

T.C
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

VİTREOMAKÜLER ARAYÜZEY HASTALIĞI BULUNAN
DİYABETİK MAKÜLER ÖDEMLİ HASTALARDA ANTİ-VEGF
(RANİBİZUMAB, AFLİBERCEPT, BEVACİZUMAB) TEDAVİ
AJANLARININ TERAPÖTİK ETKİNLİĞİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Hazırlayan
Dr. Merve DURGUT

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Nurgül ÖRNEK

TEMMUZ 2020
KIRIKKALE

TUTANAKTIR

Fakültemiz Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Göz Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan Araştırma Görevlisi Dr. Merve Durgut'un "Vitreoretinal arayüzey hastalığı bulunan diyabetik maküler ödemli hastalarda Anti-VEGF (ranibizumab, aflibercept, bevacizumab) tedavi ajanlarının terapötik etkinliğinin karşılaştırılması" konulu tezi Tıp Ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. Maddesinin 4. Fıkrası "Jüri en geç bir ay içerisinde uzmanlık öğrencisinin tez savunmasını da alarak tezi inceler ve sonucunu yazılı ve gerekçeli olarak uzmanlık öğrencisi ile program yöneticisine bildirir." hükmü gereğince Araştırma Görevlisi Dr. Merve Durgut uzmanlık eğitimi tezinde başarılı olmuştur.

Tez Savunma Tarihi: 21.07.2020

ÜYE

Doç. Dr. Nurgül Örneke
K.Ü. Tıp Fakültesi Hastane
Göz Hastalıkları A.B.D.
Doç. Dr. Nurgül ÖRNEK
Dip. No: 98-30-133
Uzm. No: 88924

ÜYE

Doç. Dr. Zafer ONARAN
Kırıkkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Hastanesi
Doç. Dr. Zafer ONARAN
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
Dip. Tes. No: 192935

ÜYE

Kurum Dışından Üye

Prof. Dr. Gökhan Özdemir
Prof. Dr. Gökhan ÖZDEMİR
KSÜ Tıp Fak. Göz Hast. A.B.D.
Dr. Tes.: 60803 - Dip Tes. No: 93092117

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitim sürecimde bilgi ve tecrübeleriyle her zaman destek olan değerli hocalarım, Sayın Doç. Dr. Zafer ONARAN'a, Sayın Doç. Dr. Nurgül ÖRNEK'e, Sayın Doç. Dr. Tefik OĞUREL'e, Sayın Doç. Dr. Nesrin BÜYÜKTORTOP'a;

Tezimi yazma sürecimde en az benim kadar uğraşan, desteğini her zaman hissettiğim değerli tez hocam Sayın Doç. Dr. Nurgül ÖRNEK'e;

Varlıklarıyla hayatı kolaylaştıran, kardeşim gibi hissettiren değerli asistan arkadaşlarıma;

Hayatım boyunca büyük fedakârlıklar gösteren anneme;

Mutluluklarımın kaynağı kıymetli eşim ve oğluma sonsuz teşekkür ederim.

Merve DURGUT

KIRIKKALE 2020

ÖZET

Amaç: Vitreomaküler arayüzey hastalığı (VMAH) bulunan diyabetik maküla ödemli (DMÖ) hastalarda anti-VEGF (ranibizumab, aflibercept, bevacizumab) tedavi ajanlarının terapötik etkinliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: DMÖ tanısı ile 4-6 hafta arayla 3 doz anti-VEGF uygulanan 83 hastanın 83 gözü çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası 1.ay, 2.ay ve 3.ay en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), maksimum maküla kalınlığı (MMK), santral maküla kalınlığı (SMK) , subfoveal koroid kalınlığı (SKK) değerleri incelendi. Hasta grubu kontrol grubu ile ve anti-VEGF grupları (aflibercept, bevacizumab, ranibizumab) kendi içinde karşılaştırıldı.

Bulgular: VMAH olan 49 kişi hasta grubu, VMAH olmayan 34 kişi kontrol grubu olarak alındı. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, DM süresi, HbA1c değeri, insülin-oral anti diyabetik (OAD) kullanımı ve sistemik hastalıklar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (hepsi $P>0.05$). VMAH olan grupta pseudofakik hasta sayısı VMAH olmayan gruptan anlamlı olarak fazla bulundu ($P=0.009$). Gruplar arasında enjeksiyon öncesi EİDGK, MMK, SMK açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (hepsi $P>0.05$). EİDGK değerleri enjeksiyon sonrası 1. ay, 2. ay ve 3. ayda karşılaştırıldığında VMAH olmayan grupta, VMAH olan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (hepsi $P<0.05$). İki grup arasında enjeksiyon sonrası 1. ayda, 2. ayda ve 3. ayda MMK ve SMK değerlerinde istatistiksel fark izlenmedi (hepsi $P>0.05$). Enjeksiyon öncesi ve sonrası dönemde VMAH olan grupta SKK değerleri VMAH olmayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek izlendi (hepsi $P<0.05$).

VMAH olan DMÖ hastalarında aflibercept uygulanan hasta sayısı 16, bevacizumab uygulanan hasta sayısı 18, ranibizumab uygulanan hasta sayısı 15 idi. VMAH olan hastalar uygulanan anti-VEGF gruplarına göre karşılaştırıldı. EİDGK ve SKK açısından aflibercept, bevacizumab ve ranibizumab grupları arasında enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası dönemlerde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (hepsi $P>0.05$). Enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası 1. ayda, 2. ayda ve 3. ayda bevacizumab grubunda MMK değerleri aflibercept grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu (hepsi $P<0.05$). Ranibizumab grubu ile diğer iki anti-VEGF grubu arasında MMK

açısından enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası dönemlerde istatistiksel fark izlenmedi. SMK açısından enjeksiyon öncesi gruplar arasında fark izlenmedi ($P>0.05$) Enjeksiyon sonrası 1. ay, 2. ay ve 3.ayda SMK karşılaştırıldığında ise bevacizumab grubunda SMK değerleri aflibercept grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek izlendi (hepsi $P>0.05$). Ranibizumab grubu ile diğer iki anti-VEGF grubu arasında SMK açısından enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası dönemlerde istatistiksel fark saptanmadı.

Sonuç: İlk 3 ayda aylık kontrollerde VMAH olan ve VMAH olmayan DMÖ hastaları arasında MMK ve SMK açısından anlamlı fark saptanmazken, EİDGK VMAH olmayan grupta daha iyi idi. VMAH olan DMÖ hastalarında anti-VEGF grupları arasında EİDGK açısından fark izlenmedi ancak aflibercept grubu bevacizumab grubuna göre SMK değerlerinde daha fazla iyileşme sağladı. Ranibizumab ile diğer iki anti-VEGF arasında SMK açısından fark izlenmedi.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik maküla ödemi, İnvitreal anti-VEGF, Aflibercept, Bevacizumab, Ranibizumab.

SUMMARY

Purpose: To compare the therapeutic efficacy of anti-VEGF (ranibizumab, aflibercept, bevacizumab) treatment agents in patients with vitreomacular interface disease (VMID) in diabetic macular edema (DME).

Material and Method: 83 eyes of 83 patients who were treated with 3 doses of anti-VEGF at 4-6 weeks interval with the diagnosis of DME were included in the study. The best corrected visual acuity (BCVA), maximum macular thickness (MMT), central macular thickness (CMT), subfoveal choroid thickness (SCT) values of all patients before and after injection were examined. The patient group was compared with the control group and the anti-VEGF groups (aflibercept, bevacizumab, ranibizumab) were compared within themselves.

Results: 49 people with VMID were taken as patient group, 34 people without VMID were taken as control group. There was no statistically significant difference between the groups in terms of age, gender, DM duration, HbA1c value, insulin-oral anti-diabetic (OAD) usage and systemic diseases (all $P > 0.05$). The number of pseudophagic patients were significantly higher in the group with VMID than the group without VMID ($P = 0.009$). There was no statistically significant difference between the groups in terms of BCVA, MMT, CMT before injection (all $P > 0.05$). When BCVA values of 1st, 2nd and 3rd months post injection were compared, it was found statistically significantly higher in the group without VMID than the group with VMID (all $P < 0.05$). There was no statistical difference in MMT and CMT values between the two groups at 1 month, 2 months and 3 months after injection (all $P > 0.05$). SCT values were statistically significantly higher in the group with VMID than the group without VMID before and after the injection (all $P < 0.05$).

In DME patients with VMID, the number of patients who treated with aflibercept was 16, the number of patients treated with bevacizumab was 18, and the number of patients who treated with ranibizumab was 15. Patients with VMID were compared according to the anti-VEGF groups administered. In terms of BCVA and SCT, no statistically significant difference was found between aflibercept, bevacizumab and ranibizumab groups before and after injection (all $P > 0.05$). MMT values were found to be statistically significantly

higher in the bevacizumab group before and after the injection, at the 1st, 2nd, and 3rd months, compared to the aflibercept group (all $P < 0.05$). There was no statistical difference between the ranibizumab group and the other two anti-VEGF groups in terms of MMT in the pre-injection and post-injection periods. In terms of CMT, no difference was observed between the pre-injection groups ($P > 0.05$). When CMT was compared in the 1st month, 2nd month and 3rd month after injection, the CMT values in the bevacizumab group were statistically significantly higher than the aflibercept group (all $P > 0.05$). There was no statistically significant difference between the ranibizumab group and the other two anti-VEGF groups in terms of CMT in the pre-injection and post-injection periods.

Conclusion: In the first 3 months, there was no significant difference in terms of MMT and CMT between DME patients with VMID and without VMID, whereas BCVA was better in the group without VMID. No difference was observed between the anti-VEGF groups in terms of EIDGK, but the aflibercept group improved CMT values more than the bevacizumab group in DME patients with VMID. There was no difference in terms of CMT among ranibizumab and two other anti-VEGFs.

Keywords: Diabetic macular edema, Intravitreal anti-VEGF, Aflibercept, Bevacizumab, Ranibizumab.

KISALTMALAR

DM : Diyabetes Mellitus

DMÖ : Diyabetik Maküla Ödemi

DR : Diyabetik Retinopati

EİDGK : En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği

ETDRS : Erken Diyabetik Retinopati Tedavi Çalışması (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)

FAZ : Foveal Avasküler Zon

FFA : Fundus Flöresein Anjiyografi

İRMA : İntraretinal Mikrovasküler Anomaliler

İLM : İç Limitan Membran

KAMÖ : Klinik Anlamlı Maküla Ödemi

KMÖ : Kistoid Maküla Ödemi

LogMAR : Logarithm of Minimal Angle of Resolution

LFK : Laser Fotokoagülasyon

MMK : Maksimum Maküla Kalınlığı

NPDRP : Non-proliferatif Diyabetik Retinopati

NVD: Optik Disk Neovaskülarizasyonu (New Vessels on Disc)

NVE: Optik Disk Dışında Oluşan Neovaskülarizasyon (New Vessels Elsewhere)

OKT : Optik Kohorens Tomografi

PDR : Proliferatif Diyabetik Retinopati

RPE : Retina Pigment Epiteli

SMK : Santral Maküla Kalınlığı

SKK : Subfoveal Koroid Kalınlığı

TKMD: Tam Kat Maküla Deliğı

VEGF :Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (Vascular Endotelyal Growth Factor)

VMA: Vitreomaküler Adezyon

VMAH: Vitreomaküler Arayüzey Hastalıkları

VMT: Vitreomaküler Traksiyon

TABLÖLAR

Tablo 1. Uluslararası Vitreomaküler Traksiyon Çalışma (IVTS) grubu VMA ve VMT sınıflaması

Tablo 2. Gass sınıflaması ve Uluslararası Vitreomaküler Traksiyon Çalışma (IVTS) sınıflandırmasının karşılaştırılması

Tablo 3. Diyabetik Retinopati ETDRS sınıflaması

Tablo 4. Olguların demografik özellikleri

Tablo 5. VMAH olan ve olmayan hastaların sistemik hastalıklar açısından karşılaştırılması

Tablo 6. VMAH olan ve VMAH olmayan DMÖ hastalarının MMK değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 7. VMAH olan ve VMAH olmayan DMÖ hastalarında SMK değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 8. VMAH olan ve VMAH olmayan DMÖ hastalarında SKK değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 9. VMAH olan DMÖ hastalarında MMK değerlerinin anti-VEGF'lere göre karşılaştırılması

Tablo 10. VMAH olan grupta anti-VEGF'lere göre SMK değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 11. VMAH olan DMÖ hastalarında SKK değerlerinin anti-VEGF'lere göre karşılaştırılması

ŞEKİLLER

Şekil 1. Retinanın katmanları

Şekil 2. Makülanın topoğrafik anatomisi

Şekil 3. VMAH Olan ve VMAH Olmayan DMÖ Hastalarında EİDGK Değerleri Değişimi

Şekil 4. VMAH Olan ve VMAH Olmayan DMÖ Hastalarında Anti-VEGF Enjeksiyon Sayılarına Göre MMK Değerlerinde Değişimi

Şekil 5. VMAH olan DMÖ Hastalarında EİDGK Değerlerinin anti-VEGF'lere Göre Karşılaştırılması

Şekil 6. VMAH Olan Grupta anti-VEGF'lere Göre MMK Değişimi

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL ONAY SAYFASI	ii
ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
KISALTMALAR DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. RETİNA EMBRİYOLOJİSİ	
2.2. RETİNA ANATOMİSİ	
2.3. VİTREUS EMBRİYOLOJİSİ	
2.4. VİTREUS ANATOMİSİ	
2.5. VİTREOMAKÜLER ARAYÜZEY	
2.5.1. Vitreomaküler Arayüzey Anatomisi	
2.5.2. Vitreus ve Vitreomaküler Arayüzey Fizyolojisi	
2.5.3. Yaşa Bağlı Vitreus ve Vitreomaküler Arayüzey Değişiklikleri	
2.6. VİTREOMAKÜLER ARAYÜZEY HASTALIKLARI	
2.6.1. Vitreomaküler Adezyon	
2.6.2. Vitreomaküler Traksiyon	
2.6.3. Epiretinal Membran	

2.6.4. Tam Kat Maküla Deliği

2.6.5. Lamellar Delik

2.6.6. Psödohol

2.7. DİYABETİK RETİNOPATİ

2.7.1. Diyabetik Retinopati Risk Faktörleri

2.7.2. Diyabetik Retinopati Klinik Tanısı

2.7.3. Diyabetik Retinopati Sınıflaması

2.8. DİYABETİK MAKÜLA ÖDEMI

2.8.1. Diyabetik Maküla Ödemi Patofizyolojisi

2.8.2. Diyabetik Maküla Ödemi Sınıflaması

2.8.3. Diyabetik Maküla Ödemi Tedavisi

3. GEREÇ VE YÖNTEM

25

3.1. Tedavi Gruplarının Oluşturulması

3.2. Çalışma Kapsamına Alınma Ölçütleri

3.3. Çalışma Kapsamına Alınmama Ölçütleri

3.4. Enjeksiyon uygulama protokolü

3.5. Optik Kohorens Tomografi İncelemesi

3.6. İstatistiksel Değerlendirme

4. BULGULAR

28

4.1. VMAH Olan ile VMAH Olmayan DMÖ Hastalarının EİDGK, MMK, SMK ve SKK Açısından Karşılaştırması

4.2. VMAH Olan DMÖ Hastalarında Anti-VEGF Gruplarının EİDGK, MMK, SMK ve SKK Açısından Karşılaştırması

5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ	46
7. KAYNAKLAR	47



1. GİRİŞ

Diabetes Mellitus (DM), insülin salgısının azalması veya insülinin etkilerine karşı sistemik direnç kaynaklı kan glukoz değerlerinin yükselmesiyle ilişkili bir hastalıktır (1). Dünya nüfusunun % 1.5 – 2.5 kadarında DM bildirilmiştir. 2013 yılı itibariyle dünyadaki diyabetli hasta sayısı 382 milyon iken bu sayının 2035 yılında %55 oranında artarak 592 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (2). Diyabetin uzun dönem mikrovasküler komplikasyonlarından biri olan Diyabetik Retinopati (DR), diyabetik hastaların yaklaşık %35'ini etkilemektedir (3).

Hiperglisemi sonucu oluşan glikoz metabolizma ürünleri, vasküler yapılarda endotel ve perisit kaybı oluşturarak kan-retina bariyerini bozar ve doku hipoksisi oluşturur. Doku hipoksisi sonucu salınan sitokinlerin en önemlisi vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) dür. VEGF ailesi, VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E ve plasental büyüme faktöründen (PlGF) oluşur. VEGF-A, oküler anjiogenez ve vasküler permeabilitede en kritik öneme sahiptir. VEGF etkisini VEGFR-1 ve VEGFR-2 olmak üzere iki adet tirozin kinaz reseptörü üzerinden gösterir. VEGFR-2, VEGF-A'nın mitojenik, anjiojenik ve vasküler permeabilite etkisini gösterdiği ana reseptördür. VEGF'in diyabetik retinopati ve maküla ödemi gelişiminde önemli rol oynadığı bilinmektedir (4, 5). DMÖ, DR evrelerinin herhangi birinde tabloya eşlik edebilir ve diyabetik hastalardaki görme azlığının önde gelen nedenidir (6). Geçmişte DMÖ için standart tedavi maküler lazer fotokoagülasyondur, günümüzde ise aflibercept, bevacizumab ve ranibizumab gibi intravitreal anti-VEGF'ler DMÖ tedavisinde ve görme keskinliğinde artış sağlamada etkili bulunmuştur (7,8). Birçok klinik çalışma, hem maküla ödemi azaltmada hem de DMÖ'de görme keskinliğini iyileştirmede intravitreal anti-VEGF enjeksiyonunun yararlı etkisini ortaya koymuştur (6,9). Anti-VEGF ajanları DMÖ yönetiminde devrim yaratmıştır ancak DMÖ de % 6.6 ila 52.1 arasında prevelansı bildirilen vitreomaküler arayüzey hastalığının (VMAH) anti-VEGF'lere yanıt üzerindeki etkisini açıklamak, DMÖ'lü hastaların yönetimine rehberlik etmek için büyük önem taşır (10,11 -15). Anti-VEGF tedavisine yanıt üzerinde VMAH'nın etkisini araştıran klinik çalışmalar az sayıdadır (15,16). VMAH olan hastalarda anti-VEGF ajanların etkinliğini karşılaştıran çalışma ise bulunmamaktadır.

