



# Türkiye’de Diyabetik Maküla Ödeminde İntravitreal Anti-Vasküler Endotelial Büyüme Faktör Tedavisinin Gerçek Yaşam Sonuçları: MARMASIA Çalışma Grubu Rapor No. 1

## Real-World Outcomes of Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment for Diabetic Macular Edema in Türkiye: MARMASIA Study Group Report No. 1

© Uğur Yayla\*, © Mehmet Orkun Sevik\*\*, © Veysel Levent Karabaş\*\*\*, © Özlem Şahin\*\*, © Abdullah Özkaya\*\*\*\*, © Nursal Melda Yenerel\*\*\*\*\*, © Banu Açıkalin Öncel\*\*\*\*\*, © Fatih Bilgehan Kaplan\*\*\*\*\*, © Ecem Önder Tokuç\*\*\*, © Hatice Selen Kanar\*\*\*\*\*, © Işıl Kutlutürk Karagöz\*\*\*\*\*, © Ece Başaran Emengen\*\*, © Ayşe Demirciler Sönmez\*\*\*\*\*, © Aslan Aykut\*\*, © Utku Limon\*\*\*\*\*, © Erdiç Bozkurt\*\*\*\*\*, © Işıl Özyayın\*\*\*\*\*, © Tuğba Aydoğan Gezginaslan\*\*\*\*\*, © Özlem Aydın Öncü\*\*\*\*\*, © Esra Türkseven Kumral\*\*\*\*\*, © Nimet Yeşim Erçalık\*\*\*\*\*, © Erkan Çelik\*\*\*\*\*

\*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Kocaeli, Türkiye

\*\*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

\*\*\*Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

\*\*\*\*Memorial Şişli Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

\*\*\*\*\*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

\*\*\*\*\*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

\*\*\*\*\*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

\*\*\*\*\*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

\*\*\*\*\*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

\*\*\*\*\*Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı Türkiye’de rutin pratikte anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEBF) intravitreal enjeksiyonu (İVE) uygulanan diyabetik maküla ödemi (DMÖ) hastalarının demografik ve klinik özelliklerini bildirmek ve tedavi sonuçlarını gözden geçirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Bu retrospektif, gerçek-dünya çalışmasına, Türkiye’nin Marmara Bölgesi’nin Asya yakasındaki 8 üçüncü basamak klinikte 21 oftalmolog (MARMASIA Çalışma Grubu) tarafından pro re nata protokolüyle tedavi edilen 1.372 göz (854 hasta) dahil edilmiştir. Hastaların başlangıç ve 3., 6., 12., 24. ve 36. ay takip verileri toplanarak her kohort bir öncekini içerebilecek şekilde beş grup oluşturulmuştur. Gözlerin, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK, yaklaşık ETDRS

harfi) ve merkezi maküla kalınlığı (MMK, µm) değişimleri, ziyaret ve İVE sayıları ve anti-VEBF değişim ve intravitreal deksametazon implant (İDİ) kombinasyon oranları değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Kohortların göz (hasta) sayıları 3, 6, 12, 24 ve 36 ay kohortları için 1372 (854), 1352 (838), 1185 (722), 972 (581) ve 623 (361) olarak saptanmıştır. Gözlerin başlangıç EİDGK ve MMK’lerinin ortalama 51,4±21,4 harf ve 482,6±180,3 µm olduğu görülmüştür. Başlangıça göre 3., 6., 12., 24. ve 36. ay muayenelerindeki ortalama EİDGK ve MMK değişimleri +7,6, +9,1, +8,0, +8,6, ve +8,4 harf ve -115,4, -140,0, -147,9, -167,3, ve -215,4 µm olarak saptanmıştır (p<0,001). Kohortların ortanca İVE sayıları 3,0, 3,0, 5,0, 7,0 ve 9,0 olarak saptanmıştır. Anti-VEBF değişim ve İDİ kombinasyon oranlarının %18,5 ve %35,0 olduğu görülmüştür.

**Sonuç:** Türkiye’den bildirilen bu en büyük gerçek yaşam DMÖ çalışmasında, anti-VEBF İVE sayılarının ve harf kazanımlarının randomize kontrollü çalışmalara göre düşük olduğu saptanmıştır. Ancak bu kazanımların, daha düşük başlangıç EİDGK ve daha yüksek İDİ kombinasyon oranları ile diğer gerçek yaşam çalışmalarından daha yüksek olduğu görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Anti-VEBF, diyabetik maküler ödem, intravitreal enjeksiyon, gerçek yaşam çalışması, rutin klinik uygulama

### Abstract

**Objectives:** This study aimed to report the demographic and clinical characteristics of diabetic macular edema (DME) patients treated with intravitreal injection (IVI) of anti-vascular endothelial growth factors (anti-VEGF) and provide an overview of outcomes during routine clinical practice in Türkiye.

**Cite this article as:** Yayla U, Sevik MO, Karabaş VL, Şahin Ö, Özkaya A, Yenerel NM, Açıkalin Öncel B, Kaplan FB, Önder Tokuç E, Kanar HS, Kutlutürk Karagöz I, Başaran Emengen E, Demirciler Sönmez A, Aykut A, Limon U, Bozkurt E, Özsoy Saygın I, Aydoğan Gezginaslan T, Aydın Öncü Ö, Türkseven Kumral E, Erçalık NY, Çelik E. Real-World Outcomes of Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment for Diabetic Macular Edema in Türkiye: MARMASIA Study Group Report No. 1.

Turk J Ophthalmol 2023;53:356-368

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Uğur Yayla, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Kocaeli, Türkiye

E-posta: dr.uguryayla@hotmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-0073-4747

Geliş Tarihi/Received: 04.03.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 27.05.2023

DOI: 10.4274/tjo.galenos.2023.56249



**Materials and Methods:** This retrospective, real-world study included 1,372 eyes (854 patients) treated with a pro re nata protocol by 21 ophthalmologists from 8 tertiary clinics on the Asian side of the Marmara region of Türkiye (MARMASIA Study Group). Five cohort groups were established by collecting the patients' baseline and 3, 6, 12, 24, and 36-month follow-up data, where each subsequent cohort may include the previous. Changes in best-corrected visual acuity (BCVA, approximate ETDRS letters) and central macular thickness (CMT,  $\mu\text{m}$ ), number of visits and IVI, and rates of anti-VEGF switch and intravitreal dexamethasone implant (IDI) combination were evaluated.

**Results:** The 3, 6, 12, 24, and 36-month cohorts included 1372 (854), 1352 (838), 1185 (722), 972 (581), and 623 (361) eyes (patients), respectively. The mean baseline BCVA and CMT were  $51.4 \pm 21.4$  letters and  $482.6 \pm 180.3$   $\mu\text{m}$ . The mean changes from baseline in BCVA were  $+7.6$ ,  $+9.1$ ,  $+8.0$ ,  $+8.6$ , and  $+8.4$  letters, and in CMT were  $-115.4$ ,  $-140.0$ ,  $-147.9$ ,  $-167.3$ , and  $-215.4$   $\mu\text{m}$  at the 3, 6, 12, 24, and 36-month visits ( $p < 0.001$  for all). The median cumulative number of anti-VEGF IVI was 3.0, 3.0, 5.0, 7.0, and 9.0, respectively. The overall anti-VEGF switch and IDI combination rates were 18.5% (253/1372 eyes) and 35.0% (480/1372 eyes), respectively.

**Conclusion:** This largest real-life study of DME from Türkiye demonstrated BCVA gains inferior to randomized controlled trials, mainly due to the lower number of IVI. However, with the lower baseline BCVA and higher IDI combination rates in our cohorts, these gains were relatively superior to other real-life study counterparts.

**Keywords:** Anti-VEGF, diabetic macular edema, intravitreal injection, real-life study, routine clinical practice

## Giriş

Geleneksel olarak, kanıta dayalı retina hastalığı yönetimi kılavuzlarında dikkate alınan veriler, tamamen olmasa da, öncelikle altın standart, randomize kontrollü çalışma (RKÇ) tabanlı "etkinlik" çalışmaları kaynaklıdır.<sup>1</sup> Bununla birlikte, veri kalitesini koruyarak veri değişkenliğini kontrol etmek için kısıtlayıcı uygunluk kriterlerini kullanan RKÇ'lerin tasarımı, klinik uygulamada bu çalışmaların tekrarlanabilirlik ve tekrar üretilebilirliklerini sınırlamaktadır.<sup>2</sup> Bu nedenle, çeşitli rutin klinik uygulamalardan elde edilen gerçek yaşam çalışmaları (GYÇ) son zamanlarda dünya çapında, özellikle diyabetik maküla ödemi (DMÖ) gibi daha kişiye özel tedavi gerektiren hastalıklarda çok ilgi görmüştür.<sup>3,4</sup>

DMÖ, diyabetik retinopatinin (DR) görmeyi tehdit eden önde gelen komplikasyonudur. Çok sayıda kilometre taşı kabul edilen RKÇ'de intravitreal anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEBF) ve kortikosteroid tedavisine anatomik ve fonksiyonel yanıt alındığı gösterilmiştir.<sup>5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15</sup> Bununla birlikte, DMÖ tedavisinde sırasıyla intravitreal ranibizumab (İVR; Lucentis®, Genentech, CA, ABD) ve intravitreal aflibersept (İVA; Eylea®, Regeneron, NY, ABD) tedavilerini değerlendiren iyi tasarlanmış iki RKÇ olan RISE/RID ve VIVED/VISTA'da, benzer demografik ve hastalık özelliklerine sahip hastalar çalışmaya dahil edilmesine rağmen, ilgili çalışma kollarında benzer sonuçlar elde edilememiştir.<sup>9,12</sup> Tek başına bu iki örnek, DMÖ tedavisinin gerçek yaşam ortamında yapılmış tamamlayıcı çalışmalara ihtiyaç duyduğunu göstermektedir.

Ayrıca DMÖ tedavisinde İVR, İVA ve intravitreal bevasizumabı (İVB; Avastin®, Genentech, CA, ABD) karşılaştıran ilk RKÇ olan "Diabetic Retinopathy Clinical Research Network" (DRCR.net) Protokol T'nin 5 yıllık uzatma çalışması, protokolde tanımlanmış 2 yıllık takip ve tekrar tedaviden sonra DMÖ hastalarının rutin klinik ortamda klinisyenin takdirine göre farklı tedavi modaliteleri ile tedavi edilebildiğini göstermiştir.<sup>14,15,16</sup> Bu hastalarda, klinisyenin takdirine bağlı olarak seçilen bir protokolle merkezi maküla kalınlığının (MMK) korunmasına rağmen, 2 ila 5 yıl arasında en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde (EİDGK) azalma olduğu gösterilmiştir.<sup>16</sup> Ayrıca, bazı GYÇ çalışmaları, hatta sistematik derlemeler ve meta-analizlerde, DMÖ'de anti-VEBF ajanların anatomik ve fonksiyonel yarar sağladığı bildirmektedir, ancak esas olarak yetersiz tedavi, izlemlerin daha az sıklıkta yapılması ve hasta uyumunun daha az olması nedeniyle alınan sonuçlar RKÇ'lere göre daha az etkileyicidir.<sup>17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27</sup>

Yakın zamanda, Durukan ve ark.<sup>27</sup> Türkiye'nin İç Anadolu bölgesinden DMÖ tedavisine ilişkin ilk büyük ölçekli GYÇ çalışmasını yayınlamış ve DMÖ ile ilgili diğer GYÇ çalışmalarına benzer şekilde daha az sayıda enjeksiyon yapıldığını ve kazanımın daha az olduğunu bildirmişlerdir. Bu nedenle, Türkiye'nin MARMARA bölgesinin ASYA tarafında bulunan 8 üçüncü basamak referans merkezinde (MARMASIA Çalışma Grubu) DMÖ'de intravitreal anti-VEBF tedavisinin gerçek yaşam sonuçlarını değerlendirmek için çok merkezli bir işbirliği oluşturduk. MARMASIA Çalışma Grubu tarafından hazırlanan bu ilk rapor, değerlendirilen DMÖ hastalarının demografik ve klinik özelliklerini göstermeyi ve tedavi sonuçlarına genel bir bakış sağlamayı amaçlamaktadır.

