



T.C PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İNTRAVİTREAL RANİBİZUMAB TEDAVİSİ ALAN HASTALARDA
VİTREORETİNAL ARA YÜZEY DEĞİŞİKLİKLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE TEDAVİ SONUCU İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR.NİHAL CESUR ÖZBAKIŞ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ.DR. EBRU NEVİN ÇETİN

DENİZLİ-2015

Doç. Dr. EBRU NEVİN ÇETİN danışmanlığında Dr. NİHAL CESUR ÖZBAKIŞ tarafından yapılan "İNTRAVİTREAL RANİBİZUMAB TEDAVİSİ ALAN HASTALARDA VİTREORETİNAL ARA YÜZEY DEĞİŞİKLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE TEDAVİ SONUCU İLE İLİŞKİSİ" başlıklı tez çalışması 05/06/2015 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından GÖZ HASTALIKLARI Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN: PROF. DR. AVNİ MURAT AVUNDUK



ÜYE: DOÇ. DR. EBRU NEVİN ÇETİN



ÜYE: PROF. DR. AYLİN YAMAN



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım. 05/06/2015



Prof. Dr. Huseyn BABCI

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Pamukkale Üniversitesi Göz Hastalıkları ABD’da uzmanlık eğitimim süresince ve tezimin hazırlanmasında büyük emeği olan, bilgi ve tecrübeleriyle bana ışık tutan Doç. Dr. Ebru Nevin ÇETİN hocama içtenlikle teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, her zaman desteklerini yanımda hissettiğim tüm değerli hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim boyunca beraber çok şey paylaştığımız, beraberce uzmanlık eğitimi yapmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarımla her birine teşekkürlerimi sunarım.

Her türlü manevi desteğini esirgemeyen sevgili eşim Fatih ÖZBAKIŞ’a Őukranlarımı sunarım.

Dr. Nihal CESUR ÖZBAKIŞ

DENİZLİ 2015

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY SAYFASI	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
RESİM VE TABLOLAR DİZİNİ.....	iv
KISALTMALAR	v
ÖZET.....	vii
İNGİLİZCE ÖZET.....	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Diabetes Mellitus	2
2.1.1. Diabetes Mellitus Sınıflandırılması.....	2
2.1.2. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri.....	3
2.1.3. Diabetes Mellitus Tedavisi.....	3
2.2. Diyabetik Retinopati.....	4
2.2.1. Diyabetik Retinopatinin Epidemiyolojisi.....	4
2.2.2. Diyabetik Retinopatinin Risk Faktörleri.....	5
2.2.3. Diyabetik Retinopatinin Patogenezi.....	5
2.2.4. Diyabetik Retinopatinin Sınıflandırılması.....	6
2.2.5. Diyabetik Makula Ödemi.....	8
2.3. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü	10
2.4. Antianjiojenik İlaçlar (Anti-VEGF).....	11
2.4.1. Bevacizumab.....	11
2.4.2. Ranibizumab.....	12
2.4.3. Kortikosteroidler.....	12
2.4.4. Aflibercept.....	13
2.5. Epiretinal Membran	13
3. GEREÇ ve YÖNTEM	15
4. BULGULAR	17
5. TARTIŞMA	23
6. SONUÇLAR	29
7. KAYNAKLAR	30

RESİM VE TABLOLAR DİZİNİ

Resim 1: Çalışmaya alınmış bir olgunun OKT görüntüsü üzerinde alan hesaplaması

Resim 2: Fundus fotoda hesaplanan damarlar arası mesefeler (77)

Tablo 1: Olguların DM süresi

Tablo 2: Olguların DM tedavi yöntemleri

Tablo 3: Olguların HbA1c değerleri

Tablo 4: Olguların mikroalbuminürideğerleri

Tablo 5: Olguların ek hastalık durumları

Tablo 6: Olguların takip süreleri

Tablo 7: Olgularda ERM mevcudiyeti

Tablo 8: Olguların OKT üzerinde işaretlenen alan ölçümleri

Tablo 9: 6 aydan uzun takip edilen olguların OKT üzerinde işaretlenen alan ölçümleri

Tablo 10: 12 aydan uzun takip edilen olguların OKT üzerinde işaretlenen alan ölçümleri

KISALTMALAR

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

VEGF-A : Vascular Endothelial Growth Factor-A (Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü-A)

VEGFR : Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (Vasküler Endotelyal Büyüme Faktör Reseptörü)

OKT : Optik Koherens Tomografi

RVT : Retinal Ven Tıkanıklığı

DR : Diyabetik Retinopati

DMÖ : Diyabetik Maküla Ödemi

RPE : Retina Pigment Epiteli

OPL : Outer Plexiform Layer (Dış Pleksiform Tabaka)

ILM : Internal Limiting Membrane (İç Limitan Membran)

ERM : Epiretinal Membran

VMI : Vitreomacular Interface (Vitreomaküler arayüzey)

PVD : Posterior Vitreous Detachment (Arka Vitreus Dekolmanı)

VMT : Vitreomacular Traction (Vitreomaküler traksiyon)

İVTA : İntravitreal Triamsinolon Asetonid

kDA : Kilodalton

KAMÖ : Klinik anlamlı maküla ödemi

HbA1c : Glikolize hemoglobin A1c

NPDR: Non proliferatif diyabetik retinopati

PDR: Proliferatif diyabetik retinopati

PGI2 :Prostasiklin

TXA2 :Tromboksan A2

İRMA :İntraretinal mikrovasküler anormallikler

HT : Hipertansiyon

FFA : Fundus Floresein Anjiografi

KAH: Koroner Arter Hastalığı

DM : Diabetes Mellitus

DM tip I :İnsüline Bağımlı Diabetes Mellitus

DM tip II : İnsüline Bağımsız Diabetes Mellitus

FGF : Fibroblast büyüme faktörü

NVD : Diskte neovaskülarizasyon

NVE : Retinanın diğer alanlarında neovaskülarizasyon

AKŞ: Açlık kan şekeri

ÖZET

Amaç:

Intravitreal ranibizumab tedavisi alan hastalarda vitreoretinal ara yüzey değişikliklerinin değerlendirilmesi ve tedavi sonucu ile ilişkisinin saptanması

Yöntem:

Retrospektif olarak gerçekleştirilen çalışmaya 60 diyabetik hasta dahil edildi. Diyabetik makuler ödem nedeniyle intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapılan 44 göz çalışma grubunu, tedavi endikasyonu bulunmayan 30 göz ise kontrol grubunu oluşturdu. İzlem süresi ortalama 11,65 ay olan çalışmada her iki grubun başlangıç ve sonuç optik koherens tomografileri değerlendirilerek vitreoretinal ara yüzey değişiklikleri ve retinal vasküler referans noktaları arasında kalan makular alan ölçümleri kaydedildi. Makular alanda daralma, kontraksiyon ve epiretinal membran bulgusu olarak değerlendirildi.

Bulgular:

Çalışma grubunda makular alan ölçümü, başlangıçta 33,89 (mm²), izlem sonunda ise 34,12(mm²) saptandı (p= 0,726). Kontrol grubunda makular alan ölçümü, başlangıçta 31,53(mm²) izlem sonunda ise 31,9(mm²)saptandı (p= 0,992). Çalışma ve kontrol grupları başlangıç ve sonuç makular alan ölçümleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p= 0,129). Olgular vitreomakuler ara yüzey değişiklikleri açısından incelendiğinde çalışma grubunda 2 (%5,7) olguda yeni ERM gelişti (p= 0,5). Kontrol grubunda ise yeni ERM gelişimi izlenmedi.

Sonuç:

Diyabetik makular ödem bulunan gözlerde, intravitreal ranibizumab enjeksiyonu ile vitreoretinal yüzey değişiklikleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler:

Anti-VEGF ilaçlar, epiretinal membran, diyabetik makula ödemi, retinanın vasküler hastalıkları, vitreomaküler ara yüzey.

ABSTRACT

Purpose:

To assess vitreoretinal interface changes and its association with treatment outcome in patients receiving intravitreal ranibizumab treatment

Methods:

A total of 60 diabetic patients were enrolled in this retrospective study. The study group included 44 eyes which received intravitreal ranibizumab injection for diabetic macular edema whereas the control group comprised 30 eyes without treatment indication. The mean follow-up was 11,65 months. Vitreoretinal interface changes were noted and macular area between retinal vascular reference points were calculated based on optical coherence tomography findings obtained in the first and last visit in both groups.

Results:

The macular area was 33,89 (mm²) in the first visit and it was 34,12(mm²) in the last visit in the study group (p= 0,726). Whereas the macular area was 31,53(mm²) in the first visit it was 31,9(mm²)in the last visit in the control group (p= 0,992). The difference in the macular area was not significant between the study and the control group in the first and the last visit. The new ERM cases were 2 (%5,7) in the study group and none in the control group.

Conclusion:

The association between intravitreal ranibizumab injection and vitreoretinal interface changes was not significant in eyes with diabetic macular edema.

Keywords:

Anti-VEGF drugs, epiretinal membrane, diabetic macular edema, retinal vascular diseases, vitreomacular interface.

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), diyabetik retinopatideki neovaskülarizasyondan primer sorumlu olan proanjyogenik bir sitokindir (2). VEGF vasküler geçirgenliği artırma fonksiyonun yanı sıra mitojenik, kemotaktik, proinflamatuvar ve nöroprotektif bir faktördür. Diyabetik retinopati gibi oküler iskemiye neden olan durumlarda patolojik anjiyogenezisin gelişmesinde rol oynamaktadır. Retinal neovaskülarizasyon retinal iskemiye cevap olarak salınan VEGF tarafından stimule edilmektedir (3). Son yıllarda diyabetik maküla ödemi azaltmak ve görme yeteneğini güçlendirmek için sızıntı ve vasküler geçirgenliği hedefleyen antiinflamatuvar ve antianjiyogenik tedavi stratejisi kullanılmaktadır. Kanser tedavisinde kullanılan bir anti-VEGF ajan olan bevacizumab'ın, yaşa bağlı makula dejenerasyonu, diyabetik retinopatiyi içeren retina hastalıklarında intravitreal uygulaması ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir. (Avastin®, Genentech, Roche, Basle, Switzerland). Bevacizumab VEGF'in direkt agonisti olan rekombinant humanize monoklonal bir antikordur (4). Göz içi enjeksiyon için ruhsat almış ilk anti VEGF ajan pegatanibtir. Diğer ruhsat almış anti-VEGF ajanlar ise bevacizumab, ranibizumabtır. Anti-VEGF'lerin intravitreal enjeksiyonu ile VEGF'in inhibisyonu sağlanarak maküla ödemi ve neovaskülarizasyon azalmakta, bu sayede hastalığın stabilizasyonu sağlanarak mevcut görme yeteneğinin korunması amaçlanmaktadır. Monoklonal bir antikör fragmanı olan ranibizumab, günümüzde eksüdatif YBMD'de, diyabetik makülopatide ve RVT'ye bağlı maküla ödemi tedavisinde kullanılmaktadır.

Bu çalışmada diyabetik maküla ödemi ve enflamasyonu azaltarak, mevcut görme keskinliğini korumak amaçlı yapılan intravitreal anti-VEGF olan ranibizumab'ın vitreoretinal ara yüzeydeki etkilerinin Optik Koherens Tomografi (OKT) ile değerlendirilmesi, maküler alan değişimlerinin saptanması amaçlanmaktadır.

