



Türkiye’de Diyabetik Maküla Ödemde İntravitreal Anti-Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Tedavisinin 48 Aylık Verileri: BOSPHEUS-DMÖ Çalışma Grubu Rapor No. 1

Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Diabetic Macular Edema in Türkiye: 48-Month Data, BOSPHEUS-DME Study Group Report No. 1

İ Ece Özal¹, İ Abdullah Özkaya², İ Murat Arıcı³, İ Anıl Korkmaz³, İ Serhat Ermiş¹, İ Şerife Çiloğlu Hayat¹, İ Murat Karapapak¹, İ Sadık Altan Özal¹, İ Akın Çakır⁴, İ Gamze Karataş⁴, İ Dilan Yıldız⁴, İ Mehmet Erdoğan⁵, İ İbrahim Koçak⁵, İ Nihat Sayın⁵, İ Veysel Levent Karabaş⁶, İ Ecem Önder Tokuç⁶, İ Semra Tiryaki Demir⁷, İ Mehmet Egemen Karataş⁷, İ Turgay Uçak⁷, İ Mine Öztürk⁸, İ Bengi Demiryak⁹, İ İsmail Umut Onur¹⁰, İ Mustafa Hepokur¹¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Memorial Şişli Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁵Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁶Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

⁷Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁸Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

¹⁰Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

¹¹İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Türkiye’de gerçek yaşam koşullarında diyabetik maküla ödemi (DMÖ) nedeniyle ardışık üç doz intravitreal anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü (anti-VEGF) tedavisi uygulanan hastalarda 48 aylık takip süresince elde edilen görsel ve anatomik sonuçlar ile ziyaret ve enjeksiyon sayılarını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif, çok merkezli çalışmada, BOSPHEUS-DMÖ Çalışma Grubu kapsamında İstanbul Avrupa yakası ve Kocaeli illerinde bulunan 8 üçüncü basamak hastanede, Ocak 2019-Ocak 2023 tarihleri arasında DMÖ’ye bağlı görme kaybı nedeniyle intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu ile tedavi edilen 1696 hastanın (2.424 göz) tıbbi kayıtları incelenmiştir. Başlangıç ve 3., 6., 12., 18., 24., 36. ve 48. aylarda oluşturulan 7 kohortta; en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), santral maküla kalınlığı (SMK), klinik ziyaret ve enjeksiyon sayıları ile anti-VEGF veya deksametazon geçiş oranları analiz edilmiştir.

Bulgular: Ortalama yaşı 60,6±10,0 yıl ve %46,4’ü kadın olan 1.696 hastanın 2.424 gözü çalışmaya dahil edilmiştir. Başlangıç ortalama EİDGK ve SMK değerleri sırasıyla 0,34±0,24 ve 400±134 µm iken; 48. ayda bu değerler 0,49±0,29 (p<0,0001) ve 324±115 µm (p<0,0001) olarak saptanmıştır. Kümülatif intravitreal enjeksiyon sayıları birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü yıllarda sırasıyla 6,5, 9,6, 12,2 ve 15,7 olarak hesaplanmıştır. Üçüncü ve 6. aylar arasında gözlerin %43,5’inde anti-VEGF ajan değişimi yapılmış olup, değişimlerin büyük kısmı endikasyon içi ajanlara geçiş nedeniyle gerçekleşmiştir.

Cite this article as: Özal E, Özkaya A, Arıcı M, Korkmaz A, Ermiş S, Çiloğlu Hayat Ş, Karapapak M, Özal SA, Çakır A, Karataş G, Yıldız D, Erdoğan M, Koçak İ, Sayın N, Karabaş VL, Önder Tokuç E, Tiryaki Demir S, Karataş ME, Uçak T, Öztürk M, Demiryak B, Onur İU, Hepokur M. Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Diabetic Macular Edema in Türkiye: 48-Month Data, BOSPHEUS-DME Study Group Report No. 1. *Türk J Ophthalmol.* 2026;56:31-40

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ece Özal, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-posta: ecemansuroglu@hotmail.com

ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-4251-9308

Geliş Tarihi/Received: 08.08.2025

Revizyon Talebi/Revision Requested: 05.10.2025

Son Revizyon Alınma/Last Revision Received: 12.12.2025

Kabul Tarihi/Accepted: 02.01.2026

Yayın Tarihi/Publication Date: 18.02.2026

DOI: 10.4274/tjo.galenos.2026.67863



Telif Hakkı © 2026 Yazar(lar). Türk Oftalmoloji Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.

Bu, Creative Commons Atıf-GayriTicari-TürevleriYaratılamaz 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı kapsamında açık erişimli bir makaledir.

Öz

Sonuç: Türkiye’de DMÖ tedavisine yönelik yapılan en büyük ve en uzun süreli gerçek yaşam çalışması olan bu araştırma, dört yıllık takip süresince görsel ve anatomik kazanımların sürdürülebildiğini göstermiştir. Bulgularımız, genel eğilim itibarıyla önceki gerçek yaşam verileriyle örtüşmekle birlikte, daha yüksek enjeksiyon sıklığına bağlı olarak daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Bu durum, DMÖ’nün gerçek yaşam koşullarında etkili yönetimi için erken yoğun tedavi ve tedaviye bağlılığı önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Aflibercept, anti-VEGF, bevacizumab, diyabetik maküla ödemi, gerçek yaşam verisi, intravitreal enjeksiyon, ranibizumab, uzun dönem sonuçlar

Abstract

Objectives: This study aimed to evaluate the 48-month visual and anatomical outcomes, as well as the number of clinic visits and intravitreal injections, in patients treated with three consecutive loading doses of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) therapy for diabetic macular edema (DME) under real-world conditions in Türkiye.

Materials and Methods: In this retrospective, multicenter study conducted by the BOSPHERUS-DME Study Group, the medical records of 2,424 eyes of 1,696 patients who experienced vision loss due to DME and were treated with intravitreal anti-VEGF injections between January 2019 and January 2023 were reviewed. The study was carried out across eight tertiary referral hospitals located on the European side of İstanbul and in the province of Kocaeli. Seven cohort groups were created based on follow-up at baseline and months 3, 6, 12, 18, 24, 36, and 48. Best-corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT), the number of clinic visits and injections, and the rates of anti-VEGF or dexamethasone switching were analyzed.

Results: The study included a total of 2,424 eyes of 1,696 patients (mean age: 60.6±10.0 years; 46.4% female). The mean baseline BCVA and CMT were 0.34±0.24 (decimal) and 400±134 µm, respectively. At month 48, these values improved to 0.49±0.29 (p<0.0001) and 324±115 µm (p<0.0001). The mean cumulative number of injections at years 1, 2, 3, and 4 were 6.5, 9.6, 12.2, and 15.7, respectively. A switch in anti-VEGF therapy occurred between month 3 and 6 in 43.5% of eyes, mostly due to mandatory transition to on-label agents.