## Gereç ve Yöntem

Bu tanımlayıcı, retrospektif, gözlemsel, çok merkezli, GYÇ, Türkiye'nin Marmara bölgesinin Asya yakasındaki 3 ilde (İstanbul, Kocaeli ve Sakarya) 8 üçüncü basamak klinikten retina hastalıkları konusunda deneyimli 22 göz hekiminin dahil edildiği MARMASIA Çalışma Grubu tarafından gerçekleştirildi. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu çalışma protokolünü onayladı (no: GOKAEK-2022/07,19, tarih: 14.04.2022). Çalışmada 1964 Helsinki Bildirgesi ve sonraki güncellemelerde belirtilen tüm etik standartlara uyulmuştur. Ayrıca, tıbbi verilerinin araştırma amacıyla kullanılması için tüm hastalardan, kliniklere ilk başvuruları sırasında, rutin olarak yazılı onam alındı. Çalışma ClinicalTrials.gov'da kayıtlıdır (çalışma numarası: NCT05472376).

### Çalışma Popülasyonu

Ocak 2015-Aralık 2018 tarihleri arasında DMÖ nedeniyle en az bir kez intravitreal anti-VEBF ajan (İVR, İVA veya İVB) enjeksiyonu (İVE) yapılan ve en az 3 ay takip edilen hastalar retrospektif olarak taranarak çalışmaya dahil edildi. Türkiye'de 28 Aralık 2018 tarihinden itibaren henüz tedavi görmemiş DMÖ hastalarının Sosyal Güvenlik Kurumu'ndan geri ödeme alınabilmesi için üç yükleme dozu İVB enjeksiyonu ile tedaviye başlanması zorunlu hale getirilmiştir.<sup>28</sup> Buna göre, intraoküler

kullanım onayı olan anti-VEBF ajanların (örneğin; İVR ve İVA) ancak İVB ile tedavinin başarısız olması durumunda geri ödemesi mümkün olmaktadır.<sup>28</sup> Bu nedenle bu tarihten sonra tedavisi başlayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri ve takip bilgileri elektronik veya geleneksel hasta kayıtlarından retrospektif olarak toplandı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; 18 yaş ve üzerinde olmak, belirtilen tarihlerde DMÖ için başlangıç tedavisi olarak en az bir İVB (1,25 mg/0,05 mL), İVR (0,5 mg/0,05 mL) veya İVA (2 mg/0,05 mL) enjeksiyonu yapılmış olmak, en az 3 ay takip edilmiş olmak ve bir yıldan uzun süredir takip edilen hastalar için yılda en az dört veya daha fazla izleme gelmiş olmak olarak belirlendi. Son bir ay içinde fakoemülsifikasyon cerrahisi geçiren ve çalışmaya dahil edilmeden önceki 4 ay içinde panretinal, fokal veya grid lazer fotokoagülasyon veya mikropulse lazer tedavisi yapılan hastalar ve çalışma süresi boyunca fakoemülsifikasyon ve pars plana vitrektomi (PPV) dışında herhangi bir intraoküler cerrahi geçiren hastalar çalışma dışı bırakıldı. Uygun bulunduğu hastaların her iki gözü de çalışma analizine ayrı ayrı dahil edildi. İntravitreal anti-VEBF veya kortikosteroid enjeksiyonu öyküsü, başlangıç EİDGK, intravitreal anti-VEBF ajanların yükleme dozlarının yapıp yapılmadığı, intravitreal deksametazon implantı (İDİ; Ozurdex®, Abbvie-Allergan, CA, ABD), mikropals lazer, panretinal, fokal veya grid lazer fotokoagülasyon öyküsü ve takip sırasında herhangi bir zamanda fakoemülsifikasyon veya PPV yapılmış olması ile ilgili herhangi bir sınırlama yoktu.

#### Başlangıç ve Takip Verileri

Hastaların demografik ve tıbbi bilgileri yaş, cinsiyet, diabetes mellitus süresi, diabetes mellitus tedavisi (yok, oral antidiyabetik ilaçlar, insülin veya oral antidiyabetik ilaçlar ve insülin kombinasyonu), komorbiditeler (yok, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, serebrovasküler olay ve hemodiyalize yol açan kronik böbrek hastalığı), glökom öyküsü, antiglököm ilaç kullanımı (prostaglandin analogları ve diğerleri olarak sınıflandırıldı), anti-VEBF İVE (enjeksiyon ve ajan sayısı), panretinal fotokoagülasyon ve PPV öyküsünden oluşuyordu.

Üç, 6, 12, 24 ve 36. aylarda ( $\pm 2$  hafta) elde edilen takip verileri toplanarak her kohort bir öncekini içerebilecek şekilde beş retrospektif kohort grubu oluşturuldu. Tüm hastalara başlangıçta ve izlemlerde elektronik Snellen eşeli ile EİDGK ölçümü, Goldmann aplanasyon tonometrisi, biyomikroskopik muayene, dilate fundus muayenesi ve Spectralis (Heidelberg Eng., Heidelberg, Almanya), RS-3000 (Nidek, Gamagori, Japonya) veya RTVue-100 (Optovue Inc., CA, ABD) OKT cihazlarından ilgili klinikte hangisi mevcutsa onunla çekilen OKT görüntülerinden oluşan kapsamlı oftalmolojik muayene yapıldı. Ölçüm pozisyonlarının doğru olmasını sağlamak için bu cihazların hasta takip yazılımı kullanıldı. Ek olarak, yeni neovaskülarizasyon veya persistan periferik iskemi şüphesi varsa, klinisyenin takdirine bağlı olarak fundus floresin anjiyografi yapıldı.

EİDGK, lens durumu (psödo fak veya fakik), DR derecesi (proliferatif olmayan veya proliferatif) ve OKT parametreleri

belirtilen izlem muayenesi verilerinden toplandı. Özellikle önem verilen OKT parametreleri şunlardı:

1. Klinisyen tarafından foveal hizalama sağlandıktan sonra kullanılan OKT cihazının yazılımı tarafından otomatik olarak hesaplanan MMK ( $\mu\text{m}$ );
2. Diffüz/süngerimsi, kistoid, diffüz/süngerimsi ve subretinal sıvı (SRS) ve kistoid ve SRS olarak sınıflandırılan DMÖ paterni;
3. Avrupa İleri Oftalmoloji Araştırmaları Okulu sınıflandırmasına göre kistik patern:<sup>29</sup> yok (0), hafif (1), orta (2) veya şiddetli (3);
4. Kullanılan OKT cihazı yazılımı ile manuel olarak ölçülen en büyük kist çapı ( $\mu\text{m}$ );
5. Fotoreseptör tabakasının dış yüzeyinden retina pigment epitelinin iç yüzeyine kadar kullanılan OKT cihazı yazılımı ile manuel olarak ölçülen SRS yüksekliği ( $\mu\text{m}$ );
6. İç nükleer tabaka, dış pleksiform tabaka ve ganglion hücre tabakası-iç pleksiform tabaka kompleksi arasında ayırım yapılamayan yatay mesafe ( $\mu\text{m}$ ) olarak tanımlanan retinal iç katmanların düzensizliği (DRIL);<sup>30</sup>
7. Kesintili, kısmen korunmuş, tamamen korunmuş veya ayırt edilemez olarak sınıflandırılan elipsoid bölge ve dış limitan membranın sürekliliği;
8. Epiretinal membran varlığı;
9. Yatışık, dekolman veya ayırt edilemez olarak sınıflandırılan arka hyaloidin durumu.

Her izlemede toplanan ek bilgiler arasında kullanılan intravitreal anti-VEBF ajan; tedavi protokolü (üç yükleme dozu verilirse 3+pro re nata [PRN] ve verilmemişse 1+PRN olarak tanımlandı); kümülatif enjeksiyon sayısı; kümülatif izlem sayısı; maküler stabilizasyon süresi (PRN protokolüne göre enjeksiyonun ertelendiği ilk izlem [ay cinsinden] olarak tanımlandı); makülanın ilk stabilizasyon süresi; fakoemülsifikasyon, PPV, panretinal, fokal ve grid lazer fotokoagülasyon ve mikropals lazer uygulaması ve zamanlaması (ay cinsinden) ve intravitreal kanama, neovasküler glökom ve diğer komplikasyon ve yan etkilerin varlığı yer aldı.

#### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için Windows için SPSS sürüm 22,0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) programı kullanıldı. Verilerin dağılımı histogram grafikleri ile Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri kullanılarak belirlendi. Sürekli veriler ortalama  $\pm$  standart deviasyon veya ortanca (çeyrekler arası aralık [ÇAA], 25. ve 75. persentil değerler arasındaki fark olarak ifade edildi) ve kategorik veriler frekans (n) ve yüzde (%) olarak sunuldu. Snellen EİDGK değerleri istatistiksel analizler için minimum rezolüsyon açısının logaritmasına (logMAR) dönüştürüldü ve "parmak sayma" ve "el hareketi" için logMAR eşdeğeri sırasıyla 2,10 ve 3,10 olarak kabul edildi. LogMAR değerleri, Beck ve ark.<sup>31</sup> tarafından önerilen şekilde "ETDRS harf skoru =  $1,7 - \log\text{MAR}$  / 0,02" formülü kullanılarak yaklaşık Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması (ETDRS) harf skorlarına da dönüştürüldü. LogMAR değerinin 1,7 ve üzerinde olması negatif değer verdiği için 1,6 logMAR'dan yüksek gözlerin ETDRS harf skorları 0 (sıfır) olarak kabul edildi. Bağımlı değişkenler, veri dağılımına

ve değişken sayılarına bağlı olarak eşleştirilmiş örneklem t-testi veya tekrarlanan ölçümler varyans analizi (ANOVA) ve Wilcoxon işaretli sıra testi veya Friedman testi ile değerlendirildi. İki'den fazla bağımlı değişkenin post-hoc analizleri tekrarlı ölçümler ANOVA analizini takiben Dunn-Bonferroni post-hoc testi ile veya Friedman testini takiben SPSS programı tarafından hesaplanan ikili karşılaştırmalar ile yapıldı. Post-hoc analizlerin p değerleri Bonferroni düzeltmesi ile verildi ve uygun olduğunda "düz. p" değeri olarak ifade edildi. İstatistiksel açıdan iki yönlü p değerinin 0,05'ten küçük olması anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

### Başlangıç Özellikleri

Çalışmaya 854 hastanın 1.372 gözü dahil edildi ve hastaların yaş ortalaması  $62,7\pm 8,7$  (aralık, 30-94) yılı (455 [%53,3] kadın). Tüm hastalar (gözler) en az 3 ay süre ile takip edilmişti ve 3 aylık kohorta dahil edildi. Altı, 12, 24 ve 36 aylık kohortlarda sırasıyla 838 (1352), 722 (1185), 581 (972) ve 361 (623) hasta (göz) vardı.

Çalışmadaki 1,372 gözün 818'i (%59,6) tedavi almamış ve 554'üne (%40,4) ise daha önce ortalama  $4,3\pm 3,0$  (1-24) anti-VEBF enjeksiyonu yapılmıştı. Sadece 28 göze (%2,0) daha önce anti-VEBF ajanlar ile kombine intravitreal steroid enjeksiyonu (deksametazon implantı veya triamsinolon asetonid) yapılmıştı. Ayrıca 377 gözde (%27,5) panretinal lazer fotokoagülasyon ve 35 gözde (%2,6) PPV öyküsü mevcuttu.

Tedavi protokolü 525 gözde (%38,3) 1+PRN ve 847 gözde (%61,7) 3+PRN idi. Çalışma döneminde kullanılan ilk anti-VEBF ajan 60 gözde (%4,4) bevasizumab, 893 gözde (%65,1) ranibizumab ve 419 gözde (%30,5) aflibersept idi.

Hastaların ve her kohorttaki gözlerin temel özellikleri [Tablo 1](#)'de verilmiştir.

### Fonksiyonel ve Anatomi Sonuçlar

Çalışma süresi boyunca tüm kohorttaki gözlerin ortalama EİDGK ve MMK değerleri [Şekil 1](#)'de verilmiştir. İlk 6 aylık dönemde EİDGK artar ve MMK azalırken, MMK'deki progresif azalmaya rağmen 6 aydan sonra EİDGK giderek azalmıştır.

Gözlerin ortalama başlangıç ve son yaklaşık ETRDS harf skorları sırasıyla  $51,4\pm 21,4$  ve  $57,6\pm 21,5$  olup, 3 yılda ortalama  $8,4\pm 25,6$  harf değişmiştir. Harf skorlarında başlangıça göre ortalama değişim 3. ayda  $7,6\pm 17,3$  ( $p<0,001$ ), 6. ayda  $9,1\pm 19,0$  (düz.  $p<0,001$ ), 12. ayda  $8,0\pm 21,2$  (düz.  $p<0,001$ ), 24. ayda  $8,6\pm 23,0$  (düz.  $p<0,001$ ) ve 36. ayda  $8,4\pm 85,4$  (düz.  $p<0,001$ ) idi. Bir önceki izlemde ortalama harf skoru değişimi 3., 6., 12., 24. ve 36. ayda sırasıyla  $7,6\pm 17,3$  ( $p<0,001$ ),  $1,5\pm 11,9$  (düz.  $p<0,001$ ),  $-0,6\pm 14,0$  (düz.  $p=1,000$ ),  $0,3\pm 14,8$  (düz.  $p=1,000$ ) ve  $0,2\pm 0,4$  (düz.  $p=1,000$ ) harfti.

