



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

DİYABETİK RETİNOPATİLİ OLGULARDA ARKA HYALOİDİN DURUMUNUN TEDAVİ BAŞARISINA ETKİSİ

Dr. MERYEM DİLARA KILIÇ

UZMANLIK TEZİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof.Dr. ERKAN ÇELİK

2023-SAKARYA

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**DİYABETİK RETİNOPATİLİ OLGULARDA ARKA
HYALOİDİN DURUMUNUN TEDAVİ BAŞARISINA ETKİSİ**

DR. MERYEM DİLARA KILIÇ

UZMANLIK TEZİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof.Dr. ERKAN ÇELİK

2023-SAKARYA

ONAY

Kurum : Sakarya Üniversitesi/Tıp Fakültesi
Program türü : Uzmanlık Tezi
Anabilim Dalı : Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
Tez Sahibi : Dr. Meryem Dilara KILIÇ
Sınav Tarihi : 18.09.2023 **Saat:** 08:00
Tez Başlığı : Diyabetik Retinopatili Olgularda Arka Hyaloidin Durumunun Tedavi Başarısına Etkisi

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

	Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza	Kabul/Red*
Danışman (Üye)			
Üye			
Üye			

* Red kararının gerekçesi onay dayfasının arkasında belirtilmelidir.

ONAY

“Bu tez .././202.. tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

.././202..
Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

*Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan/....../..... tarihinde onay alarak hazırlanmıştır.

Tarih:

....../....../...

Dr.Meryem Dilara KILIÇ

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitim sürem içinde bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım klinik şefimiz Prof. Dr. Gürsoy Alagöz'e, tezimin son halini almasında yardımcı olan Prof. Dr. Erkan Çelik'e, yazım aşamasında yardımcı olan Op. Dr. Ali Altan Ertan Boz ve Op. Dr. Kadriye Demir Boncukcu'ya, vizyonuyl ufkumu aydınlatan Doç. Dr. Burçin Çakır'a, dirsek dirseğe birlikte çalıştığım arkadaşlarım Dr. Seren Kaplan ve Dr. Merve Nur Mutlu'ya, sonsuz desteği ve kıymetli arkadaşlığı için Sezen Samrioğlu'na, kliniğimizin uzmanlarına, asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline ve bana cesur olmayı öğreten sevgili babam Nato İşletme Eski Müdürü Beyler Kılıç'a teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Dr. Meryem Dilara KILIÇ

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
TABLO LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Retina.....	2
2.1.1. Retina embriyolojisi.....	2
2.1.2 Retina anatomisi.....	2
2.1.2.1. Retina topografisi.....	3
2.1.2.1.1. Santral retina.....	4
2.1.2.1.2. Periferik retina.....	4
2.1.2.2. Retinanın vasküler anatomisi.....	4
2.1.2.2.1. Arterler.....	4
2.1.2.2.2. Venler.....	4
2.1.2.2.3. Kapillerler.....	4
2.2. Vitreus.....	5
2.2.1. Vitreus embriyolojisi.....	5
2.2.2. Vitreus anatomisi.....	5
2.2.3. Vitreomaküler arayüzey.....	6
2.2.3.1. Vitreomaküler arayüzey anatomi ve fizyolojisi....	6
2.2.3.2. Yaşa bağlı vitreus ve vitreomaküler arayüzey değişiklikleri.....	7
2.2.3.3. Vitreomaküler arayüzey hastalıklarının patofizyolojisi.....	8
2.3. Diyabetik retinopati.....	10

2.3.1. Diyabetik retinopati epidemiyolojisi.....	11
2.3.2. Diyabetik retinopati risk faktörleri.....	11
2.3.3. Diyabetik retinopati patogenezi.....	11
2.3.4. Diyabetik retinopatide sınıflandırma.....	12
2.3.5. Diyabetik makülopati.....	12
2.3.5.1. Diyabetik maküla ödeminin patofizyolojisi.....	13
2.3.5.2. Maküla değerlendirilmesinde tanı yöntemleri.....	14
2.3.5.3. Diyabetik maküla ödeminin tedavisi.....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
4. BULGULAR	20
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	32
6. KAYNAKLAR	39
7. EKLER	50
7.1. EK-1: Etik kurul kararı.....	50
ÖZGEÇMİŞ.....	51

KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

AH: Arka hyaloid
DMÖ: Diyabetik maküla ödemi
DRP: Diyabetik reinopati
DPT: Dış pleksiform tabaka
DNT: Dış nükleer tabaka
DLM: Dış limitan membran
DM: Diabetes Mellitus
EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği
ERM: Epiretinal membran
FFA: Fundus floresein anjiyografi
GHT: Ganglion hücre tabakası
İVE: İntravitreal enjeksiyon
İLM: İç limitan membran
İVB: İntravitreal bevacizumab
İVR: İntravitreal ranibizumab
İVA: İntravitreal aflibercept
İPT: İç pleksiform tabaka
İNT: İç nükleer tabaka
İRMA: İntraretinal mikrovasküler anormallik
İVTA: İntravitreal triamsinolon asetonid
KMÖ: Klinik anlamı maküla ödemi
LFK: Lazer fotokoagülasyon
MMK: Merkezi maküla kalınlığı
NVD: New vessels of disc
NVE: New vessels elsewhere
NPDR: Non-proliferatif diyabetik retinopati
OKT: Optik kohorens tomografi
PDR: Proliferatif diyabetik retinopati
PVD: Posterior vitreus dekolmanı
RPE: Retina pigment epiteli

SLT: Sinir lifi tabakası
SRA: Santral retinal arter
SRV: Santral retinal ven
TKMD: Tam kat maküla deliği
VMA: Vitreomaküler adhezyon
VMT: Vitreomaküler traksiyon
VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
YBMD: yaşa bağlı maküla dejenerasyonu
YS: Yükleme sonrası
µm: Mikrometre
nm: Nanometre



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. Retinanın embriyolojik gelişimi.....	2
Şekil 2.2. Retinanın ışık mikroskopi görüntüsü.....	3
Şekil 2.3. Retinanın topografik anatomisi.....	3
Şekil 2.4. Evre 1 PVD.....	8
Şekil 2.5. Evre 3 PVD.....	8
Şekil 2.6. VMT.....	9
Şekil 2.7. ERM.....	10
Şekil 2.8. Kmö Kriterlerinin topografik gösterilmesi.....	13
Şekil 2.9. OKT ile retinanın tabakalarının farklı renklerde gösterilmesi.....	14
Şekil 2.10. OKT’de VMT yıldız işareti ile gösterilmektedir.....	15
Şekil 2.11. OKT’de ERM görüntüsü ok işareti ile gösterilmektedir.....	15
Şekil 2.12. OKT’de KMÖ görüntüsü yıldız işaretleri ile gösterilmektedir.....	15
Şekil 2.13. OKT’de sert eksudagörüntüsü ok işareti ile gösterilmektedir.....	15
Şekil 2.14. OKT de seröz makula dekolmanı yıldız işareti ile gösterilmektedir.....	16
Şekil 4.1. Başlangıçta AH ayrışmamış ancak 1. yıl muayenesine kadar ayrışmış olguların MMK(μ m) değişimi.....	26
Şekil 4.2. Başlangıçta AH ayrışmış veya ayrışmamış olguların takiplerde MMK (μ m) değişimi.....	28

TABLO LİSTESİ

Tablo 4.1. Başlangıçta AH'nin durumu.....	20
Tablo 4.2. AH değerlendirilebilen olguların özellikleri.....	21
Tablo 4.3. 12 Ayda AH'nin Zamanla Değişimi.....	21
Tablo 4.4. Başlangıçta AH ayrışmamış ancak 1. yıl muayenesine kadar ayrışmış olguların analizi.....	23
Tablo 4.5. Anti-VEGF etkinliği değerlendirmesi	25
Tablo 4.6. Başlangıçta AH'si ayrışmış veya ayrışmamış, İVA ve İVR uygulanan olguların analizi.....	27
Tablo 4.7. Başlangıçta AH'nin ayrışmış olduğu olgularda anti-VEGF ajan cinsine göre değişim analizi.....	29
Tablo 4.8. Başlangıçta AH'nin ayrışmış olduğu olgularda anti-VEGF ajan cinsine göre değişim analizi.....	31

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Diyabetik maküla ödemi (DMÖ) nedeni ile intravitreal enjeksiyon (İVE) uygulanan olgularda, optik koherens tomografi (OKT) ile değerlendirilen arka hyaloid (AH) ayrışmasının tedavi yanıtına etkisini değerlendirmek.

YÖNTEM: Çalışmaya DMÖ tanısı almış, 4-6 hafta arayla 3 doz İVE uygulanmış, 12 ay takipli ve OKT ile AH durumu değerlendirilebilen olgular dahil edildi. Çalışma başlangıcında AH ayrılmış olan (Grup 1) ve olmayan (Grup 2) gözler; başlangıç, 3. Ay (yükleme sonrası [YS] 1. Ay), 6. ay ve 1. yılda en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK, LogMAR) ve değişimi, merkezi maküla kalınlığı (MMK, µm) ve değişimi açısından karşılaştırıldı.

BULGULAR: Çalışmaya, Ocak 2012-Ocak 2022 tarihleri arasında 4-6 hafta arayla 3 doz intravitreal bevacizumab (İVB), ranibizumab (İVR) ve aflibercept (İVA) tedavisi uygulanan 284 DMÖ hastasının 457 gözü dahil edildi. Başlangıçta 133 gözde (%29.1) AH'ın ayrıştığı, 269 gözde (%58.8) AH'ın intakt olduğu ve 55 gözde (%12.1) AH durumunun değerlendirilemediği kaydedildi. AH durumunun değerlendirilemediği olgular çıkarıldığında elimizde kalan örneklemin 132'si kadın (%53), 117'si erkek (%47) olmak üzere 249 hastanın 399 gözü idi. Ortalama yaş 63.6 ± 9.1 yıl ve ortalama DM süresi 15.4 ± 7.2 yıl idi. Bu iki grup anti-VEGF etkinliği açısından karşılaştırıldığında, 1. Yılda AH'ın ayrıştığı gözler ile ayrılmadığı gözler arasında başlangıç EİDGK, 1. Yıl EİDGK, başlangıç MMK, İVE sayısı ve ziyaret sayısı açısından anlamlı fark olmadığı (sırasıyla başlangıç EİDGK LogMAR 0.62 ± 0.36 ve 0.59 ± 0.39 ; p: 0.064, 1. Yıl EİDGK LogMAR 0.48 ± 0.44 ve 0.43 ± 0.35 ; p: 0.363; başlangıç MMK 498.922 ± 209.221 ve 466.241 ± 105.237 ; p: 0.205, İVE sayısı (min-max) 4.34 ± 1.36 (1-9) ve 4.68 ± 1.49 (1-11); p: 0.245, ziyaret sayısı (min-max) 7.36 ± 2.11 (4-13) ve 8.22 ± 2.33 (4-13); p: 0.145) gözlemlendi. 1. Yıl MMK'nın ise AH'ın ayrıştığı olgularda istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha az olduğu görüldü (sırasıyla 294.35 ± 94.456 ve 357.66 ± 139.341 ; p<0.001)

SONUÇ: DMÖ nedeni ile İVE uygulanan olgularda; başlangıçta AH'ın ayrılmış olmasının, 1.yıl sonunda EİDGK değişimini etkilemediği, enjeksiyon ve ziyaret sayısını değiştirmediği; sadece 1.yıl sonunda MMK'nı olumlu etkilediği gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Anti-VEGF, arka hyaloid, diyabetik maküla ödemi, intravitreal enjeksiyon.

ABSTRACT

The Effect of Posterior Hyaloid Status on Treatment Success in Diabetic Retinopathy Cases

INTRODUCTION AND AIM: The aim of this study was to evaluate the effect of posterior hyaloid (PH) detachment, assessed by optical coherence tomography (OCT), on the treatment response in cases receiving intravitreal injections (IVIs) due to diabetic macular edema (DME).

METHODS: Patients diagnosed with DME, who received 3 doses of IVIs with a 4-6 week interval, and were followed up for 12 months with OCT evaluation of the PH, were included in the study. Eyes were divided into two groups: those with PH detachment at baseline (Group 1) and those without detachment (Group 2). Best-corrected visual acuity (BCVA, LogMAR) and its change, central macular thickness (CMT, μm) and its change were compared at baseline, 3 months (1 month after loading dose), 6 months, and 1 year.

RESULTS: A total of 457 eyes of 284 patients with DME, who received 3 doses of intravitreal bevacizumab (IVB), ranibizumab (IVR), or aflibercept (IVA) between January 2012 and January 2022, were included in the study. At baseline, PH detachment was observed in 133 eyes (29.1%), PH was intact in 269 eyes (58.8%), and the evaluation of PH status was not possible in 55 eyes (12.1%). After excluding cases with unassessable PH status, the remaining sample included 399 eyes of 249 patients, of which 132 were female (53%) and 117 were male (47%). The mean age was 63.6 ± 9.1 years, and the mean duration of diabetes was 15.4 ± 7.2 years. When comparing the two groups in terms of anti-VEGF efficacy, no significant difference was observed in BCVA at baseline and 1 year, BCVA change at 1 year, baseline CMT, number of IVIs, and number of visits (p-values provided). However, at 1 year, CMT was significantly lower in eyes with PH detachment ($p < 0.001$).

CONCLUSION: In cases treated with IVIs due to DME, the presence of PH detachment at baseline did not significantly affect BCVA change and the number of injections and visits during the first year. However, it positively influenced CMT at 1 year.

Keywords: Anti-VEGF, diabetic macular edema, intravitreal injection, posterior hyaloid.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet, insülin biyokimyasındaki bozukluk sonucu gelişen hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Diyabette meydana gelen kronik hiperglisemi göz, kalp ve böbrekler gibi birçok organ hasarına neden olabilmektedir.

Diyabetik retinopati (DRP), ileri yaşlarda görme kaybının önde gelen nedenlerinden biri olup diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından biridir. Diyabetik retinopatinin ilk aşamasında, hiperglisemi ile birlikte değişen metabolik yollar oksidatif strese ve nörodejenerasyon gelişimine yol açar (Kuan-yu L. Ve ark, 2021).

Non-proliferatif (NPDR) ve proliferatif diyabetik retinopati (PDR) arasındaki ana ayırt edici özellik anormal yeni kan damarlarının varlığı veya yokluğudur. PDR neovaskülarizasyon ile karakterizedir (Chaudhary S. Ve ark, 2021). Şiddetli hipoksi sonucu gelişen anjiyojenik ve antiangiyojenik mediyatörler arasındaki dengesizlik neovaskülarizasyonların oluşmasındaki ana patolojik faktördür (Wong TY. Ve ark, 2016).

Diyabetik maküla ödemi (DMÖ), diyabetik retinopatili hastalarda görme keskinliğinin azalmasındaki en önemli etmen olup; diyabette görülen mikrovasküler değişikliklerle birlikte retina damarlarındaki geçirgenliğin retinanın iç ve dış pleksiform tabakaları arasında biriken ekstraselüler sıvı sonucu maküla kalınlığının artmasıdır (Ovidu m. Ve ark, 2015). Hipoksik durumun salınımını indüklediği vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) DMÖ patogenezinde rol oynadığına inanılmaktadır (Eric Jk., ve ark 2018).

Diyabet ile ilişkili vitreo-retinal arayüz anormallikleri DMÖ gelişimini destekleyebilir (Browning DJ. Ve ark, 2018). DMÖ olan hastalarda posterior vitreus dekolmanı (PVD) prevalansı, DMÖ olmayan DRP'li hastalara göre anlamlı olarak daha düşüktür (Nasrallah FP ve ark, 1988). Vitreomaküler yüzeyin ayrışması DMÖ'nün kendiliğinden çözülmesine neden olabilir (Hikichi T. Ve ark, 1997).