Conclusion: This is the largest and longest real-world study on DME treatment conducted in Türkiye. It demonstrates that visual and anatomical gains can be sustained over a 48-month period. While the overall trend aligns with previous real-world studies, the higher injection frequency in our cohort appears to have contributed to more favorable outcomes. These findings underscore the importance of early intensive therapy and sustained treatment adherence in the real-world management of DME.

Keywords: Aflibercept, anti-VEGF, bevacizumab, diabetic macular edema, intravitreal injection, long-term outcomes, ranibizumab, real-world evidence

Giriş

Diyabetik maküla ödemi (DMÖ), diyabetin görmeyi tehdit eden bir komplikasyondur ve çalışma çağındaki popülasyonda önlenebilir körlüğün önde gelen nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir.¹ DMÖ tedavisinde anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF) ajanların etkinliği ve güvenliği randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ) ile güvenilir şekilde kanıtlanmıştır.^{2,3} Sonuç olarak, bu ajanlar klinik kılavuzlarda birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir.⁴ Diyabetik Retinopati Klinik Araştırmalar Ağı (DRCR.net) Protokol T çalışmasında DMÖ tedavisinde intravitreal ranibizumab (Lucentis®, Novartis, Genentech, Güney San Francisco, CA, ABD), aflibercept (Eylea®, Regeneron Pharmaceuticals, Tarrytown, NY, ABD) ve bevacizumabın (Avastin®, Genentech, Roche Group, South San Francisco, CA, ABD) etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Yapılandırılmış bir protokole göre uygulandığında, her üç ajan da iki yılda görmede benzer kazanımlar sağlamıştır (ranibizumab, aflibercept ve bevacizumab için sırasıyla +12,3, +12,8 ve +10,0 ETDRS harfi).⁵ Bununla birlikte, çalışmanın beş yıl uzatılması ile elde edilen sonuçlar, rutin klinik uygulamada

hastalar hekime bağlı tedaviye geçtiğinde, tedaviye devam edilmesine rağmen en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin (EİDGK) iki ila beş yıl arasında azaldığını göstermiştir.⁶

Son yıllarda, özellikle bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç duyulan DMÖ gibi kronik hastalıklar için farklı klinik ortamlarda elde edilen gerçek dünya verileri giderek daha fazla önem kazanmaktadır.⁷ Ancak, gerçek dünya çalışmalarındaki sonuçlar genellikle tedavinin yetersiz, izleme sıklığının düşük ve hasta uyumu nedeniyle RCT sonuçlarının gerisinde kalmaktadır.^{8,9,10}

Durukan ve ark.¹¹ Türkiye’nin İç Anadolu bölgesinde DMÖ tedavisi ile ilgili yapılan ilk büyük ölçekli gerçek dünya çalışmasının sonuçlarını bildirmişlerdir. Çalışma, önceki gerçek dünya verileri ile tutarlı olarak daha enjeksiyon sıklığının daha düşük olduğunu ve görmede ılımlı bir iyileşme sağlandığını göstermiştir. Benzer şekilde, Yayla ve ark.¹² MARMASIA çalışmasını Marmara bölgesinin Asya yakasındaki sekiz üçüncü basamak sevk merkezinde yürütmüş ve benzer sonuçlar bildirmiştir. Her iki çalışma da değerli veriler elde edilse de çalışmalar 2018 öncesinde yapılan tedavi uygulamalarının sonuçlarını yansıtmış ve 36 aya kadar yapılan izlem sonuçları bildirilmiştir.

Bu temelden yola çıkarak, DMÖ için intravitreal anti-VEGF tedavisinin gerçek dünyadaki sonuçlarını kapsamlı bir şekilde değerlendirmek için İstanbul'un Avrupa yakasında ve Türkiye'nin Kocaeli ilinde bulunan sekiz üçüncü basamak sevk merkezinde çok merkezli bir çalışma başlattık. BOSPHERUS-DMÖ çalışması, Türkiye Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından uygulanan geri ödeme politikasını izleyen 2018 sonrası tedavi dönemini temsil etmektedir.¹³ Bu politika, ilk tedavi olarak ardışık üç kez bevacizumabın yükleme dozunun yapılmasını zorunlu kılmış ve endikasyon içi anti-VEGF ajanlara erişimi genişletmiştir. Kırk sekiz aya kadar uzanan takip verileri ile bu büyük ve çağdaş çok merkezli kohort, Türkiye'deki gerçek dünya klinik koşullarında elde edilen görsel ve anatomik sonuçlar, enjeksiyon yükü ve hasta uyumu açısından bugüne kadar yapılmış en kapsamlı değerlendirmedir. Merkezi bir ulusal oftalmoloji veri tabanı bulunmadığı göz önüne alındığında, bu tür çok merkezli işbirlikleri, ülke çapındaki klinik uygulamaları ve uzun dönem tedavi sonuçlarını doğru bir şekilde yansıtan güvenilir gerçek dünya verileri oluşturmak için çok önemlidir.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Tasarımı

Bu retrospektif, gözlemsel, çok merkezli çalışmaya Ocak 2019-Ocak 2023 tarihleri arasında üç aylık ardışık intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu yapılan ve en az üç ay takip edilen DMÖ hastaları dahil edildi. BOSPHERUS-DMÖ Çalışma Grubu, İstanbul'un Avrupa yakası ve Türkiye'nin Kocaeli ilinde bulunan sekiz üçüncü basamak merkezinde çalışan 23 retina uzmanından oluşmaktadır. Etik onay Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan alındı (karar no: KÜ GOKAEK-2025/06/18; tarih: 13.03.2025; proje no: 2025/115). Çalışma boyunca Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine bağlı kalındı. Tüm hastalardan yazılı aydınlatılmış onam alındı.

Çalışma Popülasyonu

Tedavi almamış veya daha önce intravitreal anti-VEGF enjeksiyonları ile tedavi edilmiş DMÖ tanılı hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya dahil edilmeden önceki altı ay içinde DMÖ için herhangi bir intravitreal enjeksiyon yapılmamış olan hastalar tedavi almamış kabul edildi.

Türkiye Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından 28 Aralık 2018 tarihinde çıkarılan (Resmi Gazete'de yayımlanan) geri ödeme yönetmeliğinin ardından DMÖ için anti-VEGF tedavisine başlanan hastaların geri ödeme için ön koşul olarak arka arkaya üç kez intravitreal bevacizumab (IVB) enjeksiyonu yaptırmaları gerekmiştir.¹³ Bu yönetmeliğe göre, alternatif anti-VEGF ajanlara (ranibizumab veya

aflibercept) yalnızca IVB'ye yanıt vermeyen veya direnç gösteren hastalarda izin verilmiştir. Bu nedenle, bu düzenlemeden önce tedaviye başlanan gözler çalışma dışı bırakıldı.