Bizim çalışmamızda 3 doz intravitreal anti-VEGF tedavisi alan DMÖ'lu hastalar; VMAH varsa hasta grubu, VMAH mevcut değilse kontrol grubu olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Gruplar fonksiyonel (EİDGK) ve anatomik açıdan (SMK, MMK, SKK) birbirleriyle karşılaştırıldı. VMAH olan hastalarda anti-VEGF ilaçlar (aflibercept, bevacizumab, ranibizumab) kendi içinde karşılaştırılarak daha etkin olan anti-VEGF'i belirlemek amaçlandı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. RETİNA EMBRİYOLOJİSİ

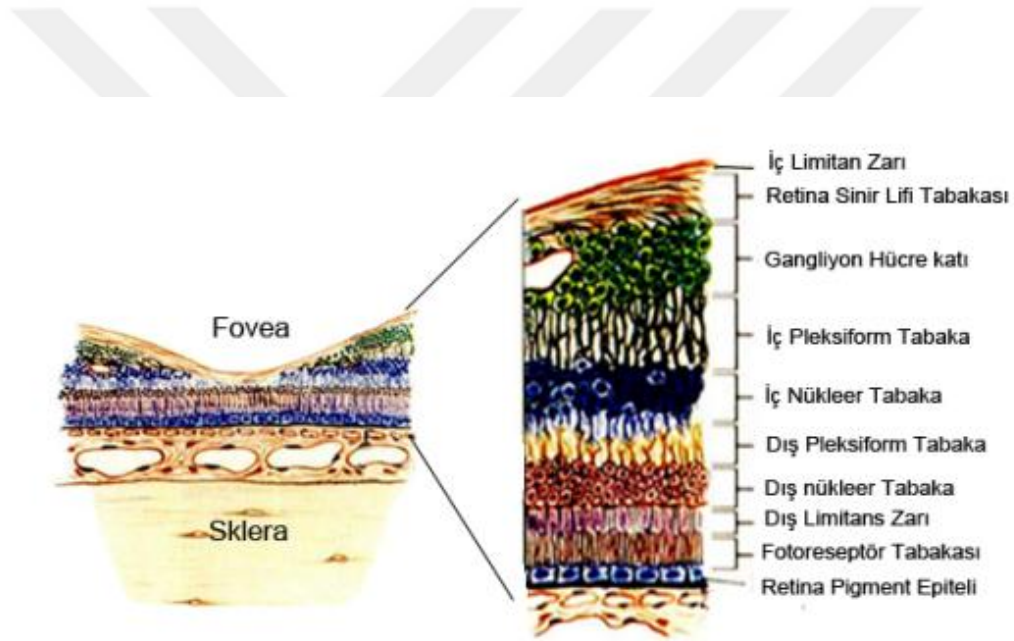
Retina optik vezikülün distal kısmında nöral ektodermden gelişir. İntrauterin 1. ayda optik vezikül yüzey ektodermine yaklaşır ve lens vezikülü gelişmeye başladığında optik vezikülün de kendi içine gömülmesiyle sekonder optik vezikül oluşur. Sekonder optik vezikülün dış tabakası retina pigment epitelini (RPE), iç tabakası ise retinanın nörosensöryel tabakasını oluşturur. Optik vezikül kendi üzerine katlandığı için retina hücreleri ile pigment epiteli tepe noktalarında yüz yüze gelirler ve aralarında sıkı bir bağlantı oluşmaz (17). Retina, gestasyonun dördüncü ayına kadar kan damarı bulundurmaz; daha sonra ise, optik diskteki hyaloid damarlardan köken alan vasküler yapılar periferde doğru ilerler. Bu damarlar gestasyonel sekizinci aydan sonra nazal periferde ulaşır ancak temporal periferde ulaşmaları doğumdan sonraki birinci ayı bulur. Retina morfolojik olarak erişkin görünümüne gestasyonun altıncı ayına kadar ulaşamaz. Sekizinci ay civarında iç retinanın vasküler sisteminin oluşması postpartum altıncı aya kadar sürecek olan fovea gelişimi dışında retinanın matürasyonunu tamamladığını gösterir (18,19).

2.2. RETİNA ANATOMİSİ

Retina, göz küresinin iç tabakasını oluşturur. Ora serratada 0.1 mm, ekvatorunda 0.2 mm, optik sinir yakınında yaklaşık 0.56 mm kalınlığı olan ince saydam bir dokudur. İç yüzeyi vitreus yüzeyi ile temas edip dış yüzeyi retina pigment epitelinden (RPE) retina içi mesafe denilen potansiyel bir boşluk ile ayrılmıştır. Retina, pigment epiteli ve duysal retinadan oluşmaktadır. Arkada sinir lifi tabakası hariç bütün retina tabakaları optik sinir başında sonlanır. Periferde duysal retina ora serrataya kadar uzanır ve pars plana da ise pigmentsiz siliyer epitel ile devam eder. Retina pigment epiteline optik disk ve ora serrata olmak üzere iki noktada sıkı yapışıklık gösterir. Diğer bölgelerde yapışıklık zayıftır.

Mikroskopik olarak retina 10 tabakadan oluşur (20).

- 1) İç limitan membran
- 2) Sinir lifleri tabakası
- 3) Ganglion hücreleri tabakası
- 4) İç pleksiform tabaka
- 5) İç nükleer tabaka
- 6) Dış pleksiform tabaka
- 7) Dış nükleer tabaka
- 8) Dış limitan membran
- 9) Koni ve basiller
- 10) Retina pigment epiteli



Şekil 1. Retinanın katmanları (Fundamentals and Principles of Ophthalmology , BCSC Section 2, AAO Copyright © 2011, den Türkçeleştirilerek alınmıştır).

Topografik olarak retina, santral retina ve periferik retina olarak iki bölümden oluşur (21).

2.2.1. Santral Retina

Maküla bölgesi olarak da bilinir. Keskin ve renkli görmeden sorumlu alandır. Umbo, foveola, fovea, parafovea ve perifovea bölgelerinden oluşmaktadır. Periferik

retinadan farkı, gangliyon hücre tabakasının birkaç katlı olmasıdır. Makülanın çapı yaklaşık 5.5-6 mm'dir (21).

Umbo: Makülanın ortasında olup retinanın en ince olduğu yerdir (22).

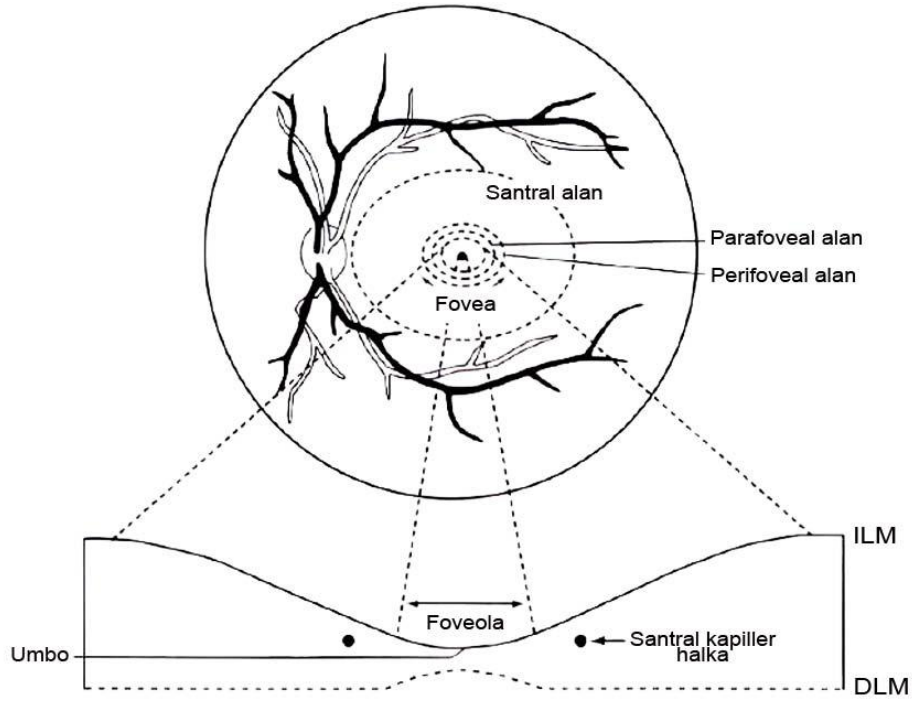
Foveola: Foveola 350 µm çapında ve 150 µm kalınlığındadır. Bu bölgede yalnız koniler yer almaktadır. Avasküler foveola kapillerlerin oluşturduğu bir halka ile çevrelenir. Bu damarlar iç nükleer tabaka düzeyindedir ve 250-600 µm genişliğindeki avasküler zon oluştururlar. Foveola merkezinde çapı yaklaşık 150-200 µm olan ve en keskin görmeyi sağlayan umbo bulunur.

Fovea: Makülanın merkezinde 1500 µm çapında ve ikinci ve üçüncü nöronların kenara doğru itilmesine bağlı olarak 22° lik eğimli kenarı olan bir alandır. Fovea, optik sinir başı merkezinin 4.0 mm temporalinde ve 0.8 mm aşağısında yer alır ve yaklaşık 1,5 mm çaplı alandır. Derinliği ortalama 0.25 mm'dir. Foveada sinir lifleri, ganglion hücreleri ve iç pleksiform tabakaları bulunmaz.

Parafovea: Foveayı çevreleyen, 500 µm genişliğinde alandır. Parafoveada iç nükleer tabaka, ganglion hücreleri tabakası ve sinir lifleri tabakası daha kalındır. 4-6 tabaka ganglion hücresi ile 7-11 tabaka bipolar hücresi bulunur.

Perifovea: Perifovea, parafoveanın etrafında, 1500 µm genişliğinde bir alandır. Perifoveada ganglion hücreleri periferik retinadaki benzeri olarak tek hücre kalınlığına kadar inmektedir.

Foveal Avasküler Zon (FAZ): Retinal damarların bulunmadığı 0.5-0.6 mm çaplı alandır. Foveolanın dışında, foveanın içinde kalır.



Şekil 2. Makülanın topoğrafik anatomisi (Fundamentals and Principles of Ophthalmology , BCSC Section 2, AAO Copyright © 2011, den Türkçeleştirilerek alınmıştır.)

Kan-retina bariyeri iki yapıdan oluşur:

1. Dış kan-retina bariyeri: Komşu iki pigment epiteli arasındaki sıkı bağlantılar tarafından oluşturulur (Zonula okludens, zonula adherens).
2. İç kan-retina bariyeri: Retina kapiller endotelleri arasındaki sıkı bağlantılardan oluşur.

2.2.2. Periferik Retina

Periferik retina, yakın, orta, uzak ve ekstrem perifer olarak ayrılmıştır. Yakın perifer 1.5 mm genişliğinde, orta perifer yaklaşık 3 mm genişliğindedir. Ekvator ile ora serrata arasında kalan alan uzak perifer olarak, ora serrata ve pars plana arasındaki alan ise ekstrem perifer olarak adlandırılır (22).

2.3. VİTREUS EMBRİYOLOJİSİ

Vitreus, lens ve optik kadeh arasında gelişir. Embriyolojik gelişimi primer sekonder tersiyer olmak üzere 3 evrede incelenebilir.

Primer vitreus: Optik kadehe lens ekvatoru etrafından giren mezenkim ve fibriler materyal primer vitreusu oluşturmaya başlar. Primer vitreusta vasa hyaloidea propria gibi birçok vasküler yapı bulunur. Primer vitreus hyaloid arter ve dalları tarafından beslenir (23-25).

Sekonder vitreus: Primer vitreus ile retinanın arasında sekonder vitreus ortaya çıkar. Hacim artışı ile primer vitreus iris arkasına itilir. Hyaloid damarlar kaybolur ve ardında hücresiz hyaloid kanalı bırakır. Ana hyaloid arter bir süre daha kalır, ancak sonunda kaybolur ve retrolental boşluktan (Mittendorf lekesi) optik sinire (Martegiani bölgesi) giden sekonder vitreus tarafından çevrili Cloquet kanalı olarak bilinen kanalı bırakır (26).

Tersiyer vitreus: Tersiyer vitreus lens ve siliyer cisim arasında uzanan vitreus bölgesine kollajen liflerin birikmesi ile oluşur. Çocukluk döneminde vitreus önemli bir büyüme gösterir. Yenidoğan gözündeki vitreus 10.5 mm, refraktif değişiklik yokken ortalama erişkin vitreusu 16.5 mm'dir (27,28).

2.4. VİTREUS ANATOMİSİ

Erişkin emetrop gözde 16.5 mm 4 cc hacimdedir. Hyalüron maddenin kollajen fibrilleri arasında uzanması vitreusa jel kıvamı kazandırır (29). Yine bu liflerin proteoglikanlarla düzenli bağlantısı şeffaflığını sağlar (30). Vitreus santral (kor), kortikal (periferik) ve bazal vitreus olarak 3 bölüme ayrılır.

Santral vitreus: Kollajen fibrilleri santral vitreusta önden arkaya doğru uzanım gösterirler. Önde bazal vitreusla arkada ise korteksle birleşirler. Kollajen fibril yoğunluğunun en az olduğu yerdir (31).

Kortikal vitreus: Kollajen fibrillerden zengindir (32). 100-300 µm olup, santral vitreusu çevreleyen bir tabakadır. Ön vitreus tabanından lensin arka yüzüne doğru uzanan ön kortekse ön hyaloid adı verilir. Arka korteks ise iç limitan membrana (İLM) yapışır. Optik disk üzerinde bulunmaz ve maküla üzerinde de ince bir tabaka halindedir. Kortikal kollajen fibriller retina üzerinde genelde paralel dizilirler ve İLM ile direkt olarak birleşmezler (31,33).

Bazal vitreus: Kollajen lifleri vitreus tabanına dik uzanarak posterior siliyer cisme ve anterior retinaya girdikleri için güçlü adezyon oluşturlar (31,33). Periferik vitreus ile retina arasında genç gözlerde ora serratada 2-6 mm lik güçlü bağlantı hayat boyu sürer. Bu kısım vitreus bazı olarak adlandırılır. Buradan başlayarak kollajen fibrillerin dal vermeden anteroposterior uzanması vitreoretinal traksiyonlarda etkilidir (30). Diğer sıkı bağlantıları ise optik sinir çevresi, maküla ve retina damarları çevresindedir.

2.5. VİTREOMAKÜLER ARAYÜZEY

2.5.1. Vitreomaküler Arayüzey Anatomisi

Vitreomaküler arayüz arka vitreus korteksi, İLM ve aralarındaki ekstrasellüler matriksten oluşur. Arka vitre korteksi makülada ince bir tabakadır. Optik disk üzerinde ise bulunmaz. Arka vitre korteksi ile İLM arasında elektrolusen bir boşluk bulunur. Bu boşluğa ince fibriller uzanır. İLM bir bazal membran olup glial hücrelerin bazal laminası olarak devam eder ve Elschnig membranı olarak adlandırılır.

2.5.2. Vitreus ve Vitreomaküler Arayüzey Fizyolojisi

Vitreusun %98'ini su oluşturur. Daha az oranda Fibröz proteinler (Kollajen fibriller esas Tip II; Tip IX; Hibrid von Tip V/X), Proteoglikanlar (Hyaluronik asit), Glikoproteinler (Fibronektin, Laminin), İntegrinler, Hiyalositler, Fibroblastları içerir. Vitreus göz içinde en büyük alanı kaplayarak retina katmanlarının ve vasküler sistemin stabilizasyonunu sağlar (33-35). Vitreusa esneklik ve çekiş kuvvetine karşı direnç kazandıran yapı fibrillerden oluşan kollajendir. Konsantrasyonu yaklaşık 300 µg/ml'dir. %75 ini Tip II kollajen oluşturur. En yüksek konsantrasyon vitreus tabanındadır. Proteoglikanlar ve glikoproteinler gibi makromoleküller, hücre dışı matriks bileşenlerinin bağlanmasını sağlarlar (33,36-38). Glikozaminoglikanlar (GAG) basınç kuvvetlerine direnç ve fibriler proteinleri ayıran şişme basıncı sağlar. Hyaluronan (hyaluronik asit), hücre göçü, proliferasyon, adezyon, vitreusun gelişme ve farklılaşmanın düzenlenmesinde rol oynayan esas makromoleküldür (39). Konsantrasyonu 65-400 ug/ml. Arka posterior kortikal vitreusta en yüksek konsantrasyonda bulunur (40). Kollajen ve hyalüronon vitreusa viskoelastik yapısını kazandırır. Vitreusun kollajen ağı ve hyalüronun stabilize

sulu molekülleri, hücre ve molekül hareketini önler ve çevre dokularla vitreus arasındaki geçişi kontrol eder. Bu moleküler difüzyona direnç ile intravitreal enjeksiyonların etkilerinin uzaması sağlanır. Aynı zamanda ilaçların kalıcılığı moleküler boyutlarıyla da ilişkilidir. 149 Kd olan bevacizumab 48 kD ranibizumaba göre daha uzun sürede yarılanır. Vitreusun azalmış viskozitesi, vitrektomi, vitreolizis, vitreus dekolmanı ise ilaçların transportunu artırır (41).

Vitreus antianjiojenik ve antineoplastiktir. Retinal hipoksi oluşturan hastalıklarda iç kan retina bariyeri hasarlanır. Bu hasar vitreusa proinflamatuvar ve anjiojenik molekül geçişine yol açabilir (42).

Erişkin vitreusu kortekste bulunan az sayıda hücre dışında asellüler bir yapıdır. Hücrelerinse %90'ını hyalositler, %10'unu fibroblastlar oluşturur (43). Arka vitreus korteksinde sıklıkla İLM'de laminositler de bulunabilir ve arka vitreus ile İLM arasındaki yapışıklığın devamlılığını sağlayabilirler. Ayrıca patolojik vitreoretinal yapışmaya da katılabilirler (44).

2.5.3. Yaşa Bağlı Vitreus ve Vitreomaküler Arayüzey Değişiklikleri

Vitreusun yapısı hayat boyu değişikliğe uğrar (23,24). Yaşlanmayla birlikte serbest radikaller, vitreus makromoleküllerini değiştirerek hyalüronan-kollajen bağlarını bozar (25). Kollajende veya hyalüronanda oluşan bu değişiklikler; fibrillerin agregasyonu, kollajen liflerinin demetleşmesi ve vitreus likefaksiyonu denen vitreusun sıvılaşması ile sonuçlanır (26,45).

Yaş ilerledikçe İLM kalınlaşır ve bu kalınlaşma vitreoretinal arayüzey temasının azalmasında rol oynar (46). Yapışma plaklarındaki Müller hücre kaybı, makrofajların ortaya çıkması, kollajen liflerinin İLM altında devam etmemesi ve İLM ayrılması gibi değişimler dejeneratif remodeling olarak adlandırılır (47). Geniş lezyonlarda; vitreus, dejeneratif kriptlerin içine doğru ilerler ve bazal laminası olmayan Müller hücrelerine yapışır (27). Bu oluşumlar, vitreoretinal adezyonların oluşmasına katkıda bulunur. Kırklı yaşlarda, vitreusun jel hacminde azalma ve sıvı hacminde belirgin artış gerçekleşir (23). Sekizinci-dokuzuncu dekada vitreusun yarısından fazlası sıvıdır (28). Hem sıvılaşmış hem de agregate olmuş durumdadır. Sinkizis denen sıvılaşma, orta yaşlarda başlayıp ilerler

(48,49). Sinerezis denilen agregasyon hyalüronanın yapısal değişikliği ve kollajenle ilişkisi sonucudur (28,49).

Vitreoretinal ara yüzeydeki vitreus kollajen fibrilleri, İLM'ye paralel seyrederek yapışır. Fibrillerin yapısındaki bozulma, vitreoretinal yapışmada değişikliğe sebep olur. Büyük oranda vitre sıvılaşmasına rağmen 60 yaş altında vitreoretinal arayüzeyin bozulmadığını gösteren çalışmalar vardır (48). 60 yaşından sonra zayıflayan İLM ile vitreus korteks yapışıklığı sıvı vitreusun preretinal bölgeye geçmesine yol açar. Bu geçiş vitreus gövdesinde çöküşe sebep olur ve genellikle AVD oluşur (27,48). AVD genellikle görmeyi etkilemez ancak görmeyi ciddi derecede etkileyen retina dekolmanı, maküla deliği gibi hastalıkların oluşmasında rol alır (50,51). AVD süreci doğal yaşlanmanın bir parçası olup vitreus sıvılaşmasının beraberinde vitreoretinal ara yüzeyde zayıfladığında patolojik olur (52). 2013 yılında International Vitreomacular Traction Study (IVTS) Grubu, OKT'den faydalanarak vitreomaküler arayüzey hastalıklarını yeniden sınıflandırmıştır (53). Vitreomaküler adhezyon (VMA), vitreomaküler traksiyon (VMT) ve tam kat maküla deliği (TKMD) tarif edilmiştir.

Optik koherens tomografi (OKT) vitreoretinal arayüzey patolojilerinin tanınmasında büyük katkı sağlamıştır. OKT teknolojisi, vitreoretinal arayüzeyde görülen fizyolojik ve patolojik değişimlerin; VMA, VMT, epiretinal membran (ERM), TKMD, lameller delik ve psödohol gibi hastalıkların tanısını kolaylaştırır.

