

Tedaviye Dirençli Pigment Epitel Dekolmanı Olgularında Vitreus İçine Aflibersept Enjeksiyonu

Faruk KAYA*, Hakan BAYBORA*, Hacı KOÇ**

ÖZET

Amaç: Tedaviye dirençli retina pigment epiteli dekolmanı olgularında vitreus içine ranibizumab enjeksiyonundan aflibersept tedavisine geçişin etkinlik ve güvenilirliğini değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Ranibizumab tedavisine dirençli olup, aflibersept tedavisine geçilmiş olan 18 hastanın 18 gözünün bulguları retrospektif olarak tarandı. 3 ay boyunca aylık enjeksiyondan sonra 2 ayda bir enjeksiyon yapıldı. Pigment epitel dekolmanı yükseklik ve çapındaki değişimler ve düzeltilmiş en iyi görme keskinliğindeki değişimler değerlendirildi. $p < 0,05$ ise sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Aflibersept öncesi 283 ± 145 mikron olan pigment epitel dekolmanı yüksekliği, 132 ± 53 mikrona düştü ($p = 0,008$). Aflibersept öncesi 2413 ± 756 mikron olan pigment epitel dekolmanı çapı, 1756 ± 812 mikrona düştü ($p = 0,007$). 12 ay sonunda tam düzelme sağlanan 2 hastamız oldu. Aflibersept öncesi $0,68 \pm 0,32$ logMAR olan görme keskinliği, $0,48 \pm 0,21$ logMAR'a yükseldi ($p = 0,005$).

Sonuç: Tedaviye dirençli pigment epitel dekolmanı vakalarında aflibersept dönüş, maküla komplikasyon oranları ile beraber, fonksiyonel ve anatomik olarak tatmin edici sonuçlar sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Aflibersept, Pigment epitel dekolmanı, Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu

Intravitreal Aflibercept Injection Treatment for Resistant Pigment Epithelial Detachment Cases

ABSTRACT

Objective: To evaluate the efficacy and safety of switching from ranibizumab to aflibercept intravitreal injections in treatment for resistant retinal pigment epithelial detachment cases.


Material and Method: The datas of intravitreal ranibizumab treatment-resistant 18 eyes of 18 patients those have been switched to aflibercept treatment were reviewed retrospectively. After three monthly injections, bimonthly regimen was performed. The changes of pigment epithelial detachment height and radius, and the best-corrected visual acuity were analyzed retrospectively. Results were considered statistically significant as $p < 0.05$.

Results: Mean baseline pigment epithelial detachment height decreased from 283 ± 145 to 132 ± 53 micron at month 12 ($p = 0.0008$). Mean baseline pigment epithelial detachment radius decreased from 2413 ± 756 to 1756 ± 812 micron at month 12 ($p = 0.0007$). Complete pigment epithelial detachment resolution occurred in two of the patients at the end of the 12 months. Baseline est-corrected visual acuity improved from 0.68 ± 0.32 to 0.48 ± 0.21 logMar ($p = 0.005$).

Conclusion: Switching to aflibercept presents satisfactory functional and anatomical outcomes with a reasonable complication rate in treatment-resistant pigment epithelial detachment.

Keywords: Aflibercept, Pigment epithelial detachment, Age-related macular degeneration

* İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İstanbul. ** Sakarya İnci Göz Hastanesi, Sakarya
Yazışma Adresi: Faruk Kaya, Nisa Hastanesi Fatih Cad. Okul Sok. No:1 Yenibosna-Bahçelievler, İstanbul. e-posta: drfarukkaya@yahoo.com
Geliş Tarihi: 21.02.2017 Kabul Tarihi: 14.06.2017

Quick Response Kod:	Bu makaleye online erişim
	Website: http://www.medicalnetwork.com.tr • e-posta: oftalmoloji@medicalnetwork.com.tr
	Bu çalışmanın kaynak olarak gösterimi: Kaya F, Baybora H, Koç H. Tedaviye Dirençli Pigment Epitel Dekolmanı Olgularında Vitreus İçine Aflibersept Enjeksiyonu. MN Oftalmoloji 2017;24(3):160-164