Başlangıçtaki ortalama MMK  $482,6\pm 180,3$   $\mu$ m iken son izlemde  $267,4\pm 87,3$   $\mu$ m'ye düştü ve ortalama değişim  $-215,4\pm 221,7$   $\mu$ m oldu. Başlangıça göre ortalama MMK değişiklikleri 3. ayda  $-115,4\pm 150,1$  ( $p<0,001$ ), 6. ayda  $-140,0\pm 181,1$  (düz.  $p<0,001$ ), 12. ayda  $-147,9\pm 211,6$  (düz.  $p<0,001$ ), 24. ayda  $-167,3\pm 196,4$  (düz.  $p<0,001$ ) ve 36. ayda  $-215,4\pm 221,7$   $\mu$ m (düz.  $p<0,001$ ) idi. Bir önceki izleme

göre ortalama MMK değişimi 3., 6., 12., 24. ve 36. aylık izlemlerde sırasıyla  $-115,4\pm 150,1$  ( $p<0,001$ ),  $-24,6\pm 123,1$  (düz.  $p<0,001$ ),  $-15,1\pm 141,5$  (düz.  $p=0,003$ ),  $-15,5\pm 147,6$  ( $p<0,001$ ) ve  $-44,6\pm 127,0$  ( $p<0,001$ )  $\mu$ m idi.

Başlangıçta en sık görülen DMÖ tipi kistoid ( $n=617$ , %45) idi. Bunu kistoid ve SRS ( $n=317$ , %23,1), diffüz/süngerimsi ( $n=261$ , %19) ve diffüz/süngerimsi ve SRS ( $n=177$ , %12,9) izledi. Son kontrolde gözlerin %42,9'unda (267/623) maküla kuru idi. Çalışma sürecinde izlenen DMÖ paterni ve kuru maküla oranları [Şekil 2](#)'de verilmiştir.

### İzlem ve İnvitreal Anti-VEBF Enjeksiyon Sayıları

[Tablo 2](#), çalışma izlemlerine göre her kohorttaki ortalama izlem ve intravitreal anti-VEBF enjeksiyon sayılarını göstermektedir. Üç, 6, 12, 24 ve 36 aylık kohortlarda, ortalama (ÇAA) kümülatif izlem sayısı sırasıyla 2 (2-2), 4 (4-5), 7 (6-10), 11 (9-14) ve 16 (14-18) idi ve ortalama anti-VEBF İVE sayısı sırasıyla 3 (2-3), 3 (3-4), 5 (4-6), 7 (5-8) ve 9 (7-10) idi. Yıl başına ortalama enjeksiyon sayısı birinci yılda 5 (4-6) iken ikinci yılda 2 (1-3) ( $p<0,001$ ) ve üçüncü yılda 2'ye (1-3) düşmüştür (birinci ile ikinci ve üçüncü yıllar için düz.  $p<0,001$  ve ikinci ve üçüncü yıllar için düz.  $p=1,000$ ).

### Anti-VEBF Ajanın Değiştirilmesi ve Ek Tedaviler

Çalışma süresi boyunca toplam 254 gözde (%18,5) anti-VEBF ajan değiştirildi, bunların 229'u (%90,2) hekimin görüşü ile isteyerek yapıldı. Anti-VEBF ajan değişimlerinin 51'i (%20,1) 3. ay ile 6. ay arasında, 97'si (%38,2) 6. ay ile 12. ay arasında, 66'sı (%26,0) 12. ay ile 24. ay arasında ve 40'i (%15,7) 24. ay ile 36. ay arasında gerçekleşti. En sık anti-VEBF ajan değişiminin ranibizumabtan aflibersepte olduğu izlendi ( $n=193$ , %76). Anti-VEBF ajanlar arasındaki geçiş oranları [Şekil 3](#)'te verilmiştir.

Tüm kohortta 1372 gözün 480'i (%35,0) en az bir İDİ enjeksiyonu ile kombinasyon tedavisi gördü (ortalama:  $2,4\pm 1,4$  enjeksiyon, aralık, 1-9). Üç aylık kohorttaki hiçbir göze İDİ enjeksiyonu yapılmazken, 6, 12, 24 ve 36 aylık kohortlarda kümülatif İDİ enjeksiyonu ile kombinasyon oranları sırasıyla %9,5 (129/1352), %26,0 (308/1185), %41,2 (400/972) ve %44,8 (279/623) idi. İDİ ile kombinasyon tedavisi, tüm kohortlarda anlamlı EİDGK harf kazanımı ve MMK azalması ile sonuçlandı ([Tablo 3](#)).

Çalışma süresi boyunca herhangi bir zamanda yapılan ek tedaviler arasında 444 göze (%32,4) panretinal lazer fotokoagülasyon, 315 göze (%23,0) fakoemülsifikasyon, 267 göze (%19,5) sadece fokal veya grid lazer fotokoagülasyon, 192 göze (%14,0) fokal ve grid lazer fotokoagülasyon, 68 göze (%5,0) PPV ve 44 göze (% 3,2) mikropals lazer yer aldı.

### Advers Olaylar

Çalışma süresince karşılaşılan oküler advers olayla 98 gözde (%7,1) intravitreal hemoraji, 22 gözde (%1,6) neovasküler glokom, 2 gözde (%0,15) göz içi basıncı artışı, 2 gözde (%0,15) regmatojen retina dekolmanı ve 1 gözde (%0,07) endoftalmiydi.

Anti-VEBF ajanlar ile ilişkili olabilecek sistemik advers olaylar 5 hastada (%0,6) akut miyokard enfarktüsü ve 1 hastada (%0,1) serebrovasküler olaydı.

## Tartışma

Türkiye’de DMÖ tedavisine ilişkin yapılan en büyük ölçekli GYÇ çalışmasının bu ilk raporu, farklı ülkelerden elde edilen bulguları desteklemekte ve genel enjeksiyon sayısı ve görmede kazanımların RKÇ'lere göre daha düşük olduğunu göstermektedir (Tablo 4). Ayrıca, gerçek hayatta klinisyenin takdirine bağlı olarak DMÖ tedavisinde maküler lazer, anti-VEBF ajanının değiştirilmesi ve steroid kombinasyonu oranları hakkında fikir vermektedir.

Bir anti-VEBF ajanının (ranibizumab) maküler fokal/grid lazer fotokoagülasyona kıyasla etkinliğini karşılaştıran en eski

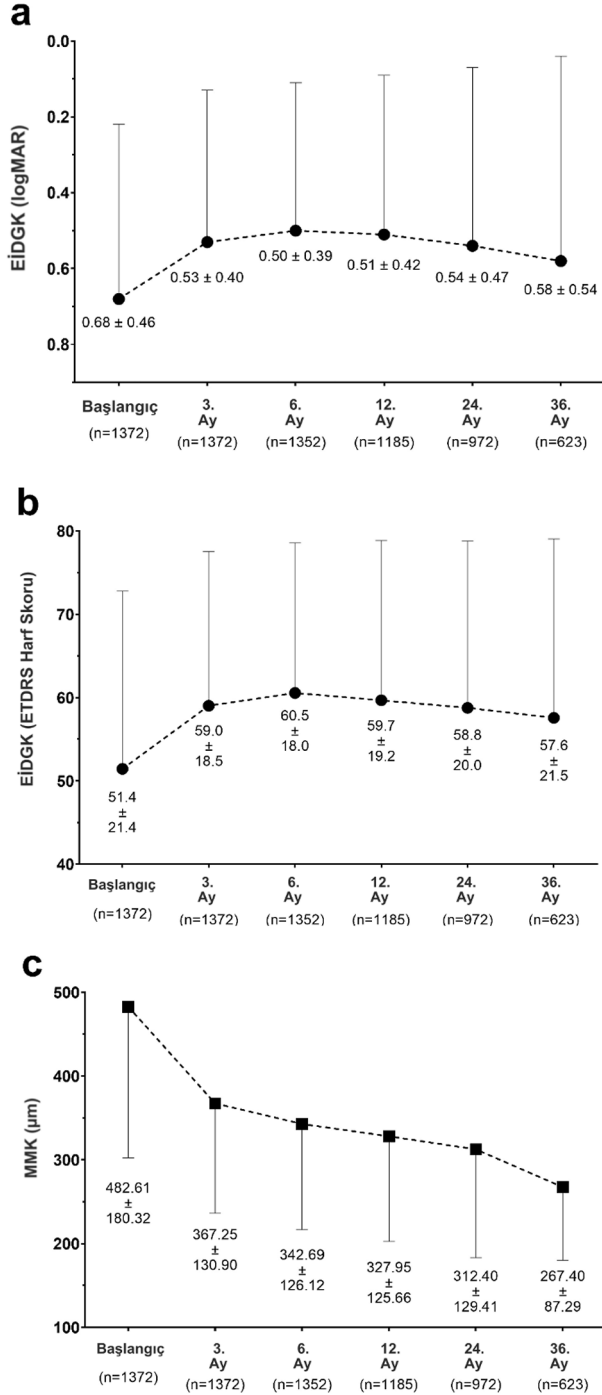
RKÇ'lerden bir olan READ-2 çalışmasında, sadece İVR alan grubumuz ile benzer sonuçlar (sırasıyla; +7,2 ve +7,7 harf) bildirilmiştir.<sup>32,33</sup> Bununla birlikte, örneklemin küçük olması ve PRN açısından İVR enjeksiyonunun 2 aydan daha uzun aralıkla yapılmasının zorunlu olması, olası yetersiz tedavi riski açısından READ-2'yi diğer RKÇ'lerden farklı kılmaktadır.<sup>32,33</sup> Ayrıca, çalışmanın 3 yıllık uzatma süresinde aylık izlem ve PRN İVR enjeksiyonlarına izin verilmesi ile üçüncü yılda ortalama 5,4 İVE (kümülatif ortalama 14,7 İVE) yapılmış ve başlangıca kıyasla +10,3 harf iyileşme sağlanmıştır. Bu, önceki çalışma döneminde tedavinin yetersiz olduğunu desteklemektedir.<sup>34</sup>