Daha önce tedavi almamış gözlerde, ilk yükleme fazında ayda bir ardışık 3 IVB (1,25 mg/0,05 mL) enjeksiyonu ve ardından anatomik ve fonksiyonel yanıtı bakılarak pro re nata (PRN, gerektiğinde tedavi et) tedavi rejimi uygulandı. Önceki altı ay içinde başka merkezlerde üç yükleme dozu IVB alan gözlerde, tedavi eden hekimin takdirine bağlı olarak, IVB veya endikasyon içi bir anti-VEGF ajan ile (ranibizumab 0,5 mg/0,05 mL veya aflibercept 2 mg/0,05 mL) üç ardışık aylık enjeksiyondan oluşan ek bir yükleme tedavisi yapıldı. Bu yükleme tedavisinin tamamlanmasının ardından, hastalar PRN rejimine geçirildi ve takip süresi boyunca klinik olarak endike olan durumlarda ek anti-VEGF enjeksiyonları veya ek tedaviler almaya devam ettiler. Böylece, çalışmaya dahil edilen tüm gözler merkezlerimizde PRN aşamasına girmeden önce ardışık üç enjeksiyon olarak tam yükleme sürecini tamamladı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; (1) yaşı ≥ 18 olması, (2) DMÖ için ilk tedavi olarak ardışık üç doz intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu yapılması ve (3) enjeksiyonlardan sonra en az üç aylık takip süresinin olması olarak belirlendi. Diğer retinal veya sistemik hastalıklara bağlı vitreoretinal cerrahi veya sekonder maküla ödemi öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Takip sırasında fakoemülsifikasyon, pars plana vitrektomi, panretinal, fokal veya grid lazer fotokoagülasyon, mikropals lazer tedavisi veya intravitreal deksametazon implantı (İDİ; Ozurdex®, AbbVie-Allergan, CA, ABD) uygulaması gibi ek işlemlerle ilgili herhangi bir kısıtlama getirilmedi. Her iki gözün dahil edilme kriterlerini karşıladığı hastalarda her bir göz ayrı ayrı analiz edildi.

Verilerin Toplanması

Tıbbi veriler başlangıçta ve 48. aya kadar uzanan her izlem için retrospektif olarak toplandı. Başlangıçtaki demografik ve klinik özellikler yaş, cinsiyet, diyabetik retinopatinin evresi (proliferatif olmayan [NPDR] veya proliferatif [PDR]) ve uygun olan durumlarda, ajanın türü ve enjeksiyon sayısı gibi önceki altı ay içinde yapılan intravitreal enjeksiyonların ayrıntıları idi.

Hastaların gözleri takip süresine göre 7 kohorta ayrıldı. Takip verileri 3, 6, 12, 18, 24, 36 ve 48. aylarda yapılan muayenelerden elde edildi ± 2 haftalık bir kaymaya izin verildi. Takip süresi daha uzun olan hastalar da önceki zaman noktalarına katkıda bulunduğundan, kohortlar bağımsız değildi.

Tüm hastalara başlangıçta ve her takip ziyaretinde kapsamlı oftalmolojik muayene yapıldı. Snellen eşeli ile

EİDGK, Goldmann aplanasyon tonometrisi ile göz içi basıncı (GİB) ölçümü, biyomikroskopi ile ön segment değerlendirmesi, dilate fundus muayenesi ve optik koherens tomografi (OKT) ile görüntüleme yapıldı. OKT taramaları, merkeze bağlı olarak şu cihazlardan biri kullanılarak elde edildi: Spectralis OKT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya), Cirrus OKT (Zeiss, Dublin, CA, ABD), RTVue-100 OKT (Optovue Inc., Fremont, CA, ABD), DRI OCT Triton Plus swept source OKT (Topcon Inc., Tokyo, Japonya) veya Xephilio WF-OCT S1 (Canon Inc., Tokyo, Japonya).

Her izlemde EİDGK, lens durumu (fakik veya psödo-fak) ve OKT parametreleri kaydedildi. Ayrıca, uygulanan intravitreal ajanın tipi, enjeksiyonların ve takiplerin kümülatif sayısı ve enjeksiyon tedavisi veya diğer işlemlerle ilişkili komplikasyonlara bağlı oküler yan etkiler kaydedildi.

Tüm OKT görüntüleri foveolaya merkezlendi ve santral maküla kalınlığı (SMK, μm) kullanılan cihazın yazılımı ile otomatik olarak hesaplandı. OKT özellikleri, Avrupa Oftalmoloji İleri Araştırmalar Okulu kriterlerine göre aşağıdaki gibi sınıflandırıldı:¹⁴

1. Kistik değişiklikler: yok (0), hafif (1), orta (2), şiddetli (3);
2. Subretinal sıvı: yok (0), var (1);
3. İç retina tabakalarının düzensizliği (DRIL): yok (0), var (1);
4. Elipsoid zon (EZ) ve dış limitan membranın bütünlüğü: sağlam (0), bozulmuş (1), yok (2);
5. Hiperreflektif noktalar: <30 (0), ≥ 30 (1);
6. Vitreoretinal bileşke: patoloji yok (0), tam olmayan posterior vitreus dekolmanı (PVD) (1), tam PVD (2), vitreomaküler traksiyon (3) veya epiretinal membran (4);
7. Kist içeriği: hiporeflektif veya hiperreflektif;
8. Subfoveal sert eksüda: var veya yok;
9. Fovea depresyonu: var veya yok.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler, Windows için SPSS sürüm 22.0 (IBM Corp, Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı. Verilerin dağılımı histogram grafikleri, Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart deviasyon veya medyan (çeyrekler arası aralık: Q1-Q3) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) değerler olarak sunuldu. Snellen EİDGK değerleri istatistiksel analizler için minimum rezolüsyon açısının logaritmasına çevrildi.

Veri dağılımına ve değişken sayısına bağlı olarak, bağımlı değişkenler eşleştirilmiş örneklem t-testi veya tekrarlanan

ölçümler varyans analizi (ANOVA) ve Wilcoxon işaretli sıralar testi veya Friedman testi kullanılarak analiz edildi. İki deneme zaman noktasını içeren karşılaştırmalar için post-hoc analizler ANOVA ve Friedman testleri için sırasıyla Dunn-Bonferroni veya SPSS tarafından sağlanan ikili karşılaştırmalar kullanılarak yapıldı. Bonferroni'ye göre düzeltilen p değerleri, "düz. p" olarak bildirildi. Daha uzun takip süresi olan hastalar birden fazla kohorta katkıda bulunduğundan, uygun olan bağımlı testler kullanıldı. İki yönlü p değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Başlangıç Özellikleri

Bu çalışmaya 1.696 hastanın (ortalama yaş: $60,6 \pm 10,0$ yıl; aralık: 19-93) 2.424 gözü dahil edildi ve bunların 787'si (%46,4) kadındı. En az üç aylık takibi olan tüm gözler 3 aylık kohorta dahil edildi. Takip süresi arttıkça 6, 12, 18, 24, 36 ve 48 aylık kohortlarda yer alan göz sayısı azaldı ve bu kohortlara sırasıyla 1878, 1321, 697, 427, 204 ve 86 göz dahil edildi. Kohortlara özgü başlangıç özellikleri [Tablo 1](#)'de özetlenmiştir.

