

5- İlk muayenedeki SMK'sı 300µm ile 600 µm arasında olan hastalar.

Grup-1 ve Grup-2 de Dışlama Kriterleri:

1- Takip süresinin 12 aydan kısa olması,

2- Tip 1 diyabet mevcudiyeti,

3- Diyabetik retinopati dışında vasküler retina hastalığı olan hastalar (retinal ven tıkanıklığı...),

Katarakt cerrahisi dışında geçirilmiş başka bir oküler cerrahi (pars plana vitrektomi...),

4- Daha önceden DMÖ tedavisi için lazer veya intravitreal enjeksiyon yapılmış olan hastalar,

5- Geçirilmiş oküler travma,

6- Diyabetik makula ödeme eşlik eden glokom, makula dejenerasyonu, ERM, VMT veya üveitin olması,

Dataların oluşturulması: Hastaların yaşı, cinsiyeti, snellen eşeli ile ölçülmüş decimal değerli EİDGK'leri, biyomikroskopik ve dilate fundus muayeneleri, Goldman aplanasyon tonometresi ile ölçülmüş GİB'leri, spectral-domain OCT ile ölçülmüş (Optovue, RTVue 100, CA, USA) SMK'ları, gelişen komplikasyonlar ve 12 ay boyunca yapılan toplam enjeksiyon sayıları hasta dosyalarından taranarak kaydedildi (başlangıç, 1.,3., 6. ve 12. aylardaki).

Oftalmik Muayene: Hastaların Snellen eşeliyle EİDGK'leri ölçüldü. Biyomikroskopta ön segment muayeneleri ve 90D non-kontakt lens ile arka segment muayeneleri yapıldı. Goldmann aplanasyon tonometresiyle göz içi basınç (GİB) ölçümü yapıldı. Her hastaya her vizitte renkli fundus fotoğrafı ve OCT (RTVue-100, Optvue Inc., Fremont, CA, USA) çekildi. En iyi ölçüm için en az 5mm pupil dilatasyonu sağlanmıştır. Santral makular kalınlık; fovea merkezli 1mm yarıçapındaki dairenin ortalama kalınlığı olarak belirlenmiş ve ILM-RPE arası makular kalınlık olarak ölçülmüştü. Fundus floresein anjiyografi ise ilk vizitte ve 6.ayda yapıldı. Tüm muayeneler FFA dışında tüm vizitlerde tekrarlandı.

Pro Re Nata (PRN) (Gerektiğinde tedavi) rejiminde yeniden tedavi kriterleri:

1-Aylık kontrollerde OCT de yeni veya persistan makula ödeminin (intraretinal veya subretinal sıvının) olması,

2-Aylık kontrollerde snellen eşeli ile 1 sıra veya daha fazla görme kaybının olması.

Sistemik tedavi: İntravitreal tedavi öncesinde tüm hastalar metabolik kontrol açısından dahiliye ve endokrinoloji polikliniğine yönlendirildi. HbA1c düzeyleri belirlendi. Tüm hastalara diyet ve egzersiz önerildi.

Lazer tedavisi: Takipler süresince proliferatif diyabetik retinopati gelişen hastalara pan-retinal lazer tedavisi yapıldı. Altıncı ayda klinik anlamlı makula ödemi olan tüm hastalara fokal lazer tedavisi uygulandı.

İntravitreal Enjeksiyon Tekniği: Hastalara tedavinin riskleri, yararları ve alternatifleri anlatıldıktan sonra her hastadan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı. Grup-1 de ki hastalara intravitreal 0.5 mg/0.05 mL ranibizumab (Lucentis; Genentech, USA, Inc., San Francisco, CA, USA) enjeksiyonu Grup-2 de ki bütün hastalara intravitreal 2 mg/0.05 mL aflibercept (Eylea; Regeneron Pharmaceuticals, NY, USA), uygulandı. Tüm intravitreal enjeksiyonlar ameliyathane koşullarında yapıldı. Proparakain hidroklorid (Alcaine, Alcon, Türkiye) ile topikal anestezi yapıldıktan sonra göz kapaklarının sterilizasyonu %10'luk povidon-iyot ile sağlandı. Kirpikler dışarıda kalmayacak şekilde steril drep örtüldükten sonra blefarosta yerleştirildi. Göz yüzeyine %5'lik povidon-iyot damlatılarak 3 dakika bekletildi. Göz yüzeyi daha sonra steril laktatlı ringer solüsyonu ile irrigte edildi. Fakik gözlerde limbustan 4mm, psödfakik gözlerde limbustan 3.5mm geriden 27-gauge veya 30-gauge iğne ile anti-VEGF ajan enjekte edildi. Enjeksiyon sonrası, iğne geri çekildikten hemen sonra ilacın ve vitreusun geri sızmasını ve konjonktiva kanamasını önlemek için enjeksiyon noktasına pamuk ile hafifçe, kısa süreli basınç uygulandı. Santral retinal arter pulsasyonu kontrol edildi. Hastaların GİB'leri kontrol edildi. Göz kapama bandı ile kapatıldı. Enjeksiyondan 24 saat sonra tüm olguların biyomikroskopik ön segment muayeneleri ve GİB ölçümleri yapıldı. Olgulara moksifloksasin (Vigamoks, Alkon) 5damla/gün olacak şekilde topikal antibiyotik damla tedavisi 1 hafta süreyle verildi. Hastalara görme azalması veya yeni şikayetlerinin gelişmesi durumunda tekrar kliniğimize başvurmaları gerektiği söylendi.