**Tablo 1. Her kohorttaki hastaların ve gözlerin başlangıç özellikleri**

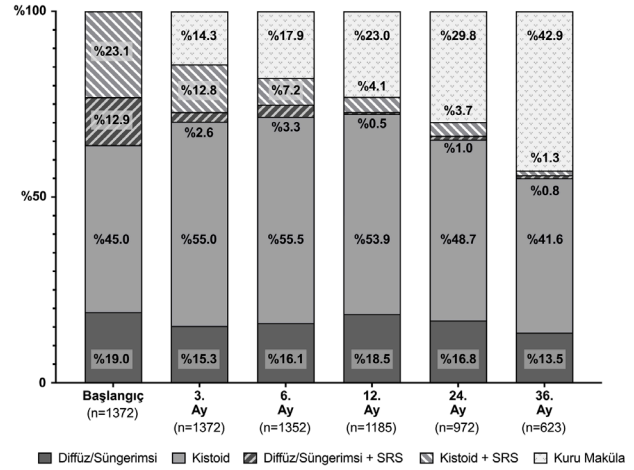
	3 aylık kohort (tüm grup)	6 aylık kohort	12 aylık kohort	24 aylık kohort	36 aylık kohort
<b>Hastalar (gözler), n</b>	854 (1372)	838 (1352)	722 (1185)	581 (972)	361 (623)
<b>Yaş, yıl, ortalama ± SD</b>	62,7±8,7	62,8±8,7	62,9±8,8	63,3±8,8	63,8±8,2
<b>Cinsiyet, n (%)</b>					
Kadın	455 (53,3)	447 (53,3)	385 (53,3)	325 (55,9)	203 (56,2)
Erkek	399 (46,7)	391 (46,7)	337 (46,7)	256 (44,1)	158 (43,8)
<b>DM süresi, yıl, ortalama ± SD</b>	16,3±6,6	16,3±6,6	16,5±6,6	16,7±6,5	16,8±6,2
<b>DM tedavisi, n (%)</b>					
Yok	3 (0,4)	3 (0,4)	3 (0,4)	2 (0,3)	0 (0,0)
OAD	306 (35,8)	302 (36,0)	257 (35,6)	215 (37,0)	123 (34,1)
İnsülin	483 (56,6)	471 (56,2)	404 (56,0)	327 (56,3)	288 (63,2)
Kombinasyon	62 (7,3)	62 (7,4)	58 (8,0)	37 (6,4)	10 (2,8)
<b>Eşlik eden hastalıklar, n (%)</b>					
Yok	347 (40,6)	343 (40,9)	296 (41,0)	245 (42,2)	146 (40,4)
HT	481 (56,3)	469 (56,0)	402 (55,7)	315 (54,2)	198 (54,8)
KAH	115 (13,5)	113 (13,5)	98 (13,6)	71 (12,2)	51 (14,1)
SVO	7 (0,8)	6 (0,7)	5 (0,7)	4 (0,7)	2 (0,6)
KBH	37 (4,3)	36 (4,3)	31 (4,3)	22 (3,8)	19 (5,3)
<b>EİDGK, logMAR, ortalama ± SD</b>	0,68±0,46	0,68±0,46	0,68±0,46	0,71±0,47	0,72±0,45
<b>Glokom öyküsü, n (%)</b>	148 (10,8)	146 (10,8)	127 (10,7)	114 (11,7)	65 (10,4)
<b>PGA kullanımı, n (%)</b>	49 (3,6)	49 (3,6)	41 (3,5)	37 (3,8)	23 (3,7)
<b>Lens durumu, n (%)</b>					
Fakik	1056 (77,0)	1040 (76,9)	911 (76,9)	742 (76,3)	467 (75,0)
Psödo-fak	316 (23,0)	312 (23,1)	274 (23,1)	230 (23,7)	156 (25,0)
<b>DR evresi, n (%)</b>					
NPDR	999 (72,8)	985 (72,9)	865 (73,0)	709 (72,9)	486 (78,0)
PDR	373 (27,2)	367 (27,1)	320 (27,0)	263 (27,1)	137 (22,0)
<b>MMK, µm, ortalama ± SD</b>	482,61±180,32	482,70±180,83	475,88±178,62	479,68±185,47	482,79±196,13
<b>Önceki DMÖ tedavisi, n</b>					
Tedavi görmemiş	818 (59,6)	805 (59,5)	694 (58,6)	537 (55,2)	339 (54,4)
Daha önce tedavi edilmiş	554 (40,4)	547 (40,5)	491 (41,4)	435 (44,8)	284 (45,6)
<b>Tedavi protokolü, n (%)</b>					
1+PRN	525 (38,3)	522 (38,6)	470 (39,7)	409 (42,1)	213 (34,2)
3+PRN	847 (61,7)	830 (61,4)	715 (60,3)	563 (57,9)	410 (65,8)
<b>İlk anti-VEBF ajan, n (%)</b>					
Bevasizumab	60 (4,4)	60 (4,4)	59 (5,0)	58 (6,0)	57 (9,1)
Ranibizumab	893 (65,1)	876 (64,8)	787 (66,4)	631 (64,9)	359 (57,6)
Aflibersept	419 (30,5)	416 (30,8)	339 (28,6)	283 (29,1)	207 (33,2)

Anti-VEBF: Anti-vasküler büyüme faktörü, EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, KAH: Koroner arter hastalığı, KBH: Kronik böbrek hastalığı, SVO: Serebrovasküler olay, DM: Diabetes mellitus, DMÖ: Diyabetik maküler ödem, DR: Diyabetik retinopati, HT: Hipertansiyon, logMAR: Minimum çözünürlük açısının logaritması, NPDR: Non-proliferatif diyabetik retinopati, OAD: Oral antidiyabetik, PDR: Proliferatif diyabetik retinopati, PGA: Prostaglandin analogları, PRN: Pro re nata, SD: Standart deviasyon

Daha sonra yapılan RESTORE çalışmasında, üç yükleme dozu ile başlandıktan sonra aylık PRN İVR enjeksiyonlarından oluşan bir tedavi protokolü benimsenmiştir.<sup>35,36,37</sup> Bununla birlikte,



**Şekil 1.** Çalışma süresi boyunca gözlerin logMAR (a) ve ETDRS harf skorlarında (b) en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ve merkezi maküla kalınlığı (c) değerleri. Hata çubukları standart sapmayı gösterir  
EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, MMK: Merkezi maküla kalınlığı, ETDRS: Erken tedavi diyabetik retinopati çalışması, logMAR: Minimum çözünürlük açısının logaritması



**Şekil 2.** Çalışma süresince diyabetik maküla ödemi paternleri ve kuru maküla oranları  
SRS: Subretinal sıvı

RESTORE çalışmasının bildirilen 12, 24 ve 36 aylık fonksiyonel ve anatomik sonuçları, sonuçlarımızdan daha da kötüydü ve çalışma boyunca çok daha fazla sayıda İVE yapılmıştı (Tablo 4).<sup>35,36,37</sup> Bu sonuçlar RESTORE çalışmasında başlangıç EİDGK 60 ve daha az harf olan gözlerin oranının bizim çalışmamıza göre (61,4%) göre görece düşük olması ile (12 ay ve 24-36 ay sonuçlarında sırasıyla %33,0 ve %27,7) açıklanabilir. Bu oranlar, tavan etkisi olarak adlandırılan RESTORE çalışmasında görmesi daha iyi olan gözlerin daha çok olmasının bir sonucu olabilir.<sup>35,36,37</sup> Ancak kötü gören gözlerde (≤60 harf) ortalama görme kazanımları 12 ve 24 aylık sonuçlarda +8,2 ve +10,5 harf olarak bildirilmiştir.<sup>35,36</sup>

DRCR.net Protokol I çalışması, dört DMÖ tedavisini (İVR ve geç [24 hafta sonra] maküler lazer fotokoagülasyon; İVR ve hemen [1 hafta içinde] maküler lazer fotokoagülasyon; intravitreal triamsinolon ve hemen maküler lazer fotokoagülasyon; intravitreal sham enjeksiyonlar ve hemen maküler lazer fotokoagülasyon) karşılaştıran, tedavi tekrarı ve izlem kriterlerinin protokol ile belirlendiği 5 yıllık çok merkezli bir RKC idi.<sup>5,38,39,40</sup> DMÖ tedavisinde bir anti-VEBF ajanının (yani ranibizumab) etkinliği hakkında 1. seviye kanıtlar sağlayan, EİDGK'da iyileşme olduğunu ve bunun 5 yıla kadar korunduğunu gösteren ilk çalışmadır.<sup>5,38,39,40</sup> Her ne kadar çalışma döneminde yıllık enjeksiyon sıklıkları giderek azalsa da, harf kazanımlarının yanı sıra kümülatif enjeksiyon sayısı da bizim çalışmamız gibi GYÇ çalışmalarından daha yüksekti.<sup>5,38,39,40</sup> İntravitreal anti-VEBF ajanlar ile sham enjeksiyon ve lazer tedavilerini karşılaştıran diğer kilometre taşı RKC'lerde de benzer sonuçlara ulaşılmıştır (Tablo 4).<sup>8,9,10,11,12,41</sup> Başka bir DRCR.net çalışması olan Protokol T, DMÖ'de PRN İVB, İVR ve İVA'nın etkinliklerini karşılaştıran, protokol tanımlı tedavi tekrarı kriterleri, bir kurtarma tedavisi rejimi ve izlem planı (ilk yıl her 4 haftada bir ve tedavi yanıtına bağlı olarak ikinci yıl her 4 ila 16 haftada bir) olan 2 yıllık bir RKC idi.<sup>14,15</sup> Protokol T'nin 1 ve 2 yıllık sonuçları da GYÇ çalışmalarından ve çalışmamızdan

<b>Tablo 2. Her kohortta izlem ve intravitreal anti-vasküler endotelial büyüme faktörü enjeksiyonu sayıları</b>					
	<b>3 aylık kohort (n=1372)</b>	<b>6 aylık kohort (n=1352)</b>	<b>12 aylık kohort (n=1185)</b>	<b>24 aylık kohort (n=972)</b>	<b>36 aylık kohort (n=623)</b>
<b>3. ayda</b>					
<b>izlem</b> , ortalanca (ÇAA)					
Yıllık	-	-	-	-	-
Kümülatif	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (2-2)
<b>Enjeksiyonlar*</b> , ortalanca (ÇAA)					
Yıllık	-	-	-	-	-
Kümülatif	3 (2-3)	3 (2-3)	3 (2-3)	3 (1-3)	3 (2-3)
<b>6. ayda</b>					
<b>izlem</b> , ortalanca (ÇAA)					
Yıllık	-	-	-	-	-
Kümülatif	-	4 (4-5)	4 (4-5)	4 (4-5)	4 (4-5)
<b>Enjeksiyonlar*</b> , ortalanca (ÇAA)					
Yıllık	-	-	-	-	-
Kümülatif	-	3 (3-4)	3 (3-4)	3 (3-4)	3 (3-4)
<b>12. ayda</b>					
<b>izlem</b> , ortalanca (ÇAA)					
Yıllık	-	-	7 (6-10)	7 (6-9)	7 (6-9)
Kümülatif	-	-	7 (6-10)	7 (6-9)	7 (6-9)
<b>Enjeksiyonlar*</b> , ortalanca (ÇAA)					
Yıllık	-	-	5 (4-6)	5 (4-6)	5 (4-6)
Kümülatif	-	-	5 (4-6)	5 (4-6)	5 (4-6)
<b>24. ayda</b>					
<b>izlem</b> , ortalanca (ÇAA)					
Yıllık	-	-	-	4 (4-5)	4 (4-5)
Kümülatif	-	-	-	11 (9-14)	10 (9-13)
<b>Enjeksiyonlar*</b> , ortalanca (ÇAA)					
Yıllık	-	-	-	2 (1-3)	2 (1-3)
Kümülatif	-	-	-	7 (5-8)	7 (6-8)
<b>36. ayda</b>					
<b>izlem</b> , ortalanca (ÇAA)					
Yıllık	-	-	-	-	5 (4-7)
Kümülatif	-	-	-	-	16 (14-18)
<b>Enjeksiyonlar*</b> , ortalanca (ÇAA)					
Yıllık	-	-	-	-	2 (1-3)
Kümülatif	-	-	-	-	9 (7-10)

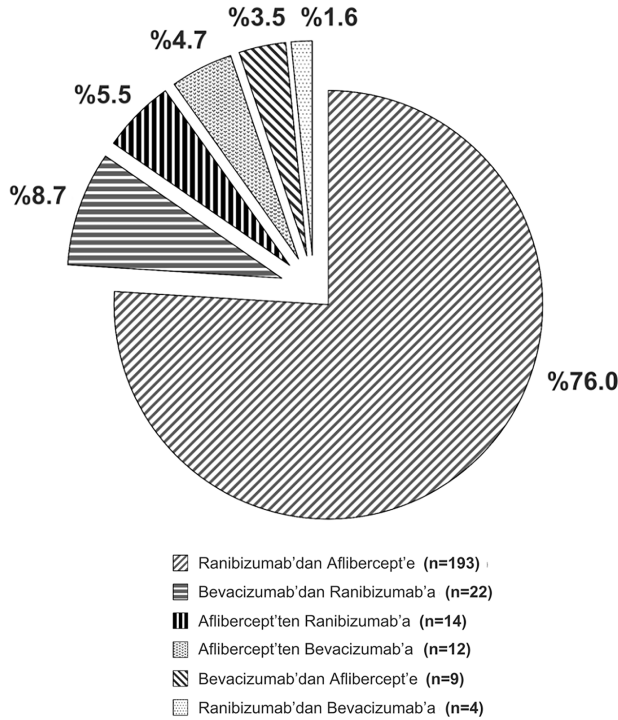
\*Sadece intravitreal anti-vasküler endotelial büyüme faktörlerinin enjeksiyonlarına ait verilerdir. ÇAA: Çeyrekler arası aralık

daha fazla sayıda İVE yapıldığını ve görmeden daha fazla iyileşme sağlandığını göstermiştir (Tablo 4).<sup>14,15</sup> Bununla birlikte, randomize çalışmanın ikinci yılın sonunda bitmesinin ardından yapılan Protokol T'nin 5 yıllık uzatma çalışması, 2 ila 5 yıl arasında ortalanca anti-VEBF İVE sayısının 4 (0-12) olduğunu ve hastaların sadece %68'ine en az bir enjeksiyon daha yapıldığını göstermiştir.<sup>16</sup> Ayrıca, EİDGK başlangıçtan itibaren 7,4 harf artmasına rağmen, hastalarda 2 ila 5 yıl arasında 4,7 harf azalma olduğu gösterilmiştir.<sup>16</sup> Öte yandan, Protokol I çalışması, İVR ile protokol tanımlı tedavi tekrarına devam edildiğinde, 1. yıldaki ortalama görme kazanımının giderek azalan enjeksiyon sayısı ile 5 yıl boyunca korunabileceğini göstermiştir.<sup>40</sup> RISE/RIDE çalışmasının açık etiketli uzatma çalışması, aylık İVR enjeksiyonlarından sonra elde edilen fonksiyonel ve anatomik kazanımların, protokol tanımlı PRN tedavi tekrarı ve izlem kriterleriyle ortalama 14,1 ay sonraya kadar korunduğunu göstermiştir.<sup>42</sup> Benzer şekilde, VISTA çalışmasının açık etiketli uzatma çalışması (ENDURANCE çalışması), bireyselleştirilmiş

bir PRN tedavi protokolü ile daha az sıklıkla İVE yapılarak İVA ile elde edilen kazanımların 12 ve 24 ay boyunca korunduğunu göstermiştir.<sup>43,44</sup> Protokol tanımlı tedavi tekrarı ve izlem kriterleri olan ve olmayan uzatma çalışmaları arasındaki farklar GYÇ çalışmalarında yetersiz tedavi ve görme kazanımlarının daha düşük olmasını destekler niteliktedir.