Giriş

Retina pigment epitelinin (RPE) Bruch membranından ayrışması retina pigment epitel dekolmanı (PED) olarak adlandırılır¹ ve genellikle yaşa bağlı maküla dejenerasyonuna eşlik eder (YBMD). PED; seröz, hemorajik, drusenoid ve fibrovasküler PED şeklinde

sınıflandırılmaktadır.¹⁻³ Retina pigment epitelinin Bruch membranından dekole olması ve ikisi arasında seröz sıvı toplanması durumunda seröz PED'den bahsedilmektedir.⁴ Fibrovasküler PED; RPE altında hemoraji ve fibrovasküler doku teşekkülüne yol açan koroid neovaskülarizasyonu ile karakterizedir.⁵ PED tedavisi için kesinleşmiş bir tedavi şeması yoktur. Bugüne kadar grid lazer, pan-

retinal argon lazer, fotodinamik terapi, ranibizumab veya bevasizumab gibi vasküler endotelial büyüme faktörü inhibitörlerinin vitreus içine enjeksiyonu gibi tedaviler uygulanmıştır. Ancak birçoğunun tedavi edici etkisi sınırlı kalmıştır.⁶⁻⁸ ANCHOR⁹ ve MARINA¹⁰ gibi geniş çaplı araştırmalarda PED vakalarının ranibizumab tedavisi ile anlamlı iyileşme göstermediği bildirilmiştir. Pronto çalışmasında da; ranibizumab uygulaması sonrası, subretinal ve intraretinal sıvı varlığında azalma izlenirken, PED vakalarında tatminkar cevabın alınmadığı bildirilmiştir.¹¹ PED tedavisindeki dirençle ilgili benzer çalışmalar bevasizumab ile de yapılmıştır. Ancak son dönemde bu gibi tedaviye dirençli PED vakalarında vitreus içine aflibersept enjeksiyonu ön plana çıkmış ve önerilmiştir.¹²

Vitreus içine aflibersept enjeksiyonu, eksüdatif YBMD ve özellikle PED tedavisinde anatomik ve görsel sonuçları itibarı ile etkili bir yöntem olarak bildirilmektedir.¹³⁻¹⁵ Aflibersept, VEGF-A inhibisyonuna ilaveten anjiyogenesisite etkili olduğu bilinen plasental büyüme faktörünü de inhibe etmektedir.¹⁶ Biz de bu çalışmamızda, tedaviye dirençli PED vakalarında, afliberseptin anatomik ve görsel sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirmek istedik.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Mart 2014-Temmuz 2015 tarihleri arasında vitreus içine aflibersept enjeksiyonu uygulanan tedaviye dirençli PED vakaları dahil edildi. Tüm hastalarımızdan yazılı bilgilendirilmiş onam formu alındı. Etik kurulu onayı alınarak çalışma başlatıldı. Çalışmamızı Helsinki Deklarasyonu kriterlerine uygun olarak gerçekleştirdik. Daha önceki vitreus içi enjeksiyonlara dirençli olup, aflibersept enjeksiyonu (Eylea; Bayer, Leverkusen, Almanya) uygulanmış hastaların bulguları retrospektif olarak tarandı. Çalışmaya daha önce en az 3 doz aylık 0,5 mg/0,01 mL ranibizumab (Lucentis; Genentech, San Francisco, ABD) uygulaması yapılmış olmasına rağmen tedaviye dirençli olup, 2 mg/0.01 mL aflibersept enjeksiyonu uygulanan ve en az 12 ay takip süresi olan hastalar dahil edildi. Ranibizumab tedavisi sonrası intraretinal veya subretinal sıvı ve hemoraji varlığı, PED çapı ve yüksekliğinde %10'dan daha az iyileşme tedaviye direnç olarak değerlendirildi.

Hastaların tedavi başlangıcındaki düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (GK), göz içi basıncı (GİB), dilate pupilden fundus muayenesi, fundus floresin anjiyografi (FFA), Spectral domain optik koherans tomografi (SD-OKT) not edildi. En az 3 doz aylık ranibizumab uygulaması yapılmış olmasına rağmen tedaviye dirençli olan vakalarda aflibersept enjeksiyonuna dönüldü. 3 doz aylık en-

enjeksiyon sonrası, 2 ayda bir aflibersept enjeksiyonu şeklinde devam edildi. Bütün enjeksiyonlar aseptik şartlar altında uygulandı. Aylık takiplerde GK, GİB, retina muayenesi, OKT (Cirrus HD-OCT 5000-3737; Carl Zeiss Meditec, Jena, Almanya) ölçümleri alındı. PED yükseklik ve çap ölçümleri cihazın kendi yazılımındaki cetvel ile ölçüldü. RPE dış sınırı ile Bruch membranı iç sınırı arasındaki maksimum mesafe yükseklik olarak kabul edildi. Ölçülebilen maksimum PED kenarları arasındaki mesafe, PED çapı olarak alındı. OKT cihazı ile ölçülen PED çapı ve yüksekliğindeki değişimler istatistiksel olarak analiz edildi.