İstatistiksel Analiz: İstatistiksel değerlendirmeler için decimal EİDGK değerleri logMAR değerlerine çevrildi. Verilerimiz SPSS 22.0 (SPSS Inc, ABD) paket program kullanılarak analiz edilmiştir. Nicel veriler ortalama±standart sapma ya da median [min-max değer] olarak, nitel veriler yüzde olarak ve normal dağılmayan veriler Median (IQR, Inter QuntifierRatio, 25%-75%) olarak ifade edilmiştir. Veri analizinde Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk normallik testleri ile sürekli değişkenlerin dağılımı tespit edilmiştir. Normal dağılıma uyan veriler için bağımsız iki grup karşılaştırılmalarında Student-t testi, ikiden fazla grup karşılaştırılmalarında ise ANOVA testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uymayan veriler için İkili grupların arasındaki ilişkinin tespitinde Man-Wityney-U testi, ikiden fazla grupların karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis Testi kullanacaktır. Nitel verilerdeki karşılaştırmalar için Chi-square ve Fischer exact testleri kullanılmıştır. Bağımlı gruplarda iki yüzde arasındaki fark için önemlilik testi, Mc-Nemar testi kullanılmıştır. Anlamlılık $p<005$ olarak değerlendirildi.

4.BULGULAR

Grup-1'in yaş ortalaması $63,45\pm6,31$, Grup-2'nin yaş ortalaması ise $61,89\pm6,38$ idi. Grup-1 de ki 31 hastanın 15'i (%48,4) kadın, 16'sı (%51,6) erkekti. Grup-2 de ki 35 hastanın 14'ü (%40) kadın, 20'si (%60) erkekti.

HbA1c düzeyi açısından iki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$). Hastaların bilinen ortalama diyabet hastalık süresi Grup-1 de 10.84 ± 5.39 (3-23) yıl, Grup-2 de 12.38 ± 5.52 (1-22) yıl idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,314$). Tüm hastalara tedavi öncesi fundus flöresein anjiyografi (FFA) çekildi, hiçbir gözde FFA'da makulada iskemi saptanmadı.

Grup-1 de ki hastaların 11'sinde (%32.9), Grup-2 de ki hastaların 12'sinde (%35) hipertansiyon, Grup-1 de ki hastaların 12'sinde (%38), Grup-2 de ki hastaların 15'inde (%42) hiperlipidemi mevcuttu. Grup-1 de 3 (%9.7) hasta, Grup-2 de 4 (%11) hasta hemodiyaliz tedavisi almaktaydı. Sorgulanan hastalıklarda tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

Grup-1 de 18 hasta (%58) insülin tedavisi, 13 hasta (%42) oral anti diyabetik (OAD) tedavi, Grup-2 de 21 hasta (%60) insülin tedavisi, 14 hasta (%40) oral antidiyabetik (OAD) tedavi alıyordu. (Tablo 2).

Tablo 2: Hastaların Demografik Özellikleri

	Grup-1 (Ranibizumab)	Grup-2 (Aflibercept)	p değeri
DM 0. Ay n, %			
PDR	3 (%9.7)	5(%14.3)	0.567
NPDR	28 (%90.3)	30 (%85.7)	
DM 1. Ay n, %			
PDR	3 (%9.7)	5(%14.3)	0.567
NPDR	28 (%90.3)	30 (%85.7)	
DM 3. Ay n, %			
PDR	3 (%9.7)	5(%14.3)	0.567
NPDR	28 (%90.3)	30 (%85.7)	
DM 6. Ay n, %			
PDR	3 (%9.7)	6 (%17.1)	0.378
NPDR	28 (%90.3)	29 (%82.9)	
DM 12. Ay n, %			
PDR	6 (%19.4)	10 (%28.6)	0.383
NPDR	25 (%80.6)	25 (%71.4)	
Yaş (yıl)	63.45±6.31 (52-68)	61.89±6.38 (54-70)	0.363
Min-Max			
Cinsiyet			
Erkek	16 (%51.6)	21 (%60)	0.493
Kadın	15 (%48.4)	14(%40)	

	Grup-1 (Ranibizumab)	Grup-2 (Aflibercept)	p değeri
HbA1C (%)	8,97±1,83	9,01±1,81	0.926
Min-Max	(7,6-11,8)	(7,8-12)	
Sağ göz	18 (%41.9)	20 (%57.1)	0.940
Sol göz	13 (%58.1)	15 (%42.9)	
Pseudofakik	17 (%54.8)	13 (%37.1)	0.150
Fakik	14 (%45.2)	22 (%62.9)	
Hiperlipidemi	12 (%38)	15 (%42)	0,476
Hemodiyaliz	3 (%9.7)	4 (%11.3)	0.567
Hipertansiyon	11 (%32.9)	12 (%35)	0,870
İnsülin Kullanımı	18 (%58)	21 (%60)	0.493
OAD Kullanımı	13 (%42)	14(%40)	0,482
Diyabetin Süresi	10.84±5.39	12.38±5.52	0,314
Geçirilmiş SVO veya KVO	-	-	-

