

T.C.

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DIYABETİK RETİNOPATİ VE YAŞ TIP YAŞA BAĞLI MAKULA
DEJENERASYONU HASTALARINDA TEKRARLAYAN İNTRAVİTREAL
AFLİBERCEPT VE RANİBİZUMAB UYGULAMASININ GÖZ İÇİ BASINÇ
DEĞİŞİMİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. GÜVENÇ TOPRAK

BOLU

2019

T.C.

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DIYABETİK RETİNOPATİ VE YAŞ TIP YAŞA BAĞLI MAKULA
DEJENERASYONU HASTALARINDA TEKRARLAYAN İNTRAVİTREAL
AFLİBERCEPT VE RANİBİZUMAB UYGULAMASININ GÖZ İÇİ BASINÇ
DEĞİŞİMİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. GÜVENÇ TOPRAK

DANIŞMAN

PROF. DR. SERDAL ÇELEBİ

BOLU

2019

TEŞEKKÜR

Bu tezin planlanması, yürütülmesi ve hazırlanmasında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tez danışmanlığımı yürüten değerli hocam Prof. Dr. Serdal ÇELEBİ'ye

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve tecrübelerinden yaralandığım değerli hocalarım Prof. Dr. A. Şahap KÜKNER, Doc. Dr. Fatih ULAŞ, Dr. Öğr. Üyesi Ümit DOĞAN, Dr. Öğr. Üyesi Abdulgani KAYMAZ'a

Asistanlık eğitimi süresince birlikte çalıştığım değerleri arkadaşlarım; Dr. Adem SOYDAN, Dr. Asena KELEŞ ŞAHİN, Dr. Sümeyra AĞCA, Dr. Saygın ŞAHİN, Dr. Enes UYAR, Dr. Tuba BAYRAM, Dr. Melek ALTINTAŞ, Dr. Ferište ARAS KALAY, Dr. Rukiye KILIÇ ÜÇGÜL, Dr. Anıl Tamer ÖZÇİL, Dr. Yunus ALKAN, Dr. Abdullah BAYRAK, Uz. Dr. Ahmet Yücel ÜÇGÜL'e

Desteğini her zaman yanımda hissettiğim değerli eşim Serap TOPRAK'a

Teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Güvenç TOPRAK

2019

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR	vii
TABLolar ve GRAFİKLER	x
ÖZET	xi
ABSTRACT	xiv
1. GİRİŞ	16
2. GENEL BİLGİLER	19
2.1 Retina Anatomisi	19
2.1.a Retina Yapısı ve Katmanları	20
2.1.b Retina Pigment Epiteli (RPE)	20
2.1.c Retinanın Damar Yapısı	21
2.2 Koroidin Anatomisi	22
2.3 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu (YBMD)	22
2.3.a Epidemiyoloji	22
2.3.b Risk Faktörleri	22
2.3.c Patogenezi	24
2.3.d Koroid Dolaşımı	25
2.3.e Görsel Bulgular	26
2.4 Kuru Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Ve Bulguları	26
2.4.a Druzen	26
2.4.b Druzenoid Pigment Epitel Dekolmanı (PED)	27
2.4.c RPE Değişikliği	27

2.5 Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Ve Bulguları	27
2.5.a Retina Pigment Epitel Dekolmanı	27
2.5.b Koroidal Neovasküler Membran (KNVM)	28
2.5.b.1 KNVM’de Görüntüleme Yöntemleri	28
2.5.b.1.a Fundus Fluoresin Anjiografi (FFA)	28
2.5.b.1.b İndosiyanın Yeşil Anjiografi (İCGA)	29
2.5.b.1.c Optik Koherens Tomografi (OCT)	30
2.5.c Diskiform Skar	30
2.6 Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Varyantı Lezyonlar	31
2.6.a Polipoidal Koroidal Vaskülopati	31
2.6.b Retinal Anjiomatöz Proliferasyon	31
2.7 Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Tedavi	32
2.7.a Lazer Fotokoagülasyon Tedavisi	32
2.7.b Fotodinamik Tedavi (FDT)	32
2.7.c Fotodinamik Tedavi + Triamsinolon Asetat (TAS)	32
2.7.d Fotodinamik Tedavi + Anti-VEGF	33
2.7.e YMD’de Anti-VEGF Tedavisi	33
2.7.e.1 Pegaptanib	34
2.7.e.2 Ranibizumab	34
2.7.e.3 Bevacizumab	34
2.7.e.4 Aflibercept	35
2.7.e.5 Anti-VEGF Komplikasyonları	36
2.7.e.6 YBMD’de Anti-VEGF Tedavi Protokolleri	36
2.8 Diyabetik Retinopati	38
2.8.a Epidemiyoloji	38
2.8.b Patogenez	38

2.8.b.1 Aldoz Redüktaz Yolu	39
2.8.b.2 Glikasyon Son Ürünleri	39
2.8.b.3 Oksidatif Stres	39
2.8.b.4 Protein Kinaz-C Aktivasyonu (PKC)	40
2.8.c Diyabetik Retinopati Gelişimini Etkileyen Faktörler	40
2.8.d Diyabetik Retinopatide Saptanan Klinik Bulgular	42
2.8.d.1 Mikroanevrizmalar	42
2.8.d.2 Mikrohemorajiler	42
2.8.d.3 Sert Eksuda	42
2.8.d.4 Yumuşak Eksuda	43
2.8.d.5 İntraretinal Mikrovasküler Anomali (İRMA)	43
2.8.d.6 Venöz Değişiklikler	43
2.8.d.7 Neovaskülarizasyon	43
2.8.d.8 Vitreus Hemorajisi	44
2.8.d.9 Retina Dekolmanı	44
2.8.d.10 Diyabetik Maküler Ödem (DMÖ)	44
2.8.d.10.a Fokal DMÖ	44
2.8.d.10.b Diffüz DMÖ	45
2.8.d.10.c İskemik DMÖ	45
2.8.d.10.d Mikst DMÖ	45
2.8.d.10.e Klinik Olarak Anlamlı DMÖ	45
2.8.e Diyabetik Retinopatinin Sınıflandırılması	46
2.8.e.1 Nonproliferatif Diyabetik Retinopati (NPDRP)	46
2.8.e.1.a Hafif NPDRP	46
2.8.e.1.b Orta NPDRP	46
2.8.e.1.c Ağır NPDRP	46