İstatistiksel hesaplamalar statplus (Analysoft, Walnut, USA) kullanılarak yapıldı. Bulgular ortalama değer \pm standart deviyasyon olarak belirtildi. PED şekli; OKT ölçümündeki görünümüne göre; hiporeflektif (seröz PED), hiperreflektif ve mikst tip (fibrovasküler PED) olarak sınıflandırıldı.¹⁷ Nonparametrik Wilcoxon eşleştirilmiş çiftler ve Mann-Whitney U testleri kullanılarak bulgulardaki değişimler değerlendirildi. Korelasyon testleri için Spearman sıralama korelasyon testi kullanıldı. 0,05 altındaki *p* değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamıza 18 hastanın 18 gözü dahil edildi. Aflibersept tedavisi başlangıcındaki hasta özellikleri tablo 1' de belirtilmiştir.

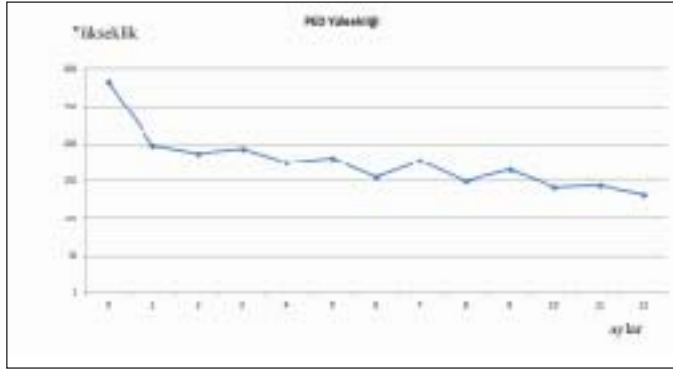
Aflibersept tedavisi ile ortalama 283 \pm 145 mikron olan PED yüksekliği 12. ayda 132 \pm 53 mikron olarak ölçülürken ($p=0,008$); ortalama PED taban çapı 2413 \pm 756 mikron dan 1756 \pm 812 mikrona geriledi ($p=0,007$). 2 hastada PED tamamen iyileşti. Bütün hastalarda PED yüksekliğinde azalma (≥ 10) izlenirken, PED çapında azalma izlenen hasta oranı % 88,8 (16/18) oldu. 12 ay sonunda PED çapı veya yüksekliğinde artış (≥ 10) gözlenen hastamız olmadı. 3 doz aylık enjeksiyon sonrası 2 ayda bir enjeksiyona geçiş PED çap ve yüksekliğinde geçici artışa yol açtı (2 ayda bir enjeksiyonun enjeksiyonsuz 1. ay kontrolünde PED yüksekliği ortalama 22 \pm 4, çapı 87 \pm 15 mikron arttı). PED yükseklik ve çapındaki 12 ay boyunca gözlemlenen bu sinüzoidal değişim şekil 1 ve 2'de gösterilmiştir.

Ortalama GK tedavi başlangıcında 0,68 \pm 0,32 logMAR iken, 12. ayda 0,48 \pm 0,21 olarak ölçüldü ($p=0,005$). 13 hastada GK artarken (%72,2), 4 hastada azaldı (% 22,2). 1 hastada GK aynı kaldı (% 5,6). 12 aylık takip boyunca, GK ve PED yüksekliği ve çapındaki değişimler tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Tedavi başlangıcındaki hasta özellikleri

Ortalama takip süresi (ortalama \pm SD)	12,56 \pm 0,80 ay
Yaş (yıl)	76,25 \pm 8,4
Cinsiyet (erkek/kadın)	10 erkek (%55,5) / 8 kadın (%44,5)
Lens durumu (fakik/psödofovak)	9 fakik (%50) / 9 psödofovak (%50)
OKT'de PED şekli	8 hiperreflektif (%44,4) / 8 hiporeflektif (%44,4) / 2 mikst (%11,2)
Tedavi öncesi ranibizumab enjeksiyonu sayısı	8,3 \pm 5,1

OKT: Optik koherans tomografi, PED: Pigment epitel dekolmanı



Şekil 1: Aflibersept tedavisi sonrası pigment epitel dekolmanı yüksekliğinde 12 ay boyunca gözlemlenen değişim