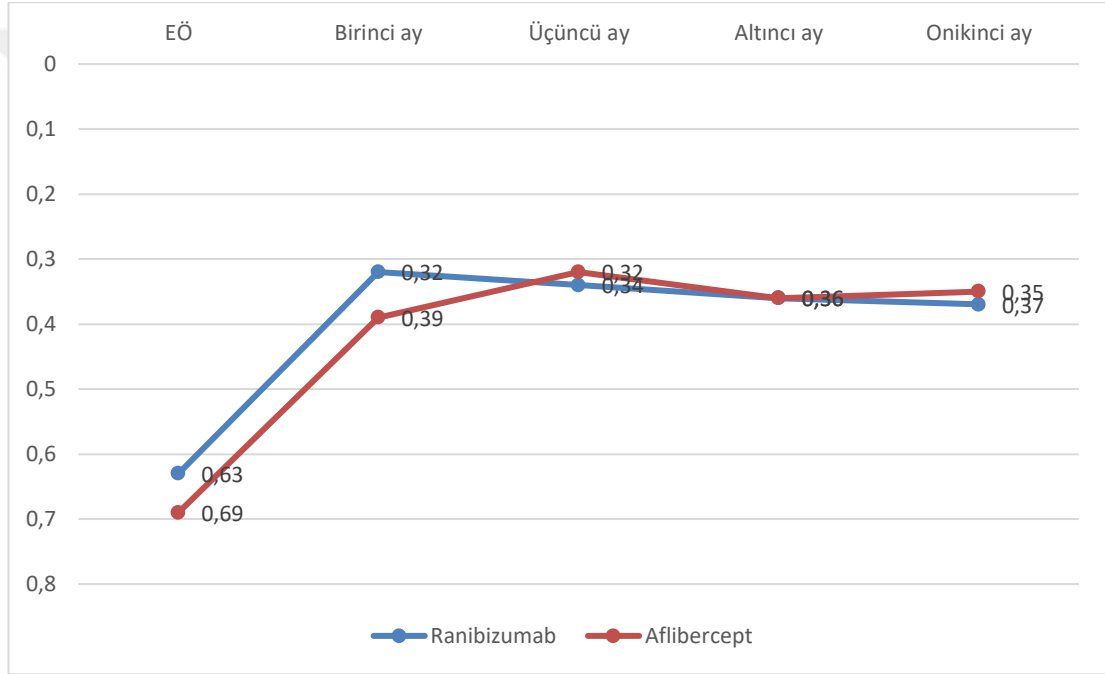
Grub-1 de başlangıç ortalama EİDGK 0.64 ± 0.34 logMAR, iken tedavi sonrası 12. ayda 0.37 ± 0.25 logMAR olarak elde edildi. Grub-2 de başlangıç ortalama EİDGK 0.69 ± 0.34 logMAR iken tedavi sonrası 12. ayda 0.35 ± 0.18 logMAR olarak elde edildi, iki grup arasında EİDGK artışı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p > 0.05$). Her iki grup için başlangıç görme keskinliğine göre, enjeksiyon sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12. ay kontrolündeki görme keskinliğindeki artış istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). (Tablo 3-4 ve Grafik 1)

Tablo 3: Gruplardaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin (EİDGK) zamanla değişimi

	Grup-1(Ranibizumab)		Grup-2(Aflibercept)		p değeri
	mean±SD	Median (min-max)	mean±SD	Median (min-max)	
Başlangıç EİDGK (logMAR)	0.63±0.35	0.48(0.3-1.3)	0.69±0.34	0.52(0.3-1.3)	0.078
1. ay EİDGK (logMAR)	0.32±0.16	0.34(0.1-0.7)	0.39±0.21	0.38(0.2-0,9)	0.076
3. ay EİDGK (logMAR)	0.34±0.18	0.3(0.1-0.7)	0.32±0.16	0.4 (0.1-0.7)	0.079
6. ay EİDGK (logMAR)	0.36±0.25	0.28(0.1-1.3)	0.36±0.15	0.36 (0-0.7)	0.087
12.ay İDGK (logMAR)	0.37±0.25	0.29(0.1-1.3)	0.35±0.18	0.35 (0-0.8)	0.074

Tablo 4: Başlangıç ve son kontroldeki EİDGK değişimi

	Başlangıç	12. ay	p değeri
Grup-1 (Ranibizumab)	0.63±0.34	0.37±0.25	<0.001
Grup-2 (Aflibercept)	0.69±0.34	0.35±0.18	<0.001