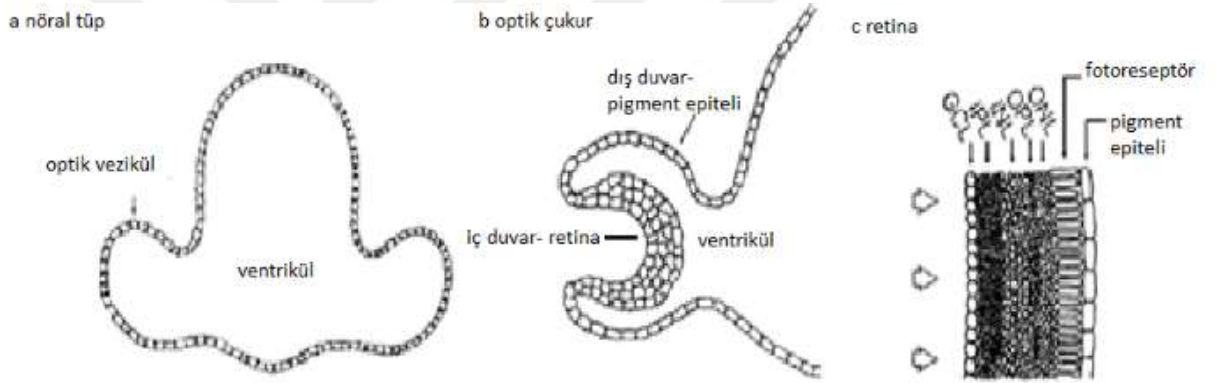
Biz bu retrospektif çalışmada, DMÖ nedeni ile intravitreal enjeksiyon (İVE) uygulanan olgularda, optik koherens tomografi (OKT) ile değerlendirilen arka hyaloid (AH) ayrışmasının tedavi yanıtına etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Retina

2.1.1. Retina embriyolojisi

Optik vezikülün distalindeki nöral ektodermin invajine olması ile retina gelişir. İntrauterin yaşamın birinci ayında optik vezikülün yüzey ektodermine yaklaşması ile lens vezikülü oluşur. Ayrıca optik vezikül kendi içine gömülerek ikincil optik vezikül oluşur. Bunun dış gömleğinden retina pigment epiteli (RPE), iç gömleğinden ise retinanın diğer katları meydana gelmektedir. Makulanın ancak doğum sonrası 3-4. aylarda tam gelişimi olmaktadır (Moore K. Ve ark, 1993). (Şekil 2.1.)

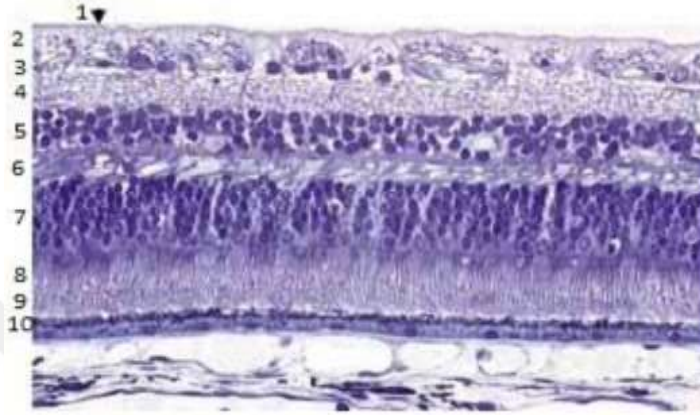


Şekil 2.1. Retinanın embriyolojik gelişimi

2.1.2. Retina anatomisi

Retina, göz küresinin en iç katmanıdır. En kalın olduğu yer 0,56 mm ile optik disk çevresi, en ince olduğu yer ise 0,10 mm ile foveadır; kalınlığı fovea kenarında 0,23-0,25 mm, ekvatorunda 0,18 mm ve ora serratada 0,11 mm'dir. Dış tarafı Bruch membranı, iç tarafı vitreusla temas etmektedir. Retina arkada optik sinirle devam eder (Of R., 2016).

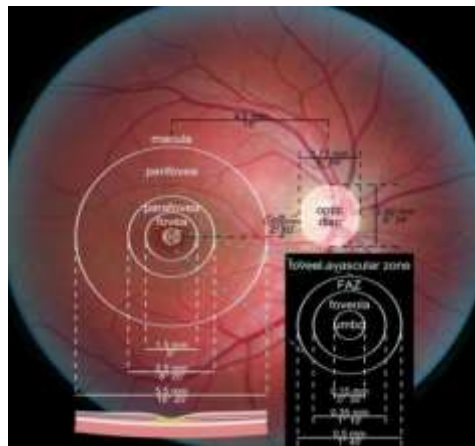
Retina histolojik olarak 10 katmandan oluşur (Park SS. 1986). İçten dışa doğru bu katmanlar; 1-İç limitan membran (İLM), 2-Sinir lifi tabakası (SLT), 3-Ganglion hücre tabakası (GHT), 4-İç pleksiform tabaka (İPT), 5-İç nükleer tabaka (İNT), 6-Dış pleksiform tabaka (DPT), 7-Dış nükleer tabaka (DNT), 8-Dış limitan membran (DLM), 9-Koni ve basiller, 10-Retina pigment epiteli (RPE) (Şekil 2.2.)



Şekil 2.2. Retinanın ışık mikroskopi görüntüsü, yukarıda belirtilen tabakalar 1’de 10’a kadar şekil üzerinde belirtilmiştir.

2.1.2.1 Retina topografisi

Santral ve periferik olarak iki bölümde incelenebilir. (Şekil 2.3)



Şekil 2.3. Retinanın topografik anatomisi

2.1.2.1.1 Santral retina

Superior ve inferior temporal damarlar arasında, merkezinde foveanın bulunduğu, 4,5-6 mm çaplı alandır, area centralis (arka kutup) olarak da bilinir. Optik diskin 3 mm temporalinde ise yaklaşık 1,5 mm çapında; merkezinde foveanın yer aldığı maküla bulunur. Ksantofil pigmentinin sarı rengi nedeniyle macula lutea (sarı nokta) olarak da bilinir.

Foveola, avasküler yapıda olup, kapiller damarların oluşturduğu çember ile çevrilidir, sadece koniler yer alır, 350 µm çapında ve 150 µm kalınlığındadır.

Parafovea, fovea çevresindeki 0.5 mm genişliğindeki alandır. İç retina tabakalarından özellikle İNT ve GHT'ları olmak üzere belirgin kalınlık artış ile karakterizedir. SLT özellikle nazal kenarda daha kalındır ve koni:basil oranı 1:1'dir.

2.1.2.1.2 Periferik retina

Retina, ora serratada incelerek sonlanır ve pars plananın non-pigmente epiteliyle devam eder. Ora serrata optik sinir arası mesafe temporalde 32,5 mm; nazalde 27 mm; üst ve altta ise 31 mm civarındadır.

1.2.2 Retinanın vasküler anatomisi

Oksijen tüketimi fazla olan retina bu ihtiyacı karşılamak için iki farklı sistemden beslenir; iç 2/3 tarafı santral retinal arterden (SRA); dış 1/3'ü ise koroidal sistemden beslenir. Koroidal sistem yüksek akımlıdır, metabolitlerin uzaklaştırılmasına olanak sağlar. Retinal sistem ise düşük ve sabit akımlıdır ancak daha fazla oksijen sağlar (Sigelman J., 1984). Venöz dolaşım ise santral retinal ven (SRV) ve dalları ile sağlanır.

2.1.2.2.1 Arterler

SRA internal karotid arterin oftalmik dalından doğar, göz küresinin 8–15 mm gerisinden optik sinire penetre olur ve ortasında seyreterek globa ulaşır. (Snell RS., 2013).

2.1.2.2.2 Venler

Optik sinir içinde SRA'nın temporalinde yer alan SRV'in, gözküresine giriş yerinde çapı 200 µm ve duvar kalınlığı 35 µm. Optik disk başında, retina-koroid sistemlerinde anastomozlar mevcuttur. Venler perifere gittikçe daralır ve venül halini alır. Retina venleri SRV'ye, oradan superior oftalmik vene ve kavernöz sinüse drene olur.

2.1.2.2.3 Kapillerler

Kapillerler, arter ve ven bağlantısını sağlamaktadır. Endotel hücreleri birbirlerine sıkı bağlantılarla yapışıktır ve bu bağlantıya iç kan-retina bariyeri denir.

2.2 Vitreus

2.2.1 Vitreus embriyolojisi

Vitreusun primer, sekonder ve tersiyer olarak 3 evrede gelişimi görülür.

Primer vitreus, optik kadehe lens ekvatoru etrafından giren mezenkim ve fibriler materyal tarafından oluşturulur ve beslenmesi hiyaloid arter ve dallarıyla olur (Kamei A., 1982).

Sekonder vitreus, primer vitreus ile retina arasında oluşur. Hacim artması ile primer vitreus irisin arkasına geçer. Hiyaloid damarların kaybolmasıyla birlikte hücresiz hiyaloid kanalı kalır. Ana hiyaloid arter gerilerken retrolental boşluktan (Mittendorf lekesi) optik sinire (Martegiani bölgesi) giden ve sekonder vitreus tarafından çevrili Cloquet kanalı olarak bilinen kanalı bırakır (Snowden JM., 1982).

Tersiyer vitreus, lens ve siliyer cisim arasında kollajen liflerin birikmesiyle meydana gelir. (Ponsioen TL., 2010).

2.2.2 Vitreus anatomisi

Emetrop erişkinde 16.5 mm uzunluğundadır, hacmi ise 4 cc'dir. Hyalüron madde kollajen fibrilleri arasında uzanarak vitreusa jel kıvamını kazandırır. Bu fibrillerin

proteoglikanla düzenli bağlantıları ise şeffaflık sağlar. Anatomik olarak santral, kortikal ve bazal olmak üzere 3 bölümde incelenir.

Santralde kollajen fibrilleri önden arkaya doğru uzanır. Önde bazal vitreusla, arkada kortikal vitreusla birleşir. Kollajen fibril yoğunluğu bu alanda en azdır (Le Goff MM ve ark, 2008).

Kortikal vitreus, kollajen fibrillerinden zengindir. Önde vitreus tabanı ile lensin arka yüzü arasındaki ön korteks, ön hyaloid olarak bilinir. Arka korteks ise İLM'ye yapışır.

Bazal vitreusta kollajen lifleri dik uzanım gösterir ve posteriorda siliyer cisme ve anteriorda retinaya güçlü adezyon meydana getirir. Periferik vitreus ile retina arasında ora serratada 2-6 mm alanda görülen güçlü bağlantı hayat boyu devam eder. Bu kısma vitreus bazı ismi verilmektedir. Kollajen fibrillerin vitreus bazından başlayıp dal vermeden antero-posterior uzanması vitreoretinal traksiyonların patogeneğinde etkilidir. Diğer sıkı bağlantı alanları, optik disk ve retina damarları çevresi ve maküladır (Sebag J., 2004).

2.2.3 Vitreomaküler arayüzey

2.2.3.1 Vitreomaküler arayüzey anatomi ve fizyolojisi

Arka vitreus korteksi, İLM ve ekstrasellüler matriksten meydana gelir. Maküлада ince bir tabaka halinde olan arka vitre korteksi optik disk üzerinde yer almaz. İLM glial hücrelerin bazal laminası şeklinde devam eder ve Elschnig membranı olarak da adlandırılmaktadır.

Göz küresi içinde en büyük alanı kaplayan vitreus, retina katlarının ve vasküler yapıların stabilizasyonunu sağlar. Kollajen fibriller, vitreusa esneklik ve çekiş kuvvetine karşı direnç kazandırır. İçeriğinin %75'ini Tip II kollajen oluşturur ve en yoğun olduğu yer vitreus tabanıdır. Proteoglikan ve glikoproteinler hücre dışı matriks bileşenlerinin vitreusa bağlanmasını kolaylaştırır. Glikozaminoglikanlar (GAG) ise basınç kuvvetlerine direnç sağlar. Konsantrasyonu 65-400 µg/ml civarında olan ve arka posterior kortikal vitreusta en yüksek konsantrasyonda bulunan hyaluronan (hyaluronik asit), hücre göçü, proliferasyon, adezyon gibi vitreusun gelişme ve farklılaşmasının düzenlenmesinde rol oynayan esas makromoleküldür. Kollajen ve

hyaluronan vitreusun viskoelastik yapıda olmasını sağlar, hücre ve molekül hareketini önler, çevre dokularla vitreus arasındaki madde alışverişini kontrol eder. Bu yapı difüzyona direnç gösterir ve intravitreal enjeksiyon etkisinin uzamasını sağlar. İç kan retina bariyeri hasarlandığında vitreusa proinflatuar ve anjiyogenik molekül geçişi gözlenebilir (Sheibani N. ve ark, 2000).

Kortekste bulunan az sayıda hücre haricinde erişkin vitreusu asellülerdir. Bu hücreler ise %90 hyalosit, %10 fibroblasttır. Arka vitreus korteksi ile İLM arasındaki yapışıklık ise laminositler ile sağlanır. Ayrıca bu laminositler patolojik vitreoretinal yapışmaya da katılabilirler (Snead MP ve ark, 2002).

2.2.3.2. Yaşa bağlı vitreus ve vitreomaküler arayüzey değişiklikleri

Vitreus hayat boyu değişime uğramaktadır. Yaş ile birlikte artan serbest radikaller, hyalüronan-kollajen moleküllerinin yapısını bozar. Bu bozulma, fibrillerin agregasyonu, kollajen liflerinin birleşmesi ve vitreusun likefaksiyonu ile sonuçlanır. Yine yaşla birlikte İLM'nin kalınlaşması vitreoretinal ara yüzey temasının azalmasına yol açar (Sebag J., 1991). Müller hücrelerinin azalması, makrofajların artması, kollajen liflerinin İLM altında devamlılığının kaybolması ve İLM ayrılması dejeneratif remodelling olarak bilinmektedir. Dördüncü dekadda, vitreus jel hacmi azalır ve sıvı hacmi belirgin şekilde artar. Sekizinci-dokuzuncu on yılda ise yarısından fazlası sıvıdır ve agrege olmuş durumdadır. Sinkizis denen sıvılaşma orta yaşlarda başlayıp yaşla birlikte artar iken, sinerezis denilen agregasyon ise hyalüronanın yapısal değişikliğinin bir sonucudur. 60 yaşın altında, vitrenin büyük oranda sıvılaştığı fakat vitreoretinal arayüzeyin bozulmadığını gösteren çalışmalarda vardır (Johnson MW., 2010). 60 yaşından sonra zayıflayan İLM ile vitreus korteksinin yapışıklığı, sıvı vitreusun preretinal bölgeye geçişine izin verir. Bu geçiş vitreusta çöküşe ve sonuçta PVD oluşumuna neden olur. PVD süreci doğal yaşlanmanın bir sonucudur ancak vitreus sıvılaşması ile beraber ara yüzeyde de zayıflama da varsa patolojik olabilir. 2013 yılında International Vitreomacular Traction Study (IVTS) Grubu, optik kohorens tomografiden (OKT) faydalanan vitreomaküler arayüzey hastalıklarını yeniden sınıflandırmıştır ve vitreomaküler adhezyon (VMA), vitreomaküler traksiyon (VMT) ve tam kat maküla deliği (TKMD) tarif edilmiştir (Duker JS. ve ark., 2013)

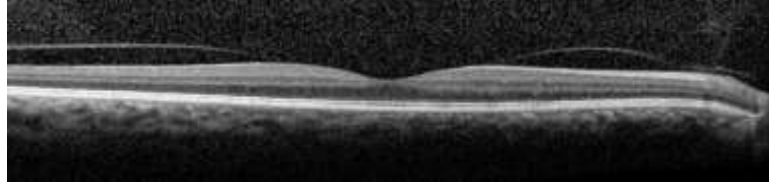
2.2.3.3. Vitreomaküler arayüzey hastalıklarının patofizyolojisi

2.2.3.3.1. Posterior vitreus dekolmanı

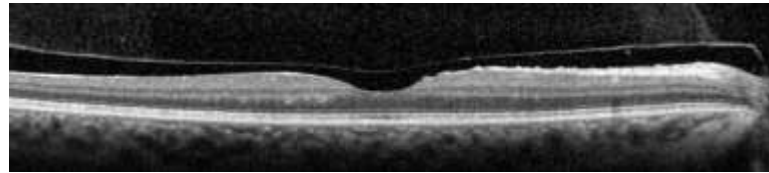
Arka vitreus korteksinin İLM'den ayrılması, PVD olarak adlandırılır. Kollajen ve hyaluronan yapısının bozulması, hormonal değişimler, serbest radikallerin artması vitreusun likefaksiyonuna, İLM'nin kalınlaşması ise vitreusun ayrılmasına neden olur. (Şekil 2.4) Sonuç olarak vitreus kendi içinde çöker (sineresiz) ve PVD tamamlanır. PVD patogeneğinde, kortikal vitreus ve İLM arasındaki adezyonun zayıflaması, vitreusun yaşla birlikte sıvılaşması (sinkizis), kollajen bozulmasına bağlı kollaps (sinerezis), preretinal alana sıvı geçmesi ve göz hareketleri yer almaktadır.