Şekil 2: Aflibersept tedavisi sonrası pigment epitel dekolman çapında 12 ay boyunca gözlemlenen değişim

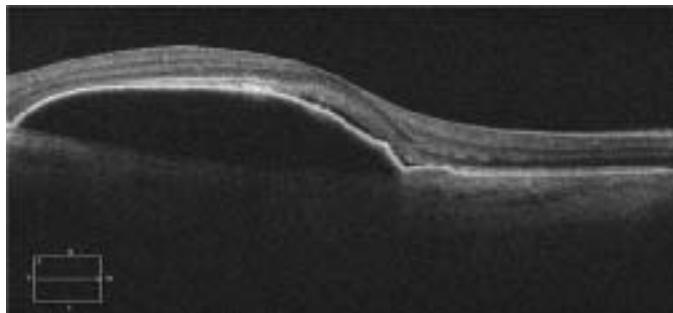
Tablo 2: 12 ay boyunca gözlemlenen düzeltilmiş en iyi görme keskinliği, pigment epitel dekolmanı yüksekliği ve pigment epitel dekolmanı çapı

	Tedavi öncesi	3. ay	6. ay	12. ay
GK (logMAR)	0.68±0.32	0.38±0.22	0.52±0.23	0.48±0.21
PED yüksekliği (mic.)	283±145	178±82	153±54	132±53
PED çapı (mic)	2413±756	2103±616	1814±452	1756±812

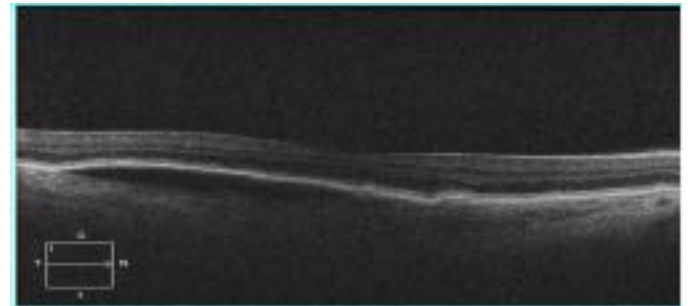
GK: Görme keskinliği, PED: Pigment epitel dekolmanı

Hastaya daha önce yapılmış olan ranibizumab enjeksiyon sayısı ile GK ($R2 = -0,8$, $p = 0,42$), PED yüksekliği ($R2 = -0,72$, $p = 0,48$) ve PED ($R2 = -34$, $p = 0,76$) taban çapında değişim arasında anlamlı korelasyon tespit edilmedi. Hiporeflektif PED vakalarında yükseklik %65 hastada azalırken, hiperreflektif ve mikst vakalarda bu oran %33 oldu ($p = 0,03$). Hiporeflektif PED vakalarında çap %43 hastada azalırken, hiperreflektif ve mikst vakalarda bu oran %38 oldu ($p = 0,22$).

Vakalarımızda GİB artışı, katarakt, vitreus hemorajisi, retina dekolmanı, endoftalmi gibi oküler veya inme gibi sistemik herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Şekil 3a ve 3b'de daha önce 6 kez ranibizumab enjeksiyonu olmuş 70 yaşında kadın hastamızın aflibersept öncesi ve 3. enjeksiyon sonrası 1. aydaki OKT görüntüsü verilmiştir. Bu hastada, aflibersept öncesi 0,5 logMAR olan GK, enjeksiyon sonrası 12. ayda 0,1 logMAR olarak ölçüldü.



Şekil 3a: Aflibersept öncesi optik koherans tomografi görünümü; pigment epitel dekolmanı yüksekliği 498 mikron, çapı 3384 mikron



Şekil 3b: 3 doz aflibersept sonrası optik koherans tomografi görünümü; pigment epitel dekolmanı yüksekliği 134 mikron, çapı 2667 mikron

Tartışma

Pigment epitel dekolmanının tedaviye dirençli yapısından dolayı, kesinleşmiş ve yaygın olarak kabul edilen bir tedavi yöntemi olmamıştır. Grid veya panretinal argon lazer tedavi de yeterince etkili görülmemiştir.⁶ PDT; sıklıkla gelişen hemoraji, RPE yırtığı, görme keskinliğinde azalma gibi komplikasyonlar nedeniyle tercih edilmemiştir.^{7,18,19} Vitreus içine ranibizumab veya bevasizumab enjeksiyonu ise; %10 civarında RPE yırtığı riski taşımaktadır, üstelik PED regresyonunda tatmin edici sonuçlar da sunamamıştır.^{8,20,21}