Grafik 1: EİDGK zamanla değişimi

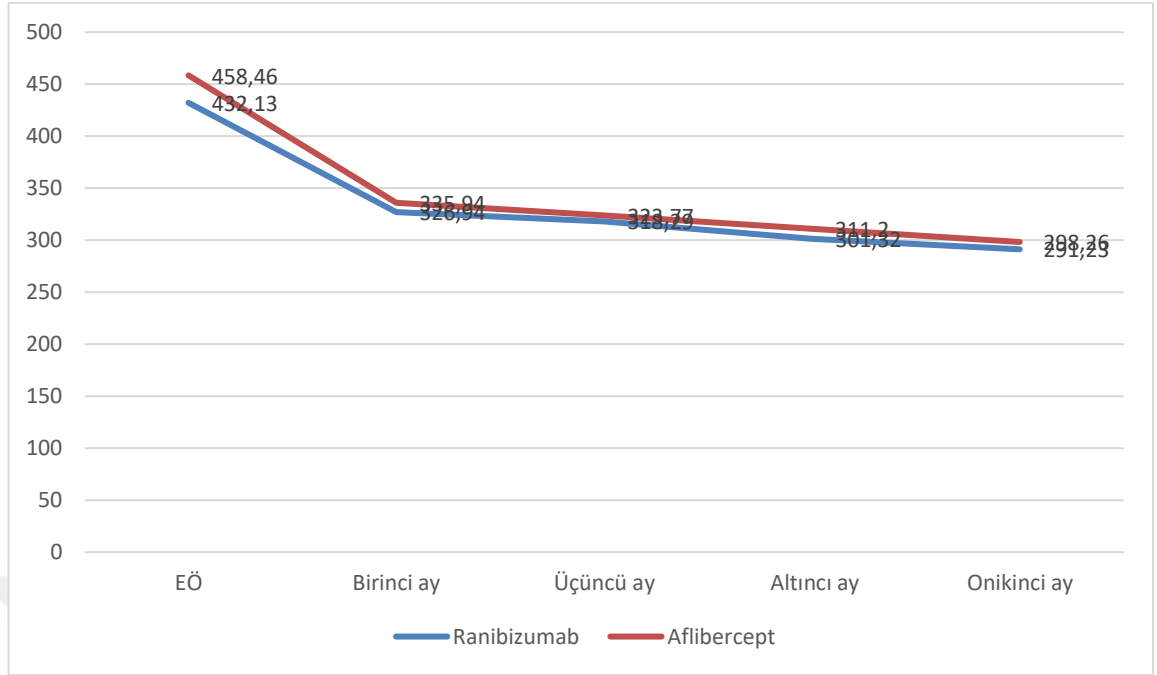
Başlangıç SMK'sı Grup-1 de ortalama $432.13 \pm 114.55 \mu\text{m}$ iken idi, enjeksiyon sonrası 12. ayda $291.23 \pm 62.21 \mu\text{m}$ idi. Grup-2 de başlangıç SMK'sı $458.46 \pm 90.43 \mu\text{m}$ iken 12. ayda ortalama $298.26 \pm 43.8 \mu\text{m}$ olarak saptandı, iki grup arasında SMK'da azalmada anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Başlangıca göre 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12. ayda her iki grupta santral makula kalınlığındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı iken ($p < 0.05$). (Tablo 5-6 ve Grafik 2).

Tablo 5: Başlangıç ve son kontrollerde SMK değişimleri

	Başlangıç	12. ay	p değeri
Grup-1 (Ranibizumab)	432.13±114.55	291.23±62.21	<0.001
Grup-2 (Aflibercept)	458.46±90.43	298.26±43.8	<0.001

Tablo 6: Santral makula kalınlığındaki (SMK) zamanla değişimi.

	Grup-1 (Ranibizumab)		Grup-1 (Aflibercept)		p değeri
	mean±SD	Median (min-max)	mean±SD	Median (min-max)	
Başlangıç SMK(μm)	432.13±114.55	432(270-652)	458.46±90.43	468(285-662)	0.201
Birinci ay SMK(μm)	326.94±69.29	302(208-515)	335.94±69.58	336(242-520)	0.101
Üçüncü ay SMK(μm)	318.29±62.86	306(230-492)	323.77±59.92	329(230-467)	0.122
Altıncı ay SMK(μm)	301.32±51.59	289(225-490)	311.2±49.34	309(241-442)	0.115
On ikinci ay SMK(μm)	291.23±62.21	278(228-550)	298.26±43.81	290(235-403)	0.194



Grafik 2: SMK zamanla değişimi

Grup 1 de 12 ay boyunca yapılan ortalama enjeksiyon sayısı 7,2 (6-9) iken Grup-2 de ise 6,9 (6-8) idi. Gruplar arasında enjeksiyon sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Takipleri sırasında Grup-1 de ki 4 hastaya (%12,9) fokal lazer fotokoagülasyon, 6 hastaya (%19,4) pan-retinal lazer fotokoagülasyon, Grup-2 de ki 5(%14,2) hastaya fokal lazer fotokoagülasyon, 9 (%25,7) hastaya pan-retinal lazer fotokoagülasyon uygulandı. İki grup arasında fokal ve pan lazer sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,365$, $p=0,386$).