2.2.3.3.2. Vitreomaküler traksiyon

İLM ile vitreus korteksi arasındaki bağlantı yaşla birlikte azalır ve vitreus korteksi, İLM'dan sorunsuz olarak ayrılır. Yaşla birlikte İLM'ın kalınlaşması, kollajen yapısındaki değişiklikler ve adhezyon proteinlerinin birikmesi bu ayrışmayı kolaylaştırır (Bishop PN. ve ark, 2004).



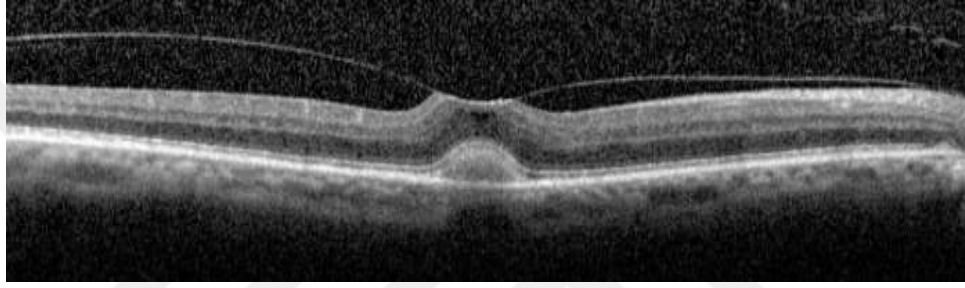
Şekil 2.4. Evre 1 PVD



Şekil 2.5. Evre 3 PVD

PVD'nın ilk başladığı yerin üst perifoveal bölge olduğu gösterilmiştir. Kısmi PVD'nın tam PVD'na ilerlemesi yılları bulabilir. (Şekil 2.5) “Dejeneratif remodelling” ile meydana gelen adhezyonlar, basit veya kompleks traksiyonlara neden olabilir. (Şekil 2.6) VMT, maküler defekti başlatıp retina yapısını bozabilir ve kronik enflamasyon, hücre çoğalma değişiklikleri, sitokin döngüsü değişikliklerine neden olabilir. Yapısal farklılık, yapışıklık boyutu ve gücü, traksiyonun şiddetini ve maküla patolojisini belirler (Gandorfer A. ve ark, 2002).

Traksiyon sonucunda glial hücre aktivasyonuna bağlı hücre çoğalması, farklılaşması ve göçü meydana gelir ve ERM oluşumu tetiklenir.



Şekil 2.6. VMT

2.2.3.3.3 Vitreoskizis

Vitreoskizis, anormal PVD sırasında arka vitreus korteksinin ikiye ayrılması ve vitreusun büyük bir kısmının retinal yüzeyden ayrılıp sadece bir miktar kollajen lifleri ve ekstraselüler matriks elemanlarının İLM'ye bağlı kaldığı durumdur.

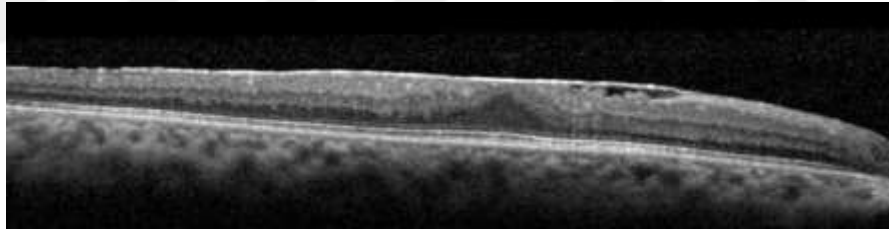
2.2.3.3.4. Tam kat maküla deliği

Foveadaki retinal defektler TKMD olarak isimlenirilir. Klinik bulguları, ağrısız merkezi görme kaybı ve metamorfopsidir. İdiyopatik maküla deliği, yuvarlak şekilli, retinanın tüm katları içeren, foveal nörosensoryal retinal defekt olarak tanımlanabilir. Prefoveal vitre korteksinden kaynaklı tanjansiyel kuvvetlerin ilerleyen dönemlerde retina iç tabakalarındaki zayıflığa bağlı olarak TKMD'ne ilerlediği gösterilmiştir.

OKT görüntüleri ile yapılan yeni çalışmalarda, PVD'nin antero-posterior uyguladığı kuvvet sonucunda intraretinal kistlerin oluştuğu ve bunların birleşerek TKMD'ye ilerlediği belirlenmiştir. Kist çatısının vitreusa açılmasıyla operkulum olarak adlandırılan, glial ve müller hücreleri içeren doku izlenebilir (Takahashi A. ve ark., 2008)

2.2.3.3.5. Epiretinal membran

Retinanın iç yüzünde fibrovasküler bir zar bulunması ERM olarak adlandırılır. Fundoskopide traksiyon çizgisi veya vasküler kıvrımlanma artışı, retina yüzeyinde yama şeklinde yasıma artışı olarak görülür. OKT'de ise ILM üzerinde kırışıklık oluşturan hiperreflektif zar olarak görülebilir. (Şekil 2.7.) Hücre kökenleri üzerinde iki farklı hipotez vardır, ilki anormal PVD ve traksiyona bağlı olarak İLM yüzeyine gelen glial hücrelerin çoğalıp epiretinal yapıyı oluşturması; ikincisi ise yaşla birlikte görülen vitreus likefaksiyonu sonucu hyalositlerin vitreomaküler ara yüzeye gelmesi ve çoğalmasdır. (Bringmann A. ve ark, 2009).



Şekil 2.7. ERM

2.3. Diyabetik retinopati

Diyabetin tedavi edilebilen ancak en sık görülen komplikasyonu olan DRP, insülin yetersizliği veya hiperglisemi sonucunda retinada kapiller, venül ve prekapiller arteriyollerin etkilendiği mikroanjiyopati ve nöropati olarak bilinmektedir. DRP ileri dönemde iskemiye sekonder olarak salınan büyüme faktörleri sonucu retinada anormal yeni damar oluşumu ile karakterizedir (patolojik anjiyogenez). DRP'nin herhangi bir seviyesinde maküla bölgesinde kalınlık artışı ile karakterize DMÖ

gelişebilir. DMÖ, kapillerin dilatasyonu ve geçirgenliğinin artması, mikroanevrizmalardan kaynaklı sızıntılar ve kan-retina bariyerinin bozulması sonucunda meydana gelir. (Witmer AN. ve ark, 2003).

2.3.1 Diyabetik retinopati epidemiyolojisi

İnsülin ve antidiyabetik ilaçların kullanılması ile birlikte diyabet hastalarının yaşam süreleri artmış ve diğer komplikasyonlarla birlikte DRP'nin görülme oranında da ciddi bir artma meydana gelmiştir. Günümüzde batılı ülkelerde 40-65 yaş arası en sık körlük nedeni DRP'dir. (Leibowitz HM. ve ark, 1980). Diyabetli bireylerde bildirilen DRP prevalansı, yapılan çalışmalar arasında, hatta aynı ülkedeki eş zamanda yaşamış popülasyonlar arasında dahi büyük ölçüde farklılık göstermektedir ancak muhtemelen %40'tır. Tip 1 diyabette tip 2'ye göre daha yaygındır ve görmeyi tehdit eden hastalık %10'a varan oranlarda mevcuttur. PDR, diyabetik popülasyonun %5-10'unu etkiler. Tip 1 diyabet hastaları, 30 yıl içinde %90 oranında bir insidans ile DRP gelişimi açısından yüksek risk altındadır.

2.3.2. Diyabetik retinopati risk faktörleri

En önemli risk nedeni diyabetin süresidir. Hastalık süresi arttıkça DRP gelişme olasılığı artar. Diyabet tanısından 20 yıl sonra tip 1 diyabette % 90, tip 2 diyabette ise % 60 oranında DRP bulguları görülebilir. Diyabetin kötü kontrolü, aspirin, gebelik, hipertansiyon, diyabetik nefropati, dislipidemi, anemi, obezite, genetik faktörler, oral kontraseptif ilaçlar ve menopoza, puberte, sigara, alkol DRP'nin sistemik risk faktörleri; yüksek miyopi, glokom, eski koryoretinopati, PVD ve katarakt cerrahisi ise DRP'nin oftalmolojik risk faktörleri risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (Smith RT. ve ark, 1987).

2.3.3. Diyabetik retinopatinin patogenezi

DRP, prekapiller arteriyoller, kapillerler ve venüller gibi küçük kan damarlarının yüksek glikoz seviyelerinden kaynaklanan hasara özellikle açık olduğu bir mikroanjiyopati tablosudur. Retina hücreleri üzerinde hiperglisemik etkilerin

doğrudan rol oynaması da muhtemeldir. Retinopatide mikrovasküler oklüzyon ve sızıntıya bağlı bulgular izlenebilir. Biyokimyasal mekanizmalar olarak; non-enzimatik glikozilasyon, oksidatif stres ve sorbitol yolu olmak üzere üç farklı mekanizma rol oynar. Birçok anjiyojenik stimülatör ve inhibitör tanımlanmıştır. (Salmon JF., 2019)

2.3.4. Diyabetik retinopatide sınıflandırma

Günümüzde “Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)” grubunun yaptığı sınıflama, Modifiye Airlie House sınıflamasını temel alır, stereoskopik fundus fotoğraf evrelemesi ile belirlenmekte ve uluslararası alanda yaygın olarak kullanılmaktadır. NPDR ve PDR olmak üzere iki grup vardır. (Salmon JF., 2019).

NPDR’deki bulgular retina ile sınırlıdır ve damar geçirgenliği değişimlerine ve iskemi yapan damar tıkanıklıklarına bağlı bulgular izlenir. Hiperglisemiye takiben mikrovasküler genişlemeler olur ve bunu kapiller tıkanma ve mikroanevrizma oluşumu takip eder.

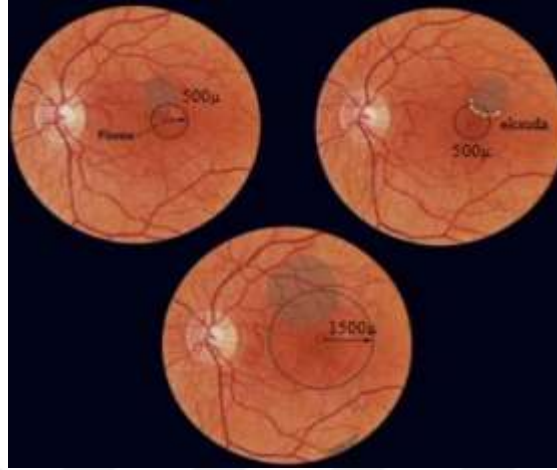
PDR’nin komponentleri Nev Vessels of Disc (NVD) veya New Vessels Elsewhere (NVE), preretinal veya vitreus içi hemoraji, fibröz doku proliferasyonudur ve PDR gelişmeden önce retinanın en az dörtte birinden fazlasının perfüze olamaması gerekmektedir. Hipoksiye sekonder, retina hücrelerinden çeşitli anjiyojenik büyüme faktörleri salınır. En önemlisi VEGF ve plasental büyüme faktörüdür.

2.3.5 Diyabetik makülopati

Diyabetik makülopati, makula ödemi ve/veya iskemik makülopatiyi içeren, merkezi görmeyi en fazla etkileyen ve DRP’nin evresinden bağımsız olarak görülen bir durumdur, kan retina bariyerinin bozulması sonrasında plazma proteinlerinin damar dışına sızmasıyla meydana gelir. Tedavi gerektiren (klinik anlamlı makula ödemi (KMÖ)) ve tedavi gerektirmeyen (klinik anlamsız) makula ödemi olarak ikiye ayrılır. (Kanski JJ., 2007). KMÖ kriterleri: (Şekil 2.8)

- Fovea merkezine 500 µm uzaklık içindeki retina ödemi,
- Fovea merkezine 500 µm uzaklık içindeki sert eksuda ve ilişkili retinal kalınlaşma (kalınlaşması 500 µm’nin dışında da olabilir),

- Herhangi bir kısmı fovea merkezine bir disk çapından (1500 μm) daha az mesafede bulunan, bir disk alanı kadar (1500 μm) veya daha geniş retina ödemi (Aydın P., 2010).



Şekil 2.8. KMÖ kriterlerinin topografik olarak gösterilmesi

2.3.5.1 Diyabetik maküla ödeminin patofizyolojisi

DMÖ oluşumundan birçok farklı mekanizma sorumlu tutulmakla beraber bu mekanizmaların başında inflamatuvar sitokinlerin artması, kan retina bariyerinin bozulması, angiogenez ve iskemi yer alır. Hiperglisemi, retinanın perfüzyonunu etkiler ve oksijenasyonu azaltır. Sonuçta otoregülasyon mekanizması devreye girer ve retinal arteriollerde dilatasyon, kapillerlerde ve venüllerde hidrostatik basınç artışı meydana gelir. Hidrostatik basınç artışı, kapillerlerde hasar ile birlikte kan retina bariyerini bozar. Aynı zamanda retinal oksijenizasyondaki düşüş VEGF'in sentezini artırır, bu da vasküler sızıntıya neden olur. Kan retina bariyerinin bozulmasıyla plazma birleşiminin büyük bölümü retinal ekstrasellüler hacim artışına neden olur. Maküla vasküler yapısının zayıflaması biriken sıvının emilimini güçleştirir ve DMÖ gelişimi görülür. Başlıca patofizyolojik mekanizma, perisitlerin kaybı, mikroanevrizma gelişim, bazal membran kalınlaşması, kapiller yatakta oklüzyon, kan retina bariyerinin bozulması ve vasküler geçirgenlik artışıdır (Ryan JL., 1989).