2.GENEL BİLGİ

2.1 DİABETES MELLİTUS

DM, insülin sekresyonundaki defekt veya insülinin etkisine karşı oluşan dirençsonucunda ortaya çıkan metabolik bir hastalıktır. Kronik hiperglisemi sonucunda göz, böbrekler, kardiyovasküler sistem ve sinirlerde hasarlar oluşmaktadır. Tip I DM insülin sekresyonunda bütünüyle kayıp izlenirken, daha sık ve ileri yaşta karşılaşılan tip II DM ise insülin etkisine direnç görülmektedir.(5)

2.1.1 Diabetes Mellitusun Sınıflandırılması

-Tip I; insüline bağımlı DM: Endojen insülin salgısının çok az olması veya yokluğu ile karakterizedir. İnsülin dış kaynaklardan yerine konmalıdır (6).Beş yıl veya daha az süredir Tip I DM u olan hastalarda nadiren herhangi bir DR bulgusu saptanır. Buna karşın, 5-10 yıllık diyabetli hastaların % 27' sinde, 10 yıldan uzun süre diyabeti olan hastaların % 71-90' nında DR vardır. 20-30 yıldır diyabeti olanlarda ise insidans % 95' e yükselir ve buhastaların yaklaşık % 30-50' sinde proliferatif diabetik retinopati (PDR) vardır (7).

-Tip II; insüline bağlı olmayan DM: Tip II DM, Tip I DM' ye göre 10 kat daha fazla karşılaşılmakta olup, bu hastalık çoğunlukla 40 yaş ve üstünü etkilemektedir.Tip II DM' de insülinin etkisine karşı direnç mevcuttur. Bu direnç insülinin plazma membran reseptörüne az bağlanması ve reseptör sonrasındaki etki yetersizliğinden kaynaklanmaktadır. Hastalarda çoğunlukla insülin düzeyi normal sınırlar içinde olmasına karşın uyarılmış insülin salgısı yetersiz olmaktadır (8).

-İkincil DM: Ekzokrin pankreas hastalıkları (örn. pankreatit), ilaçlar (örn.glukokortikoidler), insülin etkisinde genetik defektler (örn. tip A insülin direnci),endokrinopatiler (örn. Cushing sendromu), enfeksiyonlar (örn. Konjenital rubella) gibi çeşitli nedenlere ikincil gelişen DM sebepleridir (9).

2.1.2 Diabetes Mellitusun Tanı Kriterleri

Aşağıdaki kriterlerden birinin bulunması tanı için yeterlidir

1. Açlık kan şekerinin 126 mg/dl nin üzerinde olması (En az 8 saatlik açlık sonrası)
2. DM semptomları + günün herhangi bir saatinde plazma glukoz konsantrasyonunu 200 mg/dlnin üzerinde olması
3. Oral glukoz tolerans testinde glukozun 200 mg/dl nin üzerinde olması (10).

2.1.3 Diabetes Mellitusun Tedavisi

Bütün DM olgularında tedavinin başlangıcındaki amacı, hiperglisemi sonucu gelişen semptomların giderilmesi ve komplikasyonların önlenmesidir. Kan şekeri yüksekliğinin zararlı olduğuna ait birçok klinik ve deneysel veri mevcuttur. Açlık kan şekerinin 100-140 mg/dl düzeyinde, tokluk kan şekerinin ise 100-200 mg/dl düzeyinde tutulması asıl hedefolmalıdır. DM tedavisinde diyet, oral hipoglisemik ilaçlar ve insülin kullanılır (11).

2.2 DİABETİK RETİNOPATİ

DR, retinadaki arteriyoller, prekapiller, kapiller ve venülleri etkileyen bir mikroanjyopatidir. Batı ülkelerinde 20-74 yaş arasındaki kişilerde körlüğün en sık sebebidir. ABD' de DM lu olgularda körlük riski sağlıklı kişilere göre 20 kat daha fazladır.

2.2.1 Diabetik Retinopatinin Epidemiyolojisi

Amerikan Hastalık Kontrol Merkezi (CDC)' ne göre tahminen 18.2 milyon Amerikalı'nın DM hastası olduğu bilinmektedir. Bu kişilerin % 90 ı tip II DM hastasıdır. Teşhis edilen diabetikli olguların büyük çoğunluğu orta yaşlı erişkin popülasyondadır. Tip I DM'li olgularda göz tutulumu hastalık başlangıcından 3-5 yıl sonra gözlenir. Tip II DM teşhis edildiğinde % 15 inde daha önceden DR mevcut olduğu görülmüştür. Bazen DR, Tip II DM un başlangıç bulgusu olabilir. Tip I DM li olgularda PDR prevalansı 15 yılda % 50 iken, 20 yılda % 98 oranında görülmektedir. Bununla birlikte özellikle PDR insidansında son yıllarda iyi glisemik kontrole bağlı olarak bir azalma görülmektedir (12, 13). Ülkemizde 1997-98 yıllarında yapılan Türkiye Diabet Epidemiyoloji çalışması verilerine göre 20-80 yaş arasındaki popülasyonda diabet sıklığı % 7.2 oranında bulunmuştur (14). Wisconsin Diabetik Retinopati Epidemiyoloji Çalışmasına (WESDR) göre, 30 yaş altı başlangıçlı Tip I DM' si olan, retinopatisi olmayan bireylerde DR gelişimi, 4. yılda % 59; 10. yılda % 73; 20. yılda % 97 olarak saptanmıştır (15). 30 yaş üstü Tip I DM si olan, başlangıçta DR si olmayan bireylerde, 4. yılda DR gelişim oranı % 47 olarak saptanmıştır. On yıl içinde DR lerin % 34 ünde ilerleme saptanmış ve % 7 sinde ise PDR gelişmiştir. Tip II DM olan bireylerde ise, 4. yılda DR gelişimi % 34 olarak saptanmıştır. On yıllık takipte, DR lerin % 25 i ilerlemiş, % 2 sinde PDR gelişmiştir. Diabetik MÖ gelişimi, başlangıç NPDR de % 3, orta-ciddi NPDR de % 38; PDR de % 71 oranında saptanmıştır (16).

2.2.2 Diabetik Retinopati Risk Faktörleri

Bazı klinik çalışmalarda kötü kontrollü diabetik hastalarda DR'nin arttığı görülmüştür. DCCT sonuçlarına göre HbA1c değerinin her %10 düşüşünde DR gelişme riski % 40 oranında azalmaktadır (12, 17).UKPDS grubunun yaptığı bir çalışmada kan basıncının daha iyi kontrol edildiği hastalarda DR riskinin azaldığı gösterilmiştir (18).ETDRS ve WESDR gruplarının çalışmalarında ise serum kolesterol seviyelerinin sert eksuda şiddetinin artmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Retinada sert eksudaların artışgörme keskinliğinin azalmasına ve dolayısıyla orta derece görme kaybı riskine neden olmaktadır. Şiddetli retinal sert eksudanın varlığı DMÖ'lü hastalarda subretinal fibrozis gelişiminde en önemli risk faktörüdür (19). Diabetik retinopati gelişimde diğer risk faktörleri ise hamilelik, nefropati, sigara, katarakt cerrahisi, obezite ve anemidir.

2.2.3 Diabetik Retinopatinin Patogenezi

DR, retinanın prekapiller arteriol, kapiller ve venüllerini etkileyen bir mikroanjiopatidir. Bugün için mikrovasküler hastalığın nedeni tam olarak bilinmemektedir. Gerek DR gerekse diğer komplikasyonlara yol açan etkenin kronik hiperglisemi olduğu sanılmaktadır. Uzun süreli hiperglisemide retinada aldoz redüktaz enzim yolu (sorbitol yolu) veya proteinlerin enzimatik olmayan glikozilasyonu gibi metabolik anomaliler oluşmaktadır (20, 21).Diabetik retinadaki metabolik anomaliler sonucunda şu patolojik değişiklikler ortaya çıkmaktadır;

- 1- Kapiller endotelial bazal membran kalınlaşması,
- 2- Kapiller endotel perisit hücre hasarı ve endotelial proliferasyon,
- 3- Defektif oksijen transportu,
- 4- Trombosit fonksiyon bozukluğu (agregasyon ve adezyon artışı).
- 5- Eritrositlerde rulo formasyonu, lökositlerde agregasyon

Gerek damar yapısında, gerekse kan hücrelerindeki değişiklikler ve diabetiklerde kan vizkozitesindeki artış sonucunda retinada, “fokal intraretinal kapiller tıkanıklıklar” ile “vasküler permeabilite artışı ve sızıntılar” ortaya çıkar(22). Hipoksik retinanın cevabı iki türlü olur; birinci cevap beslenemeyen alanları kanlandırmak için normalde bulunmayan kollateral damarlar oluşturmak, ikinci cevabı ise hipoksik retinadan açığa çıkan maddelerin yeni damar oluşumunu başlatmasıdır. Patogeneze sorumlu faktörler retina damarlarından, retina pigment epitelinden ve retinanın kendisinden salınırlar. Bilinen faktörlerin en önemlisi Vasküler Endotelyal Büyüme Faktör (VEGF) dir (23). Yapılan araştırmalarda PDR’ li hastaların vitreusunda VEGF, Non Proliferatif Diabetik Retinopati (NPDR) li hastaların vitreusuna göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Diğer faktörler İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü I (IGF-I), İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü II (IGF-II) ve Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF) dür (24).

2.2.4 Diabetik Retinopatinin Sınıflandırılması

Sınıflandırma intra ve preretinal mikrovasküler değişikliklere göre yapılmaktadır. Kabaca NPDR ve PDR diye ikiye ayrılmaktadır. NPDR sadece retinada mikrovasküler değişiklikleri içerirken PDR retina yüzeyinden vitreus boşluğuna doğru yeni damarlanmaları içerir (12).(Tablo 1)

NPDR’ de görülen klinik bulgular mikroanevrizma, yuvarlak şekilli hemorajiler, mum alevi şeklindeki mikrohemorajiler, sert eksudalardır. Mikroanevrizma, DR’ nin ilk bulgusudur ve en çok arka kutupda bulunur. Mikroanevrizmaların boyutları 15-60 µm arasındadır. Bozulmuş vasküler geçirgenlik MÖ ve sert eksudaların birikimine sebep olur. Sert eksudalar, lipid depozitleri olup retinanın dış pleksiform tabakasında birikir. Klinik olarak sert eksudalar sarı görünümlüdür ve intraretinal depositler olarak kolayca tanımlanır. Sert eksudaların birikimi iç kan-retina bariyerinde bir hasarla ilişkili olabilir (endotelyal sıkı bağlantıların bozulması). İntraretinal lipid birikim yoğunluğu serum lipid düzeyi ile ilişkili olabilir (12, 25).Yumuşak eksudalar ise atılmış pamuk görünümündedir. Sinir liflerindeki küçük infarktları gösterir. Arteriyoller tıkanma veya staz sonucu oluşurlar.

DR' nin ciddi bir sonucu retinal kapillerlerin tıkanması ve sonuçta nonperfüze retinal alanlara sebep olabilmesidir. İskemik alanların varlığı retinal iskemi, intraretinal hemorajiler, intraretinal mikrovasküler anomaliler (IRMA) ve venöz kanamalarla ilişkilidir.