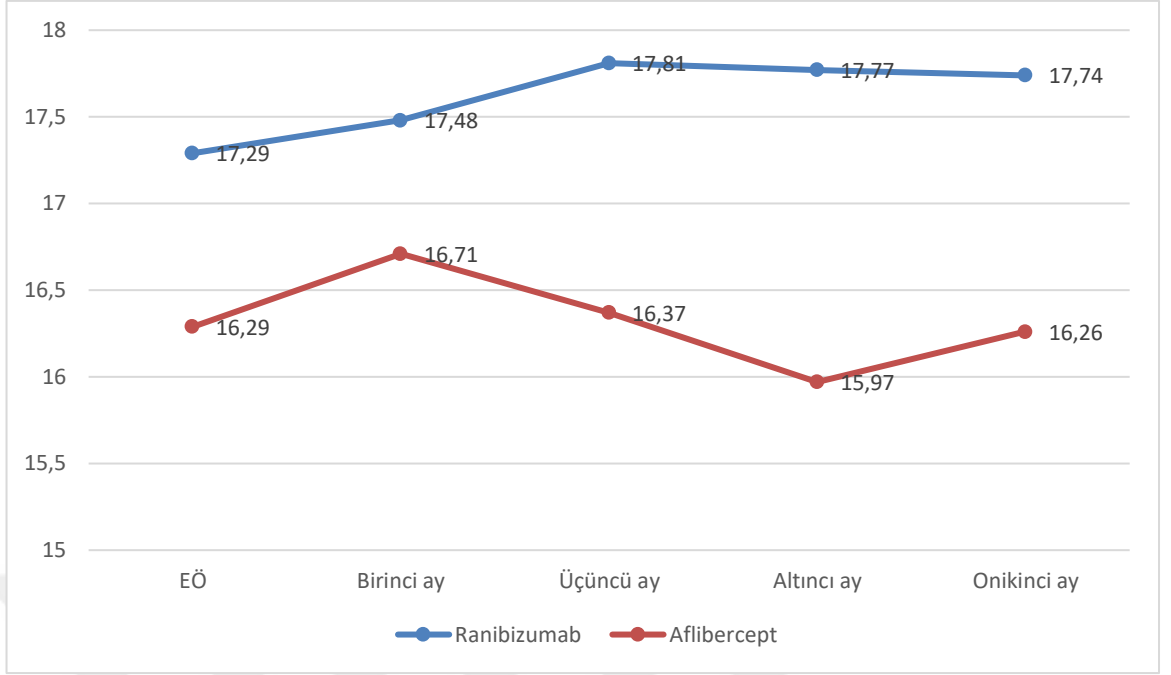
Her iki grupta da on iki aylık takip boyunca medikal veya cerrahi tedavi gerektirecek göz içi basınç artışı görülmedi ve gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 7- 8 ve Grafik 3).

Tablo 7: Başlangıç ve son kontroldeki GİB değişimi

	Başlangıç	12. ay	p değeri
Grup-1 (Ranibizumab)	17.29±2.91	17.74±3.52	>0.05
Grup-2 (Aflibercept)	16.29±2.71	16.26±1.73	>0.05

Tablo 8: GİB değişimi

	Grup-1 (Ranibizumab)		Grup-2 (Aflibercept)	
	mean±SD	Median (min-max)	mean±SD	Median (min-max)
Başlangıç GİB (mmHg)	17.29±2.91	16.7(12-21)	16.29±2.71	16.2 (12-21)
1. ay GİB (mmHg)	17.48±2.88	17.3(12-23)	16.71±2.71	16.5 (12-22)
3. ay GİB (mmHg)	17.81±2.91	18.1 (11-22)	16.37±2.56	16 (12-24)
6. ay GİB (mmHg)	17.77±3.61	17.4 (11-27)	15.97±2.41	15.8 (10-22)
12. ay GİB (mmHg)	17.74±3.52	17.3 (12-24)	16.26±1.73	16.1 (14-20)



Grafik 3: GİB değışimleri

On iki aylık takip süresinde her iki grupta da herhangi bir oküler veya sistemik komplikasyon izlenmedi.

5.TARTIŞMA

Diyabetik makula ödemi, DRP’li hastalarda görme kaybının en önemli nedenlerinden biridir (24). ETDRS DMÖ de klinik olarak anlamlı makula ödeminin (KAMÖ) bulunmasını tedavi kriteri olarak belirlemiştir (24). Diyabetik maküler ödem tedavisinde fokal/grid laser uygulamaları uzun süre başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Özellikle VEGF’nin DMÖ patogenezindeki rolü daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır. VEGF ajanlardan diğer tedavilere oranla daha fazla yararlanılmaya başlanmıştır. VEGF retina endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantıların yapısını bozarak vasküler geçirgenliği arttırmakta ve intra/ekstraselüler sıvı birikimine neden olarak DMÖ gelişimine katkı yapmaktadır (24).

DMÖ tedavisinde sık kullanılan iki intravitreal anti-VEGF ajan olan aflibercept ve ranibizumab karşılaştırıldığı zaman, önerilen dozlarda kullanıldığında her iki tedavinin de koroidal endotel hücre proliferasyonunu baskıladığı, retinada sitotoksik etki yapmadığı ve biyokompabilite açısından iki tedavi arasında fark olmadığı gösterilmiştir. Diyabetik makula ödemi tedavisinde her iki molekülünde retina kalınlığını azaltıcı ve görme keskinliğini artırıcı etkisi mevcuttur. Ancak uzun dönem takiplerde etkinliklerin sürekli olmadığı gösterilmiştir (26,24).