Rutin klinik uygulamadaki tedavi seyri sırasında DMÖ hastalarının, genellikle birden fazla komorbidite ve bireyselleştirilmiş tedavi gerektiren hastalıkları olduğu için, diğer maküler patolojilere kıyasla hasta ile ilişkili tedavi uyumsuzluğundan daha çok etkilendikleri gösterilmiştir.<sup>45,46,47,48</sup> Bu hastaların dahil edildiği çok sayıda prospektif ve retrospektif GYÇ çalışması, intravitreal anti-VEBF ajanlarının DMÖ üzerindeki etkinliği hakkında tamamlayıcı bilgiler sağlamış, özellikle yetersiz tedaviyi önlemek için takip ve enjeksiyon sayısının önemini vurgulamıştır.<sup>17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63</sup>

Almanya'dan OCEAN Çalışma Grubu'nun prospektif, girişimsel olmayan GYÇ'sinde, 12 ve 24 ayda ortalama 4,4 ve 5,5 İVR enjeksiyonu yapıldığı ve EİDGK'de başlangıca göre sırasıyla ortalama +4,0 ve +5,2 harfli kazanım izlendiği



Şekil 3. Çalışma süresi boyunca intravitreal anti-vasküler endotelial büyüme faktörü ajanları arasındaki değişim oranları

bildirilmiştir.<sup>49</sup> Başlangıca göre EİDGK değişiminin 7 veya daha fazla enjeksiyon yapılanlarda biraz daha fazla olduğunu belirtmişlerdir (12 ve 24 ayda sırasıyla +6,3 ve +6,1 harf).<sup>49</sup> İVE sayısı ve görmede iyileşmenin çalışmamıza göre daha az olması, Almanya'daki geri ödeme sistemi sorunları nedeniyle OCEAN çalışmasında izlemlerde daha az sayıda OKT yapılmış olmasına bağlanabilir.<sup>49</sup> Buna karşılık, çalışmamızdaki İVE kararına ana katkıda bulunan faktör olan OKT tüm izlemlerde yapılmıştır (ortalama kümülatif sayı 12. ve 24. ayda sırasıyla 4,1 ve 7,5'e kıyasla 7,8 ve 12,3). Fransa'dan yapılan prospektif BOREAL-DMÖ çalışması, 12 ve 36 ayda kümülatif ortalama 5,1 ve 7,6 anti-VEBF İVE ile EİDGK'de ortalama +7,4 ve +4,1 harf iyileşme sağlandığını bildirmiştir.<sup>20,50</sup> Yakın zamanda Fransa'dan yapılan 2 yıllık prospektif APOLLON çalışmasında, 12 ve 24 ayda daha kümülatif İVA enjeksiyon sayısının daha yüksek olduğu (7,6 ve 11,6) bildirmiş ve sırasıyla ortalama +6,5 ve +3,9 harf iyileşme izlenmiştir.<sup>51,52</sup> Yazarlar, APOLLON çalışmasında 2 yılda daha fazla sayıda İVE yapılmasına rağmen nispeten düşük olan görmede iyileşmeyi, daha önce tedavi almış olan uzun süreli DMÖ hastalarındaki yapısal değişikliklere bağlamışlardır.<sup>52</sup> Gerçek yaşam koşullarında herhangi bir endikasyon için İVR'nin etkinliğini prospektif olarak değerlendiren LUMINOUS çalışmasının bir yıllık sonuçları, DMÖ hastalarında başlangıca göre EİDGK değişiminin -0,3 ila +6,9 harf arasında olduğunu ve ortalama İVR enjeksiyon sayısının farklı ülkelerde 2,2 ila 6,0 arasında değiştiğini göstermiştir.<sup>53</sup> Ek olarak, ilk bir yıl içinde 5 veya daha fazla İVR enjeksiyonu (yükleme dozları dahil) yapılan hastalarda görmede iyileşme daha fazla olmuştur.<sup>53</sup>

Danimarka'da 566 DMÖ'lü gözün dahil edildiği 4 yıllık retrospektif bir GYÇ çalışmasında, EİDGK ve MMK'da başlangıçtan 12, 24, 36 ve 48 aya kadar olan ortalama değişiklikler

Tablo 3. Çalışma kohortlarında intravitreal dexametazon implantı ile kombinasyon tedavisinin sonuçları

	Göz n (%)	EİDGK ortalama ± SD harf			MMK ortalama ± SD µm			Anti-VEBF İVE sayısı n (CAA)	İzlem sayısı n (CAA)
		Başlangıç	Son	Değişim	Başlangıç	Son	Değişim		
<b>6 aylık kohort</b>									
İDİ (+)	1352 (100)	41,2±23,0	58,2±18,2	17,0±25,1	602,1±216,0	343,8±116,4	-258,3±251,7	3 (3-4)	4 (4-5)
İDİ (-)	129 (9,5)	52,5±21,0	60,8±18,0	8,3±18,1	470,1±172,1	342,6±127,4	-127,5±167,2	3 (3-4)	4 (3-5)
p <sup>a</sup>	1223 (90,5)	<0,001	0,073	0,001	<0,001	0,891	<0,001	0,131	0,005
<b>12 aylık grup</b>									
İDİ (+)	1185 (100)	41,6±21,4	55,5±18,3	13,9±25,7	579,0±210,0	330,5±119,1	-248,5±252,4	5 (4-6)	7 (6-9)
İDİ (-)	308 (26,0)	55,2±20,4	61,2±19,3	6,0±19,0	439,7±150,4	327,1±128,0	-112,6±182,8	5 (4-6)	8 (6-10)
p <sup>a</sup>	877 (74,0)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,356	<0,001	0,001	<0,001
<b>24 aylık kohort</b>									
İDİ (+)	972 (100)	43,0±21,1	56,0±19,0	13,0±25,9	554,2±210,8	339,5±152,7	-214,7±236,2	7 (6-8)	10 (9-13)
İDİ (-)	400 (41,2)	55,2±20,7	60,7±20,6	5,5±20,1	472,6±144,4	293,5±106,4	-134,1±154,7	6 (5-8)	11 (9-15)
p <sup>a</sup>	572 (58,8)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	<0,001	<0,001
<b>36 aylık kohort</b>									
İDİ (+)	623 (100)	43,0±21,4	54,4±22,6	11,6±27,5	549,5±229,4	274,3±92,0	-275,2±261,4	9 (8-11)	16 (14-17)
İDİ (-)	279 (44,8)	54,2±20,5	60,1±20,2	5,9±23,4	428,7±143,3	261,8±83,0	-166,9±168,6	9 (7-10)	16 (14-18)
p <sup>a</sup>	344 (55,2)	<0,001	0,002	0,018	<0,001	0,136	<0,001	<0,001	0,977

<sup>a</sup>Mann-Whitney U testi. İstatistiksel anlamlı olan değerler koyu renkle belirtilmiştir. Anti-VEBF: Anti-vasküler endotelial büyüme faktörü, EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, MMK: Merkezi maküla kalınlığı, İDİ: İntravitreal dexametazon implantı, CAA: Çeyrekler arası aralık, SD: Standart deviasyon



**Tablo 4. Seçilen kilometre taşı kabul edilen randomize kontrollü çalışmalarda fonksiyonel ve anatomik kazanımlar, intravitreal enjeksiyon sayısı ve maküler lazer oranları**

	Göz (n)	Başlangıca göre EİDGK değişimi (ETDRS harfi)	Başlangıca göre MMK değişimi (µm)	Kümülatif intravitreal enjeksiyon sayısı (n)	Maküler lazer oranları (%)
<b>Çalışmamız</b>					33,5 (tüm hastalar)
3 ay	1372	+7,6 <sup>a</sup>	-115,4 <sup>a</sup>	3,0 <sup>b</sup>	
6 ay	1352	+9,1 <sup>a</sup>	-140,0 <sup>a</sup>	3,0 <sup>b</sup>	
12 ay	1185	+8,0 <sup>a</sup>	-147,9 <sup>a</sup>	5,0 <sup>b</sup>	
24 ay	972	+8,6 <sup>a</sup>	-167,3 <sup>a</sup>	7,0 <sup>b</sup>	
36 ay	623	+8,4 <sup>a</sup>	-215,4 <sup>a</sup>	9,0 <sup>b</sup>	
<b>BOLT</b>					
12 ay <sup>6</sup>	42	+8,0 <sup>b</sup>	-130,0 <sup>a</sup>	9,0 <sup>b</sup>	-
24 ay <sup>7</sup>	37	+8,6 <sup>a</sup>	-146,0 <sup>a</sup>	13,0 <sup>b</sup>	-
<b>READ-2<sup>c</sup></b>					
6 ay <sup>32</sup>	37	+7,2 <sup>a</sup>	-106,7 <sup>a</sup>	4,0 <sup>a</sup>	-
24 ay <sup>33</sup>	33	+7,7 <sup>a</sup>	-78,9 <sup>a,d</sup>	9,3 <sup>a</sup>	-
36 ay <sup>34</sup>	28	+10,3 <sup>a</sup>	-132,0 <sup>a</sup>	14,7 <sup>a</sup>	-
<b>RESTORE<sup>c</sup></b>					
12 ay <sup>35</sup>	115	+6,8 <sup>a</sup>	-118,7 <sup>a</sup>	7,0 <sup>b</sup> /7,0 <sup>a</sup>	-
24 ay <sup>36</sup>	83	+7,9 <sup>a</sup>	-140,6 <sup>a</sup>	10,0 <sup>b</sup> /11,3 <sup>a</sup>	16,9
36 ay <sup>37</sup>	83	+8,0 <sup>a</sup>	-142,9 <sup>a</sup>	14,2 <sup>a</sup>	24,1
<b>RISE<sup>c</sup></b>					
24 ay <sup>8</sup>	125	+11,9 <sup>a</sup>	-253,1 <sup>a</sup>	24,0 <sup>b</sup> /20,9 <sup>a</sup>	35,2
36 ay <sup>9</sup>	125	+11,0 <sup>a</sup>	-269,1 <sup>a</sup>	34,0 <sup>b</sup> /28,5 <sup>a</sup>	37,6
<b>RIDE<sup>E</sup></b>					
24 ay <sup>8</sup>	127	+12,0 <sup>a</sup>	-270,7 <sup>a</sup>	24,0 <sup>b</sup> /21,9 <sup>a</sup>	19,7
36 ay <sup>9</sup>	127	+11,4 <sup>a</sup>	-266,7 <sup>a</sup>	34,0 <sup>b</sup> /30,4 <sup>a</sup>	21,3
<b>DRCR.net Protokolü I<sup>f</sup></b>					
12 ay <sup>5</sup>	188	+9,0 <sup>a</sup>	-137,0 <sup>a</sup>	9,0 <sup>a</sup>	30,0
24 ay <sup>38</sup>	139	+9,0 <sup>a</sup>	-150,0 <sup>a</sup>	12,0 <sup>a</sup>	42,0
36 ay <sup>39</sup>	147	+10,0 <sup>a</sup>	-155,0 <sup>a</sup>	15,0 <sup>a</sup>	46,0
60 ay <sup>40</sup>	111	+10,0 <sup>a</sup>	-165,0 <sup>a</sup>	17,0 <sup>a</sup>	44,0
<b>DRCR.net Protokolü T</b>					
12 ay <sup>14</sup>					
İVB	206	+9,7 <sup>a</sup>	-101,0 <sup>a</sup>	10,0 <sup>b</sup>	56,0
İVR	206	+11,2 <sup>a</sup>	-147,0 <sup>a</sup>	10,0 <sup>b</sup>	46,0
İVA	208	+13,3 <sup>a</sup>	-169,0 <sup>a</sup>	9,0 <sup>b</sup>	37,0
24 ay <sup>15</sup>					
İVB	185	+10,0 <sup>a</sup>	-126,0 <sup>a</sup>	16,0 <sup>b</sup>	64,0
İVR	191	+12,3 <sup>a</sup>	-149,0 <sup>a</sup>	15,0 <sup>b</sup>	52,0
İVA	201	+12,8 <sup>a</sup>	-171,0 <sup>a</sup>	15,0 <sup>b</sup>	41,0
<b>VIVID</b>					
52 hafta <sup>10</sup>	136 <sup>g</sup> /135 <sup>h</sup>	+10,5 <sup>g</sup> /+10,7 <sup>h</sup>	-195,0 <sup>g</sup> /-192,4 <sup>h</sup>	12,2 <sup>a,g</sup> /8,7 <sup>a,h</sup>	4,4 <sup>g</sup> /8,1 <sup>h</sup>
100 hafta <sup>11</sup>	136 <sup>g</sup> /135 <sup>h</sup>	+11,4 <sup>g</sup> /+9,4 <sup>h</sup>	-211,8 <sup>g</sup> /195,8 <sup>h</sup>	22,6 <sup>a,g</sup> /13,6 <sup>a,h</sup>	7,4 <sup>g</sup> /11,1 <sup>h</sup>
148 hafta <sup>12</sup>	136 <sup>g</sup> /135 <sup>h</sup>	+10,3 <sup>g</sup> /+11,7 <sup>h</sup>	-221,3 <sup>g</sup> /-222,4 <sup>h</sup>	32,0 <sup>a,g</sup> /18,1 <sup>a,h</sup>	7,4 <sup>g</sup> /11,9 <sup>h</sup>
<b>VISTA</b>					
52 hafta <sup>10</sup>	154 <sup>g</sup> /151 <sup>h</sup>	+12,5 <sup>g</sup> /+10,7 <sup>h</sup>	-185,9 <sup>g</sup> /-183,1 <sup>h</sup>	11,8 <sup>a,g</sup> /8,4 <sup>a,h</sup>	2,6 <sup>g</sup> /0,7 <sup>h</sup>
100 hafta <sup>11</sup>	155 <sup>g</sup> /152 <sup>h</sup>	+11,5 <sup>g</sup> /+11,1 <sup>h</sup>	-191,4 <sup>g</sup> /-191,1 <sup>h</sup>	21,3 <sup>a,g</sup> /13,5 <sup>a,h</sup>	3,2 <sup>g</sup> /8,6 <sup>h</sup>
148 hafta <sup>12</sup>	155 <sup>g</sup> /152 <sup>h</sup>	+10,4 <sup>g</sup> /+10,5 <sup>h</sup>	-204,6 <sup>g</sup> /-212,7 <sup>h</sup>	29,6 <sup>a,g</sup> /18,1 <sup>a,h</sup>	4,5 <sup>g</sup> /10,5 <sup>h</sup>
<b>VIVID-<sup>F</sup>ast</b>					
52 hafta <sup>41</sup>	122 <sup>g</sup> /116 <sup>h</sup>	+13,6 <sup>g</sup> /+13,1 <sup>h</sup>	-231,1 <sup>g</sup> /-232,0 <sup>h</sup>	12,6 <sup>g</sup> /8,7 <sup>h</sup>	7,1 <sup>g</sup> /6,2 <sup>h,i</sup>