2.8.e.1.d Preproliferatif Diyabetik Retinopati	46
2.8.e.2 Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDRP)	47
2.8.e.2.a Erken Evre PDRP	47
2.8.e.2.b Yüksek Riskli PDRP	47
2.8.e.2.c Ağır PDRP	47
2.8.f Diyabetik Retinopatide Tedavi	48
2.8.f.1 Pegaptanib	48
2.8.f.2 Ranibizumab	48
2.8.f.3 Bevacizumab	49
2.8.f.4 Aflibercept	49
2.8.f.5 Lazer Fotokoagülasyon	50
2.9 Göz İçi Basıncı	51
2.9.a Göz İçi Basıncını Etkileyen Faktörler	51
2.9.b Tonometreler	54
2.9.b.1 Aplanasyon Tonometresi	54
2.9.b.2 İndentasyon Tonometresi	54
2.9.b.3 Nonkontakt Tonometre	55
2.9.b.4 Tonopen	55
3. MATERYAL METOD	56
4. BULGULAR	59
5. TARTIŞMA	73
6. SONUÇ	85
7. KAYNAKLAR	88

SİMGELER ve KISALTMALAR

YBMD:	Yaşa bağı makula dejenerasyonu
RPE:	Retina pigment epiteli
KNVM:	Koroidal neovasküler membran
JA:	Jeografik atrofi
DRP:	Diyabetik retinopati
DMÖ:	Diyabetik maküler ödem
GİB:	Göz içi basıncı
PEX:	Psödoeksfoliyasyon
BM:	Bruch membranı
İLM:	İç limitan membran
RSLT:	Retina sinir lifi tabakası
RNFL:	Retina sinir lifi tabakası
DLM:	Dış limitan membran
PED:	Pigment epitel dekolmanı
FFA:	Fundus fluoresein anjiografi
İCGA:	İndosiyenin yeşili anjiografi
PKV:	Polipidal koroidal vaskülopati
RAP:	Retinal anjiomatöz proliferasyon
FAZ:	Foveal avasküler zon

OCT:	Optik koherens tomografi
FDT:	Fotodinamik tedavi
KMÖ:	Kistoid maküler ödem
FK:	Fotokoagülasyon
VEGF:	Vasküler endotelyal growth faktör
VEGFR:	Vasküler endotelyal growth faktör reseptörü
AGE:	Artmış enzimatik olmayan glikozilasyon son ürün
PK-C:	Protein kinaz- C
DAG:	Diaçil gliserol
ROS:	Oksidatif stres radikalleri
IGF:	İnsülin benzeri büyüme faktörü
ETDRS:	Dişabetik retinopati erken tedavi çalışması
NPDRP:	Nonproliferatif dişabetik retinopati
PDRP:	Proliferatif dişabetik retinopati
İRMA:	İntraretinal mikrovasküler anomali
NVİ:	İris neovaskularizasyonu
NO:	Nitrik oksit
mmHg:	Milimetre civa
mm:	Milimetre
ml:	Mililitre

GRAFİKLER ve TABLOLAR

GRAFİK 4.1.a: Bütün Hastalarda Zamanla Göz İçi Basınç Değişimi Grafiği	60
GRAFİK 4.1.b: Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Hastalarında Zamanla Göz İçi Basınç Değişimi Grafiği	61
GRAFİK 4.1.c: Diyabetik Retinopati Hastalarında Zamanla Göz İçi Basınç Değişimi Grafiği	62
GRAFİK 4.1.d: Hastalıklara Göre Gruplar Arası Zamanla Göz İçi Basınç Değişimi Grafiği	63
GRAFİK 4.1.e: Enjeksiyon Tipine Göre Zamanla Göz İçi Basınç Değişimi Grafiği	64
GRAFİK 4.1.f: Hastalıklar ve Enjeksiyon Tipine göre Gruplar Arası Zamanla Göz İçi Basınç Değişimi Grafiği	65
TABLO 4.2.a: Korelasyon Analizi Tablosu	66
TABLO 4.2.b: Enjeksiyon Sonrası Geç Dönem Multivaryanslı Logistik Regresyon Analizi	67
TABLO 4.2.c: Enjeksiyon Sonrası Erken Dönem Multivaryanslı Logistik Regresyon Analizi	68
TABLO 4.2.d: YBMD ve DRP Hastaları Arasında Vitreus Reflüsü İstatistiksel Analiz Tablosu	69
TABLO 4.2.e: Aflibercept-Ranibizumab Arasında Vitreus Reflüsü İstatistiksel Analiz Tablosu	70
TABLO 4.2.f: YBMD ve DRP Hastaları Arasında Yaş Ortalaması İstatistiksel Analiz Tablosu	71
TABLO 4.2.g: Aflibercept ve Ranibizumab Enjeksiyon Sayıları arasında İstatistiksel Analiz Tablosu	71
TABLO 4.3.f: Glokom Hastalarında RNFL Değişim Tablosu ve Grafiği	72

ÖZET

Güvenç TOPRAK, Diyabetik Retinopati ve Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Hastalarında Tekrarlayan İntravitreal Aflibercept ve Ranibizumab Uygulamasının Göz İçi Basıncı Değişimi Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Bolu, 2019

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu gelişmiş ülkelerde ileri yaşta geri dönüşümsüz görme kaybının en sık nedenidir. Yaş tip ve kuru tip olmak üzere iki tipi mevcuttur. Yaş tipi daha az görülmesine rağmen kuru tipine göre daha agresif seyretmektedir. Yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonunda karakteristik lezyon koroidal neovasküler membran oluşumudur. Koroidal neovasküler membran oluşumundan ise Vasküler Endotelyal Growth Faktör (VEGF) sorumlu tutulmaktadır.