Tüm gözlerin 2.190'ı (%90,3) tedavi almamış ve 234'ü (%9,7) daha önce anti-VEGF tedavisi almıştı. Tüm gözler, aylık üç ardışık yükleme enjeksiyonunu takiben PRN rejimi ile tedavi edildi. Yükleme aşamasını tamamlama süresi ortalama $66 \pm 9,5$ gün (aralık, 47-90 gün) idi. Bevacizumab en sık kullanılan başlangıç ajanıydı (%93,3), bunu ranibizumab (%3,9) ve aflibercept (%2,8) izledi. Ranibizumab veya aflibercept ile tedavi edilen gözler, önceki altı ay içinde diğer merkezlerde üç ardışık bevacizumab enjeksiyonu almıştı.

Hastaların çoğunda (%69,9) başlangıçta NPDR vardı. Kohortların ayrıntılı klinik özellikleri [Tablo 2](#)'de ve OKT bulguları [Tablo 3](#)'te verilmiştir. En sık görülen kistik patern %71,2 ile hiporeflektif kist iken bunu %28,1 ile hiperreflektif kist izledi. Kisti olan gözlerin %0,7'sinde içerik değerlendirilemedi. Gözlerin %50,7'sinde fovea depresyonu, %31,5'inde subfoveal sert eksüda mevcuttu. Bu anatomik özelliklerin yanı sıra lens durumundaki değişiklikler de takip sırasında kaydedildi. Toplam 262 göze katarakt ameliyatı yapıldı ve bu gözler psödo-fakik olarak kaydedildi.

Fonksiyonel ve Anatomik Sonuçlar

Çalışma örnekleminde, ortalama başlangıç EİDGK (Snellen, ondalık) $0,34 \pm 0,24$ ve ortalama SMK $400 \pm 134 \mu\text{m}$ idi. EİDGK tüm takip noktalarında kademeli, istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gösterdi ($p < 0,0001$) ve 3, 6, 12, 18, 24, 36 ve 48. aylarda sırasıyla $0,37 \pm 0,25$, $0,41 \pm 0,26$, $0,44 \pm 0,27$, $0,46 \pm 0,28$, $0,48 \pm 0,28$, $0,49 \pm 0,29$ ve $0,49 \pm 0,29$ bulundu. Bu

işlevsel kazanımlar, mütevazı olsa da, rutin uygulamada olası yetersiz tedavi ve hasta uyumu sorunlarına rağmen, zaman içinde büyük ölçüde korundu.

SMK ayrıca aynı zaman noktalarında sürekli olarak 354 ± 120 , 334 ± 112 , 324 ± 110 , 327 ± 112 , 333 ± 137 , 324 ± 120 ve 324 ± 115 μm 'ye azalma gösterdi. 18. ve 24. aylarda küçük artışlara rağmen, başlangıca göre tüm düşüşler anlamlı bulundu ($p<0,0001$). Bu sonuçlar, tedavi tekrarı ve izlemde değişkenlik olsa bile, gerçek yaşam ortamında anti-VEGF tedavisi ile anatomik kazanımların korunduğunu desteklemektedir.

Zaman içinde EİDGK ve SMK'deki değişiklikler sırasıyla [Şekil 1](#) ve [2](#)'de verilmiştir.

İzlem ve İntravitreal Anti-VEGF Enjeksiyon Sayıları

İntravitreal enjeksiyonların ve klinik izlemlerin kümülatif sayıları yıllık olarak değerlendirildi. Bir ila 4. yıllardaki ortalama ziyaret sayısı sırasıyla $7,5\pm2,9$, $11,2\pm3,7$, $14,7\pm5,1$ ve $17,6\pm5,6$ idi. Karşılık gelen ortalama enjeksiyon

sayısı $6,5\pm1,7$, $9,6\pm2,8$, $12,2\pm3,9$ ve $15,7\pm5,5$ idi. Hem izlem hem de enjeksiyon sayıları zamanla artmasına rağmen, enjeksiyon oranı özellikle ilk yıldan sonra yavaşlamıştır. Bu bulgular, gerçek yaşamda uzun süreli takipte tedavi yoğunluğu ve izleme uyumun azalma eğiliminde olduğunu düşündürmektedir. Detaylı veriler [Tablo 4](#)'te verilmiştir.

Anti-VEGF Ajan Değişikliği

Takibin 3. ve 6. ayları arasında, yani başlangıçtaki yüklenme fazını takiben, 813 gözde (%43,5) anti-VEGF ajan değişikliği yapılmıştır. Bunların %68,1'i endikasyon içi farklı bir ajana geçerken, %31,9'u tedaviye yanıtın zayıf olması nedeniyle değiştirildi. Hem ajanın seçimi hem de değişimin zamanlaması, tedavi eden hekimin takdirine bağlı olarak belirlendi. Ajan değişiminin izleyen takip dönemlerindeki dağılımı ise şu şekildedir: 6-12. aylarda 255 göz (%19,3), 12-18. aylarda 94 göz (%13,6), 18-24. aylarda 49 göz (%11,3), 24-36. aylarda 17 göz (%7,8) ve 36-48. aylarda 14 göz (%15,5). Değişimin zamanlaması ve gerekçesi hakkında ayrıntılı bilgi [Tablo 5](#)'te sunulmuştur.

Tablo 1. Kohortlarda yer alan hastaların ve gözlerin başlangıç özellikleri

	Başlangıç	3 aylık kohort (tüm grup)	6 aylık kohort	12 aylık kohort	18 aylık kohort	24 aylık kohort	36 aylık kohort	48 aylık kohort
Göz sayısı, n	2424	2424	1878	1321	697	427	204	86
Yaş, yıl, ortalama $\pm$ SD	60,6 $\pm$ 10,0	60,6 $\pm$ 10,0	60,8 $\pm$ 9,9	60,6 $\pm$ 10,0	60,2 $\pm$ 10,2	59,4 $\pm$ 10,7	59,1 $\pm$ 10,6	58,4 $\pm$ 11,2
Cinsiyet (hasta), n (%)								
Kadın	787 (46,4)	787 (46,4)	650 (47,3)	435 (44,2)	225 (42,8)	140 (44)	58 (43,4)	24 (40,0)
Erkek	909 (53,6)	909 (53,6)	728 (52,7)	549 (55,8)	300 (57,2)	178 (56)	89 (56,6)	36 (60,0)
EİDGK, ondalık, ortalama $\pm$ SD (aralık)	0,34 $\pm$ 0,24 (0,01-1,0)	0,37 $\pm$ 0,25 (0,01-1,0)	0,41 $\pm$ 0,26 (0,01-1,0)	0,44 $\pm$ 0,27 (0,01-1,0)	0,46 $\pm$ 0,28 (0,01-1,0)	0,48 $\pm$ 0,28 (0,01-1,0)	0,49 $\pm$ 0,29 (0,01-1,0)	0,49 $\pm$ 0,29 (0,01-1,0)
SMK, μm , ortalama $\pm$ SD	400 $\pm$ 134	354 $\pm$ 120	334 $\pm$ 112	324 $\pm$ 110	327 $\pm$ 112	333 $\pm$ 137	324 $\pm$ 120	324 $\pm$ 115