Biz bu çalışmada intravitreal ranibizumab ve afliberceptin DMÖ deki etkinliğini karşılaştırdık. Tedavinin 1. yılında her iki gruptaki hastalarda da anlamlı olarak EİDGK arttı ve SMK azaldı. EİDGK'deki iyileşme ve SMK'daki azalma her iki grup arasında da benzerdi. Bir yılda yapılan toplam enjeksiyon sayıları aflibercept grubunda biraz daha azdı ancak iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Her iki gruptaki hastalarda da ciddi bir oküler veya sistemik komplikasyon gelişmedi

Anti-VEGF lerin DMÖ tedavisindeki etkinliklerini karşılaştıran çok fazla sayıda çalışma yoktur. Bu çalışmalardan en önemlisi Protokol T çalışmasıdır Protokol T çalışmasında; tüm hasta grubuna bakıldığında 1. yılda ranibizumab, bevacizumab ve aflibercept ile EİDGK' de ortalama sırayla 11,2, 9,7 ve 13,3 harf kazanımı sağlandığı tespit edilmiştir. Başlangıç EİDGK 20/50 veya yüksek hastalarda 2 tedavi kıyaslandığında EİDGK artışı 3 anti-VEGF ile de benzer bulunmuş; başlangıç EİDGK 20/50 veya daha düşük hastalarda, aflibercept tedavisi alan grubun görme keskinliğindeki yükselmenin daha fazla olduğu görülmüştür (aflibercept ile 18.9 harf ranibizumab ile 14.2 harf). (46). Ancak Protokol T çalışmasının 2. yıl sonuçlarında ise görme keskinliği 20/50'nin altında olan hastalarda intravitreal ranibizumab ve aflibercept ile elde edilen görme keskinliği artışları hemen hemen benzer bulunmuştur (intravitreal aflibercept ile 18.1 harf ve intravitreal ranibizumab ile 16.1 harf. Bizim çalışmamızda ise başlangıç görme keskinliği 0.5 (20/40)'ın altında olan hastalar dahil edildi ancak intravitreal Ranibizumab ve intravitreal aflibercept grupları arasında 12. ayda görme keskinliği artışı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Protokol T çalışmasında 1. yılda aflibercept grubunda yapılan ortalama enjeksiyon sayısı 9 (8-11) iken ranibizumab grubunda ise 10 (8-11) idi. Aynı zamanda çalışmamızda iki grup arasında fokal ve pan lazer sayıları açısından istatistiksel olarak

anlamli bir fark saptanmadı. Bunun nedeni intravitreal afliberceptin etkinliğinin ranibizumaba göre daha uzun olmasıdır. Çalışmamızda intravitreal ranibizumab grubunda uygulanan ortalama enjeksiyon sayısı 7,2 (6-9), aflibercept grubunda ise 6,9 (6-8) idi. Aynı zaman da çalışmamızda iki grup arasında fokal ve pan lazer sayıları açısından istatistiksel olarak anlamli bir fark saptanmadı. Bunun nedeni intravitreal afliberceptin etkinliğinin ranibizumaba göre daha uzun olmasıdır.

Protokol T çalışmasının sonuçlarına benzer şekilde Wells ve ark.'nın (47) DMÖ'de aflibercept, ranibizumab ve bevacizumab etkinliklerini kıyasladığı çalışmada ilaçların etkinliğinin başlangıç görme keskinliğine bağlı olduğu görülmüştür. Başlangıç görme kaybı orta seviyelerdeyken etkinlikler arasında fark bulunmazken, başlangıç görme keskinliği düşük olan hastalarda afliberceptin daha etkin olduğu izlenmiştir.

Shimizu N. ve ark. (48), çalışmalarında intravitreal ranibizumab ve intravitreal afliberceptin etkinliğini karşılaştırmışlardır. Ranibizumab grubunda 49 göz, aflibercept grubunda ise 46 göz çalışmaya alınmıştır. Başlangıçta, 1.ay, 3.ay ve 6.ayda hastalar değerlendirilmiştir. EİDGK'deki artışın, ranibizumab grubunda 1.ve 3.ayda daha iyi olduğu saptanmıştır. aflibercept grubunda ise EİDGK'deki artışın 6.aya kadar devam ettiği gözlenmiştir. Santral makula kalınlığında azalma, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamli bulunmamıştır. Bu çalışmanın 2.yıl sonuçlarına bakıldığında ise, başlangıçta daha kötü görme keskinliği olan hastaların İVA tedavisinden daha çok fayda gördükleri ve daha fazla harf kazanımı elde edildiği saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise her iki grup için başlangıç EİDGK'deki artış 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12. ayda her iki grup için istatistiksel olarak anlamli bulunurken, iki grup arasında EİDGK'daki artışta istatistiksel olarak anlamli bir fark izlenememiştir.

Fouda ve ark. (49) EİDGK'nin ve SMK'nın değerlendirildiği çalışmalarında EİDGK artışı ve SMK incelmesi her iki grupta da benzer olarak bulunmuştur. Bir yıl boyunca hastalara ranibizumab grubunda ortalama 6.03 aflibercept grubunda ise 5.62 enjeksiyon yapılmıştır. Bizim çalışmamızda ise 12 ay boyunca yapılan ortalama enjeksiyon sayısı ranibizumab grubunda 7,2 (6-9) iken aflibercept grubunda ise 6,9 (6-8) idi. Çalışmamız da 1 yıldan yapılan toplam enjeksiyon sayıları aflibercept

grubunda biraz daha az gibi görünmektedir ancak iki grup arasında da anlamlı fark yoktur.