PDR, şiddetli NPDR' de görülen kapiller tıkanıklık ve retinadaki hipoksiyi kompanse etmek için ortaya çıktığı düşünülen optik disk, retina ve/veya irisin neovaskülarizasyonudur. Yeni damarlar retina düzlemine dik şekilde vitreusa doğru tipik olarak perfüzyon ve nonperfüzyon sınırındaki venüllerden oluşurlar. PDR, yara iyileşmesinde olduğu gibi önce anjiyogenez ile başlar. Sonra fibröz dokunun yer aldığı yaranın yeniden şekillenmesi ortaya çıkar ve sonuçta vasküler doku kollajen dokusu ile yer değiştirir. Tedavi edilmemiş PDR fibrozis ve neovaskülarizasyon üzerinde traksiyonların oluşumuyla sonuçlanır. Kontraksiyona bağlı preretinal hemoraji, intravitreal hemoraji ve traksiyonel RD gelişebilir. Panretinal LFK, iyileşme sürecini modifiye ederek neovasküler proliferasyonu ve fibrotik elemanların oluşumunu azaltır (26). Neovaskülarizasyonu indükleyen olaylar; retinal hipoksi, endotel hücre proliferasyonunu stimüle eden faktörler ve vitreus kontraksiyonu olarak sıralanabilir (30).

NPDR hafif, orta, şiddetli ve çok şiddetli olarak dört dereceye ayrılır (Tablo 1). NPDRnin şiddetini belirleyen faktörler; intraretinal hemoraji ve mikroanevrizma yoğunluğu, IRMA ve midperiferal kadranda venöz boğumlanmadır. Sınıflandırmadaki problemlerden bir tanesi IRMA ve venöz boğumlanmanın klinik muayenede tanımlanma güçlüğüdür. Bunlar, FFA ile kolayca tanımlanabilir (12). İlerlemiş NPDR' si olan olguların % 50.2' si bir yıl içinde PDR ye dönüşebilir ve % 14.6' sı da yüksek riskli PDR karakteristiği gösterir. Çok şiddetli NPDR olan olguların % 45' inde yüksek riskli PDR gelişebilir (11). PDR erken, yüksek riskli ve ileri risk olarak kategorize edilir.

NPDR

Hafif NPDR; En az bir mikroanevrizmanın varlığı

Orta şiddette NPDR; Mikroanevrizma ile retinal hemoraji ve eksuda varlığı

Şiddetli NPDR; 4 kadranda yaygın retinal hemoraji (>20 adet) varlığı veya

En az 2 kadranda venöz boğumlanma olması veya

En az 1 kadranda IRMA varlığı

Çok şiddetli NPDR; Şiddetli NPDR' deki bulguların en az ikisinin varlığı

PDR

Neovaskülarizasyon

Preretinal/vitreus hemorajisi veya

Fibröz doku proliferasyonu

Erken PDR ;

Neovaskülarizasyon

Yüksek riskli PDR ;

1. NVD (1/3-1/4 disk çapından daha büyük optik diskte neovaskülarizasyon)
2. NVD ve vitreus/preretinal hemoraji
3. NVE (1/2 disk çapından daha büyük, disk dışında neovaskülarizasyon) ve vitreus/preretinal hemoraji

İleri PDR ;

1. Arka kutbun preretinal veya vitreus hemorajisiyle kaplı olması
2. Maküla dekolmanı
3. Traksiyonel RD
4. Rubeozis iridis/ Neovasküler glokom varlığı

2.2.5 Diabetik Makula Ödemi

DMÖ, diyabetik retinopatideki (DR) anormal retinal damar geçirgenliğinin önemli bir sonucudur. Kan glukoz homeostazındaki değişime bağlı iç kan-retina bariyeri bozulmaktadır.

Fokal mikroanevrizmalar ve retinal kapillerin sıvı sızdırması sonucunda makülada fokal ya da diffüz kalınlaşma oluşmaktadır. İç pleksiform tabakanın bağlantılarının gevşek olması nedeniyle perifoveal kapillerden sızan sıvı daha çok makülada toplanmaktadır. Fovea bölgesinde Müller hücrelerin bulunmaması bu durumu kolaylaştıran bir başka faktör olarak da gösterilmektedir (31). DMÖ diyabetik hastalarda görme keskinliğinin azalmasının en belirgin nedenidir (32). Diyabetik makülopati, nonproliferatif diyabetik retinopatide en önemli görme kaybı nedeni iken, tüm DR'li olgularda vitreus hemorajisi ile birlikte en sık görme kaybı nedenidir. Tüm diyabetik hastaların % 10'unda maküla ödemi oluşmakta ve % 40'ında makülanın merkezi tutulmaktadır (33).

Diyabetik maküla ödeminin oluşum mekanizması, yerleşimi ve yapısı dikkate alınarak çeşitli sınıflamalar yapılmaktadır. Klinik uygulamalarda fokal bir makuler ödemin şiddetini ve tedavi kriterlerini saptamak, 1987 yılında ETDRS tarafından KAMÖ terimi tanımlanmıştır(34).

Fokal tipteki MÖ' nün bu tanıma uygun olabilmesi için;

1. Fovea merkezinde veya 500 µm çevresinde bir retina kalınlaşması,
2. Fovea merkezinde veya 500 µm çevresinde, bitişiğindeki retinanın kalınlaşmasıyla birlikte olan sert eksüdalar (retina kalınlaşması kaybolduktan sonra devam eden sert eksüdalar bunun dışındadır)
3. Herhangi bir bölümü fovea merkezinden bir disk çapı (1500 µm) uzaklığındaki bir alanda yerleşmiş, en az bir disk çapı büyüklüğünde retina kalınlaşması şeklinde olması gerekir (28).

DR' nin bilinen en iyi medikal tedavisi kan glukoz kontrolünün sağlanmasıdır. Arteriyel hipertansiyon, lipid düzeyi ve renal fonksiyonların kontrolü de çok önemlidir. Yakın geçmişte bakıldığına, DMÖ' de standart tedavi, görme keskinliği açısından risk-yarar oranları konusundaki devam eden tartışmalara rağmen, DMÖ'de görme keskinliği açısından risk-yarar oranları konusundaki devam eden tartışmalara rağmen, standart tedavisi laser fotokoagülasyon olmuştur. Son yıllarda ise, çok merkezli klinik çalışmaların sonuçları ile desteklenen anti-VEGF ilaçların intravitreal kullanımı maküla ödemi tedavi yaklaşımında büyük bir değişim yapmıştır (36). Diyabette düşük düzeyde bir inflamasyonun, vasküler geçirgenliği arttırarak sitokin ve inflamatuvar hücrelerin salınımı ile maküla ödeminin neden olabileceği düşünülerek, intravitreal triamsinolon asetonid tedavisi de uygulanmaktadır. Şu an güncel DMÖ tedavisi, görmeyi etkileyen santral MÖ' de intravitreal enjeksiyon, santral olmayan fokal ödemde ise lazer fotokoagülasyon şeklindedir (37).

2.3 VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ

VEGF anjiyogenezisi uyaran sinyal proteindir. İlk olarak VEGF tümör kaynaklı, vazopermeabiliteyi arttıran, hipoksi tarafından regüle edilen ve anjiyogenezise öncülük eden bir faktör olarak tanımlanmıştır. Hücrelere yeterli düzeyde oksijen ulaşmadığı zaman VEGF üretimi indüklenerek anjiyogenik yanıt oluşturmaktadır. VEGF'in plazminojen aktivatör üretimini indükleyen ve kapiller oluşumu için gerekli olan bir endotel hücre mitojeni olduğu da gösterilmiştir (38). VEGF, RPE, endotel hücresi, perisitler, nöron hücreleri, müller hücreleri ve astrositler gibi retinanın farklı hücrelerinde sentez edilmektedir (39,40, 41, 42). Aynı zamanda oküler homeostazide önemli bir fonksiyonu olduğu bilinmektedir. Müller hücrelerinin ve RPE'nin, VEGF düzeyinden sorumlu ana kaynaklar olduğu düşünülmektedir. Endotel hücreleri ise VEGF' in primer hedef hücreleridir. Normal yetişkin retinasında da ganglion hücre tabakası, iç nükleer tabaka ve retina pigment epiteli tarafından düşük düzeylerde üretilir.

VEGF, VEGF-A ya da VEGF-1 olarak da bilinmektedir ve insanda VEGF'in tek bir gen tarafından kodlanan VEGF 121, 145, 165, 189 ve 206 olmak üzere beş alt izoformu bulunmaktadır (43). VEGF 165 insan gözünde yüksek oranda üretilen izoform olup, heparin bağlayan homodimerik yapıda, 45 kilodalton (kDa) ağırlığında bir glikoproteindir. Gelişimsel ve patolojik retinal anjiyogenezide rol alan önemli bir izoformdur. VEGF, endotel hücrelerinde de selektif olan VEGFR-1, VEGFR-2 olmak üzere iki reseptör üzerinden uyarmaktadır. VEGFR-2'nin anjiyogenezis sinyalini ileten esas VEGFR reseptörü olduğuna inanılmaktadır. VEGF-A, vasküler endotel hücrelerinin arasında por oluşumu yaparak ve endotel hücreleri arasındaki bağlantıları bozarak vasküler geçirgenliği artırmaktadır. VEGF-A proinflamatuvar sitokinler tarafından uyarılmakta ve lokal anjiyogenezis ve enflamasyonun şiddeti de artmaktadır. VEGF'in anjiyogenezisi uyarması, apoptozisi önleyerek endotel hücre sağ kalımını arttırması yoluyla olmaktadır (44).

VEGF-A anjiyogenetik faktörler içinde üzerinde en çok çalışılan faktördür. VEGF' in tümör büyümesi, devamlılığı ve metastazında kritik rol oynadığı bildirilmiştir (45). Oküler neoplastik, enflamatuvar ve vasküler hastalıklarda patolojik anjiyogenezin oluşumunda rol oynamaktadır. VEGF-A'nın fazla salınımı subretinal neovaskülarizasyon, diyabetik retinopati, retinal ven tıkanıklığı, iris neovaskülarizasyonu, retina dekolmanı, prematüre

retinopatisi, YBMD olan gözlerde izlenmiştir. Diyabetik retinopatide maküla ödemi ve neovaskülarizasyon gibi iki önemli duruma yol açabilmektedir. Maküla ödemi arttıkça, aköz hümeördeki VEGF düzeylerinde de orantılı bir artış olmaktadır. Retinal vasküler hastalıkların patogeneğinde VEGF'in önemi anlaşıldıktan sonra intravitreal anti-VEGF ajanlar ile tedaviler öne çıkmıştır. Günümüzde kullanılan anti-VEGF ajanlar bevacizumab, ranibizumab ve aflibercepttir.