<sup>a</sup>Ortalama değer, <sup>b</sup>Ortanca değer, <sup>c</sup>Sadece ranibizumab grubu, <sup>d</sup>Nguyen ve ark.<sup>33</sup> tarafından yayımlanan makalenin Ek Tablo 2B'sinden manuel olarak hesaplanmıştır, <sup>e</sup>Ranibizumab 0,5 mg grubu, <sup>f</sup>Ranibizumab ve ertelenmiş lazer grubu, <sup>g</sup>4 haftada bir intravitreal aflibersept 2 mg enjeksiyonları, <sup>h</sup>Aylık ilk 5 dozdan sonra 8 haftada bir intravitreal aflibersept 2 mg enjeksiyonları, <sup>i</sup>Tedaviyi alıp almadıklarına bakılmaksızın ek tedavi kriterlerini karşılayan gözlerin oranı. ETDRS: Erken tedavi diyabetik retinopati çalışması, MMK: Merkezi maküla kalınlığı, İVA: İntravitreal aflibersept, İVB: İntravitreal bevasizumab, İVR: İntravitreal ranibizumab, DRCR.net: Diyabetik Retinopati Klinik Araştırma Ağı

sırasıyla +3,9, +3,5, +2,7, +1,8 ve +2,3 harf ve -102,6, -106,9, -105,9 ve -131,6 µm olarak bildirilmiştir.<sup>54</sup> Yıllık ortalama İVE sayısı ilk yılda 6,1'den ikinci, üçüncü ve dördüncü yıllarda sırasıyla 3,0, 2,6 ve 1,8'e düşmüştür.<sup>54</sup> Yazarlar ayrıca, yaşa ve bazal EİDGK'ye göre düzeltme yapıldığında her ekstra anti-VEBF İVE için 1,01 harf artış olduğunu bildirmiş ve İVE sayısının görme prognozdaki önemini bir kez daha vurgulamıştır.<sup>54</sup> İsvetç'te 102 gözden oluşan çok daha küçük bir örnekleme yapılan 4 yıllık bir başka retrospektif GYÇ çalışmasında, çalışmanın birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü yıllarında sırasıyla ortalama 4,7, 1,4, 0,7 ve 0,9 İVE ile 2. ve 4. yılda sırasıyla +7,0 ve +6,6 harf iyileşme görüldüğü bildirilmiştir.<sup>55</sup> Moorfields tarafından yapılan bir retrospektif GYÇ çalışmasında, 12, 24, 36 ve 48 aylık takipte sırasıyla ortalama kümülatif 6,4, 8,9, 11,1 ve 14,0 İVE yapılmış ve EİDGK'de +5,2, +4,8, +3,4 ve +2,5 harf iyileşme elde edildiği bildirilmiştir.<sup>56</sup> Farklı ülkelerde yapılan diğer çalışmalarda, 1 yılda ortalama 3,1-8,0 İVE ile +3,0-11,2 harf,<sup>17,18,19,21,22,23,26,57,58,59,60,61,63</sup> 2 yılda ortalama 5,0-12,8 İVE ile +2,3-10,0 harf,<sup>18,19,21,22,58,60,62,63</sup> 3 yılda ortalama 9,0-12,5 İVE ile +3,0 -6,9 harf EİDGK'de kümülatif iyileşme görüldüğü bildirilmiştir.<sup>19,21,58</sup>

Enjeksiyon sıklığının düşük olması ve yetersiz tedavi nedeniyle RKÇ'lere göre görmede daha az iyileşme görülmüş olsa da çalışmamızda elde edilen EİDGK harf kazanımları yukarıda belirtilen çoğu GYÇ çalışmasından daha yüksek olmuştur. Bunun olası nedeni, bu çalışmalardaki bazal EİDGK'lerin çalışmamızdan (51,4 harf) daha iyi olması ve kazanılabilir daha az harf olmasına bağlı tavan etkisidir. Örneğin; OCEAN, BOREAL-DMÖ, APOLLON ve LUMINOUS çalışmaları gibi prospektif GYÇ'lerde, bununla ilgili herhangi bir dışlama kriterine olmasa da, ortalama başlangıç EİDGK düzeyleri sırasıyla 60,6, 59,2, 62,7 ve 57,7 harftir.<sup>20,49,50,51,52,53</sup> Benzer farklılıklar, Danimarka, İsvetç ve Moorfields'tan nispeten büyük ölçekli retrospektif GYÇ'lerde de görülebilir. Bu çalışmalarda başlangıç EİDGK değerlerinin sırasıyla 64,9, 60,8 ve 61,0 harf olduğu bildirilmiştir.<sup>54,55,56</sup>

Yakın zamanda, Durukan ve ark.,<sup>27</sup> Türkiye'den her hastanın sadece bir gruba dahil edildiği ve 12, 24 ve 36 ay boyunca takip edilen DMÖ hastalarında yılda ortalama 4,6±2,0, 2,3±1,9 ve 1,8±1,8 anti-VEBF İVE ile başlangıca göre EİDGK'de ortalama +8,3, +5,3 ve +4,4 harf artış ve MKK'de -105,5, -107,7 ve -114,3 µm azalma bildirmişlerdir. Bu bulgular, tüm kohortlarda İVE sayıları ve ilk yıldaki ortalama harf artışına (8,0) ilişkin sonuçlarımızla uyumludur. Ancak, 24 ve 36 aylık kohortlarımızda ortalama harf artışları (sırasıyla; 8,6 ve 8,4) daha yüksek ve tüm kohortlarımızda MMK'de azalma daha fazla olmuştur. EİDGK artışındaki bu tutarsızlık, Durukan ve ark.'nın<sup>27</sup> görme keskinliği 20/400 Snellen'den daha düşük olan gözleri çalışmaya dahil etmemiş olmasından kaynaklanabilir ve bu nedenle başlangıç ortalama EİDGK değerleri, çalışmamızdan daha yüksek olan, 55,6 harf olmuştur. Ayrıca, herhangi bir zamanda kohortların EİDGK kazanımları arasında anlamlı bir fark olmadığını belirtmiş olsalar da, başka bir neden, hastaların sadece bir kohort grubuna dahil edilmiş olması ve aldıkları ek tedaviler olabilir, çünkü özellikle 24 ve 36. aylarda MMK'de

başlangıca göre daha az azalma izlenmiştir.<sup>27</sup> Ayrıca, kohorta göre katmanlar oluşturulmasa da, genel İDİ kombinasyon oranı (%23,6) çalışmamızda karşılık gelen kümülatif İDİ kombinasyon oranlarından (12, 24 ve 36 aylık kohortlar için sırasıyla; %26,0, %41,2 ve %44,8) daha düşüktü, bu da çalışmamızda EİDGK harf kazanımı ve MMK'da azalmanın daha iyi olmasını açıklayabilir.<sup>27</sup> Türkiye'de yakın zamanda yayımlanan bir başka çalışmada ise her iki grupta 12 ayda ortalama izlem sayısı (6,8±2,1 ve 6,7±1,9) çalışmamızla benzer bulunmuştur.<sup>64</sup>

DMÖ tedavisinde anti-VEBF ajanları değerlendiren RKÇ'lerde anti-VEBF ajanın değiştirilmesi ve İDİ ile kombinasyonu mümkün değilken bunların oranları ve çalışma sonuçları üzerindeki etkileri GYÇ'lerde sıklıkla göz ardı edilmektedir ve eğer zaten bir dışlama kriteri değilse bu gözler sonuç analizinden çıkarılmaktadır.<sup>19,51,52,53,54,56,57,60</sup> Tedavinin değiştirilme oranlarını bildiren DMÖ GYÇ'lerde, indeks ajanından başka herhangi bir anti-VEBF ajana geçiş oranları %8,5 ila %20,9 arasında değişirken<sup>20,23,50,60</sup> İDİ'ye geçiş oranları takip süresine bağlı olarak %3,9 ila %26,7 arasında değişmektedir.<sup>20,23,27,50,55</sup> Çalışmamızdaki genel anti-VEBF ajan değiştirme oranı diğer çalışmalarla benzerdir, ancak İDİ ile kombinasyon oranı nispeten daha yüksektir. DMÖ'de İDİ'nin etkinliğini tedavi görmemiş ve refrakter gözler arasında karşılaştıran bir GYÇ'de (yani, IRGREL-Dex Çalışması), refrakter gözlerde ortalama 3,1 İDİ (aralık, 1-4) ile EİDGK'nin ortalama +7,3 harf iyileştiği ve ortalama MMK'nın 24 ayda 565'ten 313 µm'ye düştüğü gösterilirken, hastaların %16,9'una ek olarak intravitreal anti-VEBF enjeksiyonu yapılmıştır.<sup>65</sup> Kohortumuzda İDİ kombinasyonunun nedenlerini araştırmamış olsak da, bu hastaların anti-VEBF ajanlara dirençli olduğu düşünülürse, sonuçların IRGREL-Dex çalışması ile karşılaştırılabilir olduğu kabul edilebilir.