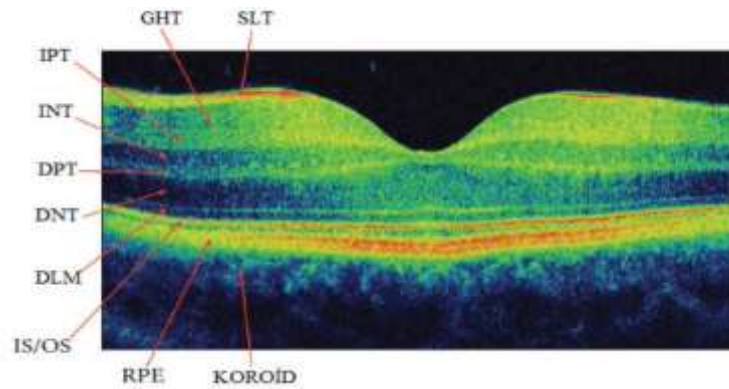
2.3.5.2. Makula değeriendirilmesinde tanı yöntemleri

2.3.5.1.1 Fundus floresein anjiografi

Makula ödemi tanısı, takibi ve tedavi planlanmasında önemli veriler sağlar. Floresein normal damarlardan geçemez iken, kan retina bariyeri bozulmuş ise sızıntı meydana gelir. DMÖ’de ilk FFA belirtisi mikroanevrizmalardır, en son ise kapiller dilatasyon gözlenir (Kohner EM. ve ark, 1967).

2.3.5.2.2. Optik kohorens tomografi

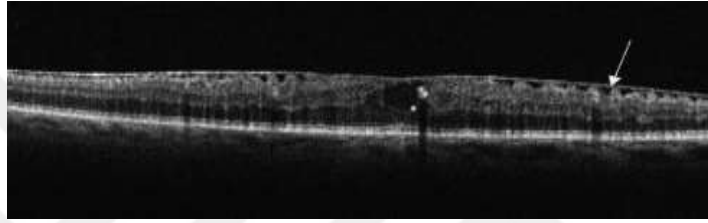
Massachusetts Institute of Technology (MIT)’de 1991 yılında geliştirilmiştir. Yansıyan ışığın şiddetindeki gecikme zamanına göre çalışan, 840 nm’lik diod lazer ışık kaynağı ile yapıların optik yansıma farkları sonucunda dokuların enine kesitlerini veren yüksek çözünürlüklü görüntüleme yöntemidir. Retina tabakaları, ışığı kırmadaki farklarına göre OKT’ de değişik renklerde görülmektedir. (Şekil 2.8.) OKT, preretinal, intraretinal ve subretinal patolojileri DMÖ’de ayrıntılı olarak göstermektedir. Görülen preretinal lezyonlar, VMT’ler (Şekil 2.9.) ve ERM, (Şekil 2.10.) intraretinal lezyonlar, KMÖ (Şekil 2.11.), kistoid dejenerasyon, sert eksuda (Şekil 2.12.), subretinal lezyonlar, seröz makula dekolmanı (Şekil 2.13.)), subretinal fibrozisdir (Sikorski BL. ve ark, 2013).



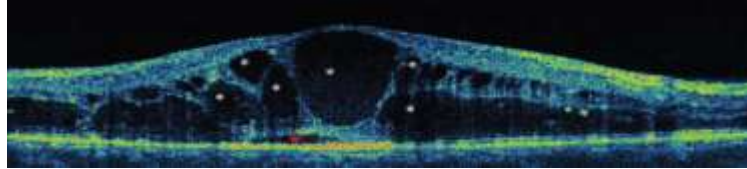
Şekil 2.9. OKT ile retinanın tabakalarının farklı renklerde gösterilmesi



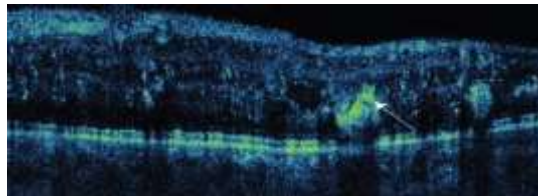
Şekil 2.10. OKT’de VMT yıldız işareti ile gösterilmektedir



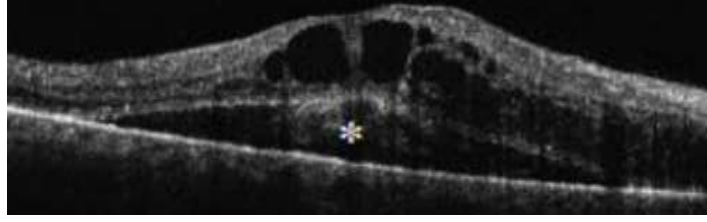
Şekil 2.11. OKT’de ERM görüntüsü ok işareti ile gösterilmektedir.



Şekil 2.12. OKT’de KMÖ görüntüsü yıldız işaretleri ile gösterilmektedir.



Şekil 2.13. OKT’de sert eksuda görüntüsü ok işareti ile gösterilmektedir.



Şekil 2.14. OKT de seröz makula dekolmanı yıldız işareti ile gösterilmektedir.

2.3.5.3 Diyabetik makula ödeminin tedavisi

DMÖ gelişen hastalarda, kan şekeri, kan basıncı, serum lipidleri ve proteinüri yönünden böbrek fonksiyonları gibi sistemik kontrollerin yapılması ve glisemik kontrolün önemli olduğunun belirtilmesidir. HbA1c düzeyi yüksek ise dahili branşlar ile konsülte edilerek normalizasyonu sağlanmalıdır. HbA1c'nin yüksek olması veya hızlı düzeltilmesi retinopati gelişimini artırır. Makula ödemi, HbA1c artışı ile paralel seyretmektedir (Massini P. ve ark, 2010).

2.3.5.3.a. Lazer fotokoagülasyon

Lazer fotokoagülasyon (LFK) etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Lazer sonucu RPE pompa fonksiyonu ve fagositoz uyarımı ile ödem gerilemektedir. Lazer sonucu ortaya atrofik alanlar çıkmakta ve geriye kalan sağlıklı makula katları daha fazla oksijenasyona maruz kalmatadırlar. Ayrıca lazer sonrası artan endotel replikasyonu, kapiller yapı geçirgenliğini olumlu yönde etkilemektedir. (Gelişken Ö. ve ark, 2004).

2.3.4.3.b. Lokal farmakoterapi

2.3.4.3.b.1. Steroidler

Steroidler, VEGF artışını baskıladığı, alfa tümör nekroz faktör veya pigment epitel growth faktör gibi bazı proinflamatuvar maddeleri azalttığı, fosfolipaz A2 yolunu etkileyerek lökosit kemotaksisini ya da matrixmetalloproteinazlarını azalttığı gösterilmiştir. DMÖ tedavisinde randomize klinik çalışmalarda intravitreal

triamsinolon asetonid (İVTA) uygulanmış ve morfolojik ve fonksiyonel iyileşme gösterilmiştir (Mizuno S. ve ark, 2007)

2.3.4.3.b.2. VEGF İnhibitörleri

VEGF, heparin bağlayan, damar endotel hücrelerine yönelik, glikoprotein yapıda büyüme faktörüdür. Plasental büyüme faktörü, VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ve VEGF-E olmak üzere birçok alt grubu vardır. En güçlü anjiogenez ile ilişkili ve en çok araştırma yapılan VEGF-A izomeridir ve anti-VEGF ilaçların çoğunluğu bunun üzerinde yapılmıştır (Bhisitkul R., 2006).

(a) Bevacizumab

Tüm VEGF-A izoformlarını ve aktif degradasyon ürünlerini inhibe eden rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen monoklonal antikordur. Molekül ağırlığı 149 kDa'dur. Metastatik kolorektal kanser tedavisinde FDA onayı vardır (Rosenfeld P. ve ark, 2005).

(b) Aflibercept

Rekombinan füzyon proteini olan aflibercept 115 KD ağırlığındadır. VEGF-A izoformlarına yüksek afinite gösterir ve VEGF'leri, ilgili resptörlere ulaşmadan, kendisine bağlanması yoluyla etkisiz hale getirir.

(c) Ranibizumab

İnsan VEGF-A'sına karşı antikor olan ranibizumab, rekombinant DNA teknolojisi ile E.coli'den üretilmiştir, molekül ağırlığı 48 KD'dır. Tüm VEGF-A izoformlarını ve onların aktif degradasyon ürünlerini inhibe eder. VEGF'e olan afinitesi bevacizumabdan 5-10 kat daha fazladır (Lin RC. ve ark, 2007).

c. Cerrahi tedavi

Maküla ödeminde vitreoretinal arayüzeydeki traksiyonlar önemli rol oynar. Birçok çalışmada persistan maküla ödeminde vitrektomi tedavisi uygulamış ve traksiyonel güçlerin azaltılmasıyla maküla ödeminin gerileyip, görme düzeyinin arttığı bildirilmiştir (Kadonosono K. ve ark, 2000).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Retrospektif olarak yürütülen bu çalışmada Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Ocak 2012–Ocak 2022 tarihleri arasında, DMÖ tanısı almış, 4-6 hafta arayla 3 doz İVE uygulanmış Tip 2 diyabetli 284 DMÖ hastasının 457 gözü değerlendirilmiştir. Çalışmamızda Helsinki Bildirgesi ilkelerine uyulmuştur ve Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır.

Çalışmaya DMÖ olan ve merkezi maküla kalınlığı (MMK) 250 µm üzerinde olan ve OKT ile AH durumu değerlendirilebilen ve 12 ay süreli takip edilebilmiş olgular dahil edilmiştir. DRP dışında gelişen maküla ödemleri (üveit, retinal ven oklüzyonları, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu vb.), tedavi gerektirecek aktif ek intraoküler hastalık tanısı, gebelik durumu, TKMD olması, OKT'de sinyal kalitesinin 5/10 altında olması ve son 6 ay içerisinde herhangi bir intraoküler cerrahi geçirmiş olan olgular çalışma kapsamı dışında tutulmuştur.

Enjeksiyon öncesi topikal proparakain uygulandı ve %10 povidon iyodin ile cil temizliği yapıldı. Steril göz örtüsü örtüldükten sonrave blefarosta takıldı ve % 5 povidon iyodin ile konjonktiva boyandı. Oküler yüzey üç dakika bekleme sonrası steril serum fizyolojik ile bolus yıkandı. Enjeksiyon üst temporal bölgeden, limbusun fakik hastalarda 4 mm, psödo faklarda 3.5 mm gerisinden 30 gauge enjektör ile her ilaç için 0.05 ml vitreus içine verilerek gerçekleştirildi. Enjeksiyonun 0.05 ml'si için bevacizumab 1.25 mg, ranibizumab 0,5 mg ve aflibercept 2 mg ilaç ihtiva etmektedir. Enjeksiyon sonrası tüm hastalara moxifloxacin % 0.5 1 hafta boyunca günde 5 defa topikal olarak uygulandı ve postoperatif 1.-7. gün ve 1. ayda kontrolleri gerçekleştirildi.

Tüm hastaların tedavi öncesi en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), göz içi basınç ölçümü (Goldmann aplanasyon yöntemi), detaylı fundus muayeneleri, OKT görüntülemeleri (Carl Zeiss Meditec Cirrus HD OCT MODEL 5000, Dublin, CA 94568 USA) ile MMK ölçümleri değerlendirildi. OKT ölçümleri, aynı teknisyen tarafından aylık vizitlerde uygulandı. Çekim öncesi dilatasyon amacıyla %0.5 tropikamid (%0.5 Tropamid, 5 ml damla, Bilim İlaç) damla çekim yapılacak gözlere uygulandı. Sinyal kuvveti 5/10 üzerinde olan en az 3 OKT görüntüsü alınarak veriler

kaydedildi. Merkezi bölgeyi içeren ≥ 250 μm retina kalınlığı maküla ödemi olarak tanımlandı. Retinal kalınlık haritasının merkezindeki değer μm cinsinden kaydedildi. 3 farklı OKT görüntüsünde maksimum maküla kalınlığı santrali fovea olan 3 mm yarı çaplı maküla alanında en yüksek değer olarak alındı.

Olguların, takip süreleri, demografik bilgileri, diyabet süreleri, ek sistemik hastalıklar, hasta dosyaları ve hastane bilgi sistemi taranarak kaydedildi. EİDGK istatistiksel olarak değerlendirilmeleri için LogMAR birimine çevrildi. AH'nin durumu ve DMÖ'nün karakteri, SMK ve SMK'nın değişimi OKT ile değerlendirildi. İzlem süresince yapılan vizit ve enjeksiyon sayıları kaydedildi.

Çalışma başlangıcında AH ayrıışmış olan (Grup 1), olmayan (Grup 2) ve tedavi süresince AH ayrıışmış olan gözler, başlangıç, İVE sonrası 3. Ay (yükleme sonrası (YS) 1. Ay), 6. Ay ve 1. yılda EİDGK (LogMAR) ve değişimi, SMK (μm) ve değişimi açısından karşılaştırıldı.

Kodlanan klinik bilgiler ve OKT bulgularının istatistiki analizinde Statistical Package for the Social Scienses (SPSS) version 21.0 software yazılımı kullanıldı ve p değeri 0,05'ten küçük ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Shapiro-Wilk testi ile sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğu araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler, sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) şeklinde, kategorik veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda; parametrik sürekli verilerin analizinde t testi; parametrik olmayan sürekli verilerin analizinde Mann-Whitney U testi, kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare ve Fisher Exact testi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya, Ocak 2012-Ocak 2022 tarihleri arasında 4-6 hafta arayla 3 doz intravitreal bevazicumab (İVB), ranibizumab (İVR) ve aflibercept (İVA) tedavisi uygulanan 284 DMÖ hastasının 457 gözü dahil edildi.

Başlangıçta 133 gözde (%29.1) AH'nin ayrıştığı, 269 gözde (%58.8) AH'nin intakt olduğu ve 55 gözde (%12.1) AH'nin durumunun değerlendirilemediği kaydedildi (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Başlangıçtaki AH'nin durumu (AH: arka hyaloid)

n (%)	
Hasta / göz	284 /457
AH, n (%)	
Ayrılmış	133 (29.1)
Ayrılmamış	269 (58.8)
Değerlendirilemedi	55 (12.1)

AH'nin durumunun değerlendirilemediği olgular çıkarıldığında elimizde kalan örneklemin 132'si kadın (%53), 117'si erkek (%47) olmak üzere 249 hastanın 399 gözü idi. Ortalama yaş 63.6 ± 9.1 yıl ve ortalama DM süresi 15.4 ± 7.2 idi (Tablo 4.2.).

Tablo 4.2. AH değerdendirilebilen olguların özellikleri (AH: arka hyaloid)

Hasta / Göz	249/399
Yaş (yıl)	63.6±9.1
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	132 (53)
Erkek	117 (47)
DM Süresi (yıl)	15.4±7.2

Başlangıçta 139 gözde (%34.8) AH'nin ayrıışmış olduğu, YS bunun 165 (%41.3), 6. ayda bu sayının 180 (%45.1), 12. ayda ise 192 (%48.1) olduğu görüldü. (Tablo 4.3.) (Dunn's Post-hoc test (with Bonferroni correction) for 4 different times: başlangıç vs YS vs 6.ay vs 12. Ay: $\chi^2(3) = 233.546$, $p < 0.0005^*$)

Tablo 4.3. 12 Ayda AH'nin Zamanla Değişimi (AH: arka hyaloid)

12 Ayda AH'nin Zamanla Değişimi	
(ayrılmış/ayrılmamış; n[%])	
Başlangıç	139/260 (34.8/65.2)
YS	165/234 (41.3/58.7)
6. ay	180/219 (45.1/54.9)
12. Ay	192/207 (48.1/51.9)
$\chi^2(3) = 233.546$, $p < 0.0005^*$	

*Cochran's Q test; Dunn's Post-hoc test (with Bonferroni correction) for 4 different times: başlangıç vs YS vs 6.ay vs 12. Ay.