2.4 ANTİANJİOJENİK İLAÇLAR (Anti-VEGF)

2.4.1 Bevacizumab

VEGF' e spesifik olarak bağlanan ve VEGF-A' nın tüm izoformlarını nötralize eden molekül ağırlığı 140 kDa olan rekombinant monoklonal bir antikor olup aynı zamanda klinik olarak kullanıma giren ilk antianjiojenik ajandır. Bevacizumab, VEGF' in endotel hücreleri üzerindeki reseptörlerine bağlanmasına engel olarak, endotel hücrelerinin proliferasyonu ve hücre içi aktivasyonunu engellemektedir. Bevacizumab üzerinde iki adet antijen bağlanma bölgesi bulunmaktadır. Bevacizumab büyük molekül ağırlığına sahip olmasından dolayı retina ya da retina altı boşluğa geçişinin zor olduğu düşünülmektedir. Ancak yapılan deneysel çalışmalarda intravitreal enjeksiyon olarak uygulanan bevacizumabın retinayı geçebildiği intravitreal enjeksiyonu sonrası görülen hızlı cevaplar da bu ilacın iç limitan membranı (ILM) geçtiğini düşündürmektedir. Klinik uygulamalarda bevacizumabın intravitreal olarak 1.25 mg dozunun yeterli olabileceği birçok klinik çalışmalarda desteklenmiştir. Tekrar enjeksiyon süresinin ilacın biyolojik aktivitesi göz önüne alınarak 4-5 hafta olduğu bildirilmiştir (46).

2.4.2 Ranibizumab

Ranibizumab VEGF-A'nın tüm aktif izoformlarını inhibe eden ve molekül ağırlığı 48 kDa olan humanize monoklonal bir antikor parçasıdır. Monoklonal bir antikor parçasının intravitreal olarak uygulamasının daha etkili olacağı düşünülerek retina içine penetrasyonunu arttırmak amaçlanmıştır. İnsan VEGF'ine karşı elde edilen monoklonal antikorun antijen bağlayan parçasının çeşitli işlemlerden geçirilmesi sonucunda ranibizumab elde edilmiştir. Ayrıca ranibizumabın molekül boyutu küçük olup, teorik olarak retinayı aşır subretinal mesafedeki hedefe daha kolay ulaşabildiği düşünülmektedir. Aynı zamanda ranibizumabın biyolojik olarak aktif plazmin parçalanma ürününe de bağlandığı bilinmektedir (47).

2.4.3 Kortikosteroidler

Kortikosteroidler fosfolipaz A2 enzimini inhibe ederek prostaglandin sentezini durdurmaktadır. Araşidonik asitlerden prostaglandin, prostaglandin endoperoksitleri, lökotrien ve tromboksan A gibi inflamasyonun güçlü mediatörlerinin sentezlenmesini durdururlar (48). Lokal olarak vazokonstriktif özellikleri ile intraselüler ve ekstraselüler ödemin gerilemesini, makrofaj aktivitesinin baskılanması ve lenfokin üretiminin azalmasını sağlarlar. Steroidlerin lizozimlerden litik enzim salınmasını da azalttığı bilinmektedir (49). Bu fonksiyonlarından dolayı lazer fotokoagülasyon tedavisine rağmen sebat eden DMÖ olgularında intravitreal triamsinolon asetonid (İVTA) uygulanabilir. Yoğun maküla ödemi olan olgularda laser tedavisinden önce İVTA tedavisi ile maküla ödeminin azalması sağlanabilir. Makülada ödemin azalması ile laser tedavisinin rezorbsiyonunu artırarak daha etkin ve kolay olmasını sağlayacaktır. Steroidlerin en güçlüsünden en zayıfına kadar hepsinin hafif düzeyde anti-VEGF etkisinin olduğu bilinmektedir (50). Bu amaçla kullanılan ajanlar ; Retisert (fluocinolone acetonid), Verisome (triamsinolon acetonid), I-vation (triamsinolon acetonid), Iluvien (fluocinolone acetonid), Novadur (dexamethasone) dur.

2.4.4 Aflibercept

Aflibercept (EYLEA® 2mg/0.05 ml, Regeneron Pharmaceuticals, New York, USA) VEGF' lere bağlanır ve VEGFR-1-VEGFR-2 etkinleşmesini bloke eder (51). 115 K Daltonluk rekombinan bir füzyon proteinidir ve VEGF reseptörlerinin 1 ve 2 tipinin taklidi ile insan IgG'sinin Fc bölümünün bileşimidir. Tüm VEGF-A isoformlarına daha yüksek bir affinite göstermektedir. Böylece VEGF' lerin, ilgili resptörlere ulaşmadan VEGF' leri etkisiz hale getirmektedir. Bu maddenin uzun bir yarı ömrü vardır ve tüm VEGF ailesi yanısıra, damar geçirgenliğinde çok önemli bir rol oynamakta olan, plasental growth faktör 1 ve 2'yi de bağlamakta ve etkisizleştirmektedir (52).

Aflibercept, diyabetik maküler ödemde, lazer tedavisine göre, istatistiksel olarak anlamlı olarak daha etkin ve görmeyi artırıcı bulunmuştur. Aflibercept, Eylea ismi ile, 2001 kasım ayında FDA tarafından kullanım onayı almıştır ve 0.05 ml içinde 2 mgr intravitreal dozlarda yaş tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda kullanılmak üzere Birleşik Amerikada piyasaya çıkmıştır. Uygulama olarak bir aylık aralarla 3 doz ve 2 ay sonra bir doz daha uygulanmak üzere tavsiye edilmektedir (53).

2.5 EPİRETİNAL MEMBRAN

İlk defa Iwanoff tarafından 1865'te tanımlanan epiretinal membran, histolojik, klinik özellikleri ve funduskopik görünümüne göre selofan (Fr.: cellophane : sellülozik ve saydam

materyal) makulapati, yüzey kırıştırıcı makulopati, premaküler gliosis, makular pucker (Eng.: kırışıklık) gibi farklı tanımlamalarla adlandırılmışlardır (54). Ancak günümüzde arka kutup olan area centralis ve klinik makula çevresinde oluşan membranları epiretinal membran (Yun.: epi: çevresinde) başlığı altında toplamak mümkündür.

Epiretinal membranlar (ERM) fundus görüntüsündeki özelliklere göre Gass tarafından şu şekilde evrelenmiştir.;

Evre 1: Retinal distorsiyon olmaksızın retinal yüzeyde seçilen parlak, saydam membran; (klinik olarak selofan makulopati ya da premakular gliosis)

Evre 2: Retinal yüzeyde ve ILM' de düzensiz kırışıklıklara yol açan saydam ERM, (yüzey kırıştırıcı makulopati)

Evre 3: Altta yatan retinal damarları örten kalın, opak ERM (Klinik olarak makular pucker (55)

Her ne kadar fundus bulgularıyla sınıflandırma morfolojik özelliklerle eşleşse de klinik olarak ERM' ler etyolojik kökenlerine göre de iki gruba ayrılmaktadırlar. Hastanın oküler anemnezinde cerrahi ya da vasküler patolojilere sekonder gelişen ERM' lere 'sekonder' ERM denilmekteyken, herhangi bir patolojik süreç olmaksızın gelişen ERM' ler primer ya da 'idiopatik' ERM olarak sınıflandırılmaktadır. Sekonder ERM oluşumuna katkıda bulunabilecek çok fazla faktör bulunduğundan hastanın ayrıntılı anemnez ve oftalmolojik muayenesindeki bulguların iyice gözden geçirilmesi gerekmektedir. Pars plana vitrektomi, dekolman cerrahisi, kriyopeksi, retinal fotokoagülasyon gibi gözün arka segmentini içeren iatrojenik müdahelerin sonrasında; penetran ya da künt oküler ya da bedensel travma (56) inflamatuvar ya da vasküler patolojiler (ven dal/ kök tıkanıklıkları, diyabetik / hipertansif retinopati) sonucunda gelişebildiği görülmektedir. İdiopatik (Primer) ERM ise mevcut patolojik etiyolojik faktörlerden hiçbirinin bulunmadığı durumlarda tespit edilen ERM' ler olup, idiopatik (nedeni bilinmeyen) sıfatı yerine primer ERM diye de tanımlanmaktadırlar. Primer ERM' lerde etyolojik faktör olarak vitreomaküler patolojilerin kaynağında yatmakta olan vitreoretinal yüzey ilişkisi rol oynamaktadır. Bugüne kadar birçok çalışmada ERM insidansının 50 -70 yaş aralığında hızla artmasının ardından 70 yaş sonrasında minimal bir düşüşe geçtiği gösterilmiştir (57,58,59).

Makula hastalıklarında ilk semptomlardan biri görme keskinliğinin (GK) azalması olmasıdır. Hastalar tipik olarak santral görmeyi engelleyen bir şeyin varlığından şikayet ederler (pozitif skotom). Bu durum optik hastalıklarına ya da glokoma bağlı gelişen görme alanının ortasında yer alan 'delik' hissinden (negatif skotom) farklıdır (60). GK' nın

azalmasının başlıca nedenleri ERM traksiyonu sonucu oluşan sinir lifi tabakasındaki aksoplasmik iskemi, parsiyel bir AVD' de oluşabilen anteroposterior makular traksiyona sekonder gelişen makular ödem ve disfonksiyon ya da opak bir ERM varlığında membran opasitesinin santral görmeyi engellemesidir. Metamorfopsi, cisimleri olduklarından daha farklı ve yamuk görmek demektir ve makular hastalıklarda GK'nın azalmasından sonra en sık görülen semptomdur. Histolojik olarak metamorfopsi ERM tarafından retinal yüzeye uygulanan tanjansiyel ve düzensiz traksiyonlar sonucu oluşan retinal katlantılardan ve foveal konların düzensiz diziliminden kaynaklanmaktadır. Foveal fonksiyonların bozulmasındaki en önemli etmenler ise retinanın katlantılara veya distorsiyona uğraması veya parsiyel AVD' lerde arka hyaloidle İLM arasında var olan sıkı bağlantılarla makular bölgeye anteroposterior traksiyon uygulanması sonucu gelişen makular ödemdir. In vitro şartlarda fibroblastik hücrelerin kollajeni, RPE ve glial kökenli hücrelerden çok daha fazla (original boyutunun % 10' una kadar) kontrakte edebildiği gösterilmiştir. Bu da bize ileri evre ERM' lerde sayıca artan myofibroblastların proliferasyonu sonucu oluşabilecek kontraksiyon hakkında bir fikir vermektedir (61).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Retrospektif olarak gerçekleştirilen çalışmaya Aralık 2014-Mart 2015 tarihleri arasında, DM tanısı ile Pamukkale Üniversitesi Göz Hastalığı polikliniğinde daha önceden takip edilen 60 hasta dahil edildi. Diyabetik makuler ödem nedeniyle intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapılan hastalar çalışma grubunu, diyabetik retinopatisi mevcut ancak maküla ödemi bulunmayan hastalar kontrol grubunu oluşturdu.