SD: Standart deviasyon, EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, SMK: Santral maküla kalınlığı

Tablo 2. Tüm hastaların ve gözlerin temel klinik özellikleri

Önceki tedavi durumu, n (%)	Tedavi görmemiş	2190 (90,3)
	Tedavi görmüş	234 (9,7)
Başlangıç lens durumu, n (%)	Fakik	1883 (77,7)
	Psödo fak	541 (22,3)
Başlangıç GİB (mmHg), ortalama $\pm$ SD (aralık)		15,9 $\pm$ 3,4 (5-50)
Diyabetik retinopati evresi, n (%)	NPDR	1694 (69,9)
	PDR	730 (30,1)
İlk tedavi, n (%)	Bevacizumab	2261 (93,3)
	Ranibizumab	95 (3,9)
	Aflibersept	68 (2,8)

GİB: Göz içi basıncı, SD: Standart deviasyon, NPDR: Proliferatif olmayan diyabetik retinopati, PDR: Proliferatif diyabetik retinopati

Tablo 3. Tüm hastaların ve gözlerin başlangıç OKT parametreleri		
Kist, n (%)	Yok (0)	117 (4,7)
	Hafif (1)	829 (34,2)
	Orta (2)	787 (32,5)
	Şiddetli (3)	691 (28,5)
Subretinal sıvı, n (%)	Yok (0)	1794 (74,0)
	Var (1)	630 (26,0)
DRIL; n (%)	Yok (0)	1890 (78,0)
	Var (1)	442 (18,2)
	Değerlendirilmedi	92 (3,8)
Hiperreflektif noktalar, n (%)	Sayı olarak 30'dan az (0)	1166 (48,1)
	Sayı olarak 30'dan fazla (1)	1258 (51,9)
EZ ve/veya DLM durumu, n (%)	Sağlam (0)	1890 (78)
	Bozulmuş (1)	440 (18,2)
	Yok (2)	62 (2,6)
	Değerlendirilmedi	32 (1,3)
Vitreomaküler bileşke bozuklukları, n (%)	Yok (0)	1493 (61,5)
	Tam olmayan PVD (1)	403 (16,9)
	Tam PVD (2)	114 (4,7)
	VMT (3)	46 (1,9)
	ERM (4)	368 (15,1)
OKT: Optik koherans tomografi, DRIL: İç retina tabakalarının düzensizliği, EZ: Elipsoid zon, DLM: Dış limitan membran, PVD: Posterior vitreus dekolmanı, VMT: Vitreomaküler traksiyon, ERM: Epiretinal membran		

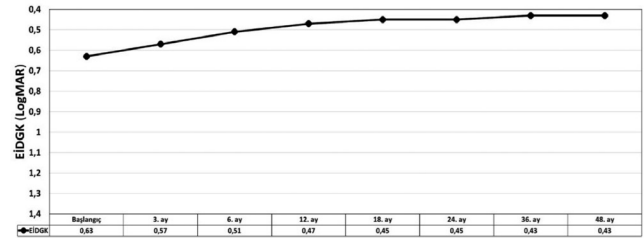
Seçilen olgularda, tedavi eden hekimin klinik değerlendirmesine dayanarak İDİ ile kombinasyon tedavisi veya İDİ monoterapisine geçildi. İDİ kullanımının takip süresi boyunca aylık dağılımı [Tablo 6](#)'da özetlenmiştir.

Yan Etkiler

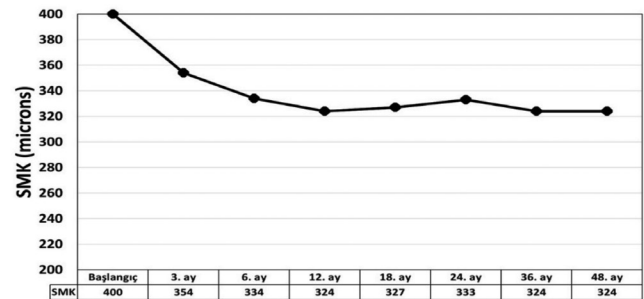
Kırk sekiz aylık takip süresi boyunca, kaydedilen oküler yan etkiler vitreus kanaması ve yüksek GİB idi. Otuz altıncı aydan sonra oküler komplikasyon bildirilmedi. Ayrıca, hiç retina yırtığı, retina dekolmanı veya endoftalmi olgusu görülmedi. Gözlemlenen yan etkilerin aylık dağılımı [Tablo 7](#)'de özetlenmiştir.

Tartışma

Bu büyük ölçekli, çok merkezli, gerçek yaşam çalışması, İstanbul'un Avrupa yakası ve Türkiye'nin Kocaeli ilindeki üçüncü basamak merkezlerde DMÖ için intravitreal anti-VEGF tedavisi yapılan hastaların kapsamlı bir değerlendirmesidir. Bulgularımız, anti-VEGF ajanların görme keskinliğini artırmada ve SMK'yı azaltmada etkili olduğunu doğrulamaktadır. Ortalama görme keskinliği başlangıçta Snellen eşeline göre $0,34 \pm 0,24$ 'den 48. ayda



Şekil 1. Kırk sekiz aylık izlem süresince ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK, logMAR). Görme keskinliği, 36 ve 48. aylarda başlangıç değeri olan 0,63'ten 0,43'e iyileşme gösterdi. Tüm tedavi sonrası zaman noktalarında, başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşme görüldü (tümü $p<0,0001$)
logMAR: Minimum rezolüsyon açısı logaritması



Şekil 2. Kırk sekiz aylık takip süresinde ortalama santral maküla kalınlığı (SMK). Başlangıçta 400 µm olan SMK 48. ayda 324 µm'ye geriledi ve en önemli azalma ilk 6 ayda gözlemlendi. On sekizinci ve 24. aylarda hafif bir artış kaydedilmesine rağmen, SMK'deki genel azalma, başlangıca kıyasla tüm izlemlerde istatistiksel anlamlı kaldı (tümü $p<0,0001$)