Başlangıçta AH'si ayrıışmamış ancak 1. yıl muayenesine kadar AH'si ayrıışmış olgular analiz edildiğinde; 1. yıl muayenesinde AH'nin ayrııştığı ve 1. Yılda AH'nin halen intakt olduğu gözler ile kıyaslandığında yaş, cinsiyet, tedavi durumu (naif veya önceden tedavi almış), 1 yıl içinde intravitreal steroid tedavisi almış olması açısından gruplar arasında fark olmadığı (sırasıyla 63.23 ± 9.08 ; 62.22 ± 8.21 ; p: 0.179; kadın (%47.2), erkek (%52.8) ve kadın (%50.2), erkek (%49.8); p: 0.676; naif 79 (%66.9), önceden tedavi almış 39 (%33.1) ve naif oranı (%67.1), önceden tedavi almış (%32.9); p: 0.647; steroid almış 25 (%22.2), almamış 93 (%78.8) ve steroid almış (%21.4), almamış (%78.6); p: 0.954) ; diyabetin süresi, tedavi protokolü (1+PRN ve 3+PRN) ve uygulanan anti-VEGF ajanın cinsi açısından ise gruplar arasında anlamlı fark olduğu izlendi. (Tablo 4.4.) (sırasıyla 18.36 ± 7.71 ve 15.34 ± 6.45 ; p: 0,003; 1+PRN %44,1), 3+PRN %55,9) ve 1+PRN (%32.1), 3+PRN (%67.9); p: 0,008; IVB %1,8, IVR (%70,2), IVA 33 (%28,0) ve IVB %6,3), IVR %58,0), IVA (%35,7); p: 0,042) (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. Başlangıçta AH ayrışmamış ancak 1. yıl muayenesine kadar ayrışmış olguların analizi (AH: arka hyaloid)

	1. Yılda AH Ayrılmış	1. Yılda AH Ayrılmamış	p değeri
Göz (n)	53	207	
Yaş	63.23±9.08	62.22±8.21	0.179*
Cinsiyet,(%)			
Kadın	47.2	50,2	0.676**
Erkek	52.8	49,8	
DM Süresi	18.36±7.71	15.34±6.45	0.003*
Tedavi Durumu,(%)			
Naif	67.1	64.7	0.647**
Önceden tx almış	32.9	35.3	
Tedavi Protokolü,(%)			
1+PRN	44,1	32.1	0.008**
3+PRN	55,9	67.9	
1 Yılda Steroid,(%)			
Almış	22.2	21,4	0.954**
Almamış	77.8	78,6	
Anti-VEGF			
Bevacizumab	1.8	6,3	0.042**
Ranibizumab	70.2	58,0	
Aflibercept	28.0	35,7	

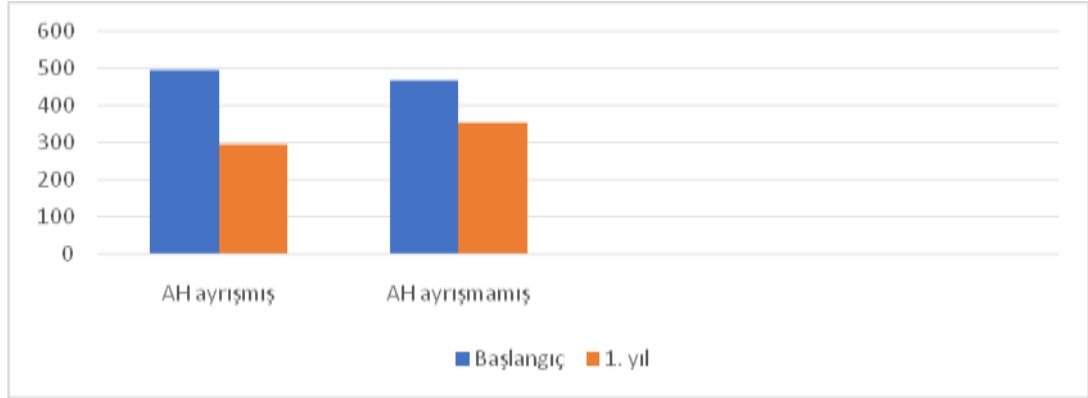
*IndependentSamples t Test, ** PearsonChi-Square Test

Bu iki grup anti-VEGF etkinliği açısından karşılaştırıldığındaysa, 1. yılda AH'nin ayrıştığı gözler ile ayrışmadığı gözler arasında başlangıç EİDGK, 1. yıl EİDGK, başlangıç MMK, İVE sayısı ve vizit sayısı açısından anlamlı fark olmadığı (sırasıyla başlangıç EİDGK LogMAR 0.62 ± 0.36 ve 0.59 ± 0.39 ; p: 0.064, 1. yıl EİDGK Logmar 0.48 ± 0.44 ve 0.43 ± 0.35 ; p: 0.363; başlangıç MMK μm 498.922 ± 209.221 ve 466.241 ± 105.237 ; p: 0.205, İVE sayısı (min-max) 4.34 ± 1.36 (1-9) ve 4.68 ± 1.49 (1-11); p:0.245, vizit sayısı (min-max) 7.36 ± 2.11 (4-13) ve 8.22 ± 2.33 (4-13); p: 0.145) olarak bulundu. 1. yıl MMK'nın ise AH'nin ayrıştığı olgularda istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha az olduğu görüldü (sırasıyla 294.35 ± 94.456 μm ve 357.66 ± 139.341 μm ; p<0.001) (Tablo 4.5.) (şekil 4.1.)

Tablo 4.5. Anti-VEGF etkinliği değerlendirmesi (AH: arka hyaloid, EİDK: en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, SMK: santral maküla kalınlığı, İVE: intravitreal enjeksiyon)

Anti-VEGF Etkinliği Değerlendirmesi				
(Bevacizumab DAHİL)				
	1. Yılda AH Ayrılmış	1. Yılda AH Ayrılmamış	p-değer*	p-değer**
EİDK, LogMAR				
Başlangıç	0,62±0,36	0,59±0,39	0,064	0,048
1. Yıl	0,48±0,44	0,43±0,35	0,363	0,757
SMK, µ				
Başlangıç	498,922±209,221	466,241±105,237	0,205	0,616
1. Yıl	296,69±95,810	355,93±141,073	<0,001	<0,001
İVE Sayısı				
n (min-max)	4,34±1,36 (1-9)	4,68±1,49 (1-11)	0,245	0,260
Vizit Sayısı				
n (min-max)	7,36±2,32 (4-13)	8,22±2,33 (4-13)	0,145	0,303

*IndependentSamples t Test, ** Mann-Whitney U Test

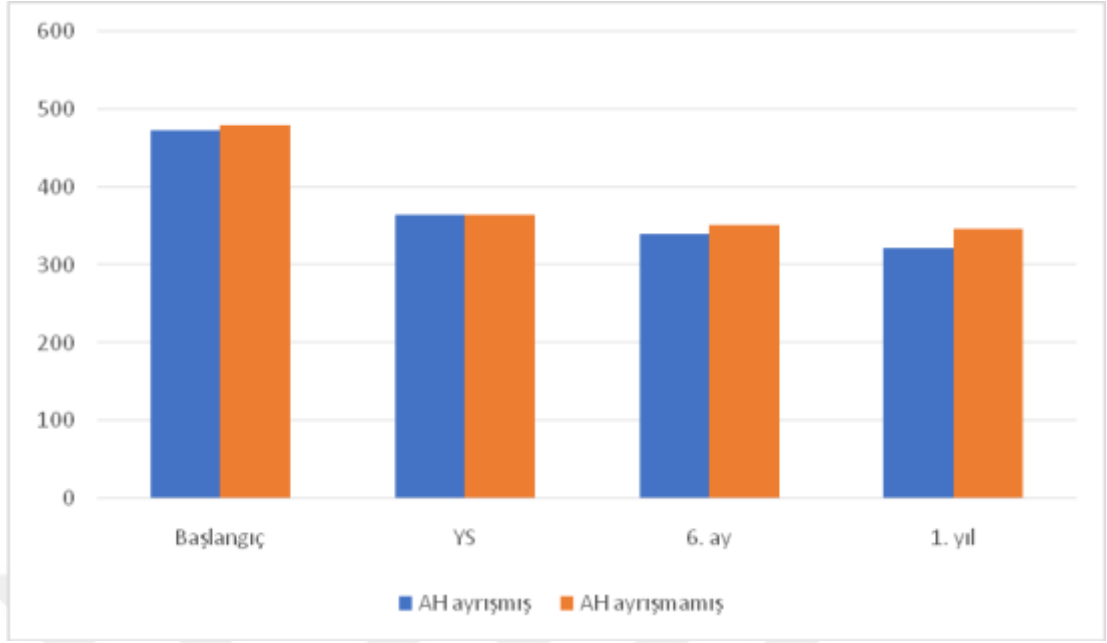


Şekil 4.1. Başlangıçta AH ayrılmamış ancak 1. yıl muayenesine kadar ayrılmış olguların MMK(μm) değişimi (AH: arka hyaloid, MMK: merkezi makula kalınlığı)

IVB yapılan olgular dışlanıp, 1 yıllık takibi olan ve başlangıçta AH'si ayrılmış ya da ayrılmamış olgular analiz edildiğindeyse; bu iki grup yaş, cinsiyet, DM süresi, tedavi durumu (naif veya önceden tedavi almış), 1 yılda steroid almış, yapılan anti-VEGF cinsi açısından homojen değildi. (Tablo 4.6.) (sırasıyla yaş $64,50 \pm 7,90$ ve $61,59 \pm 9,00$; $p: <0,001$, kadın (%59,7), erkek (%40,3) ve kadın %49,6), erkek (%50,4); $p: 0,024$, DM süresi $17,59 \pm 6,33$ yıl ve $15,61 \pm 6,3$ yıl; $p: <0,001$, naif %46,4), önceden tedavi almış %53,6) ve naif %63,8), önceden tedavi almış (%36,2); $p: <0,001$, steroid almış %30,1), almamış %69,9) ve almış (%21,2), almamış (%78,8); $p: 0,003$, IVR (%84,4), IVA (%15,6) ve IVR (%64,2), IVA (%35,8); $p: <0,001$). Bu iki grup anti-VEGF etkinliği açısından değerlendirildiğindeyse gruplar arasında başlangıç MMK, İVE sayısı açısından anlamlı fark olmayıp (sırasıyla başlangıç MMK μm $472,603 \pm 164,439$ ve $479,226 \pm 173,482$; $p: 0,585$, enjeksiyon sayısı (min-max) $4,56 \pm 1,51$ (1-10) ve $4,68 \pm 1,58$ (1-11); $p: 0,599$), başlangıç EİDGK ve 1. yıl EİDGK'nin AH'nin ayrılmadığı olgularda istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha iyi olduğu (başlangıç LogMAR $0,75 \pm 0,47$ ve $0,59 \pm 0,43$; $p: <0,001$, 1. Yıl LogMAR $0,57 \pm 0,43$ ve $0,42 \pm 0,36$; $p: <0,001$), 1. yıl MMK'nın ve ziyaret sayısının ise AH'nin ayrıştığı olgularda istatistiksel olarak anlamlı daha az olduğu görülmüştür (Şekil 4.3.) (MMK μm $312,660 \pm 127,595$ ve $346,370 \pm 137,706$; $p: <0,001$, ziyaret sayısı (min-max) $7,71 \pm 2,68$ (4-13) ve $8,17 \pm 2,52$ (1-13); $p: 0,012$).

Tablo 4.6. Başlangıçta AH'si ayrılmış veya ayrılmamış, İVA ve İVR uygulanan olguların analizi (AH: arka hyaloid, İVA: intravitreal aflibercept, İVR: intravitreal ranibizumab)

	AH Ayrılmış	AH Ayrılmamış	P
Yaş	64,50±7,90	61,59±9,00	<0,001*
Cinsiyet, (%)			0,024**
Kadın	59,7	49,6	
Erkek	40,3	50,4	
DM Süresi	17,59±6,33	15,61±6,3	<0,001*
Tedavi Durumu, (%)			<0,001**
Naif	46,4	63,8	
Önceden tx almış	53,6	36,2	
1 Yılda Steroid, (%)			0,003**
Almış	30,1	21,2	
Almamış	69,9	78,8	
Anti-VEGF			<0,001**
Ranibizumab	84,4	64,2	
Aflibercept	15,6	35,8	
Vizit Sayısı,			0,012*
n (min-max)	7,71±2,68 (4-13)	8,17±2,52 (1-13)	



Şekil 4.2. Başlangıçta AH ayrılmış veya ayrılmamış olguların takiplerde MMK (μm) değişimi (AH: arka hyaloid, MMK: merkezi maküla kalınlığı, YS: yükleme sonrası)

IVB yapılan olgular dışlanıp başlangıçta AH'nin ayrıştığı olguların intravitreal anti-VEGF ajanın cinsine göre değişim analizi incelendiğinde, EİDGK'nin IVA yapılan olgularda istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha çok arttığı (EİDGK değişimi, LogMAR, 1.yıl-başlangıç $-0,16 \pm 0,39$ ve $-0,29 \pm 0,49$; p: 0,030) SMK'nın yine IVA yapılan olgularda daha fazla azaldığı (SMK değişimi, μm, 1.yıl-başlangıç $-153,098 \pm 190,447$ ve $-197,106 \pm 154,421$; p: 0,136) fakat farkın anlamlı olmadığı görülmüştür. (Tablo 4.7.)

Tablo 4.7. Başlangıçta AH'nin ayrılmış olduğu olgularda anti-VEGF ajan cinsine göre değişim analizi (AH: arka hyalois, EİDGK: en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, MMK: merkezi maküla kalınlığı, YS: yükleme sonrası)

	Ranibizumab	Aflibercept	P
EİDGK Değişimi, LogMAR			
1. Yıl - Başlangıç	-0,16±0,39	-0,29±0,49	0,030*
6. Ay - Başlangıç	-0,16±0,36	-0,27±0,45	0,059*
YS - Başlangıç	-0,11±0,29	-0,18±0,47	0,368*
EİDGK, LogMAR			
Başlangıç	0,73±0,46	0,81±0,45	0,319*
YS	0,62±0,41	0,63±0,40	0,898*
6. Ay	0,58±0,40	0,54±0,37	0,554*
1. Yıl	0,57±0,43	0,51±0,44	0,350*
MMK Değişimi, µm			
1. Yıl - Başlangıç	-153,098±190,447	-197,106±154,421	0,136*
6. Ay - Başlangıç	-125,517±177,556	-175,744±131,196	0,026*
YS - Başlangıç	-102,949±134,727	-132,425±116,887	0,161*
MMK, µm			
Başlangıç	473,225±170,519	469,064±127,941	0,846*
YS	370,306±150,16	336,638±91,505	0,042*
6. Ay	347,737±141,374	293,319±91,655	0,003*
1. Yıl	320,160±131,916	271,960±91,865	0,030*

IVB yapılan olgular dışlanıp başlangıçta AH'nin ayrıışmadığı olguların intravitreal anti-VEGF ajanının cinsine göre değişim analizi incelendiğinde, EİDGK'nin IVA yapılan olgularda istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha çok arttığı (EİDGK değişimi, LogMAR, 1.yıl-başlangıç $-0,10 \pm 0,33$ ve $-0,35 \pm 0,43$; p: $<0,001$) MMK'nın yine IVA yapılan olgularda daha fazla azaldığı (SMK değişimi, μm , 1.yıl-başlangıç $-120,261 \pm 170,113$ ve $-155,438 \pm 290,332$; p: 0,115) fakat farkın anlamlı olmadığı görölmüştür. (Tablo 4.8.)