RKÇ'lerde maküler lazer kurtarma tedavisi kriterleri değişken olduğu için farklı intravitreal ajanlar ile yapılan çeşitli çalışmalarda, maküler lazer tedavisi farklı zamanlarda ve değişen oranlarda yapılmıştır ve çalışmaların yapıldıkları tarihler farklılık göstermektedir (Tablo 4).<sup>5,8,9,10,11,12,14,15,36,37,38,39,40,41</sup> Bununla birlikte, çalışmamızdaki genel maküler lazer tedavi oranı (%33,5), RKÇ'lerdeki kurtarma tedavisi oranları ile benzer görünmektedir. TURK-DEM GYÇ, 2013-2014 yılları arasında Türk retina uzmanları arasında DMÖ için en çok tercih edilen tedavilerin lazer fotokoagülasyon (%32,1) ve intravitreal anti-VEBF enjeksiyonu (%31,8) olduğunu ve bunu kombine tedavinin (%30,8) takip ettiğini göstermiştir.<sup>66</sup> Mevcut çalışmamızdan da anlaşılacağı gibi, anti-VEBF ajanların üstün sonuçlarını ve lazerle indüklenen iyatrojenik yapısal hasarın görmede kazanım potansiyelini sınırlama riskini destekleyen literatürün artması ile birlikte bu tercihlerin değiştiği görülmektedir.<sup>40</sup> Yakın zamanda, eşik altı mikropals lazerin DMÖ tedavisinde maküler lazerden daha başarısız olmadığı ve tedavi oranının biraz daha yüksek olduğu gösterilmiştir.<sup>67</sup> Anti-VEBF'ler ile kombine edildiğinde ortaya çıkan artırıcı etkiyle, örneğin; tedavi tekrarı ihtiyacının azaldığına dair çok sayıda rapor mevcuttur.<sup>68,69</sup> Bu nedenle, böyle bir hasta alt grubundaki kazanımlar bu raporun kapsamı dışında olsa da, bu gerçek yaşam

DMÖ tedavi çalışmasında ek tedavi olarak mikropals lazerin kullanılması (n=44, %3,2) bahsedilmeye değerdir.

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın sonuçları yorumlanırken çeşitli kısıtlılıklar göz önünde bulundurulmalıdır. Öncelikle retrospektif, gözlemsel olması randomizasyon ve müdahale yapılmasını engelleyerek etkinlik parametrelerinin güvenilirliğini azaltmıştır. Benzer şekilde, tedavi sonuçlarını değerlendirmek için seçilen zaman aralıkları, RKÇ'lerde olduğu gibi planlanlı değil isteğe bağlıydı ve gerçek bir etkinin görülmesini engellemiş olabilir. Ayrıca, hasta dosyalarından geriye dönük veri toplanması nedeniyle herhangi bir komplikasyonun eksik bildirilmiş olma olasılığı vardır. Benzer şekilde, farklı kliniklerin standardize olmayan tedavi tekrarı endikasyonları, genel tedavi ve izlem sayısını etkileyecektir. Rutin klinik pratikte değerlendirilen görme keskinliği gerçek EİDGK'yi yansıtmayabilir. Son olarak, çalışma popülasyonu 2018'den önce ve o sırada ilaç geri ödeme kurallarına göre tedavi edilen hastaları içeriyordu. Geri ödeme kuralları 2018'den sonra değişmiştir ve Türkiye'de DMÖ hastaları o zamandan beri yeni geri ödeme kurallarına göre tedavi edilmektedir. Bu durum Türkiye'deki gerçek yaşam verilerini değiştirmiş olabilir. Bununla birlikte, çalışmanın güçlü yönleri, çeşitli DMÖ hastalarından oluşan nispeten büyük bir örnekleme sahip olması, bir bütün olarak farklı tedavi modalitelerinin dahil edilmesi, görme keskinliği ile ilgili dışlama kriterlerinin olmaması (rutin klinik uygulamayı yansıtmama) ve eksik veriler için herhangi bir atama yöntemi kullanılmadan tam verilerin sağlanmasıdır.

### Sonuç

Türkiye'de yapılan bu en büyük ölçekli GYÇ, anti-VEBF ajanları ile başlanan DMÖ tedavisi hakkında daha fazla bilgi sağlamakta ve RKÇ'lere kıyasla GYÇ'lerde elde edilen anatomik ve fonksiyonel sonuçların daha az tatmin edici olduğu gözlemini desteklemektedir. Ayrıca, sonuçlarımız diğer GYÇ'lerde olduğu gibi, bunun olası nedeninin İVE sayısının daha düşük olması olduğunu düşündürmektedir. MARMASIA Çalışma Grubu'nun gelecekteki raporları, gerçek yaşam DMÖ tedavisine ilişkin literatür verilerine katkıda bulunacak şekilde, belli hastalık özelliklerine sahip belirli hasta grupları üzerine odaklanacaktır.

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu (no: GOKAEK-2022/07,19, tarih: 14.04.2022).

**Hasta Onayı:** Retrospektif çalışma.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: MARMASIA Çalışma Grubu, Konsept: V.L.K., Dizayn: V.L.K., A.Ö., Ö.Ş., Veri Toplama veya İşleme: MARMASIA Çalışma Grubu, Analiz veya Yorumlama: MARMASIA Çalışma Grubu, Literatür Arama: MARMASIA Çalışma Grubu, Yazan: U.Y., M.O.S.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

### Kaynaklar

- Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas BS, Jonas J, Larsen M, Tadayoni R, Loewenstein A. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017;237:185-222.
- Zarbin M. Real Life Outcomes vs. Clinical Trial Results. *J Ophthalmic Vis Res*. 2019;14:88-92.
- Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, Gray GW, Gross T, Hunter NL, LaVange L, Marinac-Dabic D, Marks PW, Robb MA, Shuren J, Temple R, Woodcock J, Yue LQ, Califf RM. Real-World Evidence - What Is It and What Can It Tell Us? *N Engl J Med*. 2016;375:2293-2297.
- Kim HS, Lee S, Kim JH. Real-world Evidence versus Randomized Controlled Trial: Clinical Research Based on Electronic Medical Records. *J Korean Med Sci*. 2018;33:e213.
- Diabetic Retinopathy Clinical Research Network; Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, Edwards AR, Ferris FL 3rd, Friedman SM, Glassman AR, Miller KM, Scott IU, Stockdale CR, Sun JK. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117:1064-1077.
- Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, Fraser-Bell S, Rajendram R, Quhill F, Boos CJ, Xing W, Egan C, Peto T, Bunce C, Leslie RD, Hykin PG. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology*. 2010;117:1078-1086.
- Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, Michaelides M, Hamilton RD, Esposti SD, Peto T, Egan C, Bunce C, Leslie RD, Hykin PG. A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24-month data: report 3. *Arch Ophthalmol*. 2012;130:972-979.
- Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, Gibson A, Sy J, Rundle AC, Hopkins JJ, Rubio RG, Ehrlich JS; RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119:789-801.
- Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, Schlottmann PG, Rundle AC, Zhang J, Rubio RG, Adamis AP, Ehrlich JS, Hopkins JJ; RIDE and RISE Research Group. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2013;120:2013-2022.
- Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, Midena E, Kaiser PK, Terasaki H, Marcus DM, Nguyen QD, Jaffe GJ, Slakter JS, Simader C, Soo Y, Schmelzer T, Yancopoulos GD, Stahl N, Vittori R, Berliner AJ, Zeitz O, Metz C, Brown DM. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121:2247-2254.
- Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Holz FG, Boyer DS, Midena E, Heier JS, Terasaki H, Kaiser PK, Marcus DM, Nguyen QD, Jaffe GJ, Slakter JS, Simader C, Soo Y, Schmelzer T, Yancopoulos GD, Stahl N, Vittori R, Berliner AJ, Zeitz O, Metz C, Korobelnik JF. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 100-Week Results from the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. 2015;122:2044-2052.
- Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Midena E, Boyer DS, Terasaki H, Kaiser PK, Marcus DM, Nguyen QD, Jaffe GJ, Slakter JS, Simader C, Soo Y, Schmelzer T, Vittori R, Berliner AJ, Zeitz O, Metz C, Holz FG. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 148-Week Results from the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. 2016;123:2376-2385.
- Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, Li XY, Cui H, Hashad Y, Whitcup SM; Ozurdex MEAD Study Group. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121:1904-1914.

14. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network; Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, Arnold-Bush B, Baker CW, Bressler NM, Browning DJ, Elman MJ, Ferris FL, Friedman SM, Melia M, Pieramici DJ, Sun JK, Beck RW. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med.* 2015;372:1193-1203.
15. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, Brucker AJ, Ferris FL, Hampton GR, Jhaveri C, Melia M, Beck RW; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology.* 2016;123:1351-1359.
16. Glassman AR, Wells JA 3rd, Josic K, Maguire MG, Antoszyk AN, Baker C, Beaulieu WT, Elman MJ, Jampol LM, Sun JK. Five-Year Outcomes after Initial Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab Treatment for Diabetic Macular Edema (Protocol T Extension Study). *Ophthalmology.* 2020;127:1201-1210.
17. Holekamp NM, Campbell J, Almony A, Ingraham H, Marks S, Chandwani H, Cole AL, Kiss S. Vision Outcomes Following Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Diabetic Macular Edema in Clinical Practice. *Am J Ophthalmol.* 2018;191:83-91.
18. Ciulla TA et al. Real-world Outcomes of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Diabetic Macular Edema in the United States. *Ophthalmol Retina.* 2018; 2(12): p. 1179-1187.
19. Van Aken E et al. Real-World Outcomes in Patients with Diabetic Macular Edema Treated Long Term with Ranibizumab (VISION Study). *Clin Ophthalmol.* 2020; 14: p. 4173-4185.
20. Massin P, Creuzot-Garcher C, Kodjikian L, Girmens JF, Delcourt C, Fajnkuchen F, Glacet-Bernard A, Guillausseau PJ, Guthux F, Blin P, Grelaud A. Real-World Outcomes after 36-Month Treatment with Ranibizumab 0.5 mg in Patients with Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema (BOREAL-DME). *Ophthalmic Res.* 2021;64:577-586.
21. Choovuthayakorn J, Phinyo P, Tantraworasin A, Kunavisarut P, Patikulsilala D, Chaikitmongkol V, Watanachai N, Pathanapitoon K. Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Diabetic Macular Edema in Clinical Practice of Single Center: Three-Year Outcomes. *Ophthalmic Res.* 2021;64:483-493.
22. Naujokaitis T, Balciuniene VJ. Real-World Treatment Patterns and Vision Outcomes with Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *J Ophthalmol.* 2021;2021:8825082.
23. Peto T, Akerele T, Sagkriotis A, Zappacosta S, Clemens A, Chakravarthy U. Treatment patterns and persistence rates with anti-vascular endothelial growth factor treatment for diabetic macular oedema in the UK: A real-world study. *Diabet Med.* 2022;39:e14746.
24. Sugimoto M, Handa C, Hirano K, Sunaya T, Kondo M. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema in real-world clinical practice in Japan: 24-month outcomes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2022;260:3489-3498.
25. Mehta H, Nguyen V, Barthelmes D, Pershing S, Chi GC, Dopart P, Gillies MC. Outcomes of Over 40,000 Eyes Treated for Diabetic Macula Edema in Routine Clinical Practice: A Systematic Review and Meta-analysis. *Adv Ther.* 2022;39:5376-5390.
26. Yuen YS, Tan GSW, Gan NY, Too IHK, Mothe RK, Basa P, Shaikh J. Real-World Evidence in the Management of Diabetic Macular Edema with Intravitreal Anti-VEGFs in Asia: A Systematic Literature Review. *Clin Ophthalmol.* 2022;16:3503-3526.
27. Durukan AH, Unlu N, Onen M, Alp MN, Yeşiltaş YS, Kalayci D, Acar MA, Sekeroglu MA, Citirik M, Altintas AGK, Hazirolan D, Kucukevcilioglu M, Ozdal PC, Toklu Y, Bicer T, Ugurlu N, Budakoglu O, Yazar Z, Ugun NI, Serdar K, Doguizi S, Erol YO, Atilgan CU, Yorgun MA, Soba DO, Berker N, Baskan C, Yilmaz ES. Anti-vascular endothelial growth factor therapy in diabetic macular edema: real-life outcomes from a multicenter study in Turkey over 36 months. *Int Ophthalmol.* 2022;42:3777-3787.
28. Birinci\_Mükerrer\_Resmi\_Gazete. Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Tebliğ. 28.12.2018; Available from: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2018/12/20181228M1-1.pdf>.
29. Panozzo G, Cicinelli MV, Augustin AJ, Battaglia Parodi M, Cunha-Vaz J, Guarnaccia G, Kodjikian L, Jampol LM, Jünemann A, Lanzetta P, Löwenstein A, Midena E, Navarro R, Querques G, Ricci F, Schmidt-Erfurth U, Silva RMD, Sivaprasad S, Varano M, Virgili G, Bandello F. An optical coherence tomography-based grading of diabetic maculopathy proposed by an international expert panel: The European School for Advanced Studies in Ophthalmology classification. *Eur J Ophthalmol.* 2020;30:8-18.
30. Sun JK, Lin MM, Lammer J, Prager S, Sarangi R, Silva PS, Aiello LP. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132:1309-1316.
31. Beck RW, Moke PS, Turpin AH, Ferris FL 3rd, SanGiovanni JP, Johnson CA, Birch EE, Chandler DL, Cox TA, Blair RC, Kraker RT. A computerized method of visual acuity testing: adaptation of the early treatment of diabetic retinopathy study testing protocol. *Am J Ophthalmol.* 2003;135:194-205.
32. Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, Do DV, Lim J, Boyer D, Abraham P, Campochiaro PA; READ-2 Study Group. Primary End Point (Six Months) Results of the Ranibizumab for Edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology.* 2009;116:2175-2181.
33. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, Channa R, Hafez E, Do DV, Boyer D, Heier JS, Abraham P, Thach AB, Lit ES, Foster BS, Kruger E, Dugel P, Chang T, Das A, Ciulla TA, Pollack JS, Lim JI, Elliott D, Campochiaro PA; READ-2 Study Group. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology.* 2010;117:2146-2151.
34. Do DV, Nguyen QD, Khwaja AA, Channa R, Sepah YJ, Sophie R, Hafiz G, Campochiaro PA; READ-2 Study Group. Ranibizumab for edema of the macula in diabetes study: 3-year outcomes and the need for prolonged frequent treatment. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131:139-145.
35. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, Sutter F, Simader C, Burian G, Gerstner O, Weichselberger A; RESTORE study group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2011;118:615-625.
36. Lang GE, Berta A, Eldem BM, Simader C, Sharp D, Holz FG, Sutter F, Gerstner O, Mitchell P; RESTORE Extension Study Group. Two-year safety and efficacy of ranibizumab 0.5 mg in diabetic macular edema: interim analysis of the RESTORE extension study. *Ophthalmology.* 2013;120:2004-2012.
37. Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, Schlingemann RO, Lanzetta P, Massin P, Gerstner O, Bouazza AS, Shen H, Osborne A, Mitchell P; RESTORE Extension Study Group. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology.* 2014;121:1045-1053.
38. Elman MJ, Bressler NM, Qin H, Beck RW, Ferris FL 3rd, Friedman SM, Glassman AR, Scott IU, Stockdale CR, Sun JK; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2011;118:609-614.
39. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network; Elman MJ, Qin H, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Ferris FL 3rd, Glassman AR, Maturi RK, Melia M. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results. *Ophthalmology.* 2012;119:2312-2318.
40. Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, Browning D, Flaxel CJ, Glassman AR, Jampol LM, Stone TW; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Intravitreal Ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results. *Ophthalmology.* 2015;122:375-381.
41. C Chen YX, Li XX, Yoon YH, Sun X, Astakhov Y, Xu G, Wang H, Ren X, Asmus F; VIVID-East investigators. Intravitreal Aflibercept versus Laser Photocoagulation in Asian Patients with Diabetic Macular Edema: The VIVID-East Study. *Clin Ophthalmol.* 2020;14:741-750.