Diyabetik retinopati (DRP) 20-65 yaş arasında önlenebilir körlüğün en sık nedenlerindedir. Diyabetik retinopatide görme kaybı en sık diyabetik maküler ödeme bağlı gelişmektedir. Diyabetik maküler ödem ise, vasküler geçirgenlikte artışa bağlı olarak gelişmektedir. Bu durumun artan VEGF yükü ile ilişkili olduğu bilinmektedir.

Her iki hastalığın ortak patogenezinde VEGF yer almaktadır ve tedavilerinde Ranibizumab ya da Aflibercept gibi anti-VEGF ajanlar kullanılmaktadır. Anti-VEGF ajanlar intravitreal uygulanır ve enjeksiyon sonrasında göz içi basınç artışı ve vitreus reflüsü sık gelişen iki durumdur. Çalışmamızdaki amacımız tekrarlayan sayıda intravitreal enjeksiyon uygulanan hastalarda enjeksiyon sonrasında göz içi basınç değişimi ve vitreus reflüsü sıklığı üzerine hastalığın tipinin, uygulanan enjeksiyonun türünün ve sayısının etkilerini araştırmaktır.

Çalışmada DRP ve YBMD nedeniyle intravitreal enjeksiyon tedavisi alan 160 göz değerlendirildi. Hasta grupları en az 10 anti-VEGF tedavisi almış hastalardan oluşmakta idi. Her iki grupta toplam 24 açık açılı glokom tanısı ile takipli hasta mevcuttu. Hastalara Aflibercept ya da Ranibizumab tedavisi uygulandı. Çalışmada hastaların demografik ve klinik bilgileri, toplam Aflibercept ve Ranibizumab sayıları, toplam DRP ve YBMD hasta sayıları, enjeksiyon öncesi, sonrası ve 30 dakika sonrasında göz içi basınç değerleri, enjeksiyon sonrasında vitreus reflüsüne bağlı gelişen konjonktival bleb çapı değerleri, lens durumu, psödoeksfolyasyon durumu ve glokomlu hastaların enjeksiyondan önceki ve enjeksiyondan sonraki 6. Ayda RNFL değerleri gibi parametreler değerlendirildi.

DRP ve YBMD hasta gruplarının toplam enjeksiyon sayıları, intravitreal enjeksiyon öncesi ve enjeksiyondan 30 dk. sonraki göz içi basınç değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. YBMD hasta grubunda enjeksiyondan sonraki erken dönem GİB değerleri istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı. Her iki grubun yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. YBMD hastalarında yaş ortalamasının daha yüksek olduğu gözlemlendi. Her iki grup arasında vitreus reflüsüne bağlı konjonktival bleb çapları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ve YBMD hastalarında daha yüksek olduğu gözlemlendi. Her iki grupta da enjeksiyondan önceki ve enjeksiyondan sonraki açık açılı glokom tanısı ile takipli hastaların RNFL değerlerinde incelmeye olduğu saptandı. Bu incelmenin DRP hasta grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu gözlemlendi.

Aflibercept ve Ranibizumab hasta gruplarında da aynı parametreler değerlendirilmiş olup, gruplar arasında göz içi basınç değerleri ve vitreus reflüsüne bağlı konjonktival bleb çapı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Tüm hasta gruplarında vitreus reflüsüne bağlı konjonktival bleb çapı ile erken dönem göz içi basınç değerleri arasında ters yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olduğu gözlemlendi. Tüm hasta gruplarında hastaların psödo fakik olması ile enjeksiyon sonrasında erken dönemde göz içi basınç artışı arasında istatistiksel olarak anlamlı

ilişki olduğu gözlemlendi. Tüm gruplarda enjeksiyon sayısı ile göz içi basınç değerleri arasındaki ilişkiye bakıldı ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı gözlemlendi.

Sonuç olarak; yaş tip YBMD hastalarında, DRP hastalarına oranla intravitreal enjeksiyon sonrasında vitreus reflüsüne bağlı konjonktival bleb çapı değerleri istatistiksel olarak daha büyük ölçülmüş olup, bu durumun yaşla artan vitreus likefaksiyonuna bağlı olabileceği düşünüldü. Bu durumun da YBMD hasta grubunda enjeksiyon sonrasındaki erken dönem GİB değerlerinin daha düşük saptanmasına neden olabileceği düşünüldü. Ayrıca glokomlu DRP hasta grubunda RNFL incelmesinin intravitreal enjeksiyon sonrasındaki GİB yükselmesine bağlı olabileceği düşünüldü. Bu hasarın glokomlu genç bireylerde daha fazla olabileceği öngörülerek, bu hastalara intravitreal enjeksiyon öncesi premedikasyon önerilebileceği düşünüldü.