Aflibersept uzun etki süresine sahip ve VEGF'e daha yüksek affinite gösteren bir VEGF antagonisti ajandır.¹⁴ Afliberseptin bu özelliklerinden dolayı, PED tedavisinde, diğer anti-VEGF ajanlardan afliberseptte dönüş mantıklı olabilir. Major ve ark.²² ortalama 24,8 doz ranibizumab veya bevasizumab tedavisinden afliberseptte

dönerek, PED yüksekliğinde %22'lik azalma sağladıklarını bildirmişlerdir. Çalışmalarında GK ve PED yüksekliği arasında zayıf korelasyon tespit etmişlerdir (R=0,11). Kanesa ve ark.²³ aflibersept tedavisi ile GK'de artışa eşlik eden PED miktarında %19'luk azalma bildirirken, Broadhead,¹² aflibersept ile tedaviden 48 hafta sonra, PED genişlik, yüksekliğinde anlamlı azalma tespit etmiştir. PED yüksekliğindeki azalma ile GK değişimleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. He ve ark.²⁴ ise aflibersept tedavisinden 1 yıl sonraki bulgulara; GK'de anlamlı artış olmamakla beraber, PED yüksekliğinde anlamlı azalma olduğunu bildirmiştir. Daha önceki yayınlara bakarak afliberseptin PED tedavisinde diğer anti-VEGF ajanlara göre daha etkili olduğu söylenebilir. RPE yırtığı ile de daha nadiren karşılaşılmıştır. Broadhead ve ark.¹² bu durumu; PED yırtığının genellikle anti-VEGF tedavisinin başlangıç aşamalarında gelişmeye meyilli bir komplikasyon olması ile açıklamaktadır. Aflibersept tedavisine başlamadan önce, diğer anti-VEGF ajanların uygulanmasının başlangıcında zaten gerçekleşmiş olma ihtimalinin daha yüksek olduğunu savunmaktadır.

Daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak, bizim çalışmamızda da; aflibersept tedavisi ile PED yüksekliği 12 ay sonunda, 283±145 mikrondan 132±53 mikrona düşerken, PED çapı 2413±756'dan 1756±812 mikrona gerilemiştir. Broadhead'in çalışmasına paralel olarak ortalama görme keskinliğinde artış tespit edilmiştir (p=0,005). Yine Broadhead'in çalışması ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da OKT'de hiporeflektif PED'lerdeki GK artışı, hiperreflektif PED'lere göre anlamlı olarak daha fazladır (p=0.01). OKT'de hiporeflektif görünümü PED'lerin aflibersept tedavisi için daha iyi prognoza sahip olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda 3 aylık her ay enjeksiyon döneminde PED yükseklik ve çapında devamlı azalma izlenirken, 2 ayda bir enjeksiyona geçişle beraber ara dönemlerde geçici artışların etkisi ile ossiltuar bir patern izlenmiştir. Bu durum afliberseptin RPE altına geçişinin, intraretinal veya subretinal bölgeye göre daha düşük seviyelerde olması ile ilişkili olabilir. RPE altında oluşan, intraretinal bölgeye oranla daha düşük seviyedeki aflibersept konsantrasyonunun, enjeksiyon sonrası oluşan anatomik parametrelerdeki olumlu tabloyu 2 ay boyunca idame ettiremediği kanaatine varılabilir. Nitekim daha önce yapılan VIEW çalışmalarında 8 haftalık aralar ile yapılan aflibersept enjeksiyonlarında intraretinal sıvı varlığında dalgalanmalar görünürken, 4 hafta ara ile yapılan uygulamalarda dalgalanma olmadığı ve intraretinal ve subretinal sıvı ve PED gibi morfolojik göstergelerde elde edilen iyileşmelerin daha stabil kaldığı bildirilmiştir.²⁵ Bu durum ilerdeki çalışmalarla irdelenebilir. Çalışmamızda sistemik veya oküler komplikasyon gelişmemiştir.

Çalışmamızın retrospektif bir çalışma olması ve düşük vaka sayısı, bu çalışmanın dezavantajları olarak sıralanabilir. Afliberseptin PED tedavisindeki başarısı ile ilgili bir bilgi sunmakla beraber düşük vaka sayısı istatistiksel sonuçlarda yanılırlara yol açabilir. Benzer çalışmanın daha büyük serilerle tekrarlanması daha sağlıklı ve kesin sonuçlar sunacaktır.