2.6. VİTREOMAKÜLER ARAYÜZEY HASTALIKLARI

2.6.1. Vitreomaküler Adezyon (VMA)

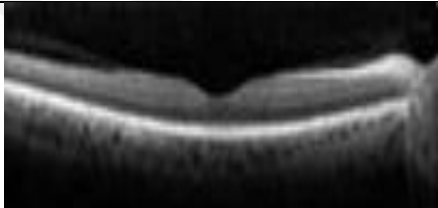
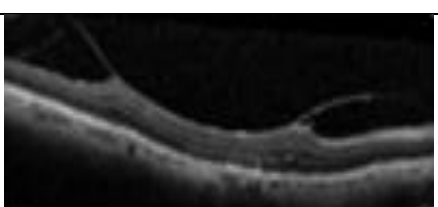
AVD arka kortikal vitreusun iç limitan membrandan ayrılmasıdır. AVD vitreus yaşlanmasının doğal neticesidir. Vitreoretinal ara yüzeyde karşılaşılan en yaygın patolojidir (54). 30-39 yaş arasında vakaların %50 sinde fokal perifoveal AVD oluşur. 70 yaş ve üstünde ise vakaların %50 sinde tam AVD oluşur (55). İleri yaş, travma, vitreus inflamasyonu, miyopi gibi durumlar AVD için en önemli predispozan faktörlerdendir (49).

AVD premaküler alanda başlar ve peripapiller alanda vitreus ayrılmasıyla tam (complete) AVD gerçekleşir. Eğer vitreus ara yüzey bağlantılarında zayıflama olmazsa vitreus ayrılması anormal AVD ile sonuçlanır. Bu anormal AVD, periferik retinada retina

yırtığı ve retina dekolmanı, optik disk başında vitreopapillopati, iskemi ve hemoraji; maküla bölgesinde VMA, VMT, ERM ve maküla deliğine yol açabilir (56,57).

Bir kısım arka vitreusun retinal yapıyı bozmadan makülaya yapışık kalması ve vitreus dekolmanının tam gerçekleşmemesi olarak tanımlanan VMA, AVD gelişimi öncesinde doğal bir süreç olarak değerlendirilebilir (58-60). VMA görülme oranı %1.5 tir (61). Vitreomaküler adezyon ile ilgili en son olarak Uluslararası Vitreomaküler Traksiyon Çalışma (IVTS) Grubu, VMA'yı OKT özelliklerine göre detaylı olacak şekilde tanımlayarak yeni bir sınıflama ortaya koymuşlardır (54) (**Tablo 1**).

Tablo 1. Uluslararası Vitreomaküler Traksiyon Çalışma (IVTS) Grubu VMA ve VMT Sınıflaması

VMA (maküla bölgesindeki yapışma boyutuna göre)	Dar VMA ($\leq 1500 \mu\text{m}$)	
	Geniş VMA ($> 1500 \mu\text{m}$)	
VMT (maküla bölgesindeki yapışma boyutuna göre)	Dar VMT ($\leq 1500 \mu\text{m}$)	
	Geniş VMT ($> 1500 \mu\text{m}$)	

Bu tabloya göre VMA'lı gözler adezyon büyüklüğüne göre fokal ($\leq 1500 \text{ mm}$) veya geniş ($> 1500 \text{ mm}$) VMA olarak değerlendirilir. VMA'lı gözler izole olabileceği gibi diyabetik

maküla ödemi, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu veya retina ven tıkanıklığı gibi diğer maküla anormallikleriyle eş zamanlı da olabilir (62,63).

2.6.2. Vitreomaküler Traksiyon (VMT)

Anormal vitreus adezyonu bazı hastalarda foveal yüzeyin kontürünü değiştiren VMT'ye yol açabilmektedir (62). VMT'ye anteroposterior ve tanjansiyel çekinti oluşturan kuvvetlerin neden olduğu düşünülmektedir. Bu kuvvetlerin gücü ve boyutuyla da ilişkili olarak daha küçük yapışma alanları daha fazla komplikasyona yol açar (64). VMT görülme oranı % 2.4'tür (65). VMT olgularında fovea yüzey anatomisinde değişiklikler, intraretinal psödokistler, foveal depresyonda kaybolma, azalmış veya çarpık görme gözlenebilir (66).

IVTS grubuna göre VMT'den bahsedebilmek için anatomik olarak OKT'de en az şu değişikliklerden biri olmalıdır:

- a- Retina yüzeyinden perifoveal vitreus korteksinin ayrılmasının bir belirtisi,
- b- Foveanın 3 mm çevresinde vitreus korteksinin makülaya yapışıklığı,
- c- Bu yapışıklık ile birlikte fovea yüzeyinin distorsiyonu, intraretinal yapısal değişiklikler, retina pigment epitelinden foveanın ayrılması veya tüm belirtilerin bir kombinasyonu olabilir.

VMT için de VMA'da olduğu gibi 1500 µm ve daha küçük traksiyonlar fokal, 1500 µm'den büyük olanlar geniş VMT olarak adlandırılmıştır.

2.6.3. Epiretinal Membran (ERM)

ERM'ler genellikle maküla bölgesinde retinanın internal İLM üzerinde oluşan fibroblastlar glial kontraktıl proliferasyondur (67). ERM için preretinal maküla fibrozisi, maküler pucker, selofan makülopati gibi farklı isimlendirmeler de kullanılır (62). ERM gelişiminde tanımlanmış en belirgin risk faktörü yaştır. Yaş arttıkça prevalans artar. Ayrıca ırk, etnik köken, cinsiyet, sigara kullanımı, diyabet, arteriyel daralma ve hiperkolesterolemi ERM için belirlenen diğer risk faktörleridir (68).

ERM olgularının büyük kısmı idiyopatik olmakla birlikte, retinal vasküler hastalıklarda, diyabetik retinopatide, travma olgularında, inflamatuvar durumlarda ve retinal distrofilerde de sekonder olarak ERM izlenebilir (69).

Sekonder ERM ‘nin gelişmesi ve semptomatik olması idiyopatik epiretinal membrana göre daha kısa sürelidir. İdiyopatik ERM daha sık olup 50 yaş ve sonrasında görülürken sekonder epiretinal membran altta yatan hastalığa bağlı olarak her yaş grubunda görülebilir (32).

Gass sınıflama sistemine göre ERM 3 evrede değerlendirilir.

Evre 0 (selofan makülopati) : İç retinada distorsiyona sebep olmayan şeffaf bir ERM vardır. Hastalar sıklıkla asemptomatiktir ve membran tesadüfen tanı alır.

Evre 1 (kırıxık selofan makülopati) : İç retinal yüzeyde düzensiz kırıxıklıklara yol açan saydam görünüm alır. Görme keskinliği azalabilir.

Evre 2 (preretinal maküla fibrozisi, maküler pucker) : Membran daha kalındır ve grimsi opak bir membran alttaki retina damarlarını gizleyebilir. Retinanın tüm katlarını etkileyen belirgin şekil bozukluğuna yol açar. Hastalar bulanık görme ve metamorfopsiden yakınır (70).

Epiretinal membran, OKT’de yapışma patternlerine göre retina yüzeyine diffüz yapışan ve fokal yapışıklık gösteren şeklinde de ayrılabilir. Özellikle sekonder membranlar fokal yapışma eğilimindeyken, idiyopatik olanlar diffüz olarak retina yüzeyine yapışır (71).

2.6.4. Tam Kat Maküla Deliğı (TKMD)

Retinada maküler alanda tüm nöral katları kapsayan, tam kat retina defektleri maküla deliğı olarak adlandırılır (72). Gass ve arkadaşları tarafından fovea alanındaki VMT’lerin, başlangıçta retina içinde kavitasyonlar oluşturduğu, dış retina katlarında zayıflamayla birlikte bu kavitelerin zamanla açılarak tam kat deliklere dönüştüğü bildirilmiştir (73,74). Kist çatısının vitreusa açılması ile vitreus içinde “operkulum” olarak adlandırılan retina yüzey katlarına ait glial doku, hiperplastik müller hücre parçaları içeren kist çatısının bir kalıntısı gözlenir. Vakaların % 65’inde operkulum içerisinde retina dış tabakalarına ait koni hücreleri de gösterilmiştir (64,75).

Çalışmalarda yüksek miyopi, laser hasarı, retinanın vasküler hastalıkları, kistoid maküla ödemi, üremik sendrom, yüksek serum fibrinojeni gibi patolojilerin, geçirilmiş oküler cerrahi ve travma öyküsü olmasının TKMD’ye predispozan nedenler olabileceğı gösterilmiştir (76,77).

OKT'nin gelişimi ile vitreomaküler arayüzeyin daha iyi görüntülenebilmesi funduskopik incelemeye dayanan Gass maküler delik sınıflamasının, IVTS Grubunun önerisiyle OKT bazlı olarak yeniden sınıflandırılmasını sağlamıştır (54).

Tablo 2. Gass sınıflaması ve Uluslararası Vitreomaküler Traksiyon Çalışma Grubu sınıflandırmasının karşılaştırılması

Gass Sınıflaması		Yeni Sınıflama
Evre 0		VMA
Evre 1 a	Fovea düzleşir Foveal refle kaybolur Sarı foveal nokta şeklinde görülür	VMT
Evre 1 b	Foveada sarı halka şeklinde görülür Arka hyaloid foveaya tutunur	VMT
Evre 2	Küçük tam kat maküla deliği Maküla deliğinin çapı 400 µm'den küçüktür	Küçük ya da orta büyüklükte VMT'nin eşlik ettiği TKMD
Evre 3	Tam kat maküla deliği Maküla deliğinin çapı 400 µm'den büyüktür Operkulum klinik olarak izlenebilir	Büyük ya da orta büyüklükte VMT'nin eşlik ettiği TKMD
Evre 4	Tam kat maküla deliği Total arka vitreus dekolmanı (AVD)	VMT'nin eşlik etmediği TKMD(küçük, orta veya büyük boyda)

2.6.5. Lamellar Delik

Kismi kalınlıkta foveal defekti olarak da tanımlanabilir. IVTS Grubunun tanımladığı OKT tabanlı lameller delik tanımı için kriterler şunlardır (54).

- Düzensiz fovea konturu
- Fovea iç tabakalarında defekt
- İntraretinal ayrılma (genellikle dış pleksiform ve dış nukleer tabakaları arasında)
- Bozulmamış bir fotoreseptör tabakası

Yavaş ilerler. Görme keskinliği genellikle bozulmamıştır. Hastalar metamorfopsi tarifleyebilirler. Watzke Allen testinde ışık sütunu distorsiyona uğramış veya her iki yandan indentasyona uğramış olarak algılanır (78).

2.6.6. Psödohol

Psödohol patogeneğinde ERM'lerin rol aldığı ve ERM de traksiyonlara bağlı olduğu düşünülmektedir (79). Fotoreseptör tabakanın sağlam olması sebebiyle genellikle görme keskinlikleri iyidir ve prognozları da iyi seyredir. IVTS Grubu'nun da benzer şekilde tanımladığı OKT tabanlı psödohol tanımı için kriterler şunlardır (54) :

- Merkezi foveaya dik maküler kontur
- Merkezi bir açıklığı olan bir ERM varlığı
- Kalın / kistik maküler kenar invagine veya fovea kenarları dolu olması
- Fovea da retinal doku kaybı olmaması

2.7. DİYABETİK RETİNOPATİ

DM, azalmış insülin yapımı veya insüline karşı sistemik dirençten kaynaklanan kan glukoz seviyelerinde yükselme gözlenen sistemik bir hastalıktır. Dünya popülasyonun yaklaşık % 1.5-2.5'inde diyabet mevcuttur. Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation - IDF) verilerine göre 2013 yılı itibariyle tüm Dünya genelinde 382 milyon diyabet hastası olduğu ve bu sayının 2035 yılında 592 milyon seviyesine çıkacağı tahmin edilmektedir (2). DR, hiperglisemi sonucu oluşan, retinanın kapiller, arteriol ve venüllerini tutan bir anjiopatidir. Retina dekolmanı, vitreus hemorajisi, neovasküler glokom, preretinal hemoraji ve makula ödeme yol açarak görme kaybı oluşturabilir. DR, birçok ülkede önde gelen görme kaybı sebeplerinden biri haline gelmiştir (80,81).

DR, gelişmiş ülkelerde 20 ila 74 yaş arasındaki kişileri etkileyen körlüğün başlıca nedeni, gelişmekte olan ülkelerde ise önemli nedenlerinden biridir (82). Ülkemizde, DM

tanısını alan 6.5 milyondan fazla kişi mevcuttur (83). DMÖ, DM'deki görme kaybının önemli bir nedeni olup DR'nin herhangi bir evresinde görülebilir (84).

Wisconsin Epidemiyolojik Diyabetik Retinopati Çalışmasında (WESDR) hastalar diyabetin başlangıç yaşına göre 2 gruba ayrılmış olup, 30 yaş altında (erken başlangıçlı diyabeti olan grupta) 5 yıldan daha az diyabetli hastalarda retinopati prevalansı % 17 iken bu oran 15 yıldan uzun diyabetli hastalarda % 97.5 bulunmuştur. Bu grupta 5 yıldan önce DMÖ prevalansı % 0 iken 20 yıl diyabet sonrası % 29 olarak saptanmıştır. 30 yaş üzeri (geç başlangıçlı diyabeti olan grup) diyabetli hastalarda ise insülin bağımlı grupta retinopati prevalansı % 62, 15 yıl diyabet sonrası maküler ödem prevalansı % 25 olarak saptanmıştır. 30 yaş üzeri insülin bağımsız diyabet grubunda retinopati prevalansı % 36, 15 yıl diyabet sonrası DMÖ prevalansı ise % 12 olarak bildirilmiştir (85-88).

2.7.1. Diyabetik Retinopati Risk Faktörleri

DR'nin gelişimi, şiddeti ve ilerlemesi ile ilişkili iyi bilinen klinik değişkenler, hiperglisemi, diyabet süresi, hipertansiyon ve hiperlipidemidir (4). DMÖ, DR'den bağımsız olarak ortaya çıkabilirken, DR'nin şiddeti, DMÖ insidansı ile kuvvetli bir şekilde ilişkili görünmektedir (89). DMÖ ile ilişkili diğer bildirilen klinik faktörler nefropati, anemi, uyku apnesi, glitazon kullanımı ve hamileliktir (90). Kan şekeri düzeyleri iyi kontrol edildiğinde mikrovasküler komplikasyonlar önemli ölçüde azalmaktadır (91). HbA1c'de % 10 azalma DR ilerleme riskini % 42 oranında azaltırken % 10 artış ise DR ilerleme riskini % 64 oranında arttırır (92).

WESDR gibi çok sayıda hastanın dahil edildiği çalışmalar tip 1 ve tip 2 diyabet hastalarında 20 yıldan sonra % 80'i geçen oranlarda DR geliştiğini göstermiştir (85,86).

Hipertansiyon sıklıkla tip 2 DM ile birliktelik gösteren önemli bir değiştirilebilir risk faktörüdür. UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) çalışmasında hedef kan basıncı 140/90 mm Hg'nin altında olduğunda DR'nin ilerlemesinde % 34 ve görsel kayıpta % 47 azalma gözlenmiştir (93). Diğer çalışmalarda ise kan basıncı kontrolü 140/90 mm Hg'den daha düşük ise DR'de önemli bir azalma gösterilememiş olmasına karşın DMÖ'deki azalma anlamlı bulunmuştur (94,95).

Yüksek serum kolesterol ve lipit düzeyleri ile DR'deki uzun vadeli görme kaybı riski arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Geniş ölçekli bir meta-analizde DMÖ'lü hastalarda

total kolesterol, LDL ve serum trigliserit seviyelerinin yüksek olduğu gözlemlenmiştir (96).

2.7.2. Diyabetik Retinopati Klinik Tanısı

Dilate göz muayenesi ve fundus fotoğraflaması DR tanısında altın standarttır (97). Neovaskülarizasyon riski açısından pupil dilatasyonu öncesi rubeozis iridis değerlendirilmesi, göz içi basınç ölçülmesi ve gerektiğinde aç muayenesi önerilmiştir (98).

Diyabetik retinopatide ilk ve en hafif bulgu, kapiller duvarında lokalize kese şeklinde çıkıntılar olan ve keskin kenarlı küçük kırmızı noktalar olarak görülen mikroanevrizmalardır (MA). Sıklıkla kapiller nonperfüzyon alanlarında izlenen retinal hemoraji, DR'de fundusun her yerinde görülebilen bir bulgu olup; sinir lifi tabakasında da mum alevi şeklinde, retinanın orta katlarında olursa dot blot (nokta-leke) şeklinde izlenir. İntraretinal mikrovasküler anormallikler (IRMA) şant damarlardır, perfüzyon sağlamak üzere retina içinde mevcut kapillerin anormal dallanıp genişlemesi sonucu oluşur. Fundus Flöresein Anjiyografide (FFA), neovaskülarizasyonlar genellikle geç sızıntı gösterirken, IRMA ise sızdırmaz. Venöz dilatasyon ve boncuklanma tipik DR ilişkili değişikliklerdir ve özellikle boncuklanma, venin çapında fokal genişlemeyi gösterir. Sert eksüdalar diyabetik retinopatinin bir diğer bulgusudur ve retinal damarlardan kronik lokalize sızıntılar nedeniyle oluşur. Sert eksüdalar esas olarak lipidden oluşur, genellikle keskin kenarlı sarımsı beyaz lezyonlardır ve MA kümelerinin yanında bulunur. Yumuşak eksüdalar ya da atılmış pamuk lekeleri, fokal iskemiye bağlı retinal sinir lifi tabakasında aksonoplazmik akımda bozulma sonucu enfarkte iç retina tabakalarına işaret eder. Neovaskülarizasyonun esas nedeni retinal hipoksidir ve bu damarlarda perisit yapılanması olmadığı ya da bozuk olduğu için kanamaya meyillidirler. Retinada neovaskülarizasyon görülürse buna new vessels elsewhere (NVE) denir, optik disk veya optik disk sınırından 1 disk çapı uzaklıktaysa neovaskülarizasyon new vessels on disc (NVD) adını alır. Neovaskülarizasyonlarının; %15'i NVD, %40'ı NVE ve %45'i ise her ikisinin birlikte bulunması şeklindedir. Neovaskülarizasyonlar; araba tekerine benzer şekilde ağ yapması, fibröz komponentinin de bulunması, daha yüzeysel yerleşmesi ve FA'de sızdırmaları ile IRMA'dan ayrılırlar. Bu damarlardan retina içine, vitroretinal arayüzeye veya ileri vakalarda vitre içine kanama oluşabilir (99).

2.7.3. Diyabetik Retinopati Sınıflaması

Diyabetik retinopati, ETDRS sınıflamasına göre non-proliferatif diyabetik retinopati (NPDRP) ve proliferatif diyabetik retinopati (PDR) olmak üzere 2 gruba ayrılır. NPDR hafif, orta ve ağır olarak 3'e ayrılmıştır. Hafif NPDR'de sadece mikroanevrizmalar mevcuttur. Orta NPDR'de mikroanevrizmalara ek dot blot hemorajiler, sert eksüdalar ve atılmış pamuk lekeler bulunur. Ağır NPDR'de ise bir kadranda 20 veya daha fazla intraretinal hemoraji, 2 veya daha fazla venöz değişiklik ve 1 veya daha fazla IRMA bulgularından en az birinin orta NPDR'ye eşlik etmesi gerektiği bildirilmiştir. Çok ağır (şiddetli) NPDR'de ağır NPDR bulgularından en az ikisinin eşlik etmesi gerektiği bildirilmiştir. PDR'de ise neovaskülarizasyon, preretinal ve vitreus içi hemorajiler izlenir.