Psödo fakik hastalarda enjeksiyon sonrası erken dönem göz içi basınç artışı daha az görüldü. Geçirilmiş katarakt cerrahisi sonrasında artmış vitreus boşluğu hacminin enjeksiyon sonrası daha az göz içi basınç artışına neden olabileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik retinopati, Yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu, Aflibercept, Ranibizumab, Göz içi basıncı, Vitreus reflüsü, RNFL

ABSTRACT

Güvenç TOPRAK, Evaluation of the Effects of Recurrent Intravitreal Aflibercept and Ranibizumab on Intraocular Pressure Change in Patients with Diabetic Retinopathy and Wet Type Age Related Macular Degeneration. Master Thesis, Bolu, 2019

Age-related macula degeneration (AMD) is the most causative factor of untreatable vision loss in developed countries. It was described mainly two type such as neovascular and non-neovascular. Wet AMD progresses more aggressively than dry AMD, despite its rarely occasion. Choroidal neovascular membrane (CNVM) is the characteristic lesion in wet-AMD. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is the main responsible for CNVM.

Diabetic Retinopathy (DRP) is the most frequent disease of treatable blindness. Vision loss in DR secondary to macular edema most often. DME related with increase of vascular leakage associated with higher VEGF levels.

VEGF plays key role in AMD and DRP pathogenesis. Anti-VEGF agents such as Ranibizumab or Aflibercept are usually used in the treatment of these disease. Anti-VEGF agents were mostly injected intravitreally and IOP elevation and vitreous reflux are the most complications after intravitreal injection. We aimed to compare of the effect of repeated injections and type of anti-VEGF agents and disease on IOP change and vitreus reflux in the patient injected with more than 10 injections. Additionally, we also evaluated RNFL thickness at baseline and 6th months of follow-up.

Total number of injections and IOP measurements at abovementioned times were similar in AMD and DRP groups. The IOP measured at postoperative early period was lower in AMD group than those in DRP group. The difference of the patients' age and diameter of bleb were found statically significant. These parameters in AMD was higher than in DRP. All parameter were similar among the groups of ranibizumab and aflibercept.

In both groups (AMD-DRP), RNFL values of the patients who were followed before and after the injection were diagnosed with open angle glaucoma. This dilution was significantly higher in the DRP patient group.

The negative correlation was observed between IOP measurement shortly after injection and pseudophakic status and diameter of bleb secondary to vitreus reflux. There was no correlation between number of injections and IOP measurements.

In conclusion, we thought that vitreus liquefaction in the patients with AMD may be causing factor for vitreus reflux, which contributes to lower IOP measurement. Early IOP elevation after intravitreal injection in pseudophakic patients were observed less often than phakic patients. We thought that enhanced vitreus volume after cataract surgery might cause less IOP elevation after intravitreal injection.

In addition, RNFL thinning in the group of patients with glaucoma DRP was thought to be due to IOP elevation after intravitreal injection. It was thought that this damage might be more in young individuals with glaucoma and premedication before intravitreal injection was suggested.

Keyword: DRP, Wet-AMD, Aflibercept, Ranibizumab, Vitreous Reflux, IOP,

RNFL



1. GİRİŞ

Yaşa bağı makula dejenerasyonu (YBMD), yaş tip YBMD ve kuru tip YBMD olmak üzere iki grup olarak sınıflandırılır. Gelişmiş ülkelerde 65 yaş üstü bireylerde geri dönüşümsüz görme kaybının en sık nedenidir. Prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. Kuru tip YBMD daha sık görülmesine karşın yaş tip YBMD davranış biçimi olarak daha agresif seyretmektedir (1).

Yaş tip YBMD'de temel patoloji retina altında neovaskülarizasyon oluşmasıdır. Bu anormal retinal kan damarları retina katmanları içerisine ilerler. Anormal yapıda oluşan bu damarlardan sıvı ve protein kaçığına bağı olarak fotoreseptör hücre kaybı meydana gelir. Makulada skar oluşur ve santral görme kaybolur. Yaş tip YBMD, retina pigment epitel (RPE) dekolmanı, koroidal neovasküler membran (KNVM), subretinal sıvı ile birlikte. Son olarak diskiform skar oluşturarak kendini sınırlar (1, 2).

Kuru tip YBMD daha sık görülmektedir. Daha yavaş seyreder. Temel lezyonu druzendir. İleri evrede yaş tip YBMD'ye dönüşebilir ya da jeografik atrofi (JA) oluşturarak kendini sınırlayabilir ve görme kaybına neden olabilir. Kuru tip YBMD'nin ispatlanmış bir tedavisi olmamak ile birlikte antioksidan tedavi, vitamin ve minerallerden zengin beslenme diyeti önerilmektedir (2, 3).

Yaş tip YBMD koroidal neovasküler membran (KNVM) oluşumu ile karakterizedir. KNVM gelişiminden Vasküler Endotelial Growth Faktör (VEGF) sorumlu tutulmaktadır. Yaş tip YBMD'nin tedavisinde anti-VEGF ajanlar kullanılmaktadır. YBMD'nin tedavisinde anti-VEGF ajanlardan yaygın olarak Pegaptanib, Bevacizumab, Ranibizumab ve Aflibercept kullanılmaktadır (4, 5, 6).

Diyabetik Retinopati (DRP) 20-65 yaş arasında önlenebilir körlüğün en sık nedenidir. Hastalığın tanısı konulduktan sonra ilk 5 yıl içerisinde retinopati gelişme olasılığı düşük olmakla birlikte diyabetin süresi ile birlikte genel olarak DRP gelişme oranı

artmaktadır. Bu oran 5-10 yıl içinde %25-30 arasında iken, 10 yıldan sonra oran %70-90'dır (7).