Özkaya ve ark. (50) subretinal sıvının eşlik ettiği DMÖ'sü olan hastalarda intravitreal aflibercept ve ranibizumabın etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmalarında hastaları 3 yükleme dozundan sonra PRN tedavi rejimi ile 12 ay boyunca takip etmişlerdir. Her iki grup arasında 12. aydaki EİDGK arasında fark yoktu ancak subretinal sıvıdaki gerileme oranları intravitreal aflibercept grubunda daha fazla idi. Bunun nedenini ise afliberceptin aynı zaman da inflamasyonu da bloke eden plasental growth faktörü (PGF) bloke etmesine bağlamışlardır.

Schwarzer ve ark. (51) yapmış olduğu çalışmada tedavi naif DMÖ hastalarına tedavi et ve uzat rejimi ile uygulanmıştır. 12 aylık tedavi süresi sonunda EİDGK artışı ve SMK'da azalma istatistiksel olarak iki grupta da anlamlı olarak bulunmuş her iki grupta da GİB yüksekliği takip süresince izlenmemiş. Bizim çalışmamızda da on iki ay takip boyunca hiçbir hastada medikal veya cerrahi gerektirecek düzeye kadar GİB yükselmesi görülmedi

Çalışmamızın eksik yönleri; retrospektif olması, takip süresinin kısa olması, farklı makula ödemi tiplerinde ranibizumab ve afliberceptin etkinliğinin karşılaştırılmaması, proaktif tedavi rejimi olan tedavi et ve uzat rejiminin kullanılmaması ve hasta sayısının az olmasıdır.

6.SONUÇLAR

- Hem ranibizumab hem de aflibercept diyabetik makuler ödem tedavisinde etkindir.

- Diyabetik makuler ödemi olan hastalarda intravitreal ranibizumab veya aflibercept tedavileri ile görme kaybı azaltılıp, hastaların hayat kalitesi artırılabilir.

-1 yıldan yapılan toplam enjeksiyon sayıları aflibercept grubunda biraz daha az gibi görünmektedir ancak iki grup arasında da anlamlı fark yoktur.

- Çalışmamızda incelenen iki tedavi grubu arasında başlangıç EİDGK'ya göre, enjeksiyon sonrası on ikinci ay kontrolündeki EİDGK'ki artış istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Görme keskinliğindeki artış birinci, üçüncü, altıncı ve on ikinci ay kontrollerinde benzerlik gösterdi ($p=0,078$, $p=0,076$, $p=0,079$, $p=0.937$, $p=0.714$).

- Çalışmamızda incelenen iki tedavi grubunda başlangıç değerlerine göre birinci ay ve üçüncü ay kontrollerinde santral makula kalınlığı istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde azalma gösterdi ($p=0.001$, $p=0.022$). Altıncı ve on ikinci ay kontrollerinde ise SMK da ki incelme farkı iki ilaç grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

- İki grup arasında fokal ve pan lazer sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

- Çalışmamızda incelenen iki tedavi grubu arasında on iki aylık izlemde yapılan total enjeksiyon sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p>0.05$).

- Çalışmamızdaki her iki ilaç grubunda da istatistiksel olarak anlamlı bir göz içi basınç artışına rastlanmadı.

7. KAYNAKLAR

1. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, Chen SJ et al.; Meta-Analysis for EyeDisease (META-EYE) study group. Global prevalence and risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012; 35: 556-564.
2. Bali J, Bali RT. Pathological ocular angiogenesis in diabetes: a perspective of emerging paradigms and current evidence. *J Clin Ophthalmol Res*. 2013; 1:1-10.
3. 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.
4. Mathew C, Yunirakasiwi A, Sanjay S. Updates in the management of diabetic macular edema. *J Diabetes Res*. 2015; 2015:794036.
5. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet*. 2010; 376: 124-36
7. Saaddine JB, Honeycutt AA, Narayan KM, et al. Projection of diabetic retinopathy and other major eye diseases among people with diabetes mellitus: United States, 2005–2050. *Arch Ophthalmol*. 2008; 126:1740
8. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincag N ve ark.; TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013; 28:169-249.
9. Klein, R., B.E. Klein, and S.E. Moss, Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes care*, 1992;15:1875-1891.
10. Chou, T., et al., Relationship of diabetic macular oedema with glycosylated haemoglobin. *Eye*, 2009; 23:1360.
11. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 1984; 91:1464-1474.
12. Zhang K, Ferreyra HA, Grob S, Bedell M, Zhang JJ. Diabetic retinopathy: genetics and etiologic mechanisms. In: Ryan SJ, ed. *Retina 5*. Baskı. Los Angeles, CA: Elsevier, 2013;925-939.
13. Zhang K, Ferreyra HA, Grob S, Bedell M, Zhang JJ. Diabetic retinopathy: genetics and etiologic mechanisms. In: Ryan SJ, ed. *Retina 2013*;925-39.