Tablo 4.8. Başlangıçta AH'nin ayrılmış olduğu olgularda anti-VEGF ajan cinsine göre değişim analizi (AH: arka hyaloid, EİDGK: en iyi düeltilmiş görme keskinliği, MMK: merkezi maküla kalınlığı, YS: yükleme sonrası)

	Ranibizumab (n=364)	Aflibercept (n=203)	P
EİDGK Değişimi, LogMAR			
1. Yıl - Başlangıç	-0,10±0,33	-0,35±0,43	<0,001*
6. Ay - Başlangıç	-0,11±0,33	-0,35±0,43	<0,001*
YS - Başlangıç	-0,10±0,30	-0,32±0,43	<0,001*
EİDGK, LogMAR			
Başlangıç	0,52±0,38	0,72±0,46	<0,001*
YS	0,42±0,36	0,41±0,32	0,630*
6. Ay	0,41±0,34	0,37±0,30	0,124*
1. Yıl	0,42±0,38	0,42±0,31	0,971*
SMK Değişimi, µm			
1. Yıl - Başlangıç	-120,261±170,113	-155,438±290,332	0,115*
6. Ay - Başlangıç	-86,865±145,601	-203,482±207,556	<0,001*
YS - Başlangıç	-73,659±137,226	-186,014±162,352	<0,001*
SMK, µm			
Başlangıç	454,324±153,118	523,877±197,675	<0,001*
YS	380,665±125,960	337,862±77,786	<0,001*
6. Ay	367,459±128,376	320,394±120,530	<0,001*
1. Yıl	334,060±115,967	368,440±167,943	0,010*

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada, DMÖ nedeni ile İVE (bevacizumab, ranibizumab, aflibercept) tedavisi uygulanan olgularda, OKT ile değerlendirilen AH ayrışmasının tedavi yanıtına etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Başlangıçtaki AH durumunu, zaman içindeki değişimini ve anti-VEGF ajanların etkinliğini araştırdık.

Çalışmamızın sonucunda, DMÖ nedeni ile İVE uygulanan olgularda; başlangıçta AH durumunun (ayrışmış veya ayrışmamış) başlangıç EİDGK, anti-VEGF tedaviden sonraki 1. yıl EİDGK, başlangıç MMK, İVE sayısı ve vizit sayısı üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olmadığı bulunmuştur. Bu noktada AH'nin ayrışmış ve ayrışmamış olduğu gruplarda başlangıç EİDGK'nin homojen olmadığını belirtmek faydalı olabilir. AH ayrışmasının sadece 1. yıl MMK'yi olumlu etkilediği sonucuna ulaşılmıştır.

Ek olarak, intravitreal anti-VEGF ajan cinsine göre değişim analizi incelendiğinde, IVB yapılan olgular dışlandığında, başlangıçta AH nin hem ayrıştığı hem de ayrışmadığı olgularda, EİDGK'nin IVA yapılan olgularda istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha çok arttığı; yine MMK'nın IVA yapılan olgularda daha fazla azaldığı fakat farkın anlamlı olmadığı görülmüştür.

İntravitreal anti-VEGF ajanlarla tedavi edilen eksüdatif maküler hastalıklarda vitreus konfigürasyonunun rolü, tedavinin etkinliği için bir faktör olarak tanımlanmış ve son zamanlarda bilim camiasının ilgisini önemli ölçüde çekmiştir. DMÖ'nün gelişimi ve klinik seyrinde vitreusun rolü tam olarak anlaşılamamıştır ancak diyabetik hastalarda vitreusun retinaya daha sıkı yapışması, DMÖ'nün klinik seyrinde bir faktördür (Brooke LW. ve ark, 2017). VMA'ya bağlı traksiyon, kronik inflamasyona, var olan maküla ödeminde artışa ve maküla ödeminin tedavisinin güçleşmesine neden olabilir (Lopes de Faria JM. Ve ark, 1999). Kronik enflamasyon sonucunda VEGF ve birçok inflamatuvar mediyatör salınır (Alpay A., 2019). Retina yüzeyinde biriken inflamatuvar mediyatörler, posterior hyaloid membranın kalınlaşmasına, sertleşmesine ve gerilmesine neden olarak vitreoretinal adhezyonun normalden daha sıkı olmasına ve

maküla ödeminin tedaviye dirençli olmasına neden olabilir (Schubert HD., 1989). PDR’de vitreus korteksinin bölündüğüne dair histopatolojik kanıtlar da bildirilmiştir (Schwartz SD. ve ark, 1996). Nasrallah ve arkadaşları, yaşlı popülasyonda; DMÖ’sü olmayan diyabetik hastalarda PVD varlığının DMÖ’sü olanlara göre önemli ölçüde daha yüksek olduğunu, genç popülasyonda ise maküla ödemi olanlarda olmayanlara göre anlamlı derecede daha yüksek PVD oranları olduğunu bulmuşlardır (Nasrallah FP., 1989). Yazarlar yaşlı hastalarda PVD’nin vitreus jel sinerezisine sekonder olduğunu ve aslında makülayı traksiyondan koruduğunu öne sürdüler. Bunun aksine genç hastalardaysa PVD’nin diyabete bağlı kontraksiyonun neden olduğu makuladaki traksiyona sekonder olduğunu, bunun da ödeme neden olduğunu düşündüler. Yapışık vitreusun DMÖ’deki bu rolü, diyabetik hastaların yönetimi açısından önemlidir. VMT, koroidal neovaskülarizasyonun ilerlemesine katkıda bulunabilir, traksiyon bölgesindeki kronik inflamasyonun etkisiyle retina yüzeyine salınan inflamatuvar hücreler, bu bölgede membran formasyonu oluşturup neovasküler membran varlığına neden olabilir. Vitrektomi, PVD’nin yanı sıra gergin ve kalınlaşmış AH vakalarında DMÖ tedavisi için önerilmiştir. İLM’nin soyulması ile birlikte ya da tek başına vitrektomi, refrakter DMÖ için bir tedavi alternatifi olarak araştırılmıştır. Anti-VEGF ajanlarla tedavi edilen DMÖ olgularında da vitreomaküler arayüzeyin durumu önemlidir çünkü daha sonra PVD gösteren fokal VMA’lı hastaların anti-VEGF ajanlarla tedavi sonrasında görsel sonuçlarındaki iyileşmenin daha iyi olduğu gösterilmiştir (Sadiq MA. ve ark, 2016). Hikichi ve arkadaşları DMÖ’i olan 82 hasta ile yaptıkları bir çalışmada, PVD varlığının ödemin çözülmesine ve görme keskinliğinde iyileşmeye yol açtığını, PVD gelişen gözlerin %55’inde DMÖ’nün spontan rezolüsyonunu, VMA’sı olanlardaysa bu oranın sadece %25 olduğunu; vitreomaküler ayrışma ile birlikte diyabetin süresinin de ödemin çözülmesine katkıda bulunduğunu ve EİDGK’nin iki sıradan fazla artışının vitreomaküler ayrışmanın olduğu gözlerde anlamlı daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda bu verileri destekler nitelikte takiplerde AH’in ayrıştığı olgularda final MMK’nın anlamlı derecede daha az ve DM süresinin de anlamlı derecede daha fazla olduğu fakat EİDGK açısından AH’nin ayrışmasının fark yaratmadığı görülmüştür.

Anderson ve arkadaşları 274 hastanın 494 gözü üzerinde PVD varlığının DMÖ için tedavi gerekliliği üzerine olan etkisini incelemişlerdir. Örneklemelerinde 34 gözde tam PVD, 464 gözde ise VMA vardı, PVD olan olguların yaşlarının, VMA olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğunu buldular. Bizim çalışmamız da bu bulguyu destekler nitelikte olmakla birlikte bu durum hem bizim çalışmamızda hem de önceki çalışmalarda bildirildiği gibi diyabetin süresi ile ilişkilendirilebilir. Çalışma başlangıcında hiçbir gözde PDR, DMÖ yoktu ve bunlar naif hastalardı, tam PVD'si olan gözlerin sadece %5,9'u takipler sırasında DMÖ için tedavi gerektirdi, VMA'nın olduğu gözlerde ise bu oran %31'di ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. PVD varlığının DMÖ için tedavi ihtiyacı üzerine etkisini araştırmak için gerçekleştirilen çok değişkenli analizde tam bir PVD varlığının DMÖ için tedavi gerekliliği riskinin azalmasına önemli ölçüde etkilediği bulunmuş, ayrıca tedaviye kadar geçen süre analiz edilerek tam bir PVD'si olanlara kıyasla başlangıçta VMA'un olduğu gözlerde terapötik müdahalenin daha önce gerektiği bulunmuştur. Yazarlar bu durumu, VMA'un retina neovaskülarizasyonu için bir kanal görevi görebileceği veya bu adezyonların subklinik vitreoretinal traksiyona katkıda bulunabileceğiyle ilişkilendirmişlerdir. Kanıta dayalı başka bir klinik çalışmada da PVD varlığının anatomik sonuçlardan ziyade çoğunlukla tedavi gerekliliğini etkilediği bildirilmiştir (Gil P. ve ark, 2018). Total PVD gelişiminin, PDR gelişimine karşı koruyucu etkisi olduğu bildirilmiştir (Doğru M. Ve ark, 1998). Ayrıca vitrektomi uygulanan gözlerdeki verilerle tutarlı olacak şekilde, yalnızca tam bir PVD'nin olduğu gözlerdeki lokal oksijen konsatrasyonunun retinal VEGF salınımını baskılayacak kadar artması da mümkün olabilir (Holekamp NM. ve ark, 2005).

DMÖ tedavisinde anti-VEGF ajanların intravitreal enjeksiyonları, vitreusun anatomik yapısını değiştirerek AH'nin durumunda değişikliklere yol açabilir. İntravitreal anti-VEGF enjeksiyonlarından sonra PVD'nin ilerleyebileceği birçok çalışmada ortaya konmuştur (Falayarjani KG. ve ark, 2013). Daha önce yapışık olan AH bu değişikliklerin bir sonucu olarak ayrılabilir ve bu potansiyel olarak DMÖ'nün seyrini değiştirebilir hatta ödemin çözülmesine yol açabilir. Bununla birlikte DMÖ tedavisinde anti-VEGF ajanların yanıtı üzerine AH durumunun etkisini değerlendiren önceki klinik çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Wong ve arkadaşları,

ranibizumab ile tedavi edilen 104 DMÖ'lü olguyu vitreomaküler arayüzey hastalıkları açısından incelemiş olup, VMA'un olduğu grupta hem başlangıç hem de 12 aylık takip sonrası EİDGK'nin AH ayrışması olan gruptan daha iyi olduğunu ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada hastaları, çalışma boyunca VMA olmayan, başlangıçta ve 12 aylık takip boyunca VMA olan, başlangıçta VMA olup sonradan ayrışan ve sonradan VMA gelişen şeklinde gruplandırıp MMK'nın tüm gruplarda anlamlı olarak azalmakla beraber en çok azalmanın başlangıçta VMA olup sonradan ayrışan grupta olduğunu bildirmişlerdir. PVD varlığının anti-VEGF tedavisini nasıl etkilediği konusu henüz tam olarak açıklanamamakla birlikte birkaç olası mekanizma önerilmiştir. Bunlardan biri, kalıcı VMA'nın kronik fakat düşük dereceli inflamasyona neden olmasıdır (Schubert HD., 1989). Diğer bir sebep ise vitreusta bulunan reaktif oksijen türlerine ve proinflamatuvar sitokinlere retinanın maruz kalması olabilir. Ayrıca retinadan ayrılan AH membran, makula kaynaklı proanjiyojenik ve inflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarabilir (Adamis AP. ve ark, 2005). Sonuç olarak anti-VEGF ajanlar, farmakokinetik değişiklikler nedeniyle vitreus boşluğundan daha hızlı temizlenebilir, bazı deneysel çalışmalar bu farmakokinetik nedenlerin varlığını desteklemiştir. (Edington M. ve ark, 2017) Takahashi ve arkadaşları PVD'li gözlerde, PVD'siz gözlerle kıyasla aköz humordaki VEGF ve bazı inflamatuvar sitokinlerin konsantrasyonlarının önemli ölçüde daha düşük olduğunu bildirmiştir (Takahashi H. ve ark, 2015).

Sadiq ve arkadaşlarının, Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes: Protocol 3 with High Dose (READ-3) çalışmasında VMA'nın İVR tedavisi üzerine etkisini araştırmışlar ve VMA'nın olduğu 26 gözde 6 aylık takip sonucu EİDGK'deki iyileşmenin vitreomaküler ayrışmanın olduğu 98 gözden anlamlı olarak yüksek olduğunu, MMK açısından ise iki grup arasında 6 aylık takip sonucunda fark olmadığını bildirmişlerdir. Mikhail ve arkadaşlarının vitreomaküler ara yüzey hastalığı olan DMÖ'lü 146 gözün ortalama 9 aylık takibi ile, intravitreal anti-VEGF tedavisine cevabını araştırdığı çalışmada tedavi sonuçları ve takip sırasında AH'nin ayrışması ile EİDGK'deki değişiklik, aylık enjeksiyon sayısı, MMK'daki değişiklikler ve takiplerde makulanın durumu arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir.

Ferniha ve arkadaşlarının The Study of Intravitreal Aflibercept in Patients With Diabetic Macular Edema (VISTA) ve Intravitreal Aflibercept Injection in Vision Impairment Due to DME (VIVID) çalışmalarının alt analizini yaparak PVD varlığının DMÖ tedavisine etkisini araştırmışlar ve başlangıçta PVD'si olan hastalarda diyabet süresinin çalışmamızın sonuçlarını destekler nitelikte daha uzun olduğunu bildirmişlerdir. Başlangıçtaki ortalama EİDGK ve MMK, tüm gruplarda benzerdi. Bizim çalışmamızda ise başlangıç MMK gruplar arasında benzer fakat başlangıç EİDGK AH'nin ayrıştığı grupta anlamlı derecede daha yüksek olmak üzere gruplar arasında farklı idi. Bizim çalışmamızın aksine başlangıçta bir PVD'nin varlığı veya yokluğunun, final EİDGK ve MMK'yı etkilemediğini bildirmişlerdir. Yazarlar başlangıçtaki PVD durumunun, 2 yıldan uzun süredir tedavi edilen DMÖ'lü hastalarda görsel veya anatomik sonuçları etkilemediğini ve intravitreal anti-VEGF tedavisinin, posterior hyaloidin bağlanma durumundan bağımsız olarak DMÖ'lü gözlerde benzer etkinliğe sahip olduğunu vurgulamışlardır. Özsaygılı ve arkadaşları da DMÖ'sü olan naif 150 hastanın 150 gözünde yaptıkları çalışmada PVD varlığının İVA tedavisine verilen cevap üzerindeki rolünü araştırmışlardır. 1'er ay ara ile yapılan 3 yükleme dozu sonrasında başlangıçta PVD'si olmayan 89 gözün 27'sinde PVD oluştuğunu ve 61 gözde ise başlangıçta PVD olduğunu görmüş ve bu üç grupta da enjeksiyonlar sonrası MMK'da azalmanın ve EİDGK'deki iyileşmenin istatistiksel yönden anlamlı olduğunu fakat gruplar arasında farklı olmadığını bildirmişlerdir. Bu çalışmaların hasta popülasyonlarının farklı olması birbirinden farklı sonuçlar bulunmasına yol açmış olabilir. Bizim çalışmamızda, başlangıç AH durumunun (ayrışmış veya ayrışmamış) başlangıç EİDGK, anti-VEGF tedaviden sonraki 1.yıl EİDGK, başlangıç MMK, İVE sayısı ve ziyaret sayısı üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olmadığı bulunmuştur. Bu noktada AH'nin ayrışmış ve ayrışmamış olduğu gruplarda başlangıç EİDGK'nin homojen olmadığını belirtmek faydalı olabilir. AH ayrışmasının sadece 1. yıl MMK'yi olumlu etkilediği sonucuna ulaşılmıştır.