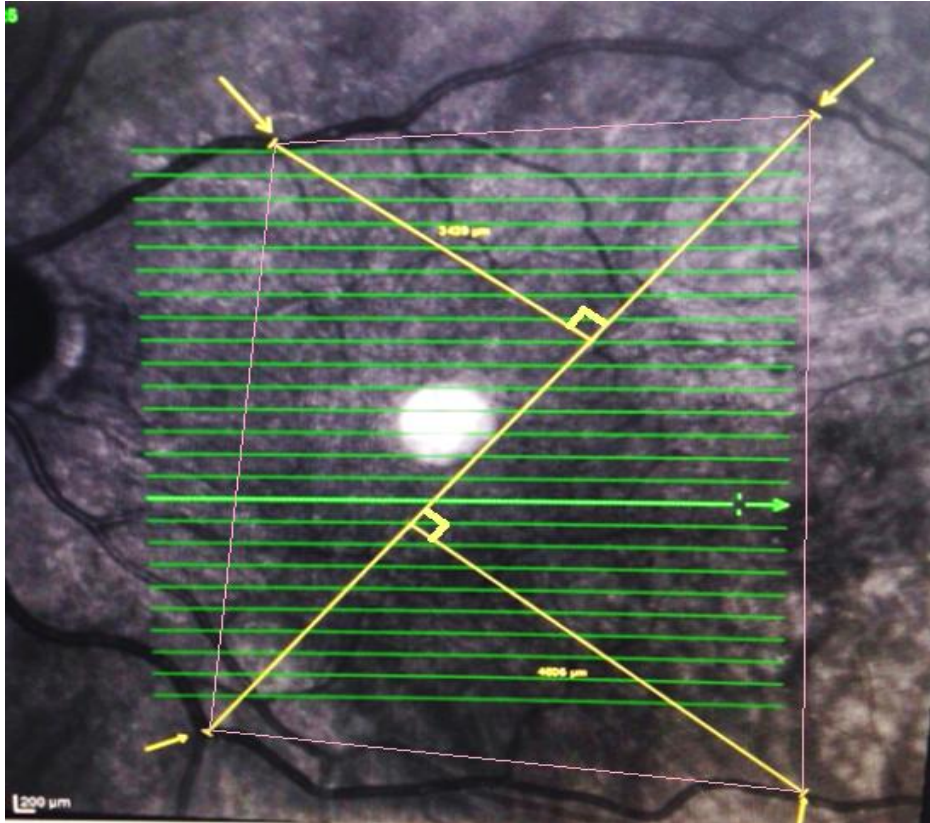
Hastaların demografik özellikleri, diyabetin süresi, yaş, cinsiyet, diyabetik tedavisi, ek hastalık varlığı(HT ve KAH), HbA1c, mikroalbüminüri parametreleri değerleri ile ilgili bilgiler

hastaların dosyalarından ve diyabet polikliniğindeki kayıtlarından (son 3 ay içinde alınmış olan kan tahlillerinden) elde edildi.

Vitrektomi operasyonu öyküsü, son 4 ay içerisinde vitrektomi dışında intraoküler cerrahi öyküsü, izlem süresince lazer fotokoagülasyon öyküsü, inflamatuvar hastalık ve travma öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma ve kontrol hastalarında makula ve koroid kalınlığı ölçümü ve makuler alan hesaplamasında Optik Koherens Tomografi (OKT, Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Almanya) kayıtları kullanıldı.

Çalışmada tedavi öncesi ve sonrası epiretinal membran gelişimi ve makuler alan değişimi saptandı. Bu amaçla, OKT' de makuler alan hesaplaması için görüntü üzerinde makuler iz düşüme uyan 4 adet damar dallanması kardinal nokta olarak alınıp bu noktalar arasındaki dörtgenin alanı hesaplandı.



Resim1: Çalışmaya alınmış bir olgunun OKT görüntüsü üzerinde alan hesaplaması (Ok ile gösterilenler kardinal noktalar olarak tanımlanmış damar dallanmalarıdır)

Çalışma grubundaki hastalarda makular alan hesaplanmasında, tedavi öncesi ve tedavi sonrası son kontrolde çekilmiş olan OKT görüntüleri, kontrol grubunda ise izlem süresinin başında ve sonunda çekilen OKT görüntüleri kullanıldı. Elde edilen makular alan ölçümlerindeki değişiklikler kıyaslandı. Aynı zamanda hastaların izlem öncesi ve izlem sonrası OKT'lerine bakılarak ERM varlığı kaydedildi.

İstatistiksel analizde SPSS 17.0 versiyonu, iki grup kıyaslamasında independent samples test, tedavi öncesi-sonrası kıyaslamasında paired samples test kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya hafif / orta şiddetli NDRP tanılı 60 diyabetik hasta dahil edildi. Çalışma grubunda 30 hastanın 44 gözü yer alırken, kontrol grubunda ise 30 hastanın 30 gözü bulunmaktaydı. Hasta grubunda olguların yaş ortalaması $62,27 \pm 7,23$ iken, kontrol grubunda olguların yaş ortalaması $58,1 \pm 11,14$ idi. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p: 0,092$). Hasta grubunda olguların 14'ü (%42,4) erkek 16'sı (59,3) kadın iken, kontrol grubunda olguların 19'u (%57,6) erkek 11'i (40,7) kadındı. Hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyetler açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p:0,194$). Çalışma ve kontrol grubu arasında DM süresi, DM tedavisi, HbA1c ve mikroalbuminüri düzeyinde anlamlı bir fark saptanmadı.

	DM SÜRESİ (YIL)
ENJEKSİYON YAPILAN GÖZLER (HASTA GRUBU)	11,1591 (1-24)
ENJEKSİYON YAPILMAYAN GÖZLER (KONTROL GRUBU)	11,0356 (1-30)

Tablo1: Olguların DM süresi

DM süresi açısından iki grup karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak bir farklılık saptanmadı (p:0.846).

		DMTEDAVİSİ		Toplam
		OAD	İNSÜLİN	
hasta	N	12	18	30
	%	40,0%	60,0%	50,0%
kontrol	N	18	12	30
	%	60,0%	40,0%	50,0%
Toplam	N	30	30	60
	%	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo2: Olguların DM tedavi yöntemleri

İki grup DM tedavileri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı (p:0,121).

		Ortalama \pm Std. Sapma	Medyan (min -maks)	
HbA1C	hasta (n=30)	8,17 \pm 2,02	7,33 (6,1 - 13,45)	P:0,464
	kontrol (n=30)	7,73 \pm 1,5	7,26 (5,88 - 11,91)	

Tablo3:Olguların HbA1c değerleri

Her iki grup HbA1c değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p:0,464).

		Ortalama \pm Std. Sapma	Medyan (min -maks)	
MİKROALBUMİNÜRİ	hasta (n=30)	79,73 \pm 202,26	10,2 (0 - 1038,6)	P:0,498
	kontrol (n=30)	68,63 \pm 105,88	15,77 (0 - 425,87)	

Tablo4: Olguların Mikroalbuminüri Değerleri

Hasta ve kontrol grupları mikroalbuminüri değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p:0,498).

		EKHASTALIK				Toplam
		YOK	HT	KAH	HT-KAH	
hasta	n	15	12	2	1	30
	%	50,0%	63,2%	40,0%	16,7%	50,0%
kontrol	n	15	7	3	5	30
	%	50,0%	36,8%	60,0%	83,3%	50,0%
Toplam	n	30	19	5	6	60
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo5: Olguların ek hastalık durumları

Hasta ve kontrol grupları arasında ek hastalık açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı (p:0,242).

		Ortalama \pm Std. Sapma	Medyan (min -maks)	P:0,83
TAKIPSURESİ	hasta (n=30)	12,07 \pm 8,17	11,5 (3 - 40)	
	kontrol (n=30)	11,23 \pm 6,71	10,5 (3 - 27)	

Tablo6: Olguların takip süreleri

Takip süresi çalışma grubunda 11,5 ay (3-40), kontrol grubunda ise 10,5 ay (3-27) idi. Hasta ve kontrol grubunda takip süresi açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı (p:0.83).

Çalışma grubundaki gözlere takip süresi boyunca ortalama $3,7 \pm 1,82$ (3-11) kez intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapıldı.

HASTA GRUBU	İLK VİZİT	SON VİZİT	P:0,5
ERM	9 (%20.5)	11 (%25.0)	

KONTROL GRUBU	İLK VİZİT	SON VİZİT	P:1,00
ERM	4 (%13.3)	4 (%13.3)	

Tablo7: Olgularda ERM mevcudiyeti

Tedavi öncesinde ve sonrasında, çalışma grubu ve kontrol grubu arasında ERM açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Çalışma grubunda, tedavi öncesi ERM oranı ile tedavi sonrası ERM oranı karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,5$). (Mc Nemar Testi)

Toplamda ERM açısından önce ve sonra durumlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,5$).

Takip öncesi her iki grup ERM mevcudiyeti açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,429$).

Takip sonrası her iki grup ERM mevcudiyeti açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,220$).

	İLK VİZİT ALAN (mm ²)	SON VİZİT ALAN (mm ²)	
HASTA GRUBU	$33,89 \pm 4,879$	$34,12 \pm 5,110$	P:0,726
KONTROL GRUBU	$31,53 \pm 4,132$	$31,90 \pm 2,934$	P:0,992

Tablo 8: Olguların OKT üzerinde işaretlenen alan ölçümleri

Hasta grubunda intravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesi ölçülen alan ortalama $33,89 \pm 4,879$ mm² iken enjeksiyon sonrası ortalama alan $34,12 \pm 5,110$ mm² olarak hesaplandı.

Hasta grubunda ilk alan ölçümü ve ikinci alan ölçümü arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,726).

Kontrol grubunda intravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesi ölçülen alan ortalama $31,53 \pm 4,132$ mm² iken enjeksiyon sonrası ortalama alan $31,90 \pm 2,934$ mm² olarak hesaplandı.

Kontrol grubunda ilk alan ölçümü ve ikinci alan ölçümü arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p:0.992).

Takip öncesi ve takip sonrası alanlar açısından her iki grup birbiriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,129)

	İLK VİZİT ALAN (mm ²)	SON VİZİT ALAN (mm ²)	
6 ay ve üzeri süre ile takip edilen hasta grubu(n=34)	$34,12 \pm 5,243$	$34,25 \pm 5,611$	P:0.222
6 ay ve üzeri süre ile takip edilen kontrol grubu(n=23)	$31,00 \pm 4,292$	$31,53 \pm 2,794$	P:0.429

Tablo9: 6 aydan uzun takip edilen olguların OKT üzerinde işaretlenen alan ölçümleri

Çalışmamızda takip süresi 6 aydan uzun olan hastaların intravitreal enjeksiyondan önceki OKT üzerindeki işaretlenen alan ve intravitreal enjeksiyon sonrası işaretlenen alanlar istatistik olarak karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p:0,222). Takip süresi 6 aydan uzun olan kontrol grubunun takip öncesi ve takip sonrası OKT alanları karşılaştırıldığında da anlamlı fark saptanmadı (p:0,429).

	İLK VİZİT ALAN (mm ²)	SON VİZİT ALAN (mm ²)	
12 ay ve üzeri süre ile takip edilen hasta grubu(n=27)	34,61 ± 5,549	34,76 ± 6,005	P:0,259
12 ay ve üzeri süre ile takip edilen kontrol grubu(n=13)	29,71 ± 5,017	30,68 ± 2,794	P:0.532

Tablo10: 12 aydan uzun takip edilen olguların OKT üzerinde işaretlenen alan ölçümleri

Takip süresi 12 aydan uzun olan hasta ve kontrol grubunun takipten önceki ve takipten sonraki hesaplanan alanlarında da istatistiksel olarak fark saptanmadı (sırasıyla p:0,259 ve p:0,552).