$0,49 \pm 0,29$ 'a yükselirken, aynı dönemde ortalama SMK 400 ± 134 µm'den 324 ± 115 µm'ye düşmüştür. Bununla birlikte, diğer gerçek yaşam çalışmalarında gözlemlendiği gibi, muhtemelen yetersiz tedavi, kronik bir hastalık olması ve hasta uyumu ile ilgili sorunlar nedeniyle ikinci yıldan sonra görmedeki kazanımlar plato göstermiştir.^{15,16} Tedavi paternleri önemli ölçüde farklılık göstermiştir. Üçüncü ve 6. aylar arasında, gözlerin %43,5'inde, çoğunlukla endikasyon içi ilaçlara olmak üzere (%68) başlangıçtaki kullanılan anti-VEGF ajan değiştirilmiştir. Bu dönemde gözlerin %32'sinde tedaviye kötü yanıt nedeniyle değişim yapılırken, bu oran hızla artarak 6-12. aylarda %75'e, 24. aydan sonra ise %100'e ulaşmıştır. Ayrıca, gözlerin %18,8'ine ilk 6 ay içinde İDİ yapılmış ve kümülatif İDİ gereksinimi 48. ayda %38,7'ye yükselmiştir. Bu, refrakter olgularda alternatif terapötik stratejilere duyulan ihtiyacı göstermektedir. Bevacizumab başlangıçta gözlerin %93,3'üne uygulanmıştır, bu da ulusal geri ödeme politikalarını yansıtmakta ve sağlık düzenlemelerinin klinik karar verme üzerindeki etkisini vurgulamaktadır. Yan etkiler ile nadir karşılaşıldı: İlk 3 ayda

Tablo 4. İzlem ve intravitreal enjeksiyon sayıları

	12 aylık kohort (n=1321)	24 aylık kohort (n=427)	36 aylık kohort (n=204)	48 aylık kohort (n=86)
İzlem sayısı, kümülatif ortalama ± SD (aralık)	7,5±2,9 (2-12)	11,2±3,7 (3-25)	14,7±5,1 (6-35)	17,6±5,6 (7-31)
Enjeksiyon sayısı, kümülatif ortalama ± SD (aralık)	6,5±1,7 (3-12)	9,6±2,8 (3-20)	12,2±3,9 (3-27)	15,7±5,5 (3-36)
SD: Standart deviasyon				

Tablo 5. İntravitreal ajan değişikliği oranları ve nedenleri

Zaman dilimi (ay)	Değişim yapılan toplam göz, n (%)*	Endikasyon içi bir ajana geçildi, n (%)**	Yetersiz yanıt nedeniyle geçiş yapıldı, n (%)***
3. aydan sonra	813 (43,5)	554 (68,1)	259 (31,9)
6-12	255 (19,3)	64 (25,0)	191 (75,0)
12-18	94 (13,6)	14 (13,8)	80 (85,2)
18-24	49 (11,3)	2 (4,0)	47 (96,0)
24-36	17 (7,8)	0 (0,0)	17 (100,0)
36-48	14 (15,5)	0 (0,0)	14 (100,0)
*Belirtilen zaman aralığında ajan değişimi uygulanan gözlerin toplam sayısı ve yüzdesi. **Belirtilen zaman aralığında ruhsatlı bir ajana geçiş yapılan gözlerin sayısı ve yüzdesi. ***Belirtilen zaman aralığında yetersiz yanıt nedeniyle ajan değişikliği yapılan gözlerin sayısı ve yüzdesi			

Tablo 6. Deksmetazon implantı gereksinimi ve/veya eklenmesi

Zaman dilimi (ay)	DEX implant gereksinimi/eklenmesi, n (%)*
Başlangıç-6	352 (18,8)
6-12	331 (24,9)
12-18	171 (24,5)
18-24	87 (20,9)
24-36	57 (26,1)
36-48	36 (38,7)
*Belirtilen takip süresi boyunca kümülatif olarak DEX implantı uygulanan gözlerin sayısı ve yüzdesi	

gözlerin %0,4'ünde GİB'de yükselme ve %0,2'sinde vitreus kanaması meydana geldi ve 36. aydan sonra böyle bir olay bildirilmedi. Önemli olarak, çalışma boyunca hiçbir endoftalmi veya retina dekolmanı olgusu tespit edilmedi, bu da intravitreal tedavinin genel olarak güvenli olduğunu doğrulamaktadır.

İntravitreal anti-VEGF enjeksiyonu, çoğu klinik ortamda santral tutulumlu DMÖ'de birinci basamak tedavi olarak kabul edilmektedir.⁴ Bununla birlikte, gerçek yaşam pratiğinde, tedavi rejimleri, özellikle yaşlı hastaların sağlık hizmetlerine erişim kısıtlılığı, komorbiditeleri ve tedavi uyumlarının zayıf olması gibi faktörler nedeniyle RKÇ'lerde izlenen protokollerden önemli ölçüde farklıdır. Sonuç olarak, hastalar kontrollü çalışmalarda kullanılan yoğun

Tablo 7. Oküler yan etkiler

Zaman dilimi (ay)	VK, n (%)*	GİB'de artış, n (%)*
Başlangıç-3	5 (0,2)	12 (0,4)
3-6	3 (0,1)	9 (0,5)
6-12	8 (0,4)	15 (0,7)
12-18	3 (0,1)	4 (0,1)
18-24	1 (<0,1)	4 (<0,1)
24-36	2 (<0,1)	3 (<0,1)
36-48	-	-
*Oranlar, advers olayların takip süresince herhangi bir zamanda ortaya çıkabileceği, birden fazla takip döneminde devam edebileceği veya tekrarlayabileceği gerçeği dikkate alınarak, başlangıçta çalışmaya dahil edilen tüm gözler (n=2424) üzerinden hesaplanmıştır. Kohorta özgü değildi VK: Vitreus kanaması, GİB: Göz içi basıncı		

tedavi rejimlerinden daha az enjeksiyon almakta ve daha az takip edilmektedir. Yapılan çalışmalarda anti-VEGF tedavi ile bildirilen görme sonuçları çok çeşitlilik göstermektedir ve bu, büyük oranda takip süresi ve enjeksiyon sıklığından etkilenmektedir. İki yıl içinde, 12,4-13,1 enjeksiyon ile +3,36 harf, 8,6 enjeksiyon ile +3,0 harf ve 9,1 enjeksiyon ile +2,7 harf görmeye kazanım sağlanmıştır.^{17,18,19} Daha kısa süreli çalışmalarda, sonuçlar bir yıl içinde 6,6 enjeksiyonla +6,6 harf ve altı ay içinde 2,6-3,8 enjeksiyonla +4,3 ila +4,9 harflik kazanımlar olmuştur.^{20,21} Aksine, daha uzun takipli dört yıllık bir çalışmada, 7,7 enjeksiyonla ortalama +6,6 harflik bir kazanım elde edildiği bildirilmiştir.²² Bu bulgular, çalışmalar arasında tedavi sonuçlarının