42. Boyer DS, Nguyen QD, Brown DM, Basu K, Ehrlich JS; RIDE and RISE Research Group. Outcomes with As-Needed Ranibizumab after Initial Monthly Therapy: Long-Term Outcomes of the Phase III RIDE and RISE Trials. *Ophthalmology*. 2015;122:2504-2513.
43. Wykoff CC, Le RT, Khurana RN, Brown DM, Ou WC, Wang R, Clark WL, Boyer DS; ENDURANCE Study Group. Outcomes With As-Needed Aflibercept and Macular Laser Following the Phase III VISTA DME Trial: ENDURANCE 12-Month Extension Study. *Am J Ophthalmol*. 2017;173:56-63.
44. Wykoff CC, Ou WC, Khurana RN, Brown DM, Lloyd Clark W, Boyer DS; ENDURANCE Study Group. Long-term outcomes with as-needed aflibercept in diabetic macular oedema: 2-year outcomes of the ENDURANCE extension study. *Br J Ophthalmol*. 2018;102:631-636.
45. Ehlken C, Helms M, Böhringer D, Agostini HT, Stahl A. Association of treatment adherence with real-life VA outcomes in AMD, DME, and BRVO patients. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:13-20.
46. Ziemssen F, Feltgen N, Holz FG, Guthoff R, Ringwald A, Bertelmann T, Wiedon A, Korb C; OCEAN study group. Demographics of patients receiving Intravitreal anti-VEGF treatment in real-world practice: healthcare research data versus randomized controlled trials. *BMC Ophthalmol*. 2017;17:7.
47. Weiss M, Sim DA, Herold T, Schumann RG, Liegl R, Kern C, Kreuzer T, Schiefelbein J, Rottmann M, Priglinger S, KortUEM KU. Compliance And Adherence Of Patients With Diabetic Macular Edema To Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy In Daily Practice. *Retina*. 2018;38:2293-2300.
48. Best AL, Fajnkuchen F, Nghiem-Buffer S, Grenet T, Quentel G, Delahaye-Mazza C, Cohen SY, Giocanti-Aurégan A. Treatment Efficacy and Compliance in Patients with Diabetic Macular Edema Treated with Ranibizumab in a Real-Life Setting. *J Ophthalmol*. 2018;46:10129.
49. Ziemssen F, Wachtlin J, Kuehlewein L, Gamulescu MA, Bertelmann T, Feucht N, Voegeler J, Koch M, Liakopoulos S, Schmitz-Valckenberg S, Spital G; OCEAN study group. Intravitreal Ranibizumab Therapy for Diabetic Macular Edema in Routine Practice: Two-Year Real-Life Data from a Non-interventional, Multicenter Study in Germany. *Diabetes Ther*. 2018;9:2271-2289.
50. Massin P, Creuzot-Garcher C, Kodjikian L, Girmens JF, Delcourt C, Fajnkuchen F, Glacet-Bernard A, Guillausseau PJ, Ponthieux A, Blin P, Grelaud A. Real-World Outcomes with Ranibizumab 0.5 mg in Patients with Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema: 12-Month Results from the 36-Month BOREAL-DME Study. *Ophthalmic Res*. 2019;62:101-110.
51. Korobelnik JF, Daien V, Faure C, Tadayoni R, Giocanti-Auregan A, Dot C, Kodjikian L, Massin P. Real-world outcomes following 12 months of intravitreal aflibercept monotherapy in patients with diabetic macular edema in France: results from the APOLLON study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020;258:521-528.
52. Korobelnik JF, Daien V, Faure C, Tadayoni R, Giocanti-Aurégan A, Dot C, Kodjikian L, Massin P; APOLLON study investigators. Two-year outcomes of the APOLLON observational study of intravitreal aflibercept monotherapy in France in patients with diabetic macular edema. *Sci Rep*. 2022;12:18242.
53. Mitchell P, Sheidow TG, Farah ME, Mahmood S, Minnella AM, Eter N, Eldem B, Al-Dhibi H, Macfadden W, Parikh S, Dunger-Baldauf C, Mahgoub MM, Schmidt-Erfurth U; LUMINOUS study investigators. Effectiveness and safety of ranibizumab 0.5 mg in treatment-naïve patients with diabetic macular edema: Results from the real-world global LUMINOUS study. *PLoS One*. 2020;15:e0233595.
54. Hodzic-Hadzibegovic D, Sander BA, Monberg TJ, Larsen M, Lund-Andersen H. Diabetic macular oedema treated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor - 2-4 years follow-up of visual acuity and retinal thickness in 566 patients following Danish national guidelines. *Acta Ophthalmol*. 2018;96:267-278.
55. Epstein D, Amrén U. Long-Time Outcome In Patients Treated With Ranibizumab For Diabetic Macular Edema: A 4-Year Study. *Retina*. 2018;38:183-186.
56. Kern C, Fu DJ, Huemer J, Faes L, Wagner SK, Kortuem K, Patel PJ, Rajendram R, Balaskas K, Hamilton R, Sim DA, Keane PA. An open-source data set of anti-VEGF therapy in diabetic macular oedema patients over 4 years and their visual acuity outcomes. *Eye (Lond)*. 2021;35:1354-1364.
57. Lukic M, Williams G, Shalchi Z, Sim D, Patel PJ, Keane PA, Hykin PG, Sivaprasad S, Menon D, Bruynseels A, Hamilton RD, Rajendram R. Intravitreal aflibercept for diabetic macular oedema: Moorfields' real-world 12-month visual acuity and anatomical outcomes. *Eur J Ophthalmol*. 2020;30:557-562.
58. Lukic M, Williams G, Shalchi Z, Patel PJ, Hykin PG, Hamilton RD, Rajendram R. Intravitreal aflibercept for diabetic macular oedema in real-world: 36-month visual acuity and anatomical outcomes. *Eur J Ophthalmol*. 2021;31:1201-1207.
59. Tsai MJ, Hsieh YT, Peng YJ. Real-life experience of ranibizumab for diabetic macular edema in Taiwan. *Int Ophthalmol*. 2019;39:1511-1522.
60. Battaglia Parodi M, Romano F, Arrigo A, Sacchi R, Scanzi G, Ferri C, Bandello F. Real-life anti-vascular endothelial growth factor treatment for age-related macular degeneration and diabetic macular edema in an Italian tertiary referral hospital. *Eur J Ophthalmol*. 2020;30:1461-1466.
61. Ozkaya A, Ozveren M, Demircan A. The real life data of ranibizumab use among the diabetic macular edema patients in Turkey: Documenting the improvement with clinical optimization during three consecutive years. *Saudi J Ophthalmol*. 2018;32:175-179.
62. Farinha C, Martins A, Neves A, Soares R, Ruão M, Ornelas M, Neves P, Gomes Rodrigues F, Coelho C, Silva R. Ranibizumab for the Treatment of Diabetic Macular Oedema in the Real-World Clinical Setting in Portugal: A Multicentre Study. *Ophthalmologica*. 2019;241:1-8.
63. Tessier M, Meillon C, Creuzot-Garcher C, Bron AM, Nguyen P. Efficacy and follow-up of anti-VEGF injections in diabetic macular edema in real-life practice at the Dijon university medical centre through the Save Sight Registries. *J Fr Ophthalmol*. 2020;43:618-625.
64. Kaya M, Öztürk T, Koçak N, Akbulut Yağcı B, Ataş F, Kaynak S. Ranibizumab or Aflibercept Monotherapies in Treatment-Naïve Eyes with Diabetic Macular Edema: A Head-to-Head Comparison in Real-Life Experience. *Turk J Ophthalmol*. 2023;53:30-36.
65. Iglücki M, Busch C, Zur D, Okada M, Mariussi M, Chhablani JK, Cebeci Z, Fraser-Bell S, Chaikitmongkol V, Couturier A, Giacipoli E, Lupidi M, Rodríguez-Valdés PJ, Rehak M, Fung AT, Goldstein M, Loewenstein A. Dexamethasone Implant For Diabetic Macular Edema In Naïve Compared With Refractory Eyes: The International Retina Group Real-Life 24-Month Multicenter Study. *The Irgel-Dex Study. Retina*. 2019;39:44-51.
66. Eldem B, Ozdek S, Saatci AO, Ozmert E, Ulay E, Nomak G. Clinical Characteristics of Patients with Newly Diagnosed Diabetic Macular Edema in Turkey: A Real-Life Registry Study-TURK-DEM. *J Ophthalmol*. 2017;2017:3596817.
67. Lois N, Campbell C, Waugh N, Azuara-Blanco A, Maredza M, Mistry H, McAuley D, Acharya N, Aslam TM, Bailey C, Chong V, Downey L, Eleftheriadis H, Fatum S, George S, Ghanchi F, Groppe M, Hamilton R, Menon G, Saad A, Sivaprasad S, Shiew M, Steel DH, Talks JS, Doherty P, McDowell C, Clarke M; DIAMONDS Study Group. Diabetic Macular Edema and Diode Subthreshold Micropulse Laser: A Randomized Double-Masked Noninferiority Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2023;130:14-27.
68. Bıçak F, Kayıkçioğlu ÖR, Altınışık M, Doğruya S, Kurt E. Efficacy of subthreshold micropulse laser combined with ranibizumab in the treatment of diabetic macular edema. *Int Ophthalmol*. 2022;42:3829-3836.
69. El Matri L, Chebil A, El Matri K, Falfoul Y, Chebbi Z. Subthreshold micropulse laser adjuvant to bevacizumab versus bevacizumab monotherapy in treating diabetic macular edema: one- year- follow-up. *Ther Adv Ophthalmol*. 2021;13:25158414211040887.