5. TARTIŞMA

Anti-VEGF ajanlar, özellikle santral diabetik makula ödeminde esas tedaviyi oluşturmaktadır. Retinanın vasküler patolojilerinde anti-VEGF ajanların tedavideki primer amacı maküla bölgesinde biriken sıvıyı uzaklaştırmaktır. Anti-VEGF'lerin klinik kullanımı günden güne artarken, literatürde tekrarlayan enjeksiyonların uzun dönem güvenilirliği ile ilgili yapılmış yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Yapılan deneysel çalışmalar tekrarlayan anti-VEGF enjeksiyonların retinaya toksik etkisinin olmadığını göstermiştir. Aynı çalışmada YBMD'de uygulanan bevacizumab tedavisinin fotoreseptörlere toksik olmadığı elektrofizyolojik testler ile gösterilmiştir (62). Elektrofizyolojik testler anti-VEGF'lerin fotoreseptörlere toksik etkisinin olmadığını gösterirken Lois ve ark. anti-VEGF tedavi uygulanan YBMD olgularının otofloresans görüntülerini değerlendiren çalışmalarının sonucunda RPE atrofisine sık karşılaştığını bildirmişlerdir (63).

Bazı çalışmalar VMI' nin maküler patoloji gelişiminde anahtar rol oynadığını belirtmektedirler. Vitreus adezyonunun bazı maküla hastalıklarının progresyonuna katkı sağladığı ve PVD gelişiminin maküla ödemi ya da eksüdatif YBMD'yi azaltabileceği bildirilmiştir (64,65). Anti-VEGF ajanların intravitreal enjeksiyonu sonrası PVD gelişimini değerlendiren çalışmada intravitreal enjeksiyonların PVD'yi tetiklediği fakat bunun yapılan ilaç ve volümü ile ilişkisi olmadığını bildirmiştir. Aynı çalışmada anti-VEGF sonrası PVD insidansının yaş ilerledikçe arttığı bildirilmekte, fakat PVD' yi nasıl tetiklediğine dair bir sonuç bildirilmemiştir (66). İntravitreal anti-VEGF enjeksiyon sonrası traksiyonel retina dekolmanında progresyon olduğunu gösteren olgular bildirilmiştir (67).

Epiretinal membranların oluşumunda en önemli iki risk faktörü diabetes mellitus ve tıkaçıcı damar hastalıklarıdır. Diabetlerde epiretinal membran sıklığı ortalama 8 defa daha sık olarak izlenmektedir. Foos tarafından verilen seride epiretinal membran saptanan olguların %32 'si diabetiktir. Bu diabetiklerin de % 26 'sında diabete bağlı retinopati bulgusu saptanmamış, % 41 'inde ise nonproliferatif değişimler izlenmiştir. Sistemik vasküler hastalık sıklığı da epiretinal membran saptanan olgularda daha yüksek bildirilmiştir(68). Bizim çalışmamızda ise nonproliferatif diabetik retinopatisi olan 74 göz alınmış bunların 13'ünde (% 17.56) ERM saptanmıştır.

Epiretinal membran gelişiminde oküler nedenler arasında en yüksek risk faktörü ise retinal yırtık ve retina dekolmanlarıdır (69,70).Çalışmamızda bu nedenle retinal yırtık ve dekolman öyküsü olan ve oküler cerrahi geçirmiş hastalar dışlanmıştır.

Epiretinal membran izlenen olguların % 80 'lik kesiminde parsiyel ya da komplet tarzda bir arka vitreus dekolmanı saptanmıştır (68,71,72,73). Cerrahi afaki sonrası epiretinal membran sıklığı % 27 gibi yüksek rakamlarda bildirilmekle birlikte bunlarda arka vitreus dekolmanı sıklığı belkide bunu açıklamaktadır. Olağan PEKKE-İOL cerrahisi sonrası posterior vitreus dekolmanı sıklığının intrakapsüler cerrahiye oranla yarıdan daha az olduğu düşünülürse, epiretinal membran gelişim sıklığının olağan ameliyatsız olgulardan daha yüksek olmaması gerektiği varsayılabilir. Arka kutbu etkileyen vasküler olaylar sonrası % 5, inflamatuvar olaylar sonrasında da % 3 sıklık bildirilmektedir (68).

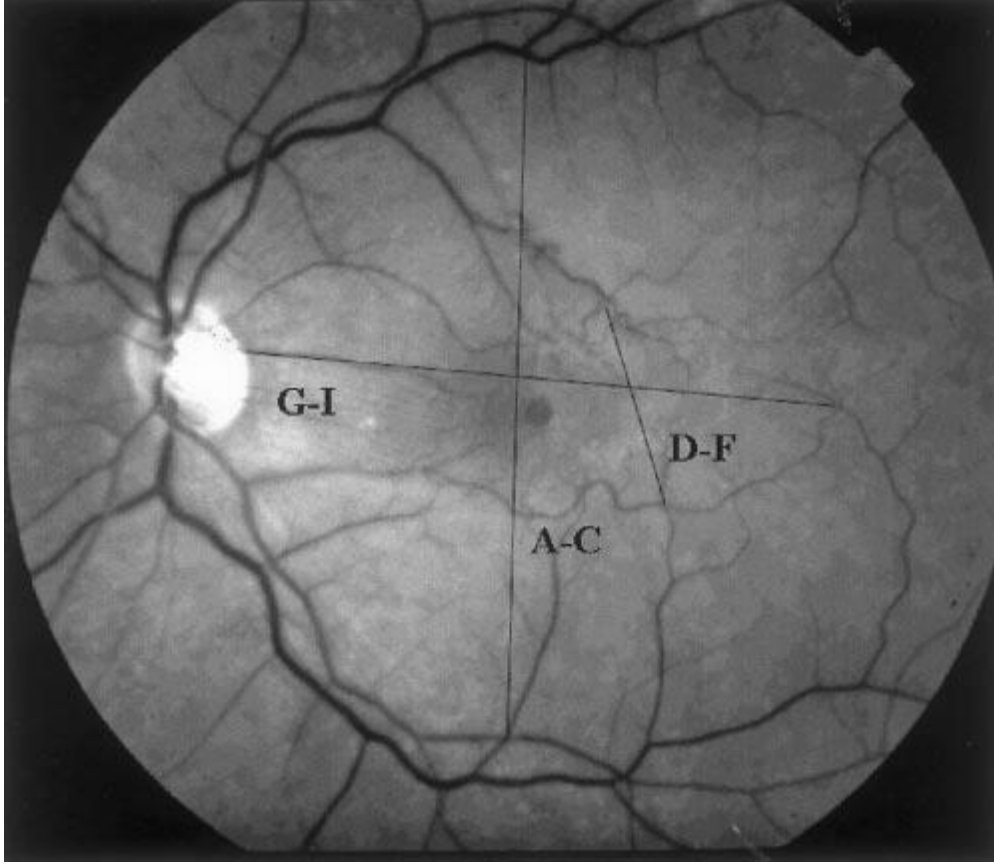
Contreras ve ark. FAKO ameliyatı sonrası ERM prevalansı ve yeni ERM oluşum sıklığını OKT ile saptamak amacıyla bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada yaş ortalaması 73 yaş (29-88) olan 45 hastayı prospektif olarak değerlendirmişlerdir. Katarakt cerrahisinden

önce hastaların OKT 'leri çekilip makula kalınlıklarını saptamışlardır. ERM si olan hastaların diğer gözüne FAKO uygulamışlardır. Her iki gözde de ERM 'si olan hastaların görme keskinliği az olan gözüne FAKO uygulamışlardır. FAKO sonrası tüm hastaların OKT ' lerini çekerek yeni ERM gelişimini saptamayı amaçlamışlardır. Preop 7 hastada ERM saptanırken, bunlardan 1 tanesinde her iki gözde de ERM saptamışlardır. Preop ERM sıklığı % 15.55 'tir. Postop 6. ay OKT değerlendirmelerinde hiç yeni vaka saptamamışlardır. Bunun sonucunda katarakt cerrahisine sekonder geliştiği düşünülen ERM' lerin çoğunun preop saptanmamış ERM' ler olabileceğini söylemişlerdir (74). Bizim çalışmamızda yaş ortalaması (60 yaş) bu çalışmaya göre daha düşük olmasına rağmen başlangıç ERM sıklığı daha yüksek orandadır (% 17.56) . Bizim çalışmamızdaki olguların hepsi non proliferatif diabetik retinopatili olgular olup, ERM oranı yüksekliğinin bundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca bizim çalışmamızda intraoküler operasyonlara sekonder oluşabilecek VMI değişikliklerini ekarte etmek için bu tip hastalar dışlanmıştır.

Akbar Khan ve ark. fotokoagülasyon sonrasında ERM gelişimi ve vitreomaküler ayrılmayı OKT ile saptamak amacıyla yaptığı çalışmada 198 hastanın 198 gözünü incelemişlerdir. Çalışmaya alınanlar diabetik retinopati tanılı diabetik makula ödemi olan ve OKT' de santral retina kalınlığı > 280 µm olan hastalardan oluşmuştur. Çalışmaya katılan hastaların 115'i erkek, 83 'ü kadındır. Hastaların yaş ortalaması 65,5 (25-89) 'tir. Retrospektif olan çalışmada fotokoagülasyon sonrası 15 ay geçmiş olguları incelemişlerdir. OKT bulgularına göre normal, ERM , vitreomaküler ayrılma varlığı, komplet premaküler PVD olarak 4 sınıfa ayrılmışlardır. Tüm hastaların % 20' sinde merkeze yakın alanda veya merkeze bitişik alanda traksiyonlar saptamışlardır. 198 hastadan 50'sinde (%26) vitreomaküler arayüzey anormallikleri saptamışlardır. Olguların % 12 'sinde vitreomaküler ayrılma % 14 ' ünde ERM gelişimi saptamışlardır. Vitreomaküler ayrılma olan gözlerin hepsinde lokalize vitreoretinal adezyonlar saptamışlardır. ERM gelişen gözlerin 2/3' ünde ya merkezi alt alan kalınlaşması ya da ERM' ye bitişik alan kalınlaşması olduğunu görmüşlerdir. Vitreomaküler arayüzey anormallikleri olmayan 93 hastanın 55 'inin gözünde premaküler PVD saptamışlardır. Çalışma retrospektif olduğu için hastaların fotokoagülasyon öncesi OKT bulguları yoktur. Hastaların fotokoagülasyon sonrası OKT lerinde saptanan traksiyon elemanlarının lazer uygulama alanının içinde veya sınırında olmasından ve lazer uygulanan hastalarda sıklığının artmasından dolayı lazerin bu elemanların oluşumunda etkili olduğunu göstermişlerdir(75).