14. Friedenwald JS. Diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1950; 33:1187-1199
15. Dugel PU, Hillenkamp J, Sivaprasad S, et al. Baseline visual acuity strongly predicts visual acuity gain in patients with diabetic macular edema following anti-vascular endothelial growth factor treatment across trials. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:1103–1110.
16. Grant, M., et al., Insulin-like growth factors in vitreous: studies in control and diabetic subjects with neovascularization. *Diabetes*, 1986. 35: 416-420.
17. Nakazawa, H., C. Genka, and M. Fujishima, Pathological aspects of active oxygens/free radicals. *The Japanese journal of physiology*, 1996. 46:15-32.
18. Mizutani M, Gerhardinger C, Lorenzi M. Müller cell changes in human diabetic retinopathy. *Diabetes*, 1998; 47:445–449.
19. Barber AJ, Gardner TW, Abcouwer SF. The significance of vascular and neural apoptosis to the pathology of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52:1156–1163.
20. Engerman, R.L., Pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes*, 1989; 38:1203-1206.
21. SPRANGER, J., et al., High Levels Of Angiostatin In The Vitreous Of Patients With Proliferative Diabetic Retinopathy After Previous Laser Coagulation. *Diabetes*, 1999; 48: 20.
22. Schmetterer, L. and M. Wolzt, Ocular blood flow and associated functional deviations in diabetic retinopathy. *Diabetologia*, 1999; 42: 387.
23. SIMO, R., et al., Lack of relationship between increased IGF-1 and VEGF intravitreal concentrations in proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes*, 1999; 48:156.
24. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs – an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Research Group. *Ophthalmology*, 1991; 98:786-806.
25. Wiley HE, Ferris III FL. Nonproliferative diabetic retinopathy and diabetic macular edema. In: Ryan SJ, ed. “Retina” 5. Baski. Los Angeles, CA: Elsevier, 2013; 940-968.
26. Cunha-Vaz J. Diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol.* 1998; 8:127-130.
27. Aroca PR, Salvat M, Fernández J, Méndez I. Risk factors for diffuse and focal macular edema. *J Diabetes Complications.* 2004; 18:211-215.

28. Chou, T., et al., Relationship of diabetic macular oedema with glycosylated haemoglobin. *Eye*, 2009; 23: 1360.
29. Do, D.V., et al., Persistent diabetic macular edema is associated with elevated hemoglobin A1c. *American journal of ophthalmology*, 2005; 139: 620-623.
30. Mathew, C., A. Yunirakasiwi, and S. Sanjay, Updates in the management of diabetic macular edema. *Journal of diabetes research*, 2015; 2015.
31. Bhagat, N., et al., Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Survey of ophthalmology*, 2009; 54: 1-32.
32. Alexander FJ, Noemi L and Pamela R, et al; Current treatments in diabetic macular oedema: systematic review and metaanalysis. *BMJ journals*. 2013; 3: 1-59.
33. Michel M, Bell SF, Hamilton R, et al; Macular perfusion determined by fundus fluorescein angiography at the 4-month time point in a prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (Bolt Study): report 1. *Retina*. 2010; 30: 781–786.
34. READ-2 Study Group: Quan DN, Syed MS, Khwaja AA, et al; Two-Year Outcomes of the Ranibizumab for Edema of the macula in Diabetes, *Ophthalmology* 2010;117: 2146 –2151.
35. Massin P, Francesco B, Justus Gg, et al; Safety and Efficacy of Ranibizumab in Diabetic Macular Edema (RESOLVE Study), *Diabetes Care* 2010; 33: 2399–2405.
36. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al; Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy for Diabetic Macular Edema (RESTORE study), *Ophthalmology* 2011;118:615– 625.
37. Dong-Nguyen Q, David MB, Dennis MM, et al; Ranibizumab for diabetic macular edema: Results from 2 phase iii randomized trials: RISE and RIDE, *Ophthalmology* 2012; 119: 789-801.
38. Ozurdex MEAD Study Group: Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, et al; Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014; 121: 1904-1914.
39. Wells, J.A., et al., Association of baseline visual acuity and retinal thickness with 1-year efficacy of aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab for diabetic macular edema. *JAMA ophthalmology*, 2016; 134: 127-134.

40. Gonzalez, V.H., et al., Early and long-term responses to anti-vascular endothelial growth factor therapy in diabetic macular edema: analysis of protocol I data. *American journal of ophthalmology*, 2016; 172: 72-79.
41. Patrao, N.V., et al., Real-world outcomes of ranibizumab treatment for diabetic macular edema in a United Kingdom National Health Service setting. *American journal of ophthalmology*, 2016; 172: 51-
42. Do, D.V., et al., The DA VINCI Study: phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2011; 118: 1819-1826.
43. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*, 2010; 33: 2399–2405.
44. 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.
45. Schmidt-Erfurth, U., et al., Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology*, 2014; 121: 1045-1053.
46. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN et al. Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial of Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1193-1203.
47. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015;13: 1193–1203
48. Shimizu N, Oshitari T, Yoko Takatsuna T, et al; Comparisons of Efficacy of Intravitreal Aflibercept and Ranibizumab in Eyes with Diabetic Macular Edema, *BioMed Research International* 2017; 7.
49. Sameh F, Ahmed B, Intravitreal aflibercept versus intravitreal ranibizumab for the treatment of diabetic macular edema. *Clinical Ophthalmology*, 2017; 11: 567–571
50. Ozkaya A, Demir G, Kirmaci A. Comparison of aflibercept and ranibizumab in diabetic macular edema associated with subretinal detachment. *Eur J Ophthalmol*. 2020; 30:363-369
51. Schwarzer P, Ebnetter A, Munk M. One-Year Results of Using a Treat-and-Extend Regimen without a Loading Phase with Anti-VEGF Agents in Patients with Treatment-Naive Diabetic Macular Edema. *Ophthalmologica*. January 2019:1-6.