DRP'nin önemli bir komplikasyonu diyabetik maküler ödemdir (DMÖ). Makula merkezinde ödem ve kalınlaşma görülür. Görme kaybına neden olur. DMÖ gelişen olgularda 2 yıl içerisinde 2 sıra görme kaybı vakaların %50'sinde görülmüştür (8). DMÖ patogenezinde hipoksi ve hiperglisemiye sekonder artan VEGF sorumlu tutulmaktadır. Göz içi sıvılarda artan VEGF yükü ile birlikte vasküler geçirgenlikte artış olduğu ve buna bağlı olarak DMÖ gelişimi ile VEGF yükü arasında korelasyon olduğu görülmüştür (9). DMÖ tedavisinde de anti-VEGF ajanlar kullanılmaktadır. Yaygın olarak kullanılan ajanlar Pegaptanib, Bevacizumab, Ranibizumab ve Aflibercept'tir (10, 11, 12).

Anti-VEGF ajanlar intravitreal olarak uygulanırlar. İntravitreal uygulanan anti-VEGF'lerin çeşitli komplikasyonları olabilmektedir. Bunlar: endoftalmi, retina dekolmanı, vitreus hemorajisi, üveit, katarakt gelişimi, göz içi basınç (GİB) yüksekliğidir. Yapılan çalışmalarda intravitreal anti-VEGF ajanların tromboembolik olaylara bağlı olarak inme ve miyokard enfarktüsü riskini arttırdığı da bilinmektedir (13, 14).

İntravitreal uygulanan anti-VEGF ajanların en sık görülen etkisi enjeksiyondan hemen sonra gelişen GİB yüksekliğidir. Bu durum artmış vitreus volümüne bağlı olarak gelişir. Artan vitreus volümüne bağlı olarak da vitreus reflüsü meydana gelebilir. Vitreus reflüsü sonucunda dışarı çıkan vitreus konjonktiva altına sızar ve konjonktival bleb oluşturur. Yapılan çalışmalar sonucunda intravitreal enjeksiyon sonrasında meydana gelen GİB yüksekliğinin vakaların çoğunda 30 dk ile 1 saat arasında normal GİB değerlerine döndüğü gözlenmiştir. Bazı olgularda ise kalıcı GİB yüksekliği ile birlikte antiglokomatöz tedavi ihtiyacı meydana gelmiştir. Yapılan çalışmalarda erken dönem GİB yüksekliği ile vitreus reflüsü arasında anlamlı bir ilişki olduğu gözlenmiştir (15).

Literatürde uygulanan anti-VEGF ajanlar ile GİB yüksekliği arasındaki ilişkiye bakılmış olup, uygulan ajanlar ile GİB yüksekliği arasındaki ilişki net değildir. Genel olarak Ranibizumab ve Aflibercept karşılaştırılmıştır. Yapılan çalışmalarda uygulanan

enjeksiyon sayısı ile GİB arasındaki ilişkiye bakılmış olup tekrarlayan enjeksiyonların GİB’i arttırabileceği belirtilmiştir (16).

Hastaların lens durumunun ve psödoeksfoliasyon varlığının intravitreal enjeksiyon sonrasında göz içi basıncı üzerine etkisinin olup olmadığını araştıran çalışma sayısı az olmak ile birlikte GİB üzerine etkisi net değildir (16, 17).

Literatürde intravitreal anti-VEGF uygulaması sonrası GİB değişimi üzerine hastalığın etkisini değerlendiren yeterli sayıda çalışma olmadığını saptadık.

Biz de çalışmamızda DRP ve YBMD hastalarında tekrarlayan sayıda intravitreal uygulanan Aflibercept ve Ranibizumab’ın GİB değişimi ve glokomlu hastalarda RNFL değişimi üzerine etkilerini araştırmayı planladık. Çalışmada GİB değişimi ile vitreus reflüsü, lens durumu, psödoeksfoliasyon varlığı, hastalara uygulanan enjeksiyon sayısı, hastalara uygulanan enjeksiyon türü, DRP ya da YBMD gibi hastalığın tipi arasındaki ilişkiye bakmayı planladık. Ayrıca vitreus reflüsü ile hastalığın tipi arasındaki ilişkiyi ve enjeksiyon türünün vitreus reflüsü üzerine etkisinin olup olmadığını araştırmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 RETİNA ANATOMİSİ:

Retina gözün iç tabakasını oluşturan nöroektoderm kökenli optik vezikülden gelişen yapıdır. Ön kısmı ora serrataya kadar uzanır ve buradan sonra siliyer cisim epiteli olarak devam eder. Arka kısmı optik sinir olarak devamlılık gösterir (18). En kalın olduğu bölge optik sinir etrafıdır. Kalınlığı burada yaklaşık 560 mikrondur. En ince olan kısmı ise foveadır. Retina optik disk etrafına ve ora serrataya sıkı bağlantılıdır. Ön kısmı vitreus arka kısmı ise Bruch membranı ile komşuluk yapar. Optik diskin yaklaşık 4 mm temporalı ve 1 mm inferiorundaki alana makula denir. Merkezindeki hafif çökük 1,5 mm çapındaki alana fovea centralis denir. Bu alan keskin ve net görmeyi sağlar (19).