Ghazi ve ark. ise persistan diabetik makular ödemde fokal lazer sonrası vitreomakuler arayüzeyi OKT ile değerlendirmişlerdir. Prospektif olarak yapılan çalışmaya fokal lazer tedavisi uygulanan 50 göz alınmıştır. Her göz için biyomikroskop muayenesi, fundus fotoğrafı, FFA , OKT tetkikleri yapmışlardır. Sonuçta vitreomakuler ara yüzey anormallikleri, lazer seans sayısı ve vitreomakuler ara yüzey arasındaki ilişki karşılaştırmışlardır. 2 gözü takipsizlik ve eksik veriler nedeniyle çalışma dışı bırakmışlardır. 48 gözün 25'inde (%52.1) anormal vitreus yapışıklıkları ve ERM ,6'sında (%12,5) şüpheli vitreomakuler arayüzey anormallikleri saptamışlardır. Bu çalışmada OKT 'nin vitreomakuler arayüzey anormalliklerini saptamada klasik yöntemlere göre 1.97 kat daha duyarlı olduğunu göstermişlerdir (p:0.003). Fokal lazer sayısı ve FFA' daki sızıntının vitreomakuler arayüzey anormallikleri ile ilişkili olmadığını saptamışlardır (sırasıyla p:0.13 ve p:0.47). Bu çalışmada persistan diabetik makuler ödem de fokal lazer tedavisi uygulanan gözlerde vitreomakuler arayüzey anormallikleri prevalansının yüksek olduğunu ve OKT 'nin bu anormallikleri saptamada üstün olduğunu göstermişlerdir (76).Okuler cerrahi, oküler inflamasyon, retinal fotokoagulasyon, travma gibi olayların sekonder ERM gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir. Bizim çalışmamızda bu kriterler dışlanarak anti-VEGF' in ERM gelişimindeki rolü araştırılmıştır. Bu çalışmada OKT' nin vitreomakuler arayüzey anormalliklerini göstermedeki üstünlüğünden bahsedilmiştir. Bizim çalışmamızda da hasta takiplerimizde OKT kullanılmıştır.

Weinberger ve ark. epiretinal membran takibinde fundus fotoğrafı görüntüsündeki damar yeri değişikliklerini araştırmışlardır. Unilateral idiopatik epiretinal membran tanılı 13 kişinin 13 gözünü hasta grubu olarak, 10 kişinin normal olan 10 gözünü kontrol grubu olarak incelemişlerdir. Çalışma ve kontrol grubunun çalışma başlangıcındaki fundus fotoğraflarıyla takip sonrası fundus fotoğraflarını karşılaştırmışlardır. Ortalama takip süresini 8 ile 13 ay arası, ortalama yaşı 63 yaş (59-68) olarak almışlardır. Her olgu için ilk ve son fundus fotoğraflarındaki 9 kardinal nokta ve üç mesafe karşılaştırılmıştır. İlk mesafe A-C arası olarak adlandırılarak üst ve alt temporallerin büyük damarlarının dallanmaları arasındaki mesafe hesaplanmıştır. İkinci mesafe D-F arası olup üst ve alt temporallerin küçük damar dallanmaları arasındaki mesafe hesaplanmıştır. Üçüncü mesafe G-I arası olup optik diskin temporal riminden başlayıp temporallerin makulaya uzanan dallanmasına kadarki mesafeyi hesaplamışlardır (resim 2). Sonuç olarak hasta grubunda 4 olguda tüm mesafelerde artma, 4 olguda tüm mesafelerde azalma, 5 olguda ise bazı mesafelerde artma bazı mesafelerde azalma olduğunu bulmuşlardır. Kontrol grubunda ise 81 mesafede hiç sapma bulunmamış iken, 9 mesafede ise 20µm den az sapma bulmuşlardır.



Resim 2: Fundus fotoda hesaplanan damarlar arası mesefeler (77)

Bu çalışma sonucunda ERM nin yapısının damarlarda çekinti oluşturmada önemli bir etken olduğunu söylemişlerdir (77). ERM' deki traksiyon tanjansiyel veya yüzeye dik şekilde olabilir. Tanjansiyel traksiyonlarda ERM damarlarda çekinti oluşturmaz. Bizim çalışmamızda da ERM oluşumu ve damarlarda çekinti oluşumuna bağlı alan daralması hesaplanmıştır. Bu çalışma ile farkı ERM' si olan hastalarda enjeksiyon sonrası daralma ayrı olarak hesaplanmamıştır. Enjeksiyon yapılan hastalar ve yapılmayan hastalar diye ayrılarak alan hesabı yapılmıştır. Ayrıca bu çalışmada çekintiyi saptamak için damarlar arası mesafe ölçülmüşken, bizim çalışmamızda damarlar arasındaki alan ölçülmüştür. Bu da bazı mesafelerde daralma bazı mesafelerde artma olan hastalarda alan hesabında farklılık yokmuş gibi bulmamıza sebep olabilir. Bu sebeple bizim çalışmamızdaki saptanacak ERM nin yapısında kontraksiyon elemanlarının daha yoğun olması gerekir. Secunder ERM lerin

primer ERM lere göre daha kontraktil bir yapıda olduğu bilinmektedir. Bu nedenle çalışmamız ERM nin klinik olarak yapısının ve ilerlemesinin takibinde yol gsterici olabilir.

Literatürde intravitreal anti-VEGF tedavi sonrası VMI'yi değerlendiren yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Bizim alışmamızda hasta grubunda enjeksiyon sonrası gözlerin maküler OKT kesitlerinde makuler alanda istatistiksel olarak anlamlı bir daralma saptanmamıştır. Anti-VEGF'lerin VMI'da yaptığı değişiklikler hala tartışmalı bir konudur.

6. SONUÇLAR

Literatürlerde diyabetik hastalarda ERM prevalansı %11.3 iken bizim çalışmamızda çalışma ve kontrol grubunda başlangıçta toplam ERM oranı %17.56'dır. Bu oran literatürün üzerindedir.

Çalışma grubunda takip süresince intravitreal enjeksiyon sonrası ERM'li hasta sayısında istatistiksel olarak anlamlı artış olmamıştır.

Çalışma grubunda başlangıçta ölçülen maküler alanda intravitreal enjeksiyon sonrasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmamıştır.

Çalışma ve kontrol grubu ERM mevcudiyeti ve maküler alan ölçümü açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda diyabetik maküler ödem nedeniyle intravitreal anti-VEGF enjeksiyonları yapılan hastalarda ERM mevcudiyetinde ya da maküler alan ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe yol açmadığı saptanmıştır.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar diyabetik maküla ödemi nedeniyle yapılan anti-VEGF enjeksiyonlarının ERM oluşumuna ya da mevcut membranın progresyonuna yol açmadığı şeklinde yorumlanmıştır.

7-KAYNAKLAR

1. Nuzzi R, Tridico F. Local and systemic complications after intravitreal administration of anti-vascular endothelial growth factor agents in the treatment of different ocular diseases: a five-year retrospective study. *Semin Ophthalmol.* 2015 Mar;30(2):129-35. doi: 10.3109/08820538.2013.835833. Epub 2013 Oct 30. PubMed PMID: 24171832.
2. Witmer AN, Vrensen GF, Van Noorden CJ, Schlingemann RO. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Retin Eye Res.* 2003 Jan;22(1):1-29. Review. PubMed PMID: 12597922.

3. Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care*. 2003 Sep;26(9):2653-64. Review. PubMed PMID: 12941734.
4. Kim HD, Kim SH, Cho IH, Moon CH, Ohn YH, Park TK. Effects of repeated intravitreal bevacizumab injections on the inner retinal function in neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2013 Mar;91(2):e154-6. doi: 10.1111/j.1755-3768.2012.02546.x. Epub 2012 Sep 19. PubMed PMID: 22989051.
5. Hother-Nielsen O, Faber O, Sørensen NS, Beck-Nielsen H. Classification of newly diagnosed diabetic patients as insulin-requiring or non-insulin-requiring based on clinical and biochemical variables. *Diabetes Care* 1988;11:531-37.
6. Karjalainen J, Knip M, Hyoty H, et al. Relationship between serum insulin antibodies, islet cell antibodies and Coxsackie-B4 and mumps virus-specific antibodies at the clinical manifestation of type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1988;31:146-52.
7. Rosenblatt B. J., Benson W.E. *Diabetic Retinopathy*. *Ophthalmology*. Second ed. Eds: Yanoff M, Duker J. By Mosby, 2003:877-886
8. Lillioja S, Mott DM, Spraul M, et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes. *Prospective Study of Pima Indians N Engl J Med* 1993;329:1988-92.
9. Gedik O. *Diabetes mellitus*. Yasavul Ü, Çelik İ, Arıcı M (ed). *Hacettepe İç Hastalıkları Kitabı* . 2 Baskı. Ankara, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 2004: 495-529.
10. Wing RR, Blair EH, Bononi P, et al. Caloric restriction per se is a significant factor in improvements in glycemic control and insulin sensitivity during weight loss in obese NIDDM patients *Diabetes Care* 1994;17:30-6.
11. Cheng AY, Fantus IG. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *CMAJ*. 2005;172:213-26.
12. Lang GE. Laser Treatment of Diabetic Retinopathy. *Dev Ophthalmol* 2007; 39: 48–68.

13. Harris M, Flegal KM, Cowie CC, et al: Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in US adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Diabetes Care* 1998;21:518–24.
14. Satman İ. Diabetes Mellitus'un epidemiyolojisi, Her Yönüyle Diabetes Mellitus, Yenigün M, 2. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri., İstanbul, 2001; 69-84.
15. Klein R, Moss SE, Klein BE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*, 1984; 102: 520-6.
16. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis 30 or more years. *Arch Ophthalmol*, 1984; 102: 527-32.
17. Chew EY, Klein ML, Ferris FL 3rd, et al: Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1079–84.
18. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317:703–13.
19. Fong DS, Segal PP, Myers F, et al: Subretinal fibrosis in diabetic macular edema. ETDRSreport number 23. *Arch Ophthalmol* 1997;115:873–7.
20. Frank NR. On the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology* 1984; 91: 626-34.
21. Buzney SM, Frank RN, Varna SD, et al. Aldose reductase in retinal muracells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*1977; 16:392-6.
22. Frank RN. Etiologic mechanism in diabetic retinopathy. In: Ryan S S, ed. *Retina Vol: 2 Medical retina* St. Louis CV Mosby 1989; pp 301-26.
23. Pierce E, Foley E, Smith L, Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 1996; 114:1219-28.

24. Aiello L, Avery R, Arrigg P, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med.*1994; 331:1480-7
25. Chew EY, Klein ML, Ferris FL 3rd, et al: Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1079–84.
26. Camera A, Hopps E, Caimi G Diabetic microangiopathy. physiopathological, clinical and therapeutic aspects. *Minerva Endocrinol.*2007;32:209-29
27. Bek T. Glial cell involvement in vascular occlusion of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1997;75:239-43.
28. Yanoff M, Fine BS, Brucker AJ, Eagle RC . Pathology of human cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol* 1984;28:505-11.
29. Roy MS, Rick ME, Higgins KE, McCulloch JC. Retinal cotton-wool spots: An early finding in diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1986;70: 772-8.
30. Casey R, Li WW. Factors controlling ocular angiogenesis. *Am J Ophthalmol* 1997;124:521-9.
31. Tranos PG, Wickremasinghe SS, Stangos NT, Topouzis F, Tsinopoulos I, Pavesio CE. Macular edema. *Surv Ophthalmol.* 2004 Sep-Oct;49(5):470-90. Review. PubMed PMID: 15325193.
32. Hirai FE, Knudtson MD, Klein BE, Klein R. Clinically significant macular edema and survival in type 1 and type 2 diabetes. *Am J Ophthalmol.* 2008 Apr;145(4):700-6. doi: 10.1016/j.ajo.2007.11.019. Epub 2008 Jan 28. PubMed PMID: 18226797; PubMed Central PMCID: PMC2440953.
33. Fong DS, Ferris FL 3rd, Davis MD, Chew EY. Causes of severe visual loss in the early treatment diabetic retinopathy study: ETDRS report no. 24. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Am J Ophthalmol.* 1999 Feb;127(2):137-41. PubMed PMID: 10030553.
34. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol.* 1985; 103: 1796-806.