Tablo 3. Diyabetik Retinopati ETDRS Sınıflaması

Retinopati yok	Klinik bulgu yok
Çok hafif NPDR	Sadece mikroanevrizmalar
Hafif NPDR	Sert eksuda, yumuşak eksuda ve/veya hafif retinal hemorajiler
Orta NPDR	4 kadranda orta derecede veya 1 kadranda şiddetli retinal hemoraji varlığı En az 1 kadranda hafif IRMA varlığı En az 1 kadranda venöz boncuklanma varlığı
Şiddetli NPDR	Orta NPDR deki bulgulardan en az birisinin bulunması 4 kadranda ciddi retinal hemoraji varlığı 2 veya daha fazla kadranda venöz boncuklanma 1 veya daha fazla kadranda orta veya şiddetli IRMA varlığı
Çok şiddetli NPDR	Şiddetli NPDR deki bulgulardan en az ikisinin birlikte bulunması
Hafif PDR	1 veya daha fazla kadranda 0.5 disk çapından küçük NVE varlığı
Orta PDR	1 veya daha fazla kadranda 0.5 disk çapından büyük NVE varlığı 1/3-1/4 disk çapından küçük NVD varlığı
Yüksek riskli PDR	1/3 disk çapından büyük NVD varlığı 1/3-1/4 disk çapından küçük NVD ve beraberinde vitreus ve preretinal hemoraji varlığı

	1/2 disk çapından buyk NVE ve beraberinde vitreus ve preretinal hemoraji varlığı
İleri PDR	Fundusun fokal veya tamamen vitreus hemorajisiyle kaplanması Santral maküler dekolman varlığı

2.8. DİYABETİK MAKÜLA ÖDEMİ

Diyabet hastalarında en sık görme kaybı nedeni olan maküla ödemi, retinal dokuda ekstrasellüler sıvının anormal birikimi ve buna eşlik eden retina kalınlık artışı ile karakterizedir.

2.8.1. Diyabetik Maküla demi Patofizyolojisi

Retina dolaşımadaki endotel hücreleri, aralarındaki sıkı bağlantılar, endotel hücrelerini çevreleyen bazal membran, perisit ve astrositler i kan retina bariyerini oluştururken, retina pigment epitel hücreleri ve aralarındaki sıkı bağlantılar dış kan retina bariyerini oluştururlar. Dış kan retina bariyeri, koroid ve retinanın dış katmanları arasında çözelti yükü ve besinlerin geçişini, i kan retina bariyeri ise moleküllerin kandan retinaya geçişini düzenler ve retina homeostasisi açısından önem taşır (100). Kan retina bariyeri yıkımı, diyabetik retinopatide büyüme faktörlerine (VEGF, PlGF), sitokinlere (IL-6, MCP-1, TNF- α), adezyon moleküllerine (ICAM-1), lkostaza ve hidrostatik kuvvet bileşenlerinin değişimine bağlı olarak oluşur. Kronik olarak yükselmiş kan glukozu, serbest oksijen radikalleri ve ileri glikasyon son ürünleri, protein kinaz C ve diğer faktörlerin birikimi diyabetik maküla ödemi patogenezinde rol alır (101). Normal şartlar altında kan retina bariyerinden moleküllerin ve proteinlerin geçişine kısıtlı olarak izin verilmektedir. VEGF-A, veziklovakuoler organellerin ve transendotelial por oluşumu ile büyük moleküllerin damar dışına taşınmasını transelller yolla (endotel hücresi içinden) arttırmış olur. Artmış VEGF varlığında okludin ve ZO-1 hızlıca fosforile olmakta ve fonksiyonunu yitirmektedir (102). Bu sıkı bağlantı proteinlerinin fosforilasyonu ve endotel hücrelerinde kalsiyum salınımıyla vazodilatasyon gelişir ve endotel hücreleri arasından sıvı ve büyük moleküllerin damar dışına geçişi artar (102). Starling yasasına göre onkotik ve

hidrostatik basınçlar farkı eşit olduğunda denge sağlanır. Diyabette bu dengeyi birkaç faktör bozar. Diyabette retina kan akımının arttığı, çalışmalar tarafından gösterilmiştir (103,104). Sistemik hipertansiyon varlığında kapiller hidrostatik basıncın artması ve kan retina bariyerinin bozulmasıyla da artan doku onkotik basıncı retina ödemi gelişmesine neden olur.

2.8.2. Diyabetik Maküla Ödemi Sınıflaması

ETDRS'ye göre klinik anlamlı maküla ödemi;

- Maküla santrali 500 µm çevresinde retina kalınlaşması,
- Maküla santrali 500 µm alan içinde eksüda, retina kalınlaşması ile birlikte ise 500 µm dışında da olabilir,
- Herhangi bir parçası maküla santraline bir disk çapı mesafede olacak şekilde bir disk çapı (1500 µm) veya daha büyük retina kalınlaşması olarak tarif edilmiştir (105). ICO 2017 kılavuzuna göre DMÖ teşhisinde en hassas yöntem OKT olarak belirtilir. Diyabetik maküla ödemi OKT bulgularına göre kistik, diffüz ve her ikisinin birlikte görüldüğü kombine ödem şeklinde sınıflandırılmaktadır (106). Kistoid maküla ödeminde, çoğunlukla foveada kalınlık artışına ve santral foveada düzleşmeye yol açan hiporeflektif kistoid kaviteler görülür. Kistler daha çok dış retinada (Henle tabakası, dış pleksiform tabaka) bazen de iç pleksiform tabakada yer alır (107). Diffüz retina ödemi: diffüz retina kalınlaşması da denebilir, retina içi kistik boşluklar olmadan kalınlık artışı görülmesidir. Diffüz retina kalınlaşmasında retina yüzeyinde fibrotik değişiklikler ve sekonder epiretinal membrana daha sık rastlanmakta olup aynı zamanda bu tip ödem tedaviye daha dirençlidir (106). Kombine tip ödemde hem retina içi kistik boşluklar hem de diffüz kalınlaşma beraber görülmektedir. Diffüz kalınlaşma retinanın yüzey tabakalarında görülürken kistoid boşluklar dış pleksiform tabakanın hemen altında veya üstünde görülürler. Diffüz kalınlaşmada hücre içi sıvı birikimi ön plandayken, kistik ödemde sıvı hücrelerarası alanda birikmektedir (106).

Seröz maküla dekolmanı: Fovea altında tepesi genelde fovea çukurluğuna denk gelen, üçgen ya da oval şekilde, içinde yansıma bulunmayan, tavanını retina tabanındaki yüksek yansıma çizgisinin oluşturduğu yapıdır. Her zaman tek tip hiporeflektif boşluk

bulunur, içerisinde kistoid boşluklar içermez. SMD diyabetik makülopatiye özgü bir bulgu olmayıp maküla ödemiye sebep olan birçok patolojide görülebilmektedir (106).

2.8.3. Diyabetik Maküla Ödemi Tedavisi

1- Sistemik tedavi

Temel olarak DMÖ görülen hastaların, öncelikle sistemik kontrol açısından, kan şekeri, kan basıncı, serum lipidleri ve proteinüri yönünden takibe alınması ve kontrol altında tutulması önemlidir. HbA1c yükselmesi gösteren hastalarda ise, endokrin ile işbirliği yapılarak, yavaş bir düşme sağlanmasının önemi anlatılmalıdır. HbA1c' nin yüksek olması kadar hızlı şekilde düşürülmesi sonucunda da DR'nin hızlandığı ve diyabetik maküla ödemi oluştuğu gösterilmiştir (108,109).

2- Lazer Tedavisi

Günümüzde ETDRS'nin önerdiği ve klasik olarak yapılan maküla fotokoagülasyonu sert eksudaların mevcut olduğu fokal ödem tedavisinde kullanılmaktadır. Lazer tedavisi, makuladaki ödemi azaltmayı ve sert eksudaların rezorbsiyonunu hızlandırmayı amaçlar. FAZ'ı koruyacak şekilde minimal yanık yapılarak tedavi uygulanır. DMÖ tedavisinde Fokal lazer tedavisinin etkinliği mikroanevrizmaların ve sızdıran damarların oklüzyonu ile ilişkilidir. Diffüz DMÖ tedavisindeki lazerin etki mekanizması ise iskemik retinanın destrüksiyonuyla ilişkilidir. Bu yolla komşu retina alanlarının oksijenasyonunun artması, proanjiogenetik faktörlerinin üretiminin azalması ve retina pigment epiteli ve Müller hücrelerinden sitokinlerin salgılanması sağlanmış olur. Farklı lazer tipleri kullanılabilir: Argon yeşili (514 nm), sarı boya (577 nm), Kripton kırmızısı (647 nm) ve diod (810 nm) lazer (b). Konvansiyonel lazerlerin komplikasyonları renk görme, gece görme ve kontrast sensitivitesi bozuklarının yanı sıra lazer skarlarının genişlemesi, sekonder koroidal neovaskülarizasyon, subretinal fibrozis ve görme alanı bozulmasıdır (8,110,111). Güncel tedavide kullanılan eşik altı grid lazer uygulamasının esas dayanağı lazere maruziyet süresini azaltarak daha az nörosensöryel retina hasarını oluşturmaktır. Birkaç randomize klinik çalışma, DMÖ gerilemesinde daha yavaş olmasına rağmen eşik altı grid lazerin aynı fonksiyonel ve anatomik etkiler oluşturarak konvansiyonel fokal/grid lazer kadar etkili

olduğu gösterilmiştir (111-114). DRCR.net Protokol I çalışması ranibizumab tedavisine ek olarak erken ya da geç lazer tedavisinin 5 yıllık tedavi sonucunda EİDGK'ya katkısını incelemiştir. Sonuçlara göre, 12 ay sonunda ranibizumab ile tedavi edilen gözlerde lazer tedavisinin ilk enjeksiyonla uygulanması ya da enjeksiyondan sonra 24 hafta ertelenerek uygulanması arasında bir fark görülmemiştir (113). Ancak lazeri ertelemek, özellikle başlangıç görme keskinliği 69 harfin altında olan hastalarda EİDGK grafiğinde eğri altında kalan alanın genişlemesine yol açmıştır ve 15 harften fazla EİDGK kazanan hastaların sayısı gecikmiş lazer tedavisi uygulanan grupta daha fazladır (107,113). Bu nedenle de günümüzde maküla lazeri tedavide ilk seçenek olmaktan uzaklaşmıştır. DR'de lazer tedavisinin planlanmasında altın standart ETDRS'dir. PDR'de panretinal fotokoagülasyon önerilir. ETDRS verileri benzer bir klinik seyri olduğunu ve tedaviye benzer yanıt verdiğini gösterdiğinden şiddetli NPDR ve yüksek riskli olmayan PDR birlikte değerlendirilir. ETDRS, panretinal fotokoagülasyonun, hafif veya orta derecede NPDR'li gözler için önerilmemesi gerektiğini gösterdi. Retinopati ciddi ya da çok ciddi NPDR olduğunda ise panretinal fotokoagülasyon göz önünde bulundurulmalı ve göz yüksek riskli proliferatif evreye ulaşmadan yapılmalıdır. Özellikle zayıf hasta uyumu ve bozuk metabolik durumu olan olgular, gebelik planlayan hastalar, katarakt cerrahisi planlanan olgular, diğer gözün durumu kötü olan olgular ile tip 1 diabetli olgular ciddi ve çok ciddi NPDR bulguları taşıyorlarsa erken panretinal lazer fotokoagülasyon önerilir.

3-Anti-VEGF Ajanlar

Bevacizumab

Molekül ağırlığı 149 kDa'dur. Tüm VEGF-A izoformlarını ve onların aktif degradasyon ürünlerini inhibe eder (111). Metastatik kolorektal kanserlerinin tedavisinde kullanılmak üzere FDA tarafından onaylanmış bir ilaçtır. İntraoküler kullanım off label olup standart bevacizumab dozu 0.05 ml içinde 1.25 mg'dır. Bevacizumabın tek doz enjeksiyonundan sonra insan vitreus örneklerinde yarılanma ömrü 3 ile 6.7 gün arasında değişmektedir (111,115). DMÖ'lü hastalarda intravitreal bevacizumab enjeksiyonundan sonra sistemik miktarı ölçülmüş ve tek doz enjeksiyon sonrası 4 haftaya kadar çok az miktarda plazma seviyesi saptanmıştır (116).

Ranibizumab

Rekombinant, humanize, bir antiklonal antikor Fab fragmanı olup intraoküler kullanım için üretilmiştir. VEGF-A'nın tüm izoformlarına bağlanır ve onları inhibe eder, Fc fragmanı içermez. 48 kDa olduğundan retina içine hızlı geçiş sağlar. Vitreus yarılanma ömrü kısa, sistemik yarılanması ise saatler içinde gerçekleşir (117).

Aflibercept

Aflibercept 115 kDa' luk rekombinant bir füzyon proteinidir ve VEGF reseptörlerinin 1 ve 2 tipinin taklidi ile insan Ig G' sinin Fc bölümünün bileşimidir. Tüm VEGF-A izoformlarına çok yüksek bir affinite göstermektedir. Böylece VEGF' in, ilgili reseptörlere ulaşmadan kendisine bağlanmasını sağlayarak, VEGF' i etkisiz hale getirmektedir (118). Aflibercept, human VEGFR1 ve VEGFR2' nin hücre dışı VEGF reseptör sekanslarına kaynaşmış bir Ig G omurgasından oluşur. Çözünür bir tuzak reseptörü olarak, doğal reseptörlerinden daha büyük afinite ile VEGF-A' ya bağlanır. Aflibercept'in VEGF'e afinitesi, doğal VEGF reseptörlerinden daha fazla olduğundan onların aktivasyonunu önler. Azaltılmış VEGF aktivitesi azalmış anjiyogenez ve azalmış vasküler permeabiliteye yol açar. Aflibercept VEGF dimerinin her iki yanına bağlanıp inert bir kompleks oluşturur. Buna ek olarak, aflibercept molekülü anti-VEGF sınıfındaki moleküller içinde PIGF-2'ye bağlanıp inaktive eden tek moleküldür (118,119).

4-Steroidler

Kortikosteroidler fosfolipaz A2 enzimini inhibe ederek prostaglandin sentezini durdurmaktadır. Araşidonik asitlerden prostaglandin, lökotrien ve tromboksan A gibi inflamasyon mediatörlerinin sentezini önlerler. Bu yolla vazokonstriksiyon sağlayarak intraselüler ve ekstraselüler ödemin gerilemesini, makrofaj aktivitesinin baskılanması ve lenfokin üretiminin azalmasını sağlarlar. Steroidler ayrıca lizozimlerden litik enzim salınımını da azaltırlar (120). Kortikosteroidler, inflamatuvar medyatörlerin yanında VEGF sentezini de azaltma gibi birçok mekanizma üzerinden anti-inflamatuvar etkisini gösterir. Bu yüzden, DMÖ tedavisinde kullanımları, inflamasyon kaskadının inhibisyonunda anti-VEGF tedavisinden daha kapsamlı olabilir (111). Göz içi basınç artışı, katarakt, steril vitritis, endoftalmi gibi yan etkilere yol açabilirler.

5-Cerrahi Tedavi

Medikal tedaviye dirençli uzun süren maküla ödemli olgularda cerrahi tedavi seçenekleri arasındadır.

Pars Plana Vitrektomi (PPV)

- PPV ve arka hyaloidin soyulması
- PPV, arka hyaloid ve İLM soyulması
- PPV ve submaküler sert eksüda rezeksiyonu

Kronik diffüz tip maküla ödemi olan ve grid lazer tedavisine cevap vermeyen gözlerde vitreomaküler yüzeyde gergin, parlak ve kalınlaşmış bir arka hyaloid membran saptanırsa vitrektomi ile birlikte arka hyaloid membranın soyulma işlemi uygulanmalıdır. Arka hyaloidin soyulması ile ilgili değişik çalışmalarda % 45'ten % 100'e varan, İLM soyulması ile ilgili çalışmalarda ise % 80'e varan görme artış oranları bildirilmiştir (121).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Tedavi Gruplarının Oluşturulması

Ocak 2018 – Aralık 2019 yılları arasında kliniğimizde diyabetik maküla ödemi nedeni ile takip edilen vitreomaküler arayüzey hastalığı bulunan ve bulunmayan bir, bir buçuk ay arayla üçer doz intravitreal anti-VEGF (ranibizumab, aflibercept, bevacizumab) tedavisi almış hastalar gözlemsel olarak değerlendirildi. Çalışmaya 83 hastanın 83 gözü dahil edildi. VMAH olan DMÖ'lü 49 kişi hasta grubu, VMAH olmayan DMÖ'lü 34 kişi ise kontrol grubu olarak değerlendirildi.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 1-40-90 yaş arasında olmak
- 2-Santral tutulumlu diyabetik maküla ödemi olmak (santral retina kalınlığı>250 mikrometre)
- 3-Görme azlığı yapacak başka göz hastalığı olmamak
- 4-HbA1c < %7.5 olmak
- 5-1-1.5 ay arayla en az 3 doz intravitreal anti-VEGF enjeksiyon tedavisi uygulanmış olmak
- 6-Takip süresince ve ilk enjeksiyondan 3 ay öncesindeki dönemde maküla ve periferik retinaya laser tedavisi uygulanmamış olmak.
- 7- En iyi düzeltilmiş görme keskinliği 20/200-20/25 arasında olmak

3.3. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- 1-Gebeler
- 2-Fundus fluoresein anjiografide iskemik makülopati bulunması
- 3-Daha önce intravitreal steroid tedavisi almış olmak

4-Vitrektomi uygulanmış hastalar

5-Tam kat maküler hole olan hastalar

6-Traksiyonel retina dekolmanı olan hastalar

7-Çalışma süresi içinde ya da çalışma başlangıç tarihinden 3 ay önceki dönemde argon lazer uygulanmış olan hastalar

8-Görme azlığına yol açabilecek başka retina hastalığı bulunan hastalar (üveit, retina ven tıkanıklığı vb.)

9-Diyabetik retinopati dışında oküler hastalığı olanlar (katarakt, glokom, vitreus hemorajisi)

10-Optik koherans tomografide sinyal kuvveti 5/10 ve altında olan olgular

11-Foveada sert eksüda tıkacı olan hastalar.

12-Çalışma süresince oküler ve/veya sistemik cerrahi geçiren olgular çalışmaya dahil edilmeyecektir.

3.4. Enjeksiyon uygulama protokolü

Enjeksiyon öncesi topikal proparakain uygulandı ve cilt % 10 povidon iyodinle temizlendi. Steril göz örtüsü örtüldü ve blefarosta takıldı. Konjonktiva % 5 povidon iyodin ile yıkandı. Üç dakika beklendi. Enjeksiyon bölgesi olarak üst temporal bölge seçildi. Yapılan anti-VEGF fakik hastalarda 4 mm, psödo-faklarda 3.5 mm limbus gerisinden enjektör yardımı ile her ilaç için 0.05 ml vitreus içine verildi. 0.05 ml; Aflibercept için 2 mg, Bevacizumab için 1.25 mg, Lucentis için 0.5 mg ilaç içermektedir. Enjeksiyon sonrası tüm hastalara 1 hafta boyunca günde 4 defa topikal moxifloxacin % 0.5 profilaksisi verildi ve postoperatif 1. ve 5. gün kontrole çağrıldı. Enjeksiyondan 1 ay sonra tekrar muayene planlandı.

3.5. Optik Kohorens Tomografi İncelemesi

Hastaların ölçümleri Spectralis Optik koherens tomografi (Retinascan Advanced RS - 3000; NIDEK, Gamagori, Japonya) cihazı aracılığı ile aynı teknisyen tarafından aylık vizitlerde uygulandı. Çekim yapılacak gözlerin dilatasyonu çekim öncesi % 0.5 tropikamid (% 0.5 Tropamid, 5 ml damla, Bilim İlaç) damla ile sağlandı. Optik koherans tomografide sinyal kuvveti 5/10 üzerinde olan en az 3 OKT görüntüsü taranarak veriler kaydedildi.

Merkezi bölgeyi içeren $\geq 250 \mu m$ retina kalınlığı maküla ödemi olarak tanımlandı. Santral maküla kalınlığı olarak retinal kalınlık haritasının merkezindeki değer μm cinsinden kaydedildi. 3 farklı OKT görüntülemesinde santrali fovea olan 3 mm yarıçaplı maküla alanında en yüksek değer maksimum maküla kalınlığı olarak alındı. Koroid kalınlığı retina pigment epitel tabakasının (RPE) dış sınırı ile sklero-koroid arayüzü arasındaki mesafe manuel olarak işaretlenerek ölçüldü.

3.6. İstatiksel Değerlendirme

Çalışma 83 göz üzerinden hesaplanmıştır. Çalışma verileri IBM SPSS Statistics 20 programına aktararak tamamlanmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken, kategorik değişkenler için frekans dağılımı (n, %), sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum) verilmiştir. İki bağımsız kategorik değişken arasında ilişki olup olmadığına Ki Kare analizi ile bakılmıştır. İki grup arasında bir sayısal değişken bakımından fark olup olmadığına Mann Whitney U testi ile, ikiden fazla grup arasında bir sayısal değişken bakımından fark olup olmadığını Kruskal Wallis testi ile bakılmıştır. İkiden fazla bağımlı sayısal değişken arasında fark olup olmadığına Friedman testi ile bakılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya, Ocak 2018-Aralık 2019 tarihleri arasında 4-6 hafta arayla 3 doz intravitreal anti-VEGF yükleme tedavisi alan 83 DMÖ hastasının 83 gözü dahil edildi. VMAH olan 49 göz hasta grubu, VMAH olmayan 34 göz ise kontrol grubu olarak alındı.

VMAH olan 49 hastanın 28'i (%57.1) kadın, 21'i (%42.9) erkek olup yaş medyan değeri 64 (43-82) yıl idi. VMAH olmayan 34 hastanın 19'u (%55.9) kadın, 15'i (%44.1) erkek olup yaş medyan değeri 61.5 (50-80) yıl idi. VMAH olan ve olmayan grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($P=0.148$, $P=0.909$ sırasıyla) **(Tablo 4)**.

VMAH olan grupta DM süresi medyan değeri 16 yıl (8-27), HbA1c medyan değeri %6.2 (4.3-7.1), insülin kullanan hasta sayısı 5 (%10.2), oral anti diyabetik (OAD) kullanan hasta sayısı 44 (%89.8) idi. VMAH olmayan grupta ise DM süresi medyan değeri 15 yıl (10-22), HbA1c medyan değeri %5.9 (4.8-7.4), insülin kullanan hasta sayısı 3 (%8.8), oral anti diyabetik (OAD) kullanan hasta sayısı 31 (%91.2) olup VMAH olan ve olmayan grup arasında DM süresi, HbA1c seviyesi, tedavi için kullanılan ilaç açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (hepsi $P>0.05$) **(Tablo 4)**.

Lens durumu açısından karşılaştırıldığında, VMAH olan grupta 39 kişi (%79.5) psö dofakik, 10 kişi (%20.5) fakik; VMAH olmayan grupta 18 kişi (%52) psö dofakik, 16 kişi (%48) fakik idi. VMAH olan grupta psö dofakik hasta sayısının VMAH olmayan gruptan anlamlı olarak fazla olduğu saptandı ($P=0.009$) **(Tablo 4)**

Lateralite incelendiğinde VMAH olan grupta 26 hastanın (%53.1) sağ gözü, 23 hastanın (%46.9) sol gözü; VMAH olmayan grupta 18 hastanın (%52.9) sağ gözü, 16 hastanın (%47.1) sol gözü çalışmaya alındı. Lateralite açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($P=0.991$) **(Tablo 4)**.

VMAH olan grupta aflibercept uygulanan hasta sayısı 16 (%32.7), bevacizumab uygulanan hasta sayısı 18 (%36.7), ranibizumab uygulanan hasta sayısı 15 (%30.6); VMAH olmayan grupta aflibercept uygulanan hasta sayısı 11 (%32.4), bevacizumab uygulanan hasta sayısı 7 (%20.6), ranibizumab uygulanan hasta sayısı 16 (%42.1) idi. VMAH olan ve olmayan

grup arasında uygulanan intravitreal enjeksiyon açısından istatistiksel fark saptanmadı (P=0.203) (**Tablo 4**).

Tablo 4. Olguların Demografik Özellikleri

	VMAH Olan	VMAH Olmayan	P değeri
Yaş (medyan) (yıl)	64 (43-82)	61.5 (50-80)	0.148
Cinsiyet E/K	21(%42.9)/28(%57.1)	15(%44.1)/19(%55.9)	0.909
DM Süresi (medyan) (yıl)	16 (8-27)	15 (10-22)	0.082
İnsülin/OAD Kullanan kişi sayısı	5(%10.2) / 44(%89.8)	3(%8.8) / 31(%91.2)	0.834
Lens Durumu			
Psö dofakik/Fakik	39(%79.5)/10(%20.5)	18(%52)/16(%48)	0.009
HBA1c (%)	6.2 (4.3-7.1)	5.9 (4.8-7.4)	0.079
Göz			
Sağ/Sol	26(%53.1)/23(%46.9)	18(%52.9)/16(%47.1)	0.991
İV Enjeksiyon			
Aflibercept	16(%32.7)	11(%32.4)	0.203
Bevacizumab	18 (%36.7)	7 (%20.6)	
Ranibizumab	15(%30.6)	16(%42.1)	
VMAH Dağılımı (Hasta Sayısı)			
VMA	10		
VMT	5		
ERM	34		

P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 5. VMAH Olan ve Olmayan Hastaların Sistemik Hastalıklar Açısından Karşılaştırılması

Sistemik Hastalık	VMAH olanlar	VMAH olmayanlar	P değeri
Anemi	5(%10.2)	3(%8.8)	0.834
Hiperlipidemi	5(%10.2)	3(%8.8)	0.834
Hipertansiyon	12(%24.5)	5(%14.7)	0.277

Tablo 5'e bakıldığında anemi, hiperlipidemi ve hipertansiyon açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($P=0.834$, $P=0.834$, $P=0.277$ sırasıyla) (**Tablo 5**).

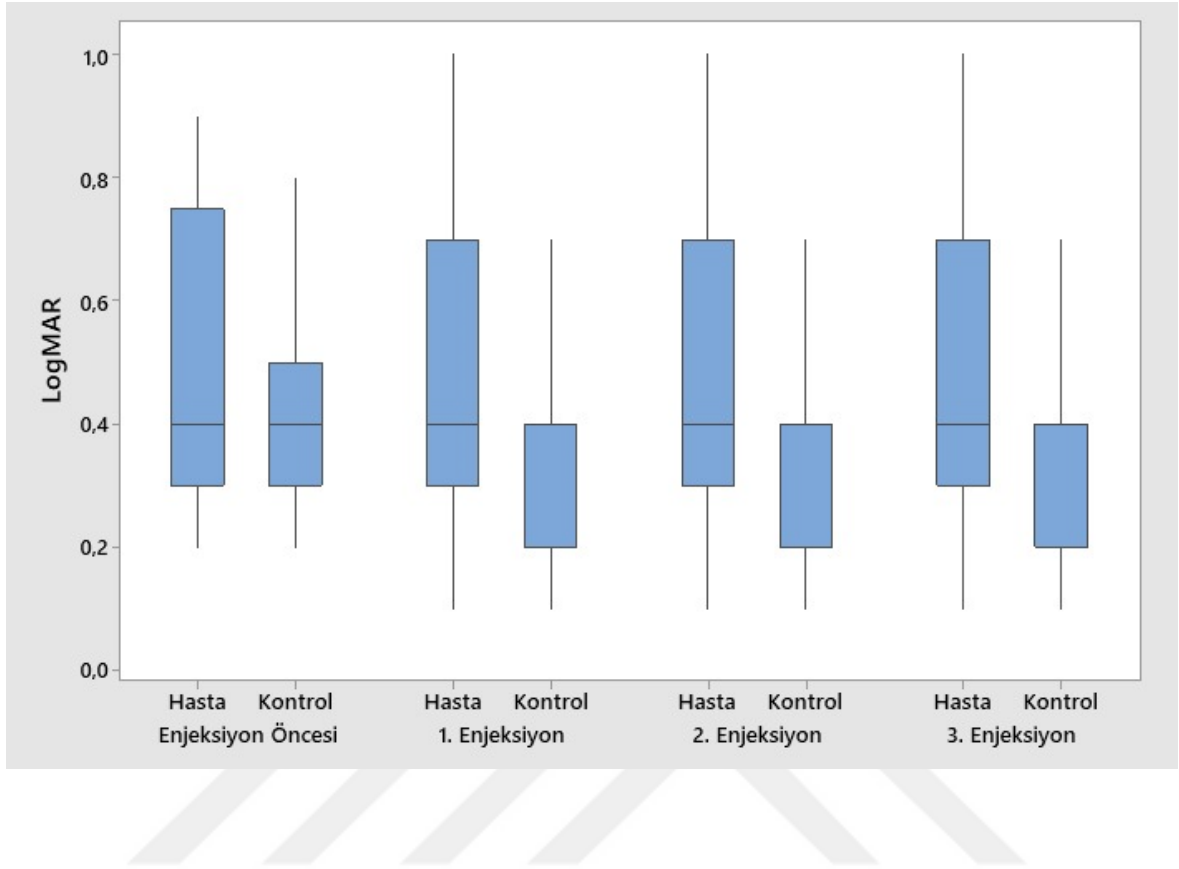
4.1. VMAH Olan ile VMAH Olmayan DMÖ Hastalarının EİDGK, MMK, SMK ve SKK Açısından Karşılaştırması

VMAH olan grupta enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası 1. ayda, 2. ayda, 3. ayda medyan değeri 0.4 (1.0-0.1) idi. VMAH olmayan grupta enjeksiyon öncesi medyan değeri 0.4 (1.0-0.1), enjeksiyon sonrası 1. ayda, 2. ayda, 3. ayda medyan değeri 0.4 (1.0-0.0) idi.

VMAH olan ve VMAH olmayan gruplarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası EİDGK değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (hepsi $P>0.05$).

VMAH olan ile VMAH olmayan grupların EİDGK değerleri karşılaştırıldığında enjeksiyon öncesi dönemde fark saptanmazken, enjeksiyon sonrası 1.ay, 2. ay ve 3. ayda VMAH olmayan grupta EİDGK değerleri VMAH olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptandı (**Şekil 3**).

Şekil 3. VMAH Olan ve VMAH Olmayan DMÖ Hastalarında EİDGK Değerleri Değişimi



VMAH olan ve VMAH olmayan DMÖ hastalarında tedavi öncesi ile tedavi sonrası MMK değerleri Tablo 6'da gösterildiği gibidir. VMAH olan ve VMAH olmayan DMÖ hastalarında enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrası 1. ay, 2. ay, 3. ay MMK değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma gösterdi (hepsi $P<0.05$) (**Tablo 6**) (**Şekil 4**).

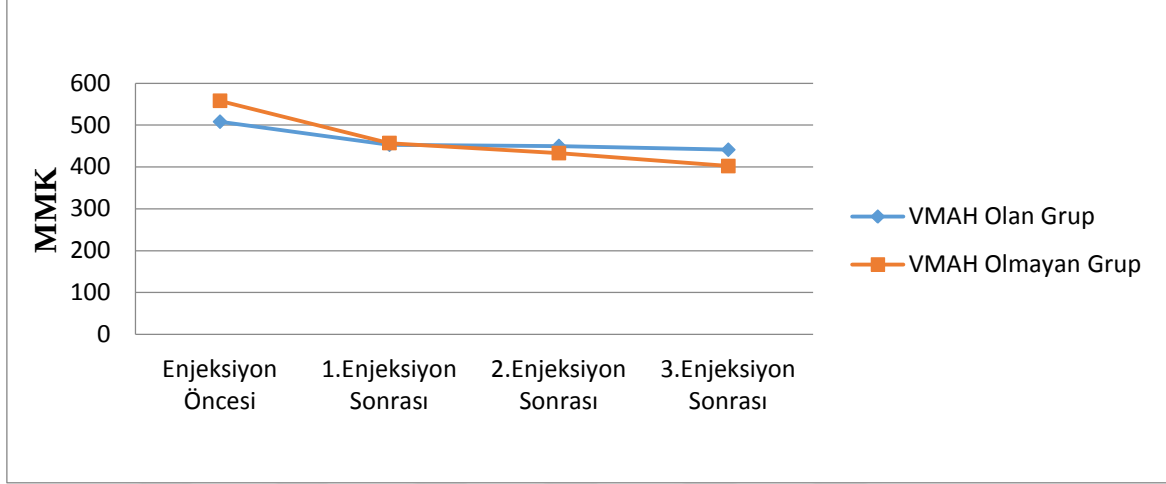
Enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası dönemlerde VMAH olan grup ile VMAH olmayan grup arasında MMK değerleri açısından istatistiksel fark izlenmedi (hepsi $P>0.05$) (**Tablo 6**).

Tablo 6. VMAH Olan ve VMAH Olmayan DMÖ Hastalarının MMK Değerlerinin Karşılaştırılması

	VMAH olanlar MMK (Medyan) (µm)	VMAH olmayanlar MMK (Medyan) (µm)	*P değeri
Enjeksiyon Öncesi ¹	508 (370-882)	558 (395-794)	0.101
1.Enjeksiyon Sonrası ²	453 (256-819)	457 (302-634)	0.940
2.Enjeksiyon Sonrası ³	450 (268-802)	433 (298-670)	0.364
3.Enjeksiyon Sonrası ⁴	441 (250-775)	402 (273-739)	0.122
	$P^{1,2} = 0.00$	$P^{1,2} = 0.00$	
**P değeri	$P^{1,3} = 0.00$	$P^{1,3} = 0.00$	
	$P^{1,4} = 0.00$	$P^{1,4} = 0.00$	

*VMAH olan ile VMAH olmayan hastaların MMK değerleri karşılaştırması, **VMAH olan ve VMAH olmayan grupta tedavi öncesi ile sonrası MMK değerleri karşılaştırması, $P^{1,2}$: enjeksiyon öncesi ile enjeksiyon sonrası 1.ay MMK değerlerinin karşılaştırması, $P^{1,3}$: enjeksiyon öncesi ile enjeksiyon sonrası 2.ay MMK değerlerinin karşılaştırması, $P^{1,4}$: enjeksiyon öncesi ile enjeksiyon sonrası 3.ay MMK değerlerinin karşılaştırması, $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Şekil 4. VMAH Olan ve VMAH Olmayan DMÖ Hastalarında Anti-VEGF Enjeksiyon Sayılarına Göre MMK Değerlerinde Değişimi



VMAH olan ve VMAH olmayan DMÖ hastalarında tedavi öncesi ile tedavi sonrası SMK değerleri Tablo 7’de gösterilmiştir. VMAH olan ve VMAH olmayan DMÖ hastalarında enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrası 1. ay, 2. ay, 3. ay SMK değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma gösterdi (Hepsi $P<0.05$) (**Tablo 7**).

VMAH olan ile VMAH olmayan DMÖ hastaları SMK değerleri açısından karşılaştırıldığında enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası dönemlerde iki grup arasında istatistiksel fark izlenmedi (Hepsi $P>0.05$) (**Tablo 7**).

Tablo 7. VMAH Olan ve VMAH Olmayan DMÖ Hastalarında SMK Değerlerinin Karşılaştırılması

	VMAH olanlar SMK (Medyan) (μ m)	VMAH olmayanlar SMK (Medyan) (μ m)	*P değeri
Enjeksiyon Öncesi ¹	502 (348-865)	540 (378-769)	0.051
1.Enjeksiyon Sonrası ²	453 (256-804)	450 (285-643)	0.956
2.Enjeksiyon Sonrası ³	443 (268-786)	424 (285-654)	0.418
3.Enjeksiyon Sonrası ⁴	435 (250-766)	395 (258-735)	0.143
	$P^{1,2}=0.00$	$P^{1,2}=0.00$	
**P değeri	$P^{1,3}=0.00$ $P^{1,4}=0.00$	$P^{1,3}=0.00$ $P^{1,4}=0.00$	

*VMAH olan ile VMAH olmayan hastaların SMK değerlerinin karşılaştırması , **VMAH olan ve VMAH olmayan hastaların SMK değerlerinin enjeksiyonlar sonrası enjeksiyon öncesine göre karşılaştırması, $P^{1,2}$: enjeksiyon öncesi ile enjeksiyon sonrası 1.ay SMK değerlerinin karşılaştırması, $P^{1,3}$: enjeksiyon öncesi ile enjeksiyon sonrası 2.ay SMK değerlerinin karşılaştırması, $P^{1,4}$: enjeksiyon öncesi ile enjeksiyon sonrası 3.ay SMK değerlerinin karşılaştırması, $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

VMAH olan ve VMAH olmayan DMÖ hastalarında tedavi öncesi ile tedavi sonrası SKK değerleri Tablo 8’de belirtilmiştir. VMAH olan ve VMAH olmayan DMÖ hastalarında enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrası 1. ay, 2. ay, 3. ay SKK değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma gösterdi (hepsi $P<0.05$) (**Tablo 8**).

VMAH olan ile VMAH olmayan DMÖ hastalarının SKK değerleri karşılaştırıldığında enjeksiyon öncesi ve sonrası dönemlerde VMAH olan grupta SKK değerleri VMAH olmayan gruptan istatistiksel olarak daha yüksek izlendi (hepsi $P<0.05$) (**Tablo 8**).

Tablo 8. VMAH Olan ve VMAH Olmayan DMÖ Hastalarında SKK Değerlerinin Karşılaştırılması

	VMAH olanlar SKK (Medyan) (μm)	VMAH olmayanlar SKK (Medyan) (μm)	*P değeri
Enjeksiyon Öncesi¹	268 (247-314)	256 (214-307)	0.009
1.Enjeksiyon Sonrası²	265 (227-299)	251 (201-290)	0.011
2.Enjeksiyon Sonrası³	261 (224-297)	250 (200-287)	0.013
3.Enjeksiyon Sonrası⁴	255 (210-297)	245 (198-285)	0.019
	$P^{1,2}=0.00$	$P^{1,2}=0.00$	
**P değeri	$P^{1,3}=0.00$	$P^{1,3}=0.00$	
	$P^{1,4}=0.00$	$P^{1,4}=0.00$	

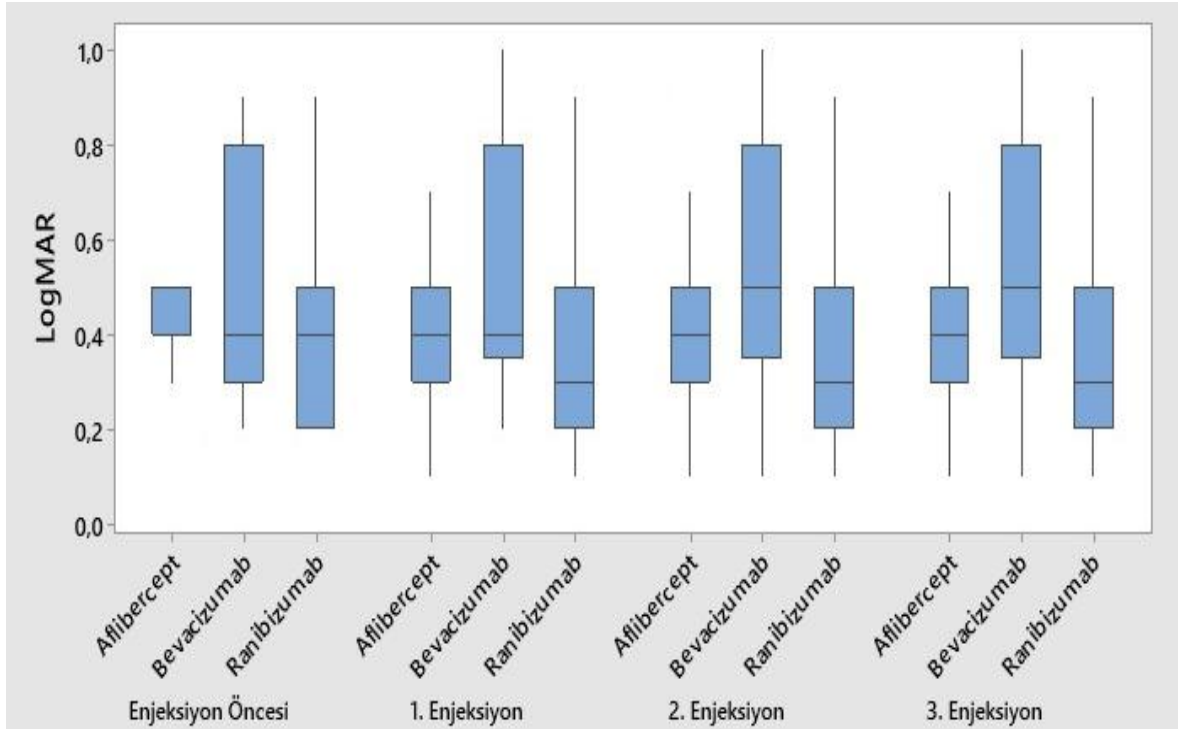
*VMAH olan ile VMAH olmayan hastaların SKK karşılaştırması , **VMAH olan ve VMAH olmayan hastaların SKK değerinin enjeksiyonlar sonrası enjeksiyon öncesine göre karşılaştırması, $P^{1,2}$: enjeksiyon öncesi ile enjeksiyon sonrası 1.ay SKK değerlerinin karşılaştırması, $P^{1,3}$: enjeksiyon öncesi ile enjeksiyon sonrası 2.ay SKK değerlerinin karşılaştırması, $P^{1,4}$: enjeksiyon öncesi ile enjeksiyon sonrası 3.ay SKK değerlerinin karşılaştırması, $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.2. VMAH Olan DMÖ Hastalarında Anti-VEGF Gruplarının EİDGK, MMK, SMK ve SKK Açısından Karşılaştırması

VMAH olan 49 DMÖ hastasının 16'sına aflibercept, 18'ine bevacizumab, 15'ine ranibizumab uygulandı.

Aflibercept grubunda enjeksiyon öncesi ve sonrası dönemlerde EİDGK medyan değeri 0.4 (1.0-0.1) idi. Bevacizumab grubunda enjeksiyon öncesi EİDGK medyan değeri 0.4 (1.0-0.1), enjeksiyon sonrası 1. ayda 0.5 (1.0-0.1), enjeksiyon sonrası 2. ve 3. ayda 0.5 (1.0-0.2) idi. Ranibizumab grubunda enjeksiyon öncesi EİDGK medyan değeri 0.4 (1.0-0.1), enjeksiyon sonrası 1. ayda 0.3 (1.0-0.1), enjeksiyon sonrası 2. ayda 0.2 (1.0-0.1), enjeksiyon sonrası 3. ayda 0.3 (1.0-0.1) idi. Enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası 1.ayda, 2.ayda ve 3.ayda üç anti-VEGF grubu arasında EİDGK değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ($P=0.697$) (Şekil 5).

Şekil 5. VMAH olan DMÖ Hastalarında EİDGK Değerlerinin anti-VEGF'lere Göre Karşılaştırılması



Aflibercept, bevacizumab ve ranibizumab gruplarında enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası 1.ay, 2.ay ve 3.ay MMK değerleri Tablo 9’da belirtilmiştir.

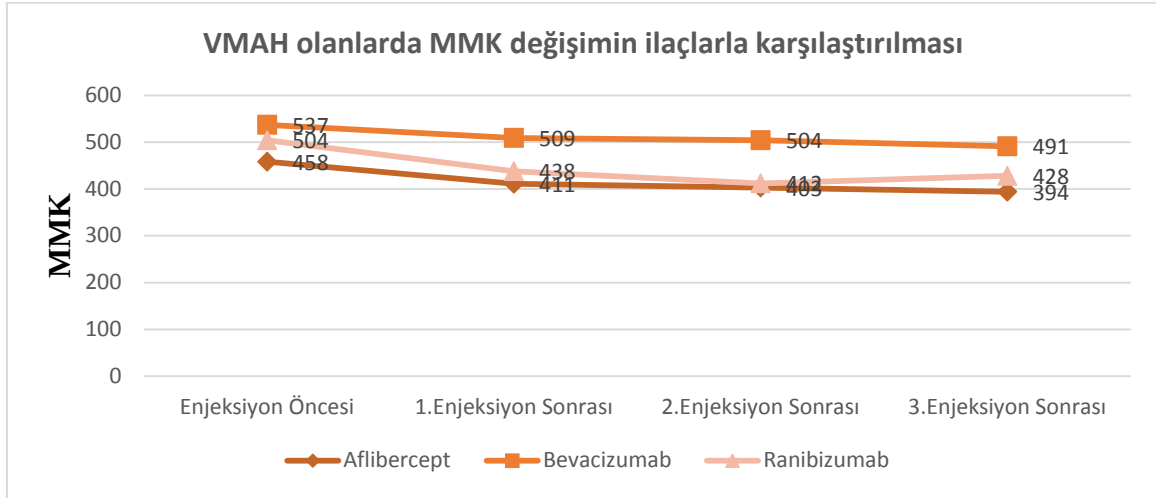
VMAH olan hastalarda üç anti-VEGF grubunda enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası 1. ayda, 2. ayda ve 3. ayda bevacizumab grubunda MMK değerleri aflibercept grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptandı (hepsi $P<0.05$). Ranibizumab grubu ile diğer iki anti-VEGF grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 9) (Şekil 6).

Tablo 9. VMAH olan DMÖ Hastalarında MMK Değerlerinin anti-VEGF'lere Göre Karşılaştırılması

		Enjeksiyon Öncesi MMK (Medyan)(μ m)	1.Enjeksiyon Sonrası MMK (Medyan)(μ m)	2.Enjeksiyon Sonrası MMK (Medyan)(μ m)	3.Enjeksiyon Sonrası MMK (Medyan)(μ m)
VMAH olanlar	Aflibercept	458 (370-596)	411 (256-630)	403 (268-594)	394 (250-578)
	Bevacizumab	537 (416-882)	509 (416-816)	504 (398-802)	491 (369-775)
	Ranibizumab	504 (378-739)	438 (362-819)	412 (312-684)	428 (301-655)
	*P değeri	0.038	0.008	0.017	0.009

*Aflibercept, Bevacizumab ve Ranibizumab arasında enjeksiyon öncesi, 1.enjeksiyon sonrası, 2.enjeksiyon sonrası, 3.enjeksiyon sonrası MMK değerleri karşılaştırması, $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Şekil 6. VMAH Olan Grupta anti-VEGF'lere Göre MMK Değişimi



Aflibercept, bevacizumab ve ranibizumab gruplarında enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası 1.ay, 2.ay ve 3.ay SMK değerleri Tablo 10’da gösterilmiştir.

VMAH olan hastalarda anti-VEGF grupları arasında enjeksiyon öncesi SMK değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Enjeksiyon sonrası 1.ayda, 2.ayda ve 3.ayda SMK değerleri bevacizumab grubunda aflibercept grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu (Hepsi $P<0.05$) (Tablo 10).

Tablo 10. VMAH Olan Grupta anti-VEGF'lere Göre SMK Değerlerinin Karşılaştırılması

		Enjeksiyon Öncesi SMK (Medyan)(µm)	1.Enjeksiyon Sonrası SMK (Medyan)(µm)	2.Enjeksiyon Sonrası SMK (Medyan)(µm)	3.Enjeksiyon Sonrası SMK (Medyan)(µm)
VMAH olanlar	Aflibercept	444.5	411.5	395	390
		(367-648)	(256-608)	(268-588)	(250-575)
	Bevacizumab	530.5	491	482	483.5
		(408-865)	(401-803)	(370-786)	(365-766)
	Ranibizumab	476	421	408	415
		(348-735)	(332-804)	(312-658)	(295-640)
*P değeri		0.098	0.026	0.017	0.007

*Aflibercept, Bevacizumab ve Ranibizumab arasında enjeksiyon öncesi, 1.enjeksiyon sonrası, 2.enjeksiyon sonrası, 3.enjeksiyon sonrası SMK değerleri karşılaştırması, $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Aflibercept, bevacizumab ve ranibizumab gruplarında enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası 1.ay, 2.ay ve 3.ay SKK değerleri Tablo 11’de gösterildiği gibidir.

VMAH olan hastalarda anti-VEGF grupları arasında enjeksiyon öncesi ile enjeksiyon sonrası 1. ayda, 2. ayda, 3. ayda SKK değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (Hepsi $P > 0.05$) (**Tablo 11**).

Tablo 11. VMAH Olan DMÖ Hastalarında SKK Değerlerinin anti-VEGF’lere Göre Karşılaştırılması

		Enjeksiyon Öncesi SKK (Medyan)(μm)	1.Enjeksiyon Sonrası SKK (Medyan)(μm)	2.Enjeksiyon Sonrası SKK (Medyan)(μm)	3.Enjeksiyon Sonrası SKK (Medyan)(μm)
VMAH olanlar	Aflibercept	268 (254-289)	262 (241-283)	257.5 (235-280)	252 (221-280)
	Bevacizumab	267 (247-314)	265 (240-299)	258.5 (233-297)	255.5 (232-297)
	Ranibizumab	279 (248-294)	271 (227-291)	264 (224-290)	260 (210-286)
	*P değeri	0.479	0.537	0.578	0.814

*Aflibercept, Bevacizumab ve Ranibizumab arasında enjeksiyon öncesi, 1.enjeksiyon sonrası, 2.enjeksiyon sonrası, 3.enjeksiyon sonrası SKK değerleri karşılaştırması, $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. TARTIŞMA

DMÖ diyabetik retinopatisi olan hastalarda görme kaybının en önemli nedenlerinden biridir. Son randomize klinik çalışmalar, anti-VEGF tedavisinin görme keskinliğini ve maküler ödemi iyileştirdiğini göstermiştir. Bununla birlikte, DMÖ patogenezi çok faktörlüdür ve DMÖ tedavisi için çeşitli tedavi yöntemleri önerilmiştir. Kortikosteroidler, lazer fotokoagülasyon ve vitrektomi, DMÖ’de anti-VEGF ilaçlara alternatif tedavilerdir (122). VEGF’in keşfi ve daha sonra VEGF yolunu hedefleyen yeni ajanların geliştirilmesi DMÖ tedavisi için patogeneze odaklı bir yaklaşımı mümkün kılmıştır (123-126). İntravitreal anti-VEGF enjeksiyon; görme keskinliği 20/32’ den daha az olan santral tutulumlu DMÖ hastalarında tedavide ilk seçenek olarak kabul edilir, ancak anti-VEGF ile tedavi edilen DMÖ hastalarının tedaviye değişken cevaplar vermesi, sadece VEGF’in değil, hastalıkta diğer birçok faktörün de önemli bir rol aldığı çok faktörlü patogenezi yansıtır (124,127-131).

DR’ de arka hyaloide hücre migrasyonuna, kontraksiyona ve maküla üzerinde çekintiye; anormal glikasyonun ve kollajen bağlardaki bozulmanın, premaküler vitreusta artan sitokin damar geçirgenliğinde artışa yol açmasının, premaküler vitreusta kemoatraktan artışının sebep olabileceği düşünülmektedir. Hipoksi ve inflamasyonun DR’de ERM oluşumunu tetiklediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (132-134). Bu hipotezleri ve çalışmaları doğrular şekilde klinikte DMÖ’nün yüksek bir vitreomaküler arayüzey anormalliği prevalansı (% 15.6-52.1) ile ilişkili olduğu bulunmuştur ve prevalansın DMÖ’nün şiddeti ile orantılı olarak arttığı bildirilmiştir (10,11,135). OKT, DR’de vitreomaküler arayüzeyi daha iyi anlamaya yardımcı olmak için giderek daha önemli bir araç haline gelmiştir. Vitreomaküler anormalliklerin saptanmasında OKT’nin standart tekniklere (yarıklık lamba muayenesi, floresein anjiyografi ve fundus fotoğraflaması) göre 1.94 kat daha duyarlı olduğu bulunmuştur (10). Vitreomaküler adezyon, vitreomaküler traksiyon, epiretinal membran OKT ile iyi tanımlanan VMAH olup, VMA ve VMT’lerin büyük kısmı stabil kalır ya da geriler. Sıklıkla 400 µm’den küçük VMA’larda, V tip konfigürasyon gösteren VMA’larda, yalnızca iç retinal tabakada distorsiyon varlığında spontan gerileme beklenir ve eşlik eden DMÖ için intravitreal enjeksiyon önerilir (136-138). Geniş VMA/VMT için, ERM’nin eşlik ettiği olgularda cerrahi (pars plana

vitrektomi) halen esas tedavi yöntemidir (139). ERM için ise metamorfopsi varlığı ya da binoküler görmede zayıflama derecesine bağlı olarak cerrahi kararı alınabilir (140).

Çalışmamızda VMAH olan grupta pseudofakik hasta sayısının VMAH olmayan gruptan anlamlı olarak fazla olduğu izlendi. Katarakt cerrahisinin VMAH gelişmesi için bir risk faktörü oluşturuyor olması bu sonuçla ilişkilendirilebilir (141-143).

VMAH varlığı veya yokluğunun DMÖ hastalarında tedaviye yanıtı potansiyel olarak etkilediği gösterilmiştir (131). Bununla birlikte DMÖ tedavisinde anti-VEGF ajanlarına yanıt üzerine VMAH'ın etkisini değerlendiren önceki çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Diyabetik Retinopati Klinik Araştırma Ağı çalışmasında yüzey kırışıklık retinopatisi bulunan hastalarda bulunmayanlara göre ranibizumab ile yapılan bir yıllık tedaviden sonra anlamlı olarak daha kötü bir görsel sonuç bulunmuştur (144). Yoon ve arkadaşları DMÖ'lü hastalarda yaptıkları bir çalışmada VMAH'ın (ERM veya VMA) anti-VEGF tedavisine yanıtı üzerindeki etkisini değerlendirdi. Çalışmaya VMAH olan 10 ve olmayan 5 göz dahil edildi. VMAH olan gözler, 3 intravitreal anti-VEGF enjeksiyonundan sonra bizim çalışmamızla benzer şekilde EİDGK'da daha az iyileşme gösterdi (131). Wu PC ve arkadaşlarının 31 göz üzerinde yaptıkları retrospektif bir çalışmada 8 hastada ERM veya VMT'yi içeren VMAH mevcuttu. 3 doz intravitreal bevacizumab sonrası VMAH olan grup ile olmayan grup karşılaştırıldığında görme keskinlikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (145). READ-3 çalışmasında ranibizumab tedavisi alan 124 gözden başlangıçta VMA olan 26 göz, VMA olmayan 98 göz ile karşılaştırıldığında tedaviden sonraki 6. ayda VMA olmayanlara göre daha fazla fonksiyonel iyileşme gösterdiği izlendi (146). Bu çalışmaların hasta popülasyonunda bulunan VMAH türü (VMA, VMT, ERM) ve dağılımının farklı olması birbirinden farklı sonuçlar bulunmasına yol açmış olabilir.

Korobelnik, J. ve arkadaşları anti-VEGF tedavisi alan 77'si naif 147 hastanın 1. yıl EİDGK sonuçlarını karşılaştırdı. Tedavi naif hastalarda daha önce tedavi edilmiş hastalara göre daha iyi görsel sonuçlar elde edildiğini bildirdiler (147). Çalışmamızda gruplarda enjeksiyonlar sonrası EİDGK değerlerinde belirgin artış olmaması, Korobelnik ve arkadaşlarının çalışmasıyla benzer şekilde hastalarımızın uzun süredir DMÖ ile tedavi görmeleri ve naif hasta olmamaları ile ilişkilendirildi. Ayrıca Kumagai ve arkadaşları 74'üne İLM soyulması uygulanan 135 DMÖ'lü gözde vitreus cerrahisinde İLM

soyulmasını inceledikleri çalışmalarında, İLM soyulmasının şiddetli DMÖ'de ödem emilimini hızlandırdığını, ancak görme keskinliğini daha fazla iyileştirmeye katkı sağlamadığını buldular (148). Bu, yalnızca medikal tedavi değil vitreomaküler arayüzey problemine cerrahi uygulansa dahi diyabetin yol açtığı kronik hasar sebebiyle her zaman anlamlı görme artışı elde edilemediğine işaret etmektedir.

Hikichi T. ve arkadaşlarının klinik olarak anlamlı maküla ödemi olan 82 DMÖ hastasıyla yaptığı bir çalışmada, çalışmanın başlangıcında 22 gözde vitreomaküler ayrılma mevcuttu. Tanıdan sonraki 6 ay içinde maküla ödemi 27 gözde düzeldi. Bunlardan 12'si çalışma başlangıcında vitreomaküler ayrılma olan gözlerdi. Yazarlar vitreomaküler ayrılmanın DMÖ iyileşmesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden olduğunu bildirdiler (149). Kulikov AN ve arkadaşları 72 hastanın 105 gözünün dahil edildiği çalışmalarında VMAH bulunan DMÖ hastalarında anti-VEGF etkinliğini değerlendirdi. VMAH olmayan gözlerde intravitreal enjeksiyondan 1 ay sonra SMK değerinde azalma, VMAH olan gözlerden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla idi. VMAH olan DMÖ hastalarında VMAH olmayanlara kıyasla anti-VEGF tedavisinin etkinliğinin azaldığını bildirdiler (150). Ancak bu çalışmada başlangıç SMK değeri VMAH olmayan grupta daha yüksek izlenmiş olup, grupların homojen seçilmemiş olmasının çıkan sonuçla ilişkili olabileceği düşünüldü. Mushtaq B ve arkadaşları başlangıç SMK kalınlığının daha fazla olduğu DMÖ hastalarının anti-VEGF tedavi sonrası SMK'da daha fazla azalma gösterdiğini bildirdiler (151). Bizim çalışmamızda bu çalışmaların aksine VMAH olan ve VMAH olmayan gruplar arasında enjeksiyonlar sonrası maküler ödemi değerlendirdiğimiz MMK ve SMK değerlerinde fark izlenmedi. Benzer şekilde Chang CK ve arkadaşlarının anti-VEGF tedavisi alan 142 hastanın 201 gözünün dahil edildiği retrospektif çalışmalarında, VMAH olanlar ile olmayanlar arasında maküla ödeminde azalma açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı bildirildi (16). Ancak çalışmalarında, başlangıçta VMAH olan hastalar çalışma dışı bırakıldı, 6 aylık takipte VMAH gelişen hastalarla gelişmeyenler arasında karşılaştırma yapıldı. Bu sonuç yeni oluşan ya da oluşmaya başlayan VMAH'ın EİDGK azalması ve maküla kalınlığı üzerine daha az etkili olması ile ilişkili olabilir. Bizim çalışmamızda da vitreomaküler traksiyonu olan yalnızca 5 hasta olması VMAH olan grup ile VMAH olmayan grup arasında maküla ödemi gerilemesinde fark izlenmemiş olmasına katkı sağlamış olabilir.

Spektral domain optik koherens tomografi (SD-OKT) kullanılarak geliştirilen derinlik görüntüleme, iyi bir koroid görüntülemesi ve koroid kalınlık değerlendirmesi sağlar (152,153). Koroid kalınlığının DMÖ varlığında azaldığını, bu azalmanın DR şiddeti ile ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (152). İntravitreal anti-VEGF enjeksiyonları DMÖ tedavisinde yaygın olarak kullanılan tedavi yöntemi olup koroid kalınlığı üzerine etkilerini araştıran az sayıda çalışma mevcuttur (154,155). Yiu ve arkadaşları, DMÖ için anti-VEGF tedavisi sonrasında 6. ayda SKK'nın azaldığını bildirmiştir (154). 39 göz üzerinde yapılan başka bir çalışmada 23 göz ranibizumab, 16 göz bevacizumab ile tedavi edildi. 6 aylık takipte tüm hastalarda SMK normale döndü. Ortalama 2.28 ± 1.27 (1-5) anti-VEGF uygulandı. 6 ay sonunda SKK'nın azaldığı, bevacizumab grubuyla ranibizumab grubu arasında istatistiksel fark izlenmediği bildirildi (155). Çalışmamızda literatürle benzer şekilde enjeksiyon öncesine göre her intravitreal anti-VEGF sonrası VMAH olan ve VMAH olmayan gruplarda SKK değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi. VMAH olan ve VMAH olmayan gruplar arasında ise enjeksiyonlar sonrası istatistiksel fark saptanması enjeksiyon öncesi homojen gruplar seçilememiş olması ile ilişkilendirildi. İki grubun karşılaştırılması ve VMAH olan hastalarda SKK ile anti-VEGF ilişkisinin değerlendirilebilmesi için enjeksiyon öncesi grupların homojen seçildiği daha kapsamlı çalışmalar gerekmektedir.

Literatürde DMÖ tedavisinde intravitreal aflibercept, bevacizumab ve ranibizumabı bir arada karşılaştıran tek çalışma Wells ve ark. tarafından yapılan DRCR.net Protokol T çalışmasıdır (6). 660 DMÖ hastasının dahil edildiği randomize, kontrollü bir klinik çalışmadır. Hastalar rastgele üç gruba ayrıldı ve 4 haftada bir sırasıyla intravitreal aflibercept (2.0 mg), intravitreal bevacizumab (1.25 mg) veya intravitreal ranibizumab (0.3 mg) uygulandı. 1. yıl sonuçlarında başlangıç EİDGK skoru 69 harf ve üzerinde olan hastalarda aflibercept, bevacizumab ve ranibuzumab uygulanan gruplar arasında EİDGK değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi. Başlangıç EİDGK skoru 69 harf altında olan grupta aflibercept tedavisi ile EİDGK artışı, bevacizumab ve ranibizumab tedavisi alan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla saptandı. SMK'da en fazla azalma aflibercept ile tedavi edilen gözlerde saptandı. Bunu ranibizumab takip ederken en az azalma bevacizumab uygulanan grupta görüldü. Çalışmanın 2. yıl sonuçlarında EİDGK değerleri karşılaştırıldığında aflibercept ile ranibizumab arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmezken bu iki ilaç bevacizumaba göre istatistiksel

olarak anlamlı derecede daha fazla artış sağladı. Bu sonuca göre 2 yıllık tedavi sonunda EİDGK kazancı açısından ranibizumab, aflibercepte yetismekte ancak bevacizumabla bu sonuca ulaşamamaktadır. SMK değerinde en fazla azalma gösteren grup aflibercept idi ancak aflibercept ile ranibizumab arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Her iki ilaç da bevacizumabdan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla azalma sağladılar. Başlangıç görme keskinliğine göre hastalar alt gruplara ayrıldığında, EİDGK skoru 69 harf ve üzerinde olan hastalarda anti-VEGF ilaçlar arasında 1. yılda olduğu gibi istatistiksel fark saptanmamıştır. 69 harften daha az EİDGK'ya sahip olan alt grupta ise 2 yıl sonunda aflibercept ve ranibizumab, bevacizumaba göre daha etkin bulundu. Bu sonuç görme keskinliği düşük olan hastalarda aflibercept ve ranibizumabın daha iyi seçim olduklarını göstermektedir. 3 ilaç için de 2 yılda yapılan enjeksiyon sayısı eşittir (156).

Bizim çalışmamızda da VMAH olan grup uygulanan anti-VEGF'e göre üç alt gruba (aflibercept grubu, bevacizumab grubu, ranibizumab grubu) ayrıldı. Enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası dönemlerde EİDGK değerleri karşılaştırıldığında Protokol T çalışmasının 1. yıl sonuçlarında 69 harften daha fazla EİDGK'ya sahip olan alt grupla benzer şekilde anti-VEGF grupları arasında fark izlenmedi. Daha önce de belirttiğimiz gibi hastalarımızın naif olmayan hastalar olup EİDGK değerlerinde tedavi sonrası belirgin değişiklik göstermemiş olmaları ya da VMAH olan hastalarda görme keskinliğinde tedaviyle daha az iyileşme görülmesi bu sonuca yol açmış olabilir. Protokol T çalışmasının sonuçlarıyla da uyumlu şekilde aflibercept uygulanan grupta, bevacizumab uygulanan gruba göre SMK değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla azalma gözlemlendi ancak farklı olarak ranibizumab grubunun diğer iki anti-VEGF grubuyla arasında anlamlı fark saptanmadı. SMK değerleri arasında enjeksiyon öncesi ve sonrası dönemlerde üç anti-VEGF grubu arasında fark olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı seviyeye ulaşmadı.

Ranibizumab, Fc kısmından yoksun 48 kDa rekombinant humanize bir immünoglobulin G1κ izotip monoklonal antikor fragmanıdır (Fab). Aflibercept, monoklonal bir antikorun Fc kısmını ve VEGF reseptör tip-1 ve VEGF reseptör tip-2'nin en yüksek iki afinite bölgesini birleştirerek elde edilen 115-kDa füzyon proteindir. Tamamı insana ait aminoasit dizilerini içerir ve çözünebilir bir tuzak reseptörü olarak görev yapar. VEGF-A,

VEGF-B ve PlGF'yi yüksek afinite ile bağlar. Bu sayede düşük dozlarda daha uzun süreyle etki sağlar. İnsan endotel hücrelerinde afliberceptin, VEGF-A ile indüklenen VEGFR-1 ve VEGFR-2 aktivasyonunu, bevacizumab ve ranibizumaba göre daha etkin şekilde bloke ettiği gösterilmiştir. Ayrıca intravitreal afliberceptin, intravitreal ranibizumab ile karşılaştırıldığında biyolojik etkinliğinin daha uzun olduğu ve böylece daha az sıklıkta doz uygulamasının mümkün olabileceği öne sürülmüştür (157-159). Bevacizumab, kanser hastalarında intravenöz yolla uygulanan 149 kDa'lık bir IgG1'dir (160). İntravitreal olarak DMÖ tedavisinde kullanılırlar.

Retina, makromoleküllerin serbest difüzyonunu sınırlayan yoğun yapısı ile bariyer görevi yapar. Tao ve arkadaşları deneyler sonucu iç ve dış nükleer tabakaların baskın difüzyon sınırlayıcıları olduğu sonucuna varmıştır (161). Jackson ve arkadaşları ise retinadan serbestçe geçebilen maksimum molekül boyutunun özellikle iç ve dış plexiform tabaka tarafından belirlendiğini gözlemlemişlerdir (162). Bu sınır, sabit bir insan retinası için yaklaşık 76 kDa olarak düşünülmüştür ancak bevacizumab gibi daha büyük (149 kDa) terapötik antikörlerin retinanın tüm kalınlığını geçtiği bildirildiği için, moleküler boyut sınırının daha yüksek olması beklenir (163,164). Literatürde anti-VEGF ilaçların retinaya penetrasyonunu araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. VMAH olan hastalarda ise bu moleküler penetrasyonu araştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda aflibercept grubunda bevacizumab grubundan daha fazla SMK azalması izlenmesinin sebebi afliberceptin reseptörü daha etkin bloke etmesi olabilir. Aynı zamanda daha büyük molekül yapısına sahip olan bevacizumab retinaya daha az penetre oluyor olabilir. Reseptör blokajında daha etkin olması sebebiyle afliberceptin, ranibizumaba göre de daha fazla SMK azalması gerçekleştirmesi beklenirken, ranibizumab ve aflibercept grupları arasında fark izlenmedi. Bu da ranibizumabın molekül yapısının küçük olması ile ilişkili olarak retinaya daha kolay penetre olmasının, afliberceptin reseptör üzerindeki avantajına yettiğini göstermektedir.

Çalışmamız üç anti-VEGF'i VMAH olan hastalarda karşılaştıran ilk çalışma olmakla birlikte takip süresinin kısa ve hasta sayısının az olması eksik yönleri arasında sayılabilir.

6. SONUC

1. DMÖ olgularında intravitreal anti-VEGF tedaviden VMAH bulunan DMÖ hastaları da fayda görmektedir. Bu fayda anatomik açıdan VMAH olmayan DMÖ hastaları ile benzer, fonksiyonel açıdan ise daha azdır.
2. Çalışmamızda, VMAH bulunan DMÖ hastaları uygulanan enjeksiyonlara göre değerlendirildiğinde üç anti-VEGF arasında fonksiyonel iyileşmeye katkı açısından fark bulunmadı.
3. VMAH bulunan DMÖ hastalarında tedavi sonrası aflibercept, bevacizumaba göre SMK azalmasına daha fazla katkı sağladı. Ranibizumab ile diğer iki anti-VEGF arasında ise fark izlenmedi.
4. VMAH bulunan DMÖ hastalarında SKK azalmasında üç anti-VEGF ajan arasında fark izlenmedi.

Diyabetik maküler ödemde anti-VEGF tedavisi önemli yer tutmaktadır. Ancak anti-VEGF ajanların VMAH bulunan DMÖ hastalarında penetrasyonu ve etkinlik karşılaştırması için literatürde yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Anti-VEGF ajanlarının VMAH bulunan DMÖ hastalarında etkinliği ve birbirine üstünlüklerinin belirlenebilmesi için daha geniş spektrumlu prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Rasooly RS, Akolkar B, Spain LM, Guill MH, Del Vecchio CT, et al. The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Central Repositories: a valuable resource for nephrology research. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10(4):710-715.
2. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care 2002;25(9):1551-1556.
3. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, et al. Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) study group. Global prevalence and risk factors of diabetic retinopathy. Diabetes Care. 2012;35(3):556-64.
4. Das A, McGuire PG, Rangasamy S. Diabetic Macular Edema: Pathophysiology and Novel Therapeutic Targets. Ophthalmology. 2015;122(7):1375-1394.
5. Kerimoğlu H, Turk HB. Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Makula Ödeminde Patogenez. Güncel Retina 2018;2(2):94-101.
6. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. N Engl J Med 2015; 372(13): 1193–1203.
7. Bandello F, Cunha-Vaz J, Chong NV, Lang GE, Massin P, et al. New approaches for the treatment of diabetic macular oedema: recommendations by an expert panel. Eye 2012; 26(4): 485–493.
8. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Arch Ophthalmol. 1985;103(12):1796-1806.

9. Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, Browning D, Flaxel CJ, et al. Intravitreal Ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results. *Ophthalmology* 2015; 122(2): 375–381.
10. Ghazi NG, Ciralsky JB, Shah SM, Campochiaro PA, Haller JA, et al. Optical coherence tomography findings in persistent diabetic macular edema: the vitreomacular interface. *Am J Ophthalmol.* 2007;144(5):747-754.
11. Kim BY, Smith SD, Kaiser PK. Optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2006;142(3):405–412.
12. Ophir A, Trevino A, Fatum S. Extrafoveal vitreous traction associated with diabetic diffuse macular oedema. *Eye.* 2010;24(2):347–353.
13. Chang CK, Cheng CK, Bai CH. Development of vitreomacular interface abnormality in patients with diabetic macular edema. *Taiwan J Ophthalmol.* 2012;2(3):93–98.
14. Akbar KI, Mohamed MD, Mann SS, Hysi PG, Laidlaw DA, et al. Prevalence of vitreomacular interface abnormalities on spectral domain optical coherence tomography of patients undergoing macular photocoagulation for centre involving diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(8):1078-1081.
15. Wong Y, Steel DHW, Habib MS, Moore AS, Bajwa D, et al. Vitreoretinal interface abnormalities in patients treated with ranibizumab for diabetic macular oedema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2017;255(4):733–742.
16. Chang CK, Cheng CK, Peng CH. The incidence and risk factors for the development of vitreomacular interface abnormality in diabetic macular edema treated with intravitreal injection of anti-VEGF. *Eye (Lond)* 2017;31(5):762–770.
17. Moore K, Persaud T. *The Developing Human Philadelphia, USA: W.B. Saunders:* 1993; 423-29

18. Spalton J, Hitchings A, Hunter AP. Atlas of Clinical Ophthalmology. 3rd ed. Mosby: 2004; 398-408.
19. Kanski J.J. Clinical Ophthalmology, In Retinal Vascular Disease. 7th ed. 2015:535-592
20. Saatçi AO: Diabetik Makulopatide Medikal Tedavi. Ret-Vit 2004;12:267-70.
21. Inan S, Retinal Anatomy. Kocatepe Medical Journal. 2014;15(3):355-9
22. Yanoff M, Duker J. Yanoff & Duker: Ophthalmology. 3rd ed. 2008:771–3.
23. Sebag J. Age-related changes in human vitreous structure. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1987;225(2):89-93.
24. Sebag J. Ageing of the vitreous. Eye (Lond). 1987;2(1):254-262.
25. Kamei A, Totani A. Isolation and characterization of minor glycosaminoglycans in the rabbit vitreous body. Biochem Biophys Res Commun.1982;109(3):881-887.
26. Snowden JM. The stabilization of in vivo assembled collagen fibrils by proteoglycans/glycosaminoglycans. Biochim Biophys Acta. 1982;703(1):21-25.
27. Ponsioen TL, Hooymans JM, Los LI. Remodelling of the human vitreous and vitreoretinal interface--a dynamic process. Prog Retin Eye Res. 2010;29(6):580-595.
28. Bishop PN, Holmes DF, Kadler KE, McLeod D, Bos KJ, et al. Age-related changes on the surface of vitreous collagen fibrils. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004;45(4):1041–1046.
29. Scott JE. The chemical morphology of the vitreous. Eye.1992; 6(6): 553-555.
30. Sebag J. Vitreous anatomy and pathology. In ophthalmology (4th ed) Yanoff M and Duker JS (eds). Mosby (2004) Elsevier Indian Reprint 2006:430
31. Le Goff MM, Bishop PN. Adult vitreous structure and postnatal changes. Eye (Lond). Oct 2008;22(10):1214-1222.

32. Basic and Clinical Science Course (BCSC) Section 12: Retina and Vitreous. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology, 2011: 7-18
33. Bishop PN. Structural macromolecules and supramolecular organisation of the vitreous gel. *Prog Retin Eye Res.* May 2000;19(3):323-344.
34. Wright DW, Mayne R. Vitreous humor of chicken contains two fibrillar systems: an analysis of their structure. *J. Ultrastruct. Mol. Struct. Res.* 1988;100(3):224-34.
35. Warman M, Kimura T, Muragaki Y, Castagnola P, Tamei H, et al. Monoclonal antibodies against two epitopes in the human alpha 1 (IX) collagen chain. *Matrix.* 1993;13(2):149-56.
36. Ihanamaki T, Pelliniemi LJ, Vuorio E. Collagens and collagen-related matrix components in the human and mouse eye. *Prog Retin Eye Res.* 2004;23(4):403-34.
37. Hikichi T, Akiba J, Ueno N, Yoshida A, Chakrabarti B, et al. Cross-linking of vitreous collagen and degradation of hyaluronic acid induced by bilirubin-sensitized photochemical reaction. *Jpn J Ophthalmol.* 1997;41(3):154-9.
38. Bishop PN, Crossman MV, McLeod D, Ayad S. Extraction and characterization of the tissue forms of collagen types II and IX from bovine vitreous. *Biochem J.* 1994;299(2):497–505.
39. Fraser JR, Laurent TC, Laurent UB. Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. *J Intern Med.* 1997;242(1):27-33.
40. Sebag J. Vitreous Chemistry. The Vitreous – Structure, Function and Pathobiology. 2nd Edition. New York, Springer. 1989:1-300.
41. Sharif-Kashani P, Hubschman JP, Sassoon D, Kavehpour HP. Rheology of the vitreous gel: effects of macromolecule organization on the viscoelastic properties. *J Biomech.* 2011;3;44(3):419-23

42. Sheibani N, Sorenson CM, Cornelius LA, Frazier WA. Thrombospondin-1, a natural inhibitor of angiogenesis is present in vitreous and aqueous humor and is modulated by hyperglycemia. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;7;267(1):257-61.
43. Qiao H, Hisatomi T, Sonoda KH, Kura S, Sassa Y, et al. The characterisation of hyalocytes: the origin, phenotype and turnover. *Br J Ophthalmol* 2005;89(4):513–517.
44. Snead MP, Snead DR, Richards AJ, Harrison JB, Poulson AV, et al. Clinical, histological and ultrastructural studies of the posterior hyaloid membrane. *Eye (Lond)*. 2002;16(4):447-53.
45. Aguayo J, Glaser B, Mildvan A, Cheng HM, Gonzalez RG, et al. Study of vitreous liquifaction by NMR spectroscopy and imaging. *Invest Ophthalmol. Vis Sci* 1985;26(5):692-697.
46. Sebag J. Age-related differences in the human vitreoretinal interface. *Arch Ophthalmol*. 1991;109(7):966-971.
47. Foos RY. Vitreoretinal juncture; topographical variations. *Invest Ophthalmol*. 1972;11(10):801-808.
48. Johnson MW. Posterior vitreous detachment: evolution and complications of its early stages. *Am J Ophthalmol*. 2010;149(3):371-82.
49. Johnson MW. How should we release vitreomacular traction: surgically, pharmacologically, or pneumatically? *Am J Ophthalmol*. 2013;155(2):203–205.
50. McLeod D, Leaver PK. Trampolines and triangles. The surgical pathology of the vitreous. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1977;97(2):225–231.

51. Gaudric A, Haouchine B, Massin P, Paques M, Blain P, et al. Macular hole formation: new data provided by optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 1999;117(6):744–751.
52. Sebag J. Anomalous posterior vitreous detachment: a unifying concept in vitreo-retinal disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2004;242(8):690-8.
53. Duker JS, Kaiser PK, Binder S, de Smet MD, Gaudric A, et al. The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology*. 2013; 120(12): 2611-9.
54. Girach A, Pakola S. Vitreomacular interface diseases: Pathophysiology, diagnosis and future treatment options. *Expert Rev Ophthalmol* 2012;7(4):311–23.
55. Johnson M.W. Perifoveal vitreous detachment and its macular complications. *Transactions of the Aner Ophthalmol Society*. 2005; 103: 537-567
56. Romano MR, Comune C, Ferrara M, Cennamo G, De Cilla S, et al. Retinal changes induced by epiretinal tangential forces. *J Ophthalmol* 2015;2015:372564.
57. Kang EC, Koh HJ. Effects of vitreomacular adhesion on age-related macular degeneration. *J Ophthalmol* 2015;2015:865083.
58. Bottos JM, Elizalde J, Rodrigues EB. Current concepts in vitreomacular traction syndrome. *Curr Op Ophthalmol* 2012;23(3):195-201.
59. Levison AL, Kaiser PK. Vitreomacular interface diseases: Diagnosis and management. *Taiwan Journal of Ophthalmology* 2014;4(2):63-68.
60. John VJ, Flynn HW Jr, Smiddy WE, Carver A, Leonard R, et al. Clinical course of vitreomacular adhesion managed by initial observation. *Retina*. 2014;34(3):442-6.

- 61.** Jackson TL, Nicod E, Simpson A, Angelis A, Grimaccia F, et al. Symptomatic vitreomacular adhesion. *Retina*. 2013;33(8):1503-11.
- 62.** Meuer SM, Myers CE, Klein BE, Swift MK, Huang Y, et al. The epidemiology of vitreoretinal interface abnormalities as detected by spectraldomain optical coherence tomography. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 2015;122(4):787-795.
- 63.** Kaynak S. Vitreomakuler traksiyon sendromu ve epiretinal membranlarda OCT: tanı ve takipteki onemi. *Ret-Vit*. 2009;17(1):1-8.
- 64.** Rodman JA, Shechtman D, Sutton BM, Pizzimenti JJ, Bittner AK. VAST Study Group. Prevalence of vitreomacular adhesion in patients without maculopathy older than 40 years. *Retina*. 2017;10:1–8.
- 65.** Shao L, Wei W. Vitreomacular traction syndrome. *Chin Med J* 2014; 127(8): 1566-1571.
- 66.** Johnson MW. Posterior vitreous detachment: evolution and complications of its early stages. *Am J Ophthalmol*. 2010;149(3):371-82.
- 67.** Johnson MW. Epiretinal membrane. In: Yanoff M, Duker J, editors. *Ophthalmology*. 3rd Ed. St. Louis: Mosby; 2009:686-90
- 68.** Stevenson W, Prospero PCM, Agarwal DR, Gelman R, Christoforidis JB. Epiretinal membrane: optical coherence tomography-based diagnosis and classification. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:527-34.
- 69.** Mayer WJ, Vogel M, Neubauer A, Kernt M, Kampik A, et al. Pars plana vitrectomy and internal limiting membrane peeling in epimacular membranes: correlation of function and morphology across the macula. *Ophthalmologica* 2013;230(1):9-17.

70. Gass JDM. Macular dysfunction caused by epiretinal membrane contraction. Stereoscopic Atlas of Macular Diseases: Diagnosis and Treatment. St. Louis: Mosby;1997: 938-50
71. Mori K, Ghelbach PL, Sano A, Deguchi T, Yoneya S. Comparison of epiretinal membrane of differing pathogenesis using optical coherence tomography. Retina. 2004; 24(1):57-62.
72. Ho AC, Guyer DR, Fine SL. Macular hole. Surv. Ophthalmol. 1998; 42(5): 393-416.
73. Gass JDM. Idiopathic senile macular hole: its early stages and pathogenesis. Archives of Ophthalmology 1988; 106(5): 629–639.
74. Gass JDM. Reappraisal of biomicroscopic classification of stages of development of a macular hole. Am J Ophthalmology 1995; 119(6):752–759.
75. Chandra A, Charteris DG, Yorston D. Posturing after macular hole surgery: a review. Ophthalmologica 2011;226:3-9.
76. Winslow RL, Taylor BC. Retinal complications following YAG laser capsulotomy. Ophthalmology 1985;92(6):785-789
77. The Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for idiopathic macular holes. Am J Ophthalmol. 1994;118:754-61
78. Duman R, Çetinkaya E, Duman R. Vitreomaküler Ara Yüzey Hastalıklarında Klinik, Tanı ve Sınıflandırma. Güncel Retina 2018;2(3):231-235.
79. Massin P, Paques M, Masri H, Haouchine B, Erginay A, et al. Visual outcome of surgery for epiretinal membranes with macular pseudoholes. Ophthalmology 1999;106(3):580-585.

- 80.** Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, et al; American Diabetes Association. Retinopathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:84-87.
- 81.** Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* 2010;376(9735):124-36.
- 82.** National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. National Diabetes Statistics Fact Sheet: General Information and National Estimates on Diabetes in the United States. Publication No: 02-3892. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, National Institute of Health; 2000.
- 83.** Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, et al. TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European Journal of Epidemiology*. 2013; 28 (2) : 169-180.
- 84.** Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis (Lond)* 2015; 2: 17
- 85.** Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984;102(4):520-6.
- 86.** Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol* 1984;102(4):527-32.
- 87.** Klein R, Klein BE, Moss SE, DeMets DL, Kaufman I, Voss PS. Prevalence of diabetes mellitus in southern Wisconsin. *Am J Epidemiol* 1984;119(1):54-61.
- 88.** Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984;91(12):1464-74.

- 89.** Chu CJ, Johnston RL, Buscombe C, Sallam AB, Mohamed Q, et al. United Kingdom Pseudophakic Macular Edema Study Group. Risk factors and incidence of macular edema after cataract surgery: a database study of 81984 eyes. *Ophthalmology* 2016;123(2): 316-23.
- 90.** Diep TM, Tsui I. Risk factors associated with diabetic macular edema. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 100 (3) : 298-305.
- 91.** The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329 (14) : 977-86.
- 92.** Klein R, Klein BEK, Moss SE, Linton KLP. The Beaver Dam Eye Study. Retinopathy in adults with newly discovered and previously diagnosed diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1992;99(1):58-62.
- 93.** UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317 (7160) : 703-13.
- 94.** Beulens JW, Patel A, Vingerling JR, Cruickshank JK, Hughes AD, et al; AdRem project team; ADVANCE management committee. Effects of blood pressure lowering and intensive glucose control on the incidence and progression of retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009; 52(10): 2027-36.
- 95.** Chang CH, Chuang LM. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes: Is blood pressure control the lower the better? *J Diabetes Investig* 2011;2(2):101-3.
- 96.** Das R, Kerr R, Chakravarthy U, Hogg RE. Dyslipidemia and diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2015;122 (9):1820-7.

- 97.** Powers M, Greven M, Kleinman R, Nguyen QD, Do D. Recent advances in the management and understanding of diabetic retinopathy. *F1000Res*. 2017 29;6: 2063.
- 98.** International Council of Ophthalmology. ICO Guidelines for Diabetic Eye Care. (2017).
- 99.** Artunay Ö, Tülü B, Sengül A, Perente İ. Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Maküla Ödeminde Tarama, Takip ve Tedavi Algoritması Güncel Retina 2018;2(2):108-118
- 100.** Campbell M, Humphries P. The blood-retina barrier: tight junctions and barrier modulation. *Adv Exp Med Biol*. 2012;763:70-84.
- 101.** Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic Macular Edema: Pathogenesis and Treatment. *Surv Ophthalmol*. 2009;54(1):1-32.
- 102.** Antonetti DA, Barber AJ, Hollinger LA, Wolpert EB, Gardner TW. Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occludin and zonula occludens. A potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors. *J Biol Chem*. 1999;274(33):23463-7.
- 103.** Klein R, Klein BE, Moss SE, Wong TY, Hubbard L, et al. Retinal vascular abnormalities in persons with type 1 diabetes: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVIII. *Ophthalmology*. 2003;110(11):2118-25.
- 104.** Patel V, Rassam S, Newsom R, Wiek J, Kohner E. Retinal blood flow in diabetic retinopathy. *BMJ*. 1992;305(6855):678-83.
- 105.** Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs - an extension of the modified Airlie House classification ETDRS report number 10. *Ophthalmology* 1991;98(5):786 806.

- 106.** Sikorski BL, Malukiewicz G, Stafiej J, Lasiewska-Junk H, Raczynska D. The diagnostic function of OCT in diabetic maculopathy. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013:434560.
- 107.** Özdemir H, Arf S, Karaçorlu M. Maküla hastalıklarında optik koherens tomografi. *Ankara, Güneş Tıp Kitabevi.* 2015;51-77.
- 108.** Chou T, Wu P, Kuo J, Lai CH, Kuo CN, et al. Relationship of diabetic macular edema with glycosylated haemoglobin. *Eye* 2009;23(6):1360-1363.
- 109.** Do D, Shah S, Sung J, et al. Persistent diabetic macular edema is associated with elevated hemoglobin A1c. *Am. Journal Ophthalmol* 2005;139(4):620-625.
- 110.** Shin HJ, Lee SH, Chung H, Kim HC. Association between photoreceptor integrity and visual outcome in diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012; 250(1): 61–70.
- 111.** Schmidt EU, Garcia-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, et al. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica.* 2017;237(4):185-222.
- 112.** Schmidt EU, Lang GE, Holz FG, Schlingemann RO, Lanzetta P, et al. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology* 2014; 121(5): 1045–1053.
- 113.** Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010; 117(6): 1064-1077.e1035.
- 114.** Korobelnik JF, Do DV, Schmidt EU, Boyer DS, Holz FG, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014; 121(11): 2247-2254.

- 115.** Bolz M, Kriechbaum K, Simader C, Deak G, Lammer J, et al. In vivo retinal morphology after grid laser treatment in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010; 117(3): 538– 544.
- 116.** Schmidt EU, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol* 2014; 98(9): 1144–1167.
- 117.** Mitchell P, Bandello F, Schmidt EU, Lang GE, Massin P, et al. The RESTORE Study: Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2011; 118(4): 615–625.
- 118.** Vincenti V, Cassano C, Rocchi M. Assignment of the vascular endothelial growth factor gene to human chromosome 6p21.3. *Circulation*. 1996;93(8):1493-95.
- 119.** Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science*. 1983;219(4587):983-985.
- 120.** Tranos PG, Topouzis F, Stangos NT, Dimitrakos S, Economidis P, et al. Effect of laser photocoagulation treatment for diabetic macular oedema on patient's vision-related quality of life 2004;29(1):41-49.
- 121.** Penfold PL, Wen L, Madigan MC, King NJ, Provis JM. Modulation of permeability and adhesion molecule expression by human choroidal endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:3125-30.
- 122.** Takamura Y, Ohkoshi K, Murata T. New Strategies for Treatment of Diabetic Macular Edema. *J Ophthalmol*. 2018;2018:4292154. Published 2018 Aug 19.

- 123.** Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989;161(2):851–858.
- 124.** Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, Rafique A, Rosconi MP, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis.* 2012;15(2):171–185.
- 125.** Park SJ, Oh J, Kim YK, Park JH, Park JY, et al. Intraocular pharmacokinetics of intravitreal vascular endothelial growth factor-Trap in a rabbit model. *Eye (Lond).* 2015;29(4):561–568.
- 126.** Stewart MW. The expanding role of vascular endothelial growth factor inhibitors in ophthalmology. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(1):77–88.
- 127.** Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Holz FG, Boyer DS, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology.* 2015;122(10):2044–2052.
- 128.** Googe J, Brucker AJ, Bressler N, Qin H, Aiello LP, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network: Randomized trial evaluating short-term effects of intravitreal ranibizumab or triamcinolone acetonide on macular edema after focal/grid laser for diabetic macular edema in eyes also receiving panretinal photocoagulation. *Retina.* 2011;31(6):1009–1027.
- 129.** Korobelnik JF, Do DV, Schmidt EU, Boyer DS, Holz FG, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2014;121(11):2247–2254.
- 130.** Mitchell P, Bandello F, Schmidt EU, Lang GE, Massin P, et al. The RESTORE Study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2011;118(4):615–625.
- 131.** Yoon D, Rusu I, Barbazetto I. Reduced effect of anti-vascular endothelial growth factor agents on diabetics with vitreomacular interface abnormalities. *Int Ophthalmol.* 2014;34(4):817–823.

- 132.** Snead DR, James S, Snead MP. Pathological changes in the vitreoretinal junction 1: epiretinal membrane formation. *Eye (Lond)*. 2008;22(10):1310–1317.
- 133.** Kase S, Satio W, Ohno S, Ishida S. Proliferative diabetic retinopathy with lymphocyte-rich epiretinal membrane associated with poor visual prognosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(12): 5909-5912.
- 134.** Retinopathy D, Writing N. Vitrectomy Outcomes in Eyes with Diabetic Macular Edema and Vitreomacular Traction. *Ophthalmology* 2010;117(6):1087–1093.e3.
- 135.** Thomas D, Bunce C, Moorman C, Laidlaw AH. Frequency and associations of a taut thickened posterior hyaloid, partial vitreomacular separation, and subretinal fluid in patients with diabetic macular edema. *Retina* 2005; 25 (7): 883–888.
- 136.** Mai KB, Tzu JH. Management of Vitreomacular Traction. *Curr Ophthalmol Rep* 2016;4(1):25–9.
- 137.** Almeida DRP, Chin EK, Rahim K, Folk JC, Russell SR. Factors Associated With Spontaneous Release of Vitreomacular Traction. *Retina* 2015;35(3):492–7.
- 138.** Theodossiadis GP, Grigoropoulos VG, Theodoropoulou S, Datseris I, Theodossiadis PG. Spontaneous resolution of vitreomacular traction demonstrated by spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2014;157(4):842–851 e1.
- 139.** Çalışkan S, Gürdal C. Vitreomaküler Adhezyon ve Vitreomaküler Traksiyona Eşlik Eden Hastalıklar. *Güncel Retina* 2018;2(3):256-261.
- 140.** Thompson JT. Epiretinal membrane removal in eyes with good visual acuities. *Retina*. 2005;25(7):875-82.
- 141.** Fraser-Bell S, Guzowski M, Rochtchina E, Wang JJ, Mitchell P. Five-year cumulative incidence and progression of epiretinal membranes: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2003; 110 (1): 34–40.

- 142.** Fraser-Bell S, Ying-Lai M, Klein R, Varma R. Prevalence and associations of epiretinal membranes in latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45 (6): 1732–1736.
- 143.** Hayashi K, Hayashi H. Influence of phacoemulsification surgery on progression of idiopathic epiretinal membrane. *Eye* 2009; 23 (4): 774–779.
- 144.** Bressler SB, Qin H, Beck RW, Chalam KV, Kim JE, et al. Factors associated with changes in visual acuity and central subfield thickness at 1 year after treatment for diabetic macular edema with ranibizumab. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(9):1153-1161.
- 145.** Wu PC, Lai CH, Chen CL, Kuo CN. Optical coherence tomographic patterns in diabetic macula edema can predict the effects of intravitreal bevacizumab injection as primary treatment. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2012;28(1):59-64.
- 146.** Sadiq MA, Soliman MK, Sarwar S, Agarwal A, Hanout Mostafa, et al. Effect of vitreomacular adhesion on treatment outcomes in the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-3) study. *Ophthalmology*.2016;123(2):324-329.
- 147.** Korobelnik JF, Daien V, Faure C, et al. 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(3):521-528.
- 148.** Kumagai K, Ogino N, Furukawa M, et al. Internal limiting membrane peeling in vitreous surgery for diabetic macular edema, *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 2002;106(9):590-594
- 149.** Hikichi T, Fujio N, Akiba J, Azuma Y, Takahashi M, et al. Association between the short-term natural history of diabetic macular edema and the vitreomacular relationship in type II diabetes mellitus, *Ophthalmology*, 1997;104(3) 473–478.
- 150.** Kulikov AN, Sosnovskii SV, Berezin RD, Maltsev DS, Oskanov DH, Gribanov NA. Vitreoretinal interface abnormalities in diabetic macular edema and effectiveness of anti-

VEGF therapy: an optical coherence tomography study. Clin Ophthalmol. 2017;11:1995-2002

151. Mushtaq B, Crosby NJ, Dimopoulos AT, et al. Effect of initial retinal thickness on outcome of intravitreal bevacizumab therapy for diabetic macular edema. Clin Ophthalmol. 2014;8:807-812.

152. Regatieri CV, Branchini L, Carmody J, Fujimoto JG, Duker JS. Choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy analyzed by spectral-domain optical coherence tomography. Retina. 2012;32(3):563-568.

153. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography [published correction appears in Am J Ophthalmol. 2009 Aug;148(2):325. Pozzoni, Maria C [corrected to Pozzoni, Maria C]]. Am J Ophthalmol. 2008;146(4):496-500.

154. Yiu G, Manjunath V, Chiu SJ, Farsiu S, Mahmoud TH. Effect of anti-vascular endothelial growth factor therapy on choroidal thickness in diabetic macular edema. Am J Ophthalmol. 2014;158(4):745-751.e2.

155. Kniggenndorf VF, Novais EA, Kniggenndorf SL, Xavier C, Cole ED, et al. Effect of intravitreal anti-VEGF on choroidal thickness in patients with diabetic macular edema using spectral domain OCT. Arquivos Brasileiros de Oftalmologia, .(2016): 79(3), 155-158.

156. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. Ophthalmology. 2016;123(6):1351–1359.

157. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, Rafique A, Rosconi MP, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. Angiogenesis. 2012;15(2):171–185.

158. Arevalo JF, Fromow-Guerra J, Quiroz-Mercado H, Sanchez JG, Wu L, et al. Pan-American Collaborative Retina Study Group. Primary intravitreal bevacizumab (Avastin)

for diabetic macular edema: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6-month follow-up. *Ophthalmology* 2007;114(4):743-750.

159. Stewart MW, Rosenfeld PJ. Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap. *Br J Ophthalmol.* 2008;92(5):667–668.

160. Fogli S, Del Re M, Rofi E, Posarelli C, Figus M, Danesi R. Clinical pharmacology of intravitreal anti-VEGF drugs. *Eye (Lond).* 2018;32(6):1010-1020.

161. Tao Y, Li X, Jiang L, Bai X, Wu B, et al. Diffusion of macromolecule through retina after experimental branch retinal vein occlusion and estimate of intraretinal barrier. *Curr. Drug Metab.* 8 (2007) 151–156.

162. Jackson T, Antcliff R, Hillenkamp J, Marshall J. Human retinal molecular weight exclusion limit and estimate of species variation. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 44 (2003) 2141–2146.

163. Shahar J, Avery R, Heilweil G, Barak A, Zemel E, et al. Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Retin. (Philadelphia, Pa).* 26 (2006) 262–269.

164. Heiduschka P, Fietz H, Hofmeister S, Schultheiss S, Mack A, et al. Penetration of bevacizumab through the retina after intravitreal injection in the monkey. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 48 (2007) 2814–2823.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Vitreomaküler ara yüzey hastalığı bulunan diyabetik makula ödemli hastalarda anti-VEGF (ranibizumab, aflibercept, avastin) tedavi ajanlarının terapötik etkinliğinin karşılaştırılması,
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	Yenişehir Mahallesi Tahsin Duru Caddesi No:14 YAĞŞIHAN/KIRIKKALE
	TELEFON	0 318 333 50 10/5733
	FAKS	0 318 224 07 86
	E-POSTA	ketik@kku.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Nurgül ÖRNEK			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Göz Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☒		
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma		☐			
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐	

Etik Kurul Başkan Vekili
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Meral SAYGUN
İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Vitreomaküler ara yüzey hastalığı bulunan diyabetik makula ödemli hastalarda anti-VEGF (ranibizumab, aflibercept, avastin) tedavi ajanlarının terapötik etkinliğinin karşılaştırılması,
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Temmuz 2019	02	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Temmuz 2019	02	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Temmuz 2019	02	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BAŞVURU FORMU	Temmuz 2019	02	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama			
	ŞİGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
KARAR BELGELERİ	Karar No:15/05		Tarih: 18.07.2019			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na başvuru yapılması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Osman ÇAĞLAYAN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım	İmza
Prof.Dr. Osman ÇAĞLAYAN	Tıbbi Biyokimya	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	12mls
Prof.Dr. Meral SAYGUN	Halk Sağlığı	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	B
Prof.Dr. H. Ebru OLGUN	Periodontoloji	Kırıkkale Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	SM
Prof.Dr. Orhan Murat KOÇAK	Fizyoloji	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof.Dr. Gülten KARACA	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Hacer Fulya GÜLERMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☒	12mls
Doç. Dr. Gökçe ŞİMŞEK	KBB	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç.Dr. Vedat ŞİMŞEK	Kardiyoloji	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

Etik Kurul Başkan Vekili
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Meral SAYGUN
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Vitreomaküler ara yüzey hastalığı bulunan diyabetik makula ödemli hastalarda anti-VEGF (ranibizumab, aflibercept, avastin) tedavi ajanlarının terapötik etkinliğinin karşılaştırılması,							
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU									
Doç. Dr. Özkan ÖZGÜL	Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi	Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doktor Öğretim Üyesi Faruk PEHLIVANLI	Genel Cerrahi	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Doktor Öğretim Üyesi Mehmet Kürşat DERİCİ	Tıbbi Farmakoloji	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Öğretim Görevlisi Hakan YAPICI	Hareket ve Antrenman	Kırıkkale Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Uzman Dr. Hüseyin KANDEMİR	Kardiyoloji	Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Ecz. Burhan BİRİCİ	Serbest Eczacı	Kırıkkale- Merkez	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Av. Halil MUTLU	Hukuk	Kırıkkale-Merkez	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	

Etik Kurul Başkan Vekili
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Meral SAYGUN
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.