heterojenlik gösterdiğini ve günlük uygulamada bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin önemli olduğunu vurgulamaktadır. Çalışmamızda, ortalama EİDGK Snellen eşeli ile başlangıçta $0,34 \pm 0,24$ iken 48. ayda $0,49 \pm 0,29$ 'e yükseldi ve hastalar tüm takip süresi boyunca ortalama 15,7 enjeksiyon aldı. Özellikle, ilk yıldaki ortalama enjeksiyon sayısı 6,5 idi ve bu, Türkiye'den bildirilen önceki büyük ölçekli gerçek yaşam çalışmalarındaki sayıdan yüksekti. Durukan ve ark.¹¹ ortalama 4,6 enjeksiyon yapıldığını bildirirken, MARMASIA Çalışma Grubu¹² medyan 5 enjeksiyon (çeyrekler arası aralık: 4-6) yaptıklarını bildirmiştir (Tablo 8). Kohortumuzda tedavi yoğunluğunun nispeten daha yüksek olması muhtemelen olumlu erken fonksiyonel ve anatomik sonuçlara katkıda bulunmuştur. Ayrıca, kohortumuzdaki enjeksiyon sıklığı, Alman OCEAN çalışması²³ (ortalama 4,4 enjeksiyon) ve Amerika Birleşik Devletleri'nden IRIS Verileri (yaklaşık 5 enjeksiyon) de dahil olmak üzere uluslararası gerçek yaşam çalışmalarından yüksektir.²⁴ Bu bulgular, rutin klinik koşullar altında görsel ve anatomik kazanımları korumak için ilk yükleme aşamasına sıkı sıkıya bağlı kalmanın ve düzenli olarak tedavi tekrarının önemini vurgulamaktadır. Bununla birlikte, diğer gerçek yaşam raporlarında olduğu gibi, çalışmamızdaki kümülatif enjeksiyon sayıları, hastaların tipik olarak ilk yılda 7-12 enjeksiyon ve iki yıl içinde 20'den fazla enjeksiyon aldıkları RKÇ'lerden önemli ölçüde düşüktür. Buna karşılık, Epstein ve Amrén²² tarafından yakın zamanda yapılan dört yıl süreli çalışmada, enjeksiyon sayılarının 1 ila 4 yıl içinde yıllık sırasıyla 4,7, 1,4, 0,7 ve 0,9 olmak üzere giderek azaldığını bildirmiştir.

Bu tedavi boşluğu, DMÖ yönetimi için gerekli olan sık izlem yüküne bağlı olabilir ve bu da randevuların kaçırılmasına ve tedavinin gecikmesine neden olabilir. Kohortumuzda, ortalama izlem sayısı 12., 24., 36. ve 48. aylarda sırasıyla 7,5, 11,2, 14,7 ve 17,6 idi. Bu ortalamalar, sıkı kontrollü klinik çalışmalarda bildirilenlerden önemli ölçüde düşüktür.^{2,25}

Çalışmamızda tedaviye uyumun suboptimal olması, bilateral enjeksiyon ihtiyacı, yoğun tedavinin önemi hakkında hasta farkındalığının eksik olması, planlama çakışmaları ve hastaneye düzenli olarak gelinmesini engelleyen komorbiditeler gibi çeşitli gerçek yaşam engelleri ile açıklanabilir. Kırk sekiz ay içinde hasta başına ortalama enjeksiyon sayısı 15,7 idi, bu da klinik araştırma koşulları dışında uzun süreli, yoğun tedavinin sürdürülmesinin zorluğunu göstermektedir. Çalışmamızda, takip sürecinin 3. ve 6. ayları arasında yani ilk 3 aylık yükleme fazını takiben gözlerin %43,5'inde anti-VEGF ajan değişimi gerekti ve erken değişiklikler görmede daha iyi kazanımlarla ilişkili bulundu. Bu sonuç, tedavi ajanlarının değiştirilmesinin her zaman sonuçları iyileştirmemesine rağmen, tedavide yapılan erken modifikasyonların daha etkili olma eğiliminde olduğunu bildiren Maggio ve ark.'nın²⁶ sonuçları ile tutarlıdır. Ayrıca özellikle kronik DMÖ ve persistan intraretinal kisti olan bazı hastalarımızda deksametazon implantlarına ihtiyaç duyulmuştur.¹⁸ Aynı Maggio ve ark.²⁶ çalışmasında erken steroid kullanımı SMK'de daha fazla iyileşme sağlamıştır. Benzer şekilde hastalarımızın %18,8'ine ilk altı ayda deksametazon

Tablo 8. Türkiye'de yapılan gerçek yaşam çalışmalarında kümülatif intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu ve klinik izlem sayılarının karşılaştırılması

	Çalışmamız	Durukan ve ark. ¹¹	Yayla ve ark. ¹²
İzlem süresi (ay)	48	36	36
Göz sayısı			
Tedavinin başlangıcı	2424	1072	1372
12. ay	1321	495	1185
24. ay	427	293	972
36. ay	204	284	623
48. ay	86	-	-
Kümülatif intravitreal enjeksiyon sayısı			
12. ay	6,5±1,7	4,6±2,0	5 (4-6)
24. ay	9,6±2,8	7,1±3,1	7 (5-8)
36. ay	12,2±3,9	8,0±4,2	9 (7-10)
48. ay	15,7±5,5	-	-
Kümülatif ziyaret sayısı			
12. ay	7,5±2,9	7,4±2,1	7 (6-10)
24. ay	11,2±3,7	13,2±3,8	11 (9-14)
36. ay	14,7±5,1	18,7±5,7	16 (14-18)
48. ay	17,6±5,6	-	-
Enjeksiyon ve izlem sayıları ortalama ± SD veya medyan (aralık) olarak bildirilmiştir anti-VEGF: Anti-vasküler endotelial büyüme faktörü, SD: Standart deviasyon			

implant uygulanmış olup, bu oran 48. ayda %38,7'ye yükselmiştir. Kronik DMÖ'de enflamasyon anahtar rol oynadığından bazı hastalarda anti-VEGF monoterapisi yetersiz kalabilmektedir.

Türkiye'de, sağlık hizmetleri geri ödeme politikaları, birinci basamak anti-VEGF ajan olarak bevacizumabın kullanılmasını gerektirmektedir. Çalışmamızda hastaların %93,3'ü başlangıçta bevacizumab almıştır. Maggio ve ark.²⁶ birinci basamak ajan seçiminin tedavi sonuçlarını etkilediğini ileri sürmüş ve tedaviye aflibercept ve ranibizumab ile başladığında genellikle daha iyi sonuçlar elde edildiğini bildirmiştir. Benzer şekilde, Durukan ve ark.¹¹ ve Yayla ve ark.¹², geri ödeme kısıtlamalarının hem enjeksiyon sıklığını hem de ajan seçimini sınırladığını ve potansiyel olarak uzun dönem görme sonuçlarını etkilediğini belirtmişlerdir.