35. Pedro RA, Ramon SA, Marc BB, Juan FB, Isabel MM. Prevalence and relationship between diabetic retinopathy and nephropathy, and its risk factors in the North-East of Spain, a population-based study. *Ophthalmic Epidemiol.* 2010 Aug;17(4):251-65. doi: 10.3109/09286586.2010.498661. PubMed PMID: 20642348.
36. Virgili G, Parravano M, Menchini F, Evans JR. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Oct 24;10:CD007419. doi: 10.1002/14651858.CD007419.pub4. Review. PubMed PMID: 25342124.
37. Al Dhibi HA, Arevalo JF. Clinical trials on corticosteroids for diabetic macular edema. *World J Diabetes.* 2013 Dec 15;4(6):295-302. doi: 10.4239/wjd.v4.i6.295. Review. PubMed PMID: 24379920; PubMed Central PMCID: PMC3874489.
38. Pepper MS, Ferrara N, Orci L, Montesano R. Vascular endothelial growth factor (VEGF) induces plasminogen activators and plasminogen activator inhibitor-1 in microvascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1991 Dec 16;181(2):902-6. PubMed PMID: 1755866.
39. Adamis AP, Shima DT, Yeo KT, Yeo TK, Brown LF, Berse B, D'Amore PA, Folkman J. Synthesis and secretion of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor by human retinal pigment epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993 Jun 15;193(2):631-8. PubMed PMID: 8512562.
40. Aiello LP, Pierce EA, Foley ED, Takagi H, Chen H, Riddle L, Ferrara N, King GL, Smith LE. Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995 Nov 7;92(23):10457-61. PubMed PMID: 7479819; PubMed Central PMCID: PMC40630.
41. Famiglietti EV, Stopa EG, McGookin ED, Song P, LeBlanc V, Streeten BW. Immunocytochemical localization of vascular endothelial growth factor in neurons and glial cells of human retina. *Brain Res.* 2003 Apr 18;969(1-2):195-204. PubMed PMID: 12676380.
42. Sandercoe TM, Geller SF, Hendrickson AE, Stone J, Provis JM. VEGF expression by ganglion cells in central retina before formation of the foveal depression in monkey retina: evidence of developmental hypoxia. *J Comp Neurol.* 2003 Jul 14;462(1):42-54. PubMed PMID: 12761823.

43. Hutchings H, Ortega N, Plouët J. Extracellular matrix-bound vascular endothelial growth factor promotes endothelial cell adhesion, migration, and survival through integrin ligation. *FASEB J.* 2003 Aug;17(11):1520-2. Epub 2003 Apr 22. PubMed PMID: 12709411.
44. Yilmaz T, Cordero-Coma M, Gallagher MJ, Teasley LA. Systematic review of intravitreal bevacizumab injection for treatment of primary diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol.* 2011 Dec;89(8):709-17. doi: 10.1111/j.1755-3768.2010.01918.x. Epub 2010 Jul 20. Review. PubMed PMID: 20645926.
45. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev.* 2004 Aug;25(4):581-611. Review. PubMed PMID: 15294883.
46. Lassota N, Prause JU, Scherfig E, Kiilgaard JF, la Cour M. Clinical and histological findings after intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) in a porcine model of choroidal neovascularization. *Acta Ophthalmol.* 2010 May;88(3):300-8. doi: 10.1111/j.1755-3768.2008.01439.x. Epub 2010 Mar 19. PubMed PMID: 19416113.
47. Ozdemir H, Karacorlu M, Senturk F, Karacorlu SA, Uysal O. Microperimetric changes after intravitreal bevacizumab injection for exudative age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2012 Feb;90(1):71-5. doi: 10.1111/j.1755-3768.2009.01838.x. Epub 2010 Feb 16. PubMed PMID: 20163371.
48. Abe T, Hayasaka S, Nagaki Y, Kadoi C, Matsumoto M, Hayasaka Y. Pseudophakic cystoid macular edema treated with high-dose intravenous methylprednisolone. *J Cataract Refract Surg.* 1999 Sep;25(9):1286-8. PubMed PMID: 10476516.
49. Tranos PG, Topouzis F, Stangos NT, Dimitrakos S, Economidis P, Harris M, Coleman AL. Effect of laser photocoagulation treatment for diabetic macular oedema on patient's vision-related quality of life. *Curr Eye Res.* 2004 Jul;29(1):41-9. PubMed PMID: 15370366.
50. Cho HY, Kang SW, Kim YT, Chung SE, Lee SW. A three-year follow-up of intravitreal triamcinolone acetonide injection and macular laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Korean J Ophthalmol.* 2012 Oct;26(5):362-8. doi: 10.3341/kjo.2012.26.5.362. Epub 2012 Sep 24. PubMed PMID: 23060723; PubMed Central PMCID: PMC3464320.

51. Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119(12):2537-48.
52. Do DV, Nguyen QD, Shah SM, et al. An exploratory study of the safety, tolerability and bioactivity of a single intravitreal injection of vascular endothelial growth factor Trap-eye in patients with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2009;93:144-9.
53. Do DV, Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH, et al. The DA-VINCI Study: phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118:1819-26.
54. Iwanoff A. Beitrage zur normalen und pathologischen Anatomie des Auges: A. Zur pathologischen Anatomie der Retina. B. Zur normalen und pathologischen Anatomie des Glaskörpers. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1865;11:135 -170
55. Gass JDM: Stereoscopic Atlas of Macular Diseases, Diagnosis and treatment, St Louis, Mosby, 1987
56. Anna L. Ellis, Amine Kherani, David Lee, Epiretinal Membrane Formation is a late Manifestation of Shaken Baby Syndrome, *Journal of AAPOS* 2003;7:223-225
57. Klein R, Klein BEK, Wang Q, Moss SE: The epidemiology of epiretinal membranes. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1994; 92:403-30
58. Samantha Fraser –Bell, Guzowski M., Rochtchina E., Jie Jin W., Mitchell P: Five-Year Cumulative Incidence and Progression of Epiretinal Membranes, The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2003;110:34-40
59. Miho Miyazaki et al. Prevalance and risk factors for epiretinal membranes in a Japanese population: the Hiyasama study, *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003; 241: 642-646
60. Kanski JJ, Akiz makula hastalıkları, Bölüm 10, Klinik Oftalmoloji, 4. ed, çev. Orağlı K.M., Nobel Tıp K., 2001, 395-436
61. Glaser BM, Cardin A, Biscoe B: Proliferative vitreoretinopathy: The mechanism of development of vitreoretinal traction. *Ophthalmology* 1987;94:327

62. Maturi RK, Bleau LA, Wilson DL. Electrophysiologic findings after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina*. 2006 Mar;26(3):270-4. PubMed PMID: 16508425.
63. Lois N, McBain V, Abdelkader E, Scott NW, Kumari R. Retinal pigment epithelial atrophy in patients with exudative age-related macular degeneration undergoing anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Retina*. 2013 Jan;33(1):13-22. doi: 10.1097/IAE.0b013e3182657fff. PubMed PMID: 22846802.
64. Krebs I, Brannath W, Glittenberg C, Zeiler F, Sebag J, Binder S. Posterior vitreomacular adhesion: a potential risk factor for exudative age-related macular degeneration? *Am J Ophthalmol*. 2007 Nov;144(5):741-746. Epub 2007 Sep 20. PubMed PMID: 17884003.
65. Benz MS, Packo KH, Gonzalez V, Pakola S, Bezner D, Haller JA, Schwartz SD. A placebo-controlled trial of microplasmin intravitreal injection to facilitate posterior vitreous detachment before vitrectomy. *Ophthalmology*. 2010 Apr;117(4):791-7. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.11.005. PubMed PMID: 20138368.
66. Geck U, Pustolla N, Baraki H, Atili A, Feltgen N, Hoerauf H. Posterior vitreous detachment following intravitreal drug injection. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013 Jul;251(7):1691-5. doi: 10.1007/s00417-013-2266-y. Epub 2013 Feb 5. PubMed PMID: 23381655; PubMed Central PMCID: PMC3682090.
67. Jonas JB, Libondi T, Schlichtenbrede F, Schmidbauer M. Intravitreal triamcinolone after intravitreal bevacizumab for retinal vein occlusions. *Acta Ophthalmol*. 2010 Mar;88(2):e24-5. doi: 10.1111/j.1755-3768.2009.01510.x. Epub 2009 Jun 2. PubMed PMID: 19493250.
68. Foss. RY: Surface wrinkling retinopathy. Chap. 3. in *Vitreous surgery and advances in fundus diagnosis and treatment* Ed. Freeman, HM, T Schepens CL, Appleton Century Crofts, 1977 , 23-38.
69. Barr CC: The histopathology of successful retinal reattachment *Retina* 1990; 10:189
70. Wilson DT, Green WR: Histopathologic study of effect of retinal detachment surgery on 49 eyes obtained postmortem *Am J Ophthalmol* 1987; 103:167
71. Roth AM, Foss RY: Surface wrinkling retinopathy in eyes enucleated at autopsy. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1971;75:1047.

72. Sidd RJ, Fine SL, Owens SL, Patz A: Idiopathic preretinal gliosis Am J Ophthalmol. 1982; 94:44
73. Margherio RR: Epiretinal macular membranes. Chap. 74. in Principles and practice of ophthalmology. Ed. Albert Dm, Jacobiec FA, Vol.2, WB Saunders Company, Philadelphia, 1994, 919-926.
74. Contreras I, Noval S, Tejedor J. [Use of optical coherence tomography to measure prevalence of epiretinal membranes in patients referred for cataract surgery]. Arch Soc Esp Oftalmol. 2008 Feb;83(2):89-94. Spanish. PubMed PMID: 18260019.
75. Akbar Khan I, Mohamed MD, Mann SS, Hysi PG, Laidlaw DA. Prevalence of vitreomacular interface abnormalities on spectral domain optical coherence tomography of patients undergoing macular photocoagulation for centre involving diabetic macular oedema. Br J Ophthalmol. 2015 Feb 13. pii: bjophthalmol-2014-305966. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305966. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25680616.
76. Ghazi NG, Ciralsky JB, Shah SM, Campochiaro PA, Haller JA. Optical coherence tomography findings in persistent diabetic macular edema: the vitreomacular interface. Am J Ophthalmol. 2007 Nov;144(5):747-754. Epub 2007 Sep 17. PubMed PMID: 17869207.
77. Weinberger D, Stiebel-Kalish H, Priel E, Barash D, Axer-Siegel R, Yassur Y. Digital red-free photography for the evaluation of retinal blood vessel displacement in epiretinal membrane. Ophthalmology. 1999 Jul;106(7):1380-3. PubMed PMID: 10406626.
78. Kawasaki R, Wang JJ, Mitchell P, Aung T, Saw SM, Wong TY; Singapore Malay Eye Study Group. Racial difference in the prevalence of epiretinal membrane between Caucasians and Asians. Br J Ophthalmol. 2008 Oct;92(10):1320-4. doi: 10.1136/bjo.2008.144626. Epub 2008 Jul 25. PubMed PMID: 18658173.