2.1.a RETİNANIN YAPISI VE KATMANLARI:

Retina nöral retina ve retina pigment epiteli (RPE) olmak üzere 2 ana bölümden oluşur. Nöral retinada 5 temel hücre grubu yer alır. Bunlar fotoreseptörler, bipolar hücreler, ganglion hücreleri, amakrin hücreleri ve horizontal hücrelerdir. Fotoreseptörler temel olarak rod ve koni olmak üzere 2 hücre tipinden oluşur. Koniler aydınlıkta ve renkli görmeyi sağlayan hücrelerdir. Sayıları yaklaşık 6,3-6,9 milyon civarındadır. İodopsin pigmenti içerirler ve 65-75 mikron uzunluğundadırlar. Foveada yoğun olarak bulunurlar. Perifer retinaya gittikçe sayıları azalır. Rodlar karanlıkta ve loş ışıkta görmeden sorumlu fotoreseptör hücrelerdir. Sayıları yaklaşık 110-125 milyon civarındadır (19, 20). Rodlar 100-120 mikron uzunluğunda olup 2 kısımdan oluşurlar. Dış kısmında 600-1000 adet arasında rodopsin pigmenti içeren diskler mevcuttur ve bunlar fotosensitiviteden sorumludur. İç kısımdaki yapılar ise metabolik aktiviteden sorumludur. Fotoreseptör hücrelerin iç segmentlerinin ve Müller hücrelerinin aralarındaki bağlantıların lineer dizilimi ile dış limitan membran (DLM) meydana gelir. Foveadaki konilerin dış segmentleri retina iç yüzeyine doğru bir elevasyon meydana getirir.

Bu oluşuma fovea eksterna adı verilir. Rod ve konilerin hücre gövdeleri dış nükleer katmanı oluşturular. Horizontal hücreler rod ve konilere yakın yerleşimlidir ve görsel uyarıyı entegre ederler (19, 20). Fotoreseptör hücrelerin aksonları ile bipolar ve horizontal hücrelerin dentritleri dış pleksiform tabakayı oluşturur. Bipolar hücreler, amakrin hücreler, horizontal hücreler ve Müller hücrelerinin gövdeleri iç nükleer katmanı meydana getirir. Bipolar hücreler, fotoreseptörler ile sinaps yaparak fotoreseptörler ve ganglion hücrelerini birbirine bağlar. Amakrin hücreler iç segmentte yer alarak bipolar hücreleri ganglion hücrelerine bağlar. Bipolar hücre aksonları, amakrin hücre lateral uzantıları ve ganglion hücrelerinin dentritleri iç pleksiform katmanı oluşturur. Ganglion hücre gövdeleri ganglion hücre katmanını oluşturur. Yaklaşık 1 milyon ganglion hücresi mevcuttur. Ganglion hücrelerin aksonları miyelinsizdir ve optik sinir olarak gözü terkeder. Ganglion hücrelerinin aksonları iç limitan membranın (İLM) altında bir araya gelerek retina sinir lifi tabakasını (RSLT) oluştururlar (20). En yoğun buldukları yer optik sinir etrafıdır ve lamina kribrozaya kadar miyelin bulundurmazlar. İLM retina ile vitreus arasındadır, vitreus fibrilleri ve Müller hücrelerinin hücre membranları tarafından oluşturulan gerçek bir membrandır. İLM makülada en kalındır. Müller hücreleri retinadaki en büyük hücrelerdir. Retinanın iskeletini oluştururlar. DLM ile İLM arasında uzanan tek hücre grubudur (20).

2.1.b RETİNA PİGMENT EPİTELİ:

Retina Pigment Epiteli (RPE), apikal uzantıları olan hegzagonal ve küboidal hücrelerden oluşan nöroektoderm kökenli bir yapıdır. Optik sinirden ora serrataya kadar tek sıra halinde uzanır. Apikal kısımlarında mikrotübüller ve melanin pigmenti içerir. Melanin pigmenti sayesinde ışığın absorpsiyonunda görev alır. RPE hücreleri lipofuskin granülleri içerir. Lipofuskin granüllerinin sayısı yaşla birlikte artar. Görevinin sindirilemeyen ve hücre dışına atılamayan fotoreseptör dış segment lipid artıklarını depolamak olduğu düşünülür (21). Yapısındaki zonula okludensler sayesinde kan-retina bariyerini oluşturur. Yapısındaki $Na^+ - K^+$ pompası sayesinde subretinal alan ile sıvı transportunda görev alır. Rod ve kon hücrelerinin dış segmentlerinin fagositozunu, fotoreseptörlerin dış segmentlerinin döngüsünü sağlar (21).

Böylece retina ışık mikroskobu ile seçilebilen 10 katmandan oluşur.

- a. RPE
- b. Fotoreseptörler
- c. İLM
- d. Dış nükleer katman
- e. Dış pleksiform tabaka
- f. İç nükleer katman
- g. İç pleksiform tabaka
- h. Ganglion hücre katmanı
- i. RSLT
- j. DLM

2.1.c RETİNANIN DAMAR YAPISI:

Retinanın dış 1/3'lük kısmını oluşturan koni, rod ve dış nükleer katman; altındaki koryokapillaris damarlarından difüzyon ile beslenir. Retinanın iç 2/3 kısmı ise santral retinal arterden beslenir. Santral retinal arter internal karotis arterden köken alan oftalmik arterin bir dalıdır. Santral retinal arter optik sinirden çıktıktan sonra 4 dala ayrılır. Önce süperior ve inferior dallara daha sonrada temporal ve nazal dallara ayrılır. Arterler İLM'ye yakın seyredir. Arterioller ise iç nükleer katmana kadar uzanabilir. Arterioller yoğun bir kapiller ağ oluştururlar. Makulada yoğun olarak bulunmalarına rağmen fovea centraliste bulunmazlar. Retinal venler genellikle arterlere eşlik ederler venler arterlere göre daha geniş yapıdadır. Arter ven çaprazlaşmalarında arterler genelde venin önünde yer alır ve arter ven çaprazlaşmaları en sık temporal kadranda olur. Santral retinal ven süperior oftalmik vene drene olur (22).