Protokol T çalışmasında, 629 göz üzerinde, DMÖ'de uygulanan intravitreal anti-VEGF tedavisine vitreomaküler arayüzeyin durumunun anatomik ve fonksiyonel etkisi incelenmiştir. Vitreomaküler arayüzeyin başlangıçtaki durumunun 12 aylık takip sonucu EİDGK üzerinde anlamlı etkisi olduğunu ve başlangıçta tam veya kısmi

VMA'sı olanların, tam PVD'si olan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha iyi EİDGK'ne sahip olduklarını bildirmişlerdir. Bu bulguların aksine bizim çalışmamızda başlangıçta AH'si ayrıışmış olguların 1. yıl EİDGK'nin ayrıışmamış olgulardan anlamlı derecede daha iyi olduğunu fakat değişim analizinde farkın anlamlı olmadığını bulduk. Bu durum çalışmamızda başlangıç EİDGK'nin iki grup arasında benzer olmaması ile ilişkilendirilebilir. Aynı çalışmada vitreomaküler arayüzeyin başlangıçtaki durumunun final MMK üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını bildirdiler. Bizim çalışmamızda ise başlangıçta AH'si ayrıışmış olguların final MMK, anlamlı derecede daha az idi. Yine aynı çalışmada, başlangıçta tam adhezyonu olan hastalarda, başlangıçtan itibaren 12 ay boyunca görme keskinliği artışında afliberceptin ranibizumaba üstün olduğunu, tam PVD'si olanlardaysa ranibizumabın en iyisi olduğunu fakat genel karşılaştırmada etkileşimin anlamlı olmadığını bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda başlangıçta hem AH'si ayrıışmış hem de ayrıışmamış olgularda afliberceptin EİDGK'ndeki kazanım açısından ranibizumaba anlamlı üstün olduğu bulduk. Yine bizim çalışmamızla benzer şekilde, başlangıçtaki AH durumunun ortalama enjeksiyon sayısı üzerine anlamlı bir etkisi olmadığını bildirdiler.

Çalışmamızda AH'nin ayrıışmış veya ayrıışmamış olmasının enjeksiyon sayısını etkilemediğini bulduk. Terao ve arkadaşları retinal ven dal tıkanıklığına sekonder maküla ödemi olan hastalarda 12 aylık takip sonrası tedavi sonuçlarını üzerine VMA'un rolünü değerlendirdiler. Gruplar arasında yıllık enjeksiyon sayıları açısından anlamlı farklılık göstermeyen benzer sonuçlar bildirdiler.

Birkaç klinik çalışma, neovasküler yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) olan hastalarda VMA'nın fonksiyonel ve anatomik sonuçlar üzerindeki olumsuz etkisini ele almıştır. Spooner ve arkadaşları, neovasküler YBMD'li hastalarda IVR tedavisinin etkinliği üzerine vitreomaküler arayüzeyin durumunun etkisini araştırdılar ve vitreomaküler arayüzey konfigürasyonunun ve neovasküler YBMD'de IVR tedavisinin etkinliği üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu sonucuna vardılar, PVD'nin yeniden tedavi ihtiyacının azalmasıyla ilişkili olduğunu buldular. Çeşitli kanıtlar, VMA ile eksüdatif YBMD arasındaki ilişkiyi güçlü bir şekilde desteklemektedir. Başka bir çalışma, PVD varlığının neovasküler YBMD'de

ranibizumabın tedavi et ve uzat rejimi üzerine etkisini araştırmış ve fonksiyonel ve anatomik sonuçlar üzerine bir etkisini bulamamıştır. Ancak yazarlar, tam PVD'si olmayan hastaların daha fazla yeniden tedavi gerektirdiğini ve başarılı bir şekilde uzatma olasılığının önemli ölçüde daha düşük olduğunu fark ettiler.

Çalışmamızın bir diğer bulgusu da başlangıçta AH'nin ayrışmadığı fakat takiplerde AH'nin ayrıştığı olgular, AH'nin ayrışmadığı olgularla karşılaştırıldığında AH ayrışmasının kullanılan anti-VEGF ajan cinsine bağımlılık göstermemesidir. Bu bulguyu destekler nitelikte protokol T çalışmasının sonuçları da başlangıçta VMA olup da PVD'ye dönüşen olgularda kullanılan anti-VEGF ajanın cinsi açısından farklılık görülmemiştir. Bu durum AH ayrışması ve PVD oluşum mekanizmasının üç farklı anti-VEGF ajanın farmakolojik etkileri ile ilişkili olmadığını düşündürebilir.

Sonuç olarak; çalışmamızda DMÖ nedeni ile İVE uygulanan olgularda; başlangıç AH durumunun (ayrışmış veya ayrışmamış) başlangıç EİDGK, nnti-VEGF tedaviden sonraki 1.yıl EİDGK, başlangıç MMK, İVE sayısı ve vizit sayısı üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olmadığı bulunmuştur. AH ayrışmasının sadece 1. yıl MMK'yi olumlu etkilediği sonucuna ulaşılmıştır. Ek olarak, intravitreal anti-VEGF ajan cinsine göre değişim analizi incelendiğinde, başlangıçta AH'nin hem ayrıştığı hem de ayrışmadığı olgularda, EİDGK'nin IVA yapılan olgularda istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha çok arttığı; yine MMK'nın IVA yapılan olgularda daha fazla azaldığı görülmüştür.

6. KAYNAKLAR

Adamis AP, Shima DT. (2005). The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. *Retina*. 25:111–18.

Aguayo J, Glaser B, Mildvan A, Cheng HM, Gonzalez RG, et al. (1985). Study of vitreous liquifaction by NMR spectroscopy and imaging. *Invest Ophthalmol. Vis Sci*. 26(5):692-697.

Anderson W, Piggott K, Bao YK, Pham H, Kavali S, Rajagopal R. (2019). Complete posterior vitreous detachment reduces the need for treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 01; 50(11): e266–e273.

Antcliff RJ, Stanford MR, Chauhan DS, Graham EM, Spalton DJ, Shilling JS, Ffytche TJ, Marshall J. (2000). Comparison between optical coherence tomography and fundus fluorescein angiography for the detection of cystoid macular edema in patients with uveitis. *Ophthalmology*. 107: 593-599.

Alexei n Kulikov, Sergei V Sosnovskii, Roman D Berezin, Dmitrii s Maltsev, Dzhambulat h Oskanov, Nikolai a gribanov. (2017). Vitreoretinal interface abnormalities in diabetic macular edema and effectiveness of anti-VEGF therapy: an optical coherence tomography study. *Clinical Ophthalmology*. 11.

Alpay A. (2019). Posterior vitreous detachment rate following intravitreal dexamethasone injection. *Int J Ophthalmol*. 12(8):1298-1303.

Ashton N. (1963) Studies of the retinal capillaries in relation to diabetic and other retinopathies. *Br J Ophthalmol*. 47:521–538.

Audren F, Erginay A, Haouchine B, et al. (2006). Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse macular edema: 6-month results of a prospective controlled trial. *Acta Ophthalmol Scand*. 84:624-30.

Aydın P, Akova YA. (2015). Temel göz hastalıkları. *Güneş Tıp Kitabevi*. 297-301

Basic and Clinical Science Course (BCSC) Section 12: Retina and Vitreous. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology, 2011: 7-18

Bhisitkul R. (2006). Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatments. *Br J Ophthalmol*. 90:1542-1547.

Bishop PN, Holmes DF, Kadler KE, McLeod D, Bos KJ, et al. (2004). Age-related changes on the surface of vitreous collagen fibrils. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 45(4):1041–1046.

Bishop PN. (2000). Structural macromolecules and supramolecular organisation of the vitreous gel. *Prog Retin Eye Res.* 19(3):323-344.

Bishop PN, Crossman MV, McLeod D, Ayad S. (1994). Extraction and characterization of the tissue forms of collagen types II and IX from bovine vitreous. *Biochem J.* 299(2):497–505.

Bresnick GH. (1986). Diabetic macular edema: A review. *Ophthalmology.* 93: 989-997.

Browning DJ, Altaweel MM, Bressler NM, Bressler SB, Scott IU. (2008). Diabetic Retinopathy Clinical Research N. Diabetic macular edema: what is focal and what is diffuse? *American journal of ophthalmology.* 146: 649-655, 655 e641-646.

Bringmann A, Wiedemann P. (2009). Involvement of Muller glial cells in epiretinal membrane formation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 247(7):865-83.

Cemal Özsaygılı, Bekir Küçük, Yener Yildirim. (2020) The effect of posterior vitreous detachment on aflibercept response in diabetic macular oedema, *Br J Ophthalmol.* 0:1–6.

Chang CK, Cheng CK, Peng CH. (2017). 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).* 31(5):762–770.

Chieh JJ, Roth DB, Liu M, Belmont J, Nelson M, Regillo C, Martidis. (2005). A. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macular edema. *Retina.* 25: 828-834.

Chou T., et al. (2009). Relationship of diabetic macular oedema with glycosylated haemoglobin. *Eye.* 23(6): p. 1360.

Chaudhary S, Zaveri J, Becker N. (2021). Proliferative diabetic retinopathy (PDR), *Disease-a-Month.* 67:101140.

Ciardella AP, Klancnik J, Schiff W, Barile G, Langton K, Chang S. (2004). Intravitreal triamcinolone for the treatment of refractory diabetic macular oedema with hard exudates: an optical coherence tomography study. *Br J Ophthalmol.* 88: 1131- 1136.

Cogan DG, Toussaint D, Kuwabara T. (1961). Retinal vascular patterns. *Arch Ophthalmol.* 66:100– 12.

David J Browning, Michael W Stewart, Chong Lee. (2018) Diabetic macular edema: Evidence-based management. *Indian Journal of Ophthalmology.* 88:123-127.

Drexler W, Ghanta RK, Schuman JS, Ko TH, Morgner U, Kaertner FX, Fujimoto JG. (2001). In-vivo optical biopsy of the human retina using optical coherence

tomography. In: BIOS 2001 The International Symposium on Biomedical Optics. International Society for Optics and Photonics. 183-187.

Duker JS, Kaiser PK, Binder S, de Smet MD, Gaudric A, et al. (2013) The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology*. 120(12): 2611-9.

Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, et al. (1992). The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy and nephropathy in a population based colrapt. *Neurology*. 817-824.

Diabetes Control and Complications Trial Research Group. (1993). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 329(14): 977-986.

Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. (2013). American Diabetes Assosication, *Diabetes Care* 36:S67–S74

Do, DV., et al. (2005). Persistent diabetic macular edema is associated with elevated hemoglobin A1c. *American journal of ophthalmology*. 139(4): p. 620- 623.

Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. (2008). A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 115:1447-1449.

Dogru M, Inoue M, Nakamura M, Yamamoto M. (1998). Modifying factors related to asymmetric diabetic retinopathy. *Eye (Lond)*. 12(Pt 6): 929-933.

Eric J. Kim, Weijie V. Lin, Sean M. Rodriguez, Ariel Chen, Asad Loya, Christina Y. (2019). Treatment of Diabetic Macular Edema. *Current Diabetes Reports*. 19:68.

Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs an extension of the modified Airlie House classification. (1991). ETDRS Report Number 10. *Ophthalmology*. 98: 786-806.

Edington M, Connolly J, Chong NV. (2017). Pharmacokinetics of intravitreal anti-VEGF drugs in vitrectomized versus non-vitrectomized eyes. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 13:1217–24.

Federman JL GP. (1994). Retina and Vitreus, chapter 2: Anatomy in Podos SM and Yanoff M. ed. *Textbook of Ophthalmology*. 9: 2.1-2.19.

Fraser JR, Laurent TC, Laurent UB. (1997). Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. *J Intern Med*. 242(1):27-33.

Foos RY. (1972). Vitreoretinal juncture; topographical variations. *Invest Ophthalmol*. 11(10):801-808.

Feener EP. (2010). Plasma kallikrein and diabetic macular edema. *Current diabetes reports*. 10: 270-275.

Gandorfer A, Rohleder M, Kampik A. (2002). Epiretinal pathology of vitreomacular traction syndrome. *Br J Ophthalmol*. 86(8):902-9.

Gaudric A, Haouchine B, Massin P, Paques M, Blain P, et al. (1999). Macular hole formation: new data provided by optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 117(6):744– 751.

Gass JD. (1988). Idiopathic senile macular hole. Its early stages and pathogenesis. *Arch Ophthalmol*. 106(5):629-39.

Gupta A, Gupta V, Thapar S, Bhansali A. (2004). Lipid lowering drug atorvastatin as an adjunct in the management of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 137: 675-682.

Gelişken Ö, Kaderli B. (2004). Diabetik maküla ödeminde laser fotokoagülasyon tedavisi. *Ret-Vit*. 12:1-6.

Geck U, Pustolla N, Baraki H, Atili A, Feltgen N, Hoerauf H. (2013). Posterior vitreous detachment following intravitreal drug injection. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 251(7):1691-1695.

Gil P, Gil J, Oliveira N, et al. (2018). Influence of the vitreoretinal interface on the treatment with anti-VEGF for exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmol*. 240:29–36.

Hikichi T, Fujio N, Akiba J, Azuma Y, Takahashi M, Yoshida A. (1997). Association between the short-term natural history of diabetic macular edema and the vitreomacular relationship in type II diabetes mellitus. *Ophthalmology*. 104:473– 478.

Hikichi T, Akiba J, Ueno N, Yoshida A, Chakrabarti B, et al. (1997). Cross-linking of vitreous collagen and degradation of hyaluronic acid induced by bilirubin-sensitized photochemical reaction. *Jpn J Ophthalmol*. 41(3):154-9.

Haouchine B, Massin P, Gaudric A. (2001). Foveal pseudocyst as the first step in macular hole formation: a prospective study by optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 108(1):15-22.

Howard A, Arnsten J, Gourevitch M. (2004). Effect of alcohol consumption on diabetes mellitus. *Ann Int med*. 3: 211-216.

Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, et al. (1991). Optical coherence tomography. *Science*. 254: 1178-1181.

Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Duker JS, Reichel E, Rutledge B, Schuman JS, Swanson EA, Fujimoto JG. (1995). Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 113: 1019-1029.

Harbour JW, et al. (1996). Vitrectomy for diabetic macular edema associated with a thickened and taut posterior hyaloid membrane. *Am J Ophthalmol*. 121:405–413.

Haller JA, et al. (2010). Vitrectomy outcomes in eyes with diabetic macular edema and vitreomacular traction. *Ophthalmology*. 117:1087–1093.e1083.

Hikichi T, Fujio N, Akiba J, Azuma Y, Takahashi M, Yoshida A. (1997). Association between the Shortterm Natural History of Diabetic Macular Edema and the Vitreomacular Relationship in Type II Diabetes Mellitus. *Ophthalmology*. Volume 104, Number 3.

Holekamp NM, Shui YB, Beebe DC. (2005). Vitrectomy surgery increases oxygen exposure to the lens: a possible mechanism for nuclear cataract formation. *Am J Ophthalmol*. 139(2):302–10.

Ihanamaki T, Pelliniemi LJ, Vuorio E. (2004). Collagens and collagen-related matrix components in the human and mouse eye. *Prog Retin Eye Res*. 23(4):403-34.

Johnson MW. (2010). Posterior vitreous detachment: evolution and complications of its early stages. *Am J Ophthalmol*. 149(3):371-82.

Johnson MW. (2013). How should we release vitreomacular traction: surgically, pharmacologically, or pneumatically? *Am J Ophthalmol*. 155(2):203–205.

Kuan-Yu Lin, Wen-Hui Hsih, Yen-Bo Lin, Chen-Yu Wen, Tien-Jyun Chang, (2021). Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy, *J Diabetes Investig*. 12(8):1322-1325.