Sonuç

Sonuç olarak tedaviye dirençli PED vakalarında aflibersept tedavisinin, anatomik ve görsel açıdan, diğer tedavi yöntemlerine göre daha tatminkar sonuçlar sunduğu söylenebilir.

Kaynaklar

1. Zayit-Soudry S, Moroz I, Loewenstein A. Retinal pigment epithelial detachment. *Surv Ophthalmol* 2007;52:227-43.
2. Roquet W, Roudot-Thoraval F, Coscas G, Soubrane G. Clinical features of drusenoid pigment epithelial detachment in age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2004;88:638-42.
3. Iordanous Y, Powell AM, Mao A. et al. Intravitreal ranibizumab for the treatment of fibrovascular pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol* 2014;49:367-76.
4. Ünal M. Duyu Retina ve Retina Pigment Epitelinin Seröz Dekolmanı. *T Klin J Ophthalmol* 1992;1:298-303
5. Mrejen S, Sarraf D, Mukkamala SK, Freund KB. Multimodal imaging of pigment epithelial detachment: a guide to evaluation. *Retina* 2013;33:1735-62.
6. Yannuzzi LA. Retinal pigment epithelial detachment. *J Fr Ophtalmol* 1989;12:761-74.
7. Gelisken F, Inhoffen W, Partsch M. et al. Retinal pigment epithelial tear after photodynamic therapy for choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2001;131:518-520
8. Weinberger AW, Thiel M, Mohammadi B. et al. Retinal pigment epithelium tears after intravitreal bevacizumab in pigment epithelium detachment. *Am J Ophthalmol* 2007;144:294-296
9. Brown DM, Kaiser PK, Michels M. ANCHOR Study Group et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-44
10. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, MARINA Study Group et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-31
11. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ. et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143:566-83
12. Broadhead GK, Hong T, Zhu M, et al. Response of pigment epithelial detachments to intravitreal aflibercept among patients with treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2015;35:975-81.
13. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF. et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology* 2014;121:193-201.
14. Kumar N, Marsiglia M, Mrejen S. et al. Visual and anatomical outcomes of intravitreal aflibercept in eyes with persistent subfoveal fluid despite previous treatments with ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Retina*

- 2013;33:1605-12
15. Patel KH, Chow CC, Rathod R. et al. Rapid response of retinal pigment epithelial detachments to intravitreal aflibercept in neovascular age-related macular degeneration refractory to bevacizumab and ranibizumab. *Eye* 2013;27:663-7
 16. Carmeliet P, Moons L, Luttun A. et al. Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions. *Nat Med* 2001;7:575-83
 17. Punjabi OS, Huang J, Rodriguez L. et al. Imaging characteristics of neovascular pigment epithelial detachments and their response to anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Br J Ophthalmol* 2013;97:1024-31
 18. Goldstein M, Heilweil G, Barak A, Loewenstein A. Retinal pigment epithelial tear following photodynamic therapy for choroidal neovascularization secondary to AMD. *Eye* 2005;19:1315-24
 19. Pece A, Introini U, Bottoni F et al. Acute retinal pigment epithelial tear after photodynamic therapy. *Retina* 2001;21:661-5
 20. Lommatzsch A, Heimes B, Gutfleisch M. et al. Serous pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration: comparison of different treatments. *Eye* 2009;22:2163-8
 21. Doğuizi S, Özdek Ş, Yüksel S, Gürel G, Hasanreisöglü B. Eksudatif yaşa bağlı makula dejenerasyonu ile ilişkili pigment epitel dekolmanlı hastalarda intravitreal Ranibizumab ve Bevacizumab tedavinin uzun dönem anatomik ve fonksiyonel sonuçları. *Ret-Vit* 2016;24:144-118.
 22. Major JC Jr, Wykoff CC, Croft DE. et al. Aflibercept for pigment epithelial detachment for previously treated neovascular age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol* 2015;50:373-7.
 23. Kanesa-Thanas A, Grewal DS, Gill MK, Lyon AT, Mirza R. Quantification of change in pigment epithelial detachment volume and morphology after transition to intravitreal aflibercept in eyes with recalcitrant neovascular AMD: 18-month results. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2015;46:638-41
 24. He L, Silva RA, Moshfeghi DM, Blumenkranz MS, Leng T. Aflibercept for the treatment of retinal pigment epithelial detachments. *Retina* 2016;36:492-8.
 25. Heier JS, Brown DM, Chong V. VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119:2537-48
-