2.2 KOROIDİN ANATOMİSİ:

Koroid anatomik olarak 5 tabakadan meydana gelir. Bunlar içten dışa doğru Bruch membranı, koryokapillaris, Sattler tabakası, Haller tabakası ve suprakoroideadır.

Bruch membranı (BM), hem retinal hem de koroidal elementlerin bir birleşimi olan ve koroidin iç tabakasını oluşturan yapıdır. Koryokapillaris BM'dan sonra gelen yoğun kapiller ağ içeren vasküler bir dokudur. Burada kapillerler pencere yapıda olup protein geçirgenliği oldukça fazladır. Bu durum yüksek onkotik basınca neden olmaktadır. Böylece retinadan koroide doğru sıvı geçişi sağlanır. Sattler tabakasında koryokapillaris besleyen orta ve küçük arterioller yer alır. Heller tabakasında ise koryokapillaris besleyen daha büyük arterler mevcuttur. Suprakoroidea ise koroid ve sklera arasındaki bölgeye verilen isimdir. Koroidin kan akımı oftalmik arterin dalı olan posterior ve anterior siliyer arterler tarafından sağlanır. Koroid retina katmanlarına oksijen ve besin desteği sağlar, ışık absorpsiyonu ve termoregülasyonda görev alır. Koroidin, kan akımının vazomotor kontrolü ve üveoskleral yol aracılığıyla göz içi basıncının düzenlenmesine katkı sağlama gibi görevleri de vardır (23, 24).

2.3 YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU:

2.3.a EPİDEMİYOLOJİ:

Gelişmiş ülkelerde 60 yaş üstü bireylerde en sık geri dönüşümsüz görme kaybı nedeni yaşa bağlı makula dejenerasyonudur (YBMD). Prevalansı yaşla birlikte artar. Temel olarak yaş ve kuru tip olmak üzere 2 tipi vardır. Kuru tipi belirgin olarak daha fazla görülür (25, 26).

YBMD makula bölgesinde RPE ve altındaki koroid yapılarını etkileyen nörodejeneratif bir hastalıktır (27).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2020 yılında bu hastalıktan yaklaşık olarak 3 milyon kişinin etkilenmesi beklenmektedir (28).

2.3.b RİSK FAKTÖRLERİ:

Yaş:

En önemli risk faktörüdür. Yaş arttıkça görülme sıklığı giderek artar. Framingham Eye çalışmasında 65-74 yaş arası hastalarda %64, 75 yaş üstü hastalarda %91,7 oranında YBMD

bulguları olduğu gösterilmiştir. The Eye Disease Research Prevalence grubu çalışmalarında 80 yaşında YBMD prevalansını 60-64 yaş aralığına göre 6 kat fazla bulmuştur (28, 29).

Cinsiyet:

Yapılan çalışmaların çoğunda YBMD prevalansında cinsiyette anlamlı bir fark saptanmamıştır (29).

Etnik Köken:

YBMD prevalansı beyaz ırkta daha fazla saptanmıştır. YBMD prevalansının siyah ırkta daha az saptanmasının siyah ırkta melanin pigmentinin retinadaki koruyucu etkilerine bağlı olduğu düşünülmektedir (30).

Işık:

Güneş ışığına maruziyetin kendi başına YBMD için bir risk olabilmesine rağmen, güneş duyarlılığının da etkili bir faktör olabileceği kabul edilmektedir. Ultraviyole (UV) ışınlarına artmış maruziyetin hastalık riskini arttırdığı belirtilmiştir. Açık renk irisi olan hastalarda YBMD insidansının arttığı bildirilmiştir (31).

Genetik:

Yapılan çalışmalarda genetik etkenlerin YBMD gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Hastaların yaklaşık %20'sinde aile öyküsü mevcuttur (32).

Sigara:

Yapılan çalışmalar sigara kullanımının YBMD için en büyük çevresel risk faktörü olduğunu göstermektedir. YBMD ile sigara-paket yılı arasında doğrudan ilişki saptanmıştır. Sigara bırakıldıktan sonra riskin giderek azaldığı gözlenmiştir. Sigara antioksidan seviyesinde azalmaya neden olur buna bağlı olarak oksidatif stres oluşturur ve koroid kan akımında azalmaya yol açar. Sigaranın ayrıca trombosit agregasyonunda artışa neden olarak da YBMD'nin patogenezinde yer aldığı düşünülür (33).

Kardiyovasküler Hastalık:

Sistemik hipertansiyon ve ateroskleroz YBMD gelişimi için risk faktörü olarak kabul edilirler (34, 35).

Diğer:

Katarakt cerrahisi geçirmiş olmak, mavi iris rengine sahip olmak, fazla oranda güneş ışığına maruz kalmak yukarıda belirtilen faktörler kadar kesin olmasa da YBMD ile ilişkili bulunmuştur (36, 37).

2.3.c YBMD PATOGENEZİ:

YBMD'nin patogenezi tam olarak anlaşılabilmiş değildir. YBMD birçok etyolojik faktörü barındıran multipl bir hastalıktır. YBMD'nin patogenezinde ise oksidatif hasar, lipofuskin birikimi, kronik inflamasyon, koroidal iskemi ve büyüme faktörleri yer alır. RPE'nin fotoreseptörlerce üretilen metabolik artıkları uzaklaştırma yeteneğini kaybetmesi üzerinde durulmaktadır (38, 39).

İnflamasyon:

Kuru tip YBMD'de retinada immün hücelere dahil olan mikroglia hücreleri, Müller hücreleri, RPE hücreleri, makrofajlar ve koroiddeki immün hücelere dahil olan perikapiller makrofajlar ve dev hücreler aktive olurlar (40). Kuru tip YBMD'nin anlamlı belirtisi olan druzen apolipoprotein E, koagülasyon proteinleri, akut faz proteinleri, IgG, kompleman faktörleri gibi çok sayıda proinflamatuvar faktörler içermektedir ve lokal inflamasyon YBMD'nin erken patogenezi oluşturur (41). Kompleman aktivasyonu iki kolda incelenmektedir, klasik kol ve alternatif kol. Mannoza bağlı lektin kolu klasik kolu oluşturur. Alternatif ve klasik kol komplemanın antikora veya mannoza bağlı lektine yapışması ile başlatılır. Alternatif kol ile kompleman aktivasyonu C3-convertase enzim kompleksini oluşturmak için kompleman komponenti C3'ü hidrolize ederek spontan başlayabilir. Genetik analizler kuru tip YBMD ile alternatif kolun negatif regülasyonu ve kompleman faktör H, I B ve C3'ü kodlayan genler arasında anlamlı korelasyon olduğunu göstermiştir. Bu nedenle alternatif kol ile YBMD arasında anlamlı bağlantı olduğu düşünülmektedir (42).

Oksidatif Stres ve Lipid Peroksidasyon Ürünleri:

Epidemiolojik çalışmalarda sigara tüketiminin oksidatif hasara yol açtığı ve YBMD için ana risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Diğer taraftan antioksidan zengin diyetin YBMD riskini azalttığı bilinmektedir. Sürekli ışığa ve oksidatif strese maruz kalma durumu protein, lipid ve DNA'da lipid peroksidasyonuna neden olmaktadır. Önemli bir lipid peroksidasyon ürünü olduğu bilinen ve YBMD'de biriken malondialdehid, yeni oksidasyon spesifik epitoplara geliştirilerek endojen molekülleri modifiye edebilmektedir (43). YBMD gelişimi ile "Advanced lipid peroxidation end products" (ALED) olarak adlandırılan ürünlerinin yığılması arasında ilişki gösterilmiştir. ALED protein stabilitesine müdahale ederek fotoreseptör ve RPE'de apoptozise neden olmaktadır. ALED, YBMD hastalarında druzen, Bruch membranı gibi dokularda bulunmuştur ve YBMD'nin patogeneğinde önemli rol almaktadır (44). Lipofuskinin önemli komponenti ve all-trans retinalin kondensasyon ürünü olan N-retinyl-N-retinylidene ethanolamine NADPH oksidaz yolu ile süperoksidinin üretimi ile toksik hale gelerek RPE'de hücre ölümüne neden olmaktadır. Sonuç olarak YBMD çok boyutlu karmaşık ve kompleks bir hastalıktır. YBMD'nin çeşitli tipleri bazı ortak özellikler ve etyolojik nedenler gösterebilir de her tipin kendine özgü patolojik mekanizması mevcuttur (45).

2.3.d KOROID DOLAŞIMI:

Koroidal yapı çeşitli spesifik fonksiyonel ve yapısal özellikler göstermektedir. Koroidal mikrovasküler yapıda kapiller çap, kan akımı ve oksijen basıncı retina ve beyin vasküler yapısına göre daha yüksek bulunmuştur. Koroidal vasküler yapıda yüksek kan akımı olmasına rağmen damar duvarları intermedier filamanlardan yoksun özel duvar hücreleri ile donatılmıştır. İncelendiğinde maküler koriokapillariste perisit içeriği yalnızca %11 iken retinal kapillerlerde bu oran %94 olarak verilmektedir. Bu özellikli damarsal yapı koroiddeki mikro damarları stres ortamında yapısal değişimlere daha yatkın kılmaktadır. Hücresel stres ve RPE hasarının dokuda oluşturduğu immün reaksiyonun proanjiogenik faktörlerin üretilmesini teşvik ettiği ve koroidal neovaskülarizasyona neden olduğu düşünülmektedir. Neovasküler YBMD'de koroidal damarlarda gelişen anjiogenez ve ödem, üstünde bulunan BM, RPE ve fotoreseptörlerde hasar meydana getirerek görme kaybı oluşmasına neden olmaktadır (46, 47).

2.3.e YBMD VE GÖRSEL BULGULAR:

YBMD'de görme keskinliği azalır. Renkli görme bozulur ve kontrast sensitivitesinde azalma meydana gelir. Santral skotom ve metamorfopsi oluşur.

2.4 KURU TİP YBMD VE BULGULARI:

Kuru tip, YBMD vakalarının %90'ını oluşturur. Görme yıllar içinde progresif olarak azalır. Kuru tip YBMD daha sonra yaş tipe dönebilir. Bu durumda görme aniden azalır. RPE değişikliği, druzen, druzenoid pigment epitel dekolmanı (PED), coğrafik atrofi kuru tip YBMD'de görülen retinal değişikliklerdir (48).

2.4.a DRUZEN:

RPE ve BM arasında biriken sarı-beyaz depositlere verilen isimdir. Druzen YBMD bulgusu olmakla birlikte yaşlanmaya bağlı da gelişebilir. Her zaman makula dejenerasyonuna ilerlemez.

Boyutuna göre 3 e ayrılırlar:

Küçük druzen <63 mikron

Orta druzen 63-124 mikron arası

Büyük druzen >124 mikron

Klinik drumuna göre sert ve yumuşak druzen olarak 2'ye ayrılırlar.

Sert druzen; genelde sarı-gri renkte sınırları belirgin Bruch membranı