Çalışmamızda ortalama SMK başlangıçta $400 \pm 134 \mu\text{m}$ iken 48. ayda $324 \pm 115 \mu\text{m}$ 'ye düşmüştür. Ancak, EİDGK'de iyileşme her zaman SMK'deki azalma ile paralellik göstermedi. Bu, SMK'nin tek başına görme kazanımlarının belirleyicisi olmayabileceğini ve retinanın yapısal bütünlüğün önemini vurgulayan Maggio ve ark.'nı²⁶ desteklemektedir. Yakın zamanda yapılan çalışmalar DRIL ve EZ bütünlüğü gibi biyobelirteçlerin uzun dönem görmenin daha güçlü belirleyicileri olduğunu düşündürmektedir.¹⁸

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın retrospektif tasarımından kaynaklanan çeşitli kısıtlılıkları bulunmaktadır. Tedavi kararları, katılan her merkezdeki hekimlerin klinik kararlarına dayalı olarak verildi. Analize, 48 aya kadar değişen sürelerde takip verileri bulunan tüm gözler dahil edildi. Ancak, hasta sayısı zaman içinde önemli ölçüde azaldı ve 48. ayda sadece 86 göz takip altındaydı. Bu bulgu, DMÖ'de uzun süreli anti-VEGF tedavisinin sürdürülmesinin zorluklarını açıkça göstermektedir. Yüksek enjeksiyon yükü, sık izlem gereksinimi ve hastalığın kronik doğası, gerçek yaşam ortamlarında sürekli tedavi uyumu için ciddi engeller oluşturmaktadır. Ayrıca, kısa süreli tedaviden sonra hızlı iyileşme gösteren veya çoklu enjeksiyonlara rağmen yanıt vermeyen gözler, uzun vadeli sonuçlarda tam olarak temsil edilmemiş olabilir. Farklı merkezlerde farklı OKT cihazlarının kullanılması, retina kalınlığı ölçümlerinde küçük teknik farklılıklar getirmiş olabilir. Son olarak, sistemik ve oküler yan etkiler 48 aylık süre içinde tutarlı bir şekilde belgelenmemiştir. Bazıları kaydedilirken, diğerleri klinik dosyalara sistematik olarak girilmemiş olabilir.

Sonuç

Bu büyük ölçekli gerçek yaşam çalışması, DMÖ'de intravitreal anti-VEGF tedavisi hakkında önemli bilgiler sunmaktadır. Bulgularımız daha geniş gerçek yaşam verileri ile uyumlu olsa da, kohortumuzda görsel ve anatomik

sonuçların daha başarılı olması olasılıkla enjeksiyon sıklığının yüksek olmasına bağlıdır. Bununla birlikte, elde edilen sonuçlar RKÇ standartlarının altında kalmıştır. Bunun nedeni gerçek yaşam ortamında yetersiz tedavi ve rutin klinik uygulamadaki gecikmelere atfedilebilir. Bu bulgulara dayanarak, gelecekte yapılacak BOSPHEUS-DMÖ raporlarında, gerçek yaşam verilerini güçlendirmek ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerini desteklemek için klinik ve anatomik alt gruplar araştırılacaktır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Etik onay Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan alındı (karar no: KÜ GOKAEK-2025/06/18; tarih: 13.03.2025; proje no: 2025/115).

Hasta Onayı: Tüm hastalardan yazılı aydınlatılmış onam alındı.

Beyan

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Tüm yazarlar, Konsept: V.L.K., Dizayn: V.L.K., A.Ö., A.Ç., Veri Toplama veya İşleme: Tüm yazarlar, Analiz veya Yorumlama: Tüm yazarlar, Literatür Arama: Tüm yazarlar, Yazan: E.Ö., S.A.Ö., M.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Teo ZL, Tham YC, Yu M, Chee ML, Rim TH, Cheung N, Bikbov MM, Wang YX, Tang Y, Lu Y, Wong IY, Ting DSW, Tan GSW, Jonas JB, Sabanayagam C, Wong TY, Cheng CY. Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045: systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2021;128:1580-1591.
2. 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, Schmelter T, Vitt 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.
3. 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;122:2504-2013.e1.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Choovuthayakorn J, Phinyo P, Tantraworasin A, Kunavisarut P, Patikulasila 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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, Ucgun 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.
12. Yayla U, Sevik MO, Karabaş VL, Şahin Ö, Özkaya A, Yenerel NM, Açıklan 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 Saygı 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.
13. Birinci Mükerrer Resmi Gazete: Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Tebliğ. [Official Gazette First Supplement. Communiqué on the Amendment of the Social Security Institution Health Implementation Communiqué.] 28.12.2018; Available from: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2018/12/20181228M1-1.pdf>.
14. 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.
15. Shimura M, Kitano S, Muramatsu D, Fukushima H, Takamura Y, Matsumoto M, Kokado M, Kogo J, Sasaki M, Morizane Y, Kotake O, Koto T, Sonoda S, Hirano T, Ishikawa H, Mitamura Y, Okamoto E, Kinoshita T, Kimura K, Sugimoto M, Yamashiro K, Suzuki Y, Hikichi T, Washio N, Sato T, Ohkoshi K, Tsujinaka H, Kusuha S, Kondo M, Takagi H, Murata T, Sakamoto T; Japan Clinical Retina Study (J-CREST) group. Real-world management of treatment-naïve diabetic macular oedema in Japan: two-year visual outcomes with and without anti-VEGF therapy in the STREAT-DME study. *Br J Ophthalmol*. 2020;104:1209-1215.
16. Virgili G, Curran K, Lucenteforte E, Peto T, Parravano M. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;CD007419.
17. Ciulla TA, Bracha P, Pollack J, Williams DF. Real-world outcomes of anti-vascular endothelial growth factor therapy in diabetic macular edema in the United States. *Ophthalmol Retina*. 2018;2:1179-1187.
18. Gandhi JS. Anti-vascular endothelial growth factor treatment for diabetic macular edema in a real-world clinical setting. *Am J Ophthalmol*. 2019;199:255-256.
19. 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.
20. Călugăru D, Călugăru M. Real-world outcomes of ranibizumab treatment for diabetic macular edema in a United Kingdom National Health Service Setting. *Am J Ophthalmol*. 2017;174:175-176.
21. Koç İ, Kadayıfçılar S, Eldem B. Real-world results of intravitreal ranibizumab, bevacizumab, or triamcinolone for diabetic macular edema. *Ophthalmologica*. 2018;239:85-93.
22. 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.
23. 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.
24. Kuo BL, Tabano D, Garmo V, Kim E, Leng T, Hatfield M, LaPrise A, Singh RP. Long-term treatment patterns for diabetic macular edema: up to 6-year follow-up in the IRIS® Registry. *Ophthalmol Retina*. 2024;8:1074-1082.
25. 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.
26. Maggio E, Sartore M, Attanasio M, Maraone G, Guerriero M, Polito A, Pertile G. Anti-vascular endothelial growth factor treatment for diabetic macular edema in a real-world clinical setting. *Am J Ophthalmol*. 2018;195:209-222.