Kamei A, Totani A. (1982). Isolation and characterization of minor glycosaminoglycans in the rabbit vitreous body. *Biochem Biophys Res Commun*. 109(3):881-887.

Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. (1994). The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XIV. Ten years incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 12: 1217-1228.

Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. (1984). The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. II. Prevalance and risk of diabetic retinopathy when age is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*. 102:520-6.

Kanski JJ. (2007). Retinal Vascular Disease. *Clinical Ophthalmology*. 6th Elsevier Limited. 16. 566–584

Kohner EM, Dollery CT, Paterson JW, Oakley NW. (1967). Arterial fluorescein studies in diabetic retinopathy. *Diabetes*. 16: 1-10.

Kadonosono K, Itoh N, Ohno S. Perifoveal microcirculation before and after vitrectomy for diabetic cystoid macular edema. (2000). *Am J Ophthalmol.* 130: 740–744.

Kaiser P, Riemann C, Sears J et al. (2001). Macular traction detachment and diabetic macular edema associated with posterior hyaloidal traction. *Am J Ophthalmol* 131: 44.

Le Goff MM, Bishop PN. (2008). Adult vitreous structure and postnatal changes. *Eye Lond.* 22(10):1214-1222.

Leibowitz HM, Krueger DE, Maumder LR, et al. (1980). The Framingham Eye Study Monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration and visual acuity in general population of adults. *Surv Ophthalmol.* 24: 335-610.

Lin RC, Rosenfeld PJ. (2007). Antiangiogenic therapy in neovascular age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol Clin.* 47:117-137.

Lee SJ, Lee CS, Koh HJ. (2009). Posterior vitreomacular adhesion and risk of exudative age-related macular degeneration: paired eye study. *Am J Ophthalmol.* 147:621–626.

La Heij EC, et al. (2001). Vitrectomy results in diabetic macular oedema without evident vitreomacular traction. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 239:264–270.

Lopes de Faria JM, Jalkh AE, Trempe CL, McMeel JW. (1999). Diabetic macular edema: risk factors and concomitants. *Acta Ophthalmol Scand.* 77(2):170-175.

Meyer CH, Michels S, Rodrigues EB, Hager A, Mennel S, Schmidt JC, Helb HM, Farah ME. (2011). Incidence of rhegmatogenous retinal detachments after intravitreal antivascular endothelial factor injections. *Acta Ophthalmol.* 89(1):70-75.

Massin P, et al. (2003). Optical coherence tomography for evaluating diabetic macular edema before and after vitrectomy. *Am J Ophthalmol.* 135:169–177.

Mojana F, Cheng L, Bartsch DU, et al. (2008). The role of abnormal vitreomacular adhesion in age-related macular degeneration: spectral optical coherence tomography and surgical results. *Am J Ophthalmol.* 146:218–227.

Mayr-Sponer U, Waldstein SM, Kundi M, et al. (2013). Influence of the vitreomacular interface on outcomes of ranibizumab therapy in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 120:2620–2629.

Mikhail M, Stewart S, Seow F, Hogg R, Lois N. (2018). Vitreomacular interface abnormalities in patients with diabetic macular oedema and their implications on the response to anti-VEGF therapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 256:1411–1418.

Mylonas G, Najeeb BH, GoldbCH F, Deak GG, Michl M, Brugger J, Schmidterfurth U, Gerendas BS. (2022). The impact of the vireomacular interface on functional and anatomical outcomes in diabetic macular edema treated with three different anti-VEGF agents, Post Hoc Analysis of The Protocol T Study. *Retina*. 42:2066-2074.

Sadiq MA, Soliman MK, Sarwar S, Agarwal A, Hanout M, Demirel S, Rentiya ZS, Khan W, Do DV, Nguyen QD, Sepah YJ. (2016). For the READ-3 Study Group, Effect of Vitreomacular Adhesion on Treatment Outcomes in the Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes (READ-3) Study. *Ophthalmology*. Volume 1, Number 2.

Mizuno S, Nishiwaki A, Morita H, et al. (2007). Effects of periocular administration of triamcinolone acetonide on leukocyte-endothelium interactions in the ischemic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 48:2831-36.

Massin P, Bandella F, Garweg JG et al. (2010). Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, doublemasked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 33(11):2399-2405.

Musat O, Cernat C, Labib M, Gheorghe A, Tomav O, Zamfir M, Boureanu AM, Davila C. (2015). Diabetic macular edema. *Romanian Journal of Ophthalmology*. Volume 59, Issue 3:133-136.

McLeod D, Leaver PK. (1977). Trampolines and triangles. The surgical pathology of the vitreous. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 97(2):225–231.

Moore K, Persaud T. (1993). *The Developing Human*. Philadelphia, USA: W.B. Saunders. 423-429.

Nasrallah FP, Jalkh AE, Van Coppenolle F, et al. (1988). The role of the vitreous in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 95:1335–1339.

Newel WF. (1992). *Ophthalmology Principles and Concepts*. The C.V. Mosby Company. 7 th ed. 23-31

Nasrallah FP, et al. (1989). Importance of the vitreous in young diabetics with macular edema. *Ophthalmology*. 96:1511– 1516; discussion 1516–1517.

Of R. (2016). *Göz Anatomisi*. 145-146.

Ponsioen TL, Hooymans JM, Los LI. (2010). Remodelling of the human vitreous and vitreoretinal interface-a dynamic process. *Prog Retin Eye Res*. 29(6):580-595.

Pendergast SD, et al. (2000). Vitrectomy for diffuse diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaloid. *Am J Ophthalmol*.v130:178–186.

Rosenn B, Miodovnik M, Kranias G, et al. (1992). Progression of diabetic retinopathy in pregnancy: association with hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 114: 1219-28.

Rosenfeld P, Moshfeghi A, Puliafito C. (2005). Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 36:331-335.

Robison CD, Krebs I, Binder S, et al. (2009). Vitreomacular adhesion in active and end-stage age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 148:79–82.e2.

Spalton J, Hitchings A, Hunter AP. (2004). *Atlas of Clinical Ophthalmology.* Third Edition. Mosby. 398-408.

Sigelman, J. (1984). *Retinal diseases: pathogenesis, laser therapy, and surgery.* Little, Brown Medical Division.

Snell RS, Lemp MA. (2013). *Clinical anatomy of the eye.* John Wiley & Sons.

Sibel İ. (2014). Retina anatomisi. *Kocatepe Tıp Dergisi.* 15(3): p. 355-359.

Sebag J. (1987). Age-related changes in human vitreous structure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 225(2):89-93.

Sebag J. (1987). Ageing of the vitreous. *Eye (Lond).* 2(1):254-262.

Snowden JM. (1982). The stabilization of in vivo assembled collagen fibrils by proteoglycans/glycosaminoglycans. *Biochim Biophys Acta.* 703(1):21-25.

Scott JE. (1992). The chemical morphology of the vitreous. *Eye.* 6(6): 553-555.

Sebag J. (2004). Vitreous anatomy and pathology. In *ophthalmology* (4th ed) Yanoff M and Duker JS (eds). Mosby. Elsevier Indian Reprint 2006:430.

Sebag J.v(1989). *Vitreous Chemistry. The Vitreous Structure, Function and Pathobiology.* 2nd Edition. New York, Springer:1-300.

Sharif-Kashani P, Hubschman JP, Sassoon D, Kavehpour HP. (2011). Rheology of the vitreous gel: effects of macromolecule organization on the viscoelastic properties. *J Biomech.* 3;44(3):419-23.

Sheibani N, Sorenson CM, Cornelius LA, Frazier WA. (2000). Thrombospondin-1, a natural inhibitor of angiogenesis is present in vitreous and aqueous humor and is modulated by hyperglycemia. *Biochem Biophys Res Commun.* 7;267(1):257-61.

Snead MP, Snead DR, Richards AJ, Harrison JB, Poulson AV, et al. (2002). Clinical, histological and ultrastructural studies of the posterior hyaloid membrane. *Eye (Lond).* 16(4):447-53.

Sebag J. (1991). Age-related differences in the human vitreoretinal interface. *Arch Ophthalmol.* 109(7):966-971.

Sebag J. (2004). Anomalous posterior vitreous detachment: a unifying concept in vitreo-retinal disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 242(8):690-8.

Sebag J. (2008). Vitreoschisis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 246(3):329-32

Salmon JF. (2019). Kanski's Clinical Ophthalmology. Ninth Edition, 496-553.

Sen K, Misra A, Kumar A, Pandey RM. (2002). Simvastatin retards progression of diabetic retinopathy in diabetic patients with hypercholesterolemia. *Diabetes Res Clin Pract.* 56: 1-11.

Smith RT, Lee CM, Charles HC, et al. (1987). Quantification of diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol.* 105: 218-222.

Sikorski BL, Malukiewicz G, Stafiej J, Lesiewska-Junk H, Raczynska D. (2013). The diagnostic function of OCT in diabetic maculopathy. *Mediators of inflammation.* 434560.

Shah SP, et al. (2006). Factors predicting outcome of vitrectomy for diabetic macular oedema: results of a prospective study. *Br J Ophthalmol.* 90:33–36.

Schwartz SD, Alexander R, Hiscott P, Gregor ZJ. (1996). Recognition of vitreoschisis in proliferative diabetic retinopathy. A useful landmark in vitrectomy for diabetic traction retinal detachment. *Ophthalmology* 103:323–328.

Sivaprasad S, Ockrim Z, Massaoutis P, Ikeji F, Hykin PG, Gregor ZJ. (2008). Posterior Hyaloid Changes Following Intravitreal Triamcinolone and Macular Laser for Diffuse Diabetic Macular Edema. *Retina.* 28:1435-1442.

Schubert HD. (1989). Cystoid macular edema: the apparent role of mechanical factors. *Prog Clin Biol Res.* 312:277-291.

Schneider EW, Johnson MW. (2011). Emerging nonsurgical methods for the treatment of vitreomacular adhesion: a review. *Clin Ophthalmol.* 5:1151-1165.

Takahashi H, Nomura Y, Tan X, et al. (2015). Effects of posterior vitreous detachment on aqueous humour levels of VEGF and inflammatory cytokines. *Br J Ophthalmol.* 99:1065–9.

Takahashi A, Yoshida A, Nagaoka T, Takamiya A, Sato E, Kagokawa H, et al. (2012). Idiopathic full-thickness macular holes and the vitreomacular interface: a high-resolution spectral-domain optical coherence tomography study. *Am J Ophthalmol.* 154(5):881-92 e2.

The ETDRS Group: Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiography and other retinal characteristic at baseline. Report no: 19. (1995). *Arch Ophthalmol.* 13(19):1144-1155.

Tolentino M. (2011). Systemic and ocular safety of intravitreal anti-VEGF therapies for ocular neovascular disease. *Surv Ophthalmol.* 56:95-113.

Terao R, Yuda K, Kure K, et al. (2014). Effect of vitreomacular adhesion on antivascular endothelial growth factor therapy for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Jpn J Ophthalmol.* 58:139–145.

Tachi N, Ogino N. (1996). Vitrectomy for diffuse macular edema in cases of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 122: 258–260.

Uchino E, Uemura A, Ohba N. (2001). Initial stages of posterior vitreous detachment in healthy eyes of older persons evaluated by optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol.* 119(10):1475-9.

UK Prospective Diabetes Study Group. (1988). Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *UKPDS 38. Br Med J.* 317: 703-713.

Vincenti V, Cassano C, Rocchi M, et al. (1996). Assignment of the vascular endothelial growth factor gene to human chromosome 6p21.3. *Circulation.* 93:1493-1495.

Wright DW, Mayne R. (1988). Vitreous humor of chicken contains two fibrillar systems: an analysis of their structure. *J. Ultrastruct. Mol. Struct. Res.* 100(3):224-34.

Warman M, Kimura T, Muragaki Y, Castagnola P, Tamei H, et al. (1993). Monoclonal antibodies against two epitopes in the human alpha 1 (IX) collagen chain. *Matrix.* 13(2):149-56.

Witmer AN, Vrensen GF, Noorden V et al. (2003). Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prag Retin Eye Res.* 22: 1-29.

Wu PC, Lai CH, Chen CL, Kuo CN. (2012). Optical coherence tomographic patterns in diabetic macula edema can predict the effects of intravitreal bevacizumab injection as primary treatment. *J Ocul Pharmacol Ther.* 28(1):59-64.

Weber-Krause B, Eckardt U. (1996). Incidence of posterior vitreous detachment in eyes with and without age-related macular degeneration: an ultrasonic study. *Ophthalmologe.* 93: 660–665.

Waldstein SM, Coulibaly L, Riedl S, et al. (2020). Effect of posterior vitreous detachment on treat-and-extend versus monthly ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 104:899–903.

Wong TY, Cheung CMG, Larsen M, Sharma S, Simó R. (2016). Diabetic retinopathy. *Nat Rev Dis Primers.* 17;2:16012.

Qiao H, Hisatomi T, Sonoda KH, Kura S, Sassa Y, et al. (2005). The characterisation of hyalocytes: the origin, phenotype and turnover. *Br J Ophthalmol.* 89(4):513–517.

Yoon D., Rusu I., Barbazetto I. (2013). Reduced effect of anti-vascular endothelial growth factor agents on diabetics with vitreomacular interface abnormalities. *Int Ophthalmol.*

Yun Wong, David H. W. Steel, Maged S. Habib, Alex Stubbing-Moore, Dalvir Bajwa, Peter J. Avery, (2016). Vitreoretinal interface abnormalities in patients treated with ranibizumab for diabetic macular oedema, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 34:54-61



7. EKLER

EK-1: Etik kurul kararı

	T.C. SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ Tıp Fakültesi Dekanlığı Fakülte Girişimsel Olmayan Etik Kurulu	
Sayı : E-71522473-050.01.04-275971 - 273		25.08.2023
Konu : Girişimsel Olmayan Etik Kurul Başvuru Dosyası		
Sayın Prof. Dr. Erkan ÇELİK Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı		
İlgi : 02.08.2023 tarih ve 273 sayılı değişiklik başvurunuz. Destekleyicisi olduğunuz "Diyabetik Maküla Ödemi Nedeni İle İntravitreal Bevacizumab Uygulanan Olgularda Arka Hyaloid Ayrışmasının Tedavi Yanıtına Etkisi" isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; Araştırma isminin "Diyabetik Retinopatili Olgularda Arka Hyaloidin Durumunun Tedavi Başarısına Etkisi " olarak değiştirilmesinde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir. Ancak çalışma bitiş tarihinden itibaren en geç 3 ay içerisinde çalışma sonuç raporunun Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kuruluna gönderilmesi gerekmektedir. Bilgilerinize rica ederim.		
Prof. Dr. Ertuğrul GÜÇLÜ Etik Kurulu Başkanı		
Hasan KONAK Etik Kurulu Sekr. Güvenli Elektronik İmza Aslı ile Aynıdır 25.08.2023		
Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır. Doküman Kodu : BSLKZYVPT1 Fm Kodu : 67672 Belge Takip Adresi : https://mekir.gov.tr/belge/BSLKZYVPT1Sakari-275971 Adres: Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Kocacık Kampüsü, Kocacık, Adapazarı/Sakarya Bilgi için: Hasan Konak Telefon No: 264 295 6630 Faks No: 264 295 6629 Unvanı: Sürekli İpçi e-Posta: tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ: www.tip.sakarya.edu.tr		

ÖZGEÇMİŞ

Adı		Soyadı	
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
Uyruğu		Tel	
E-mail			
Eğitim Düzeyi	Mezun Olduğu Kurumun Adı		Mezuniyet Yılı
Lisans			
İş Deneyimi			
Görevi	Kurum		Süre (Yıl - Yıl)
1			
2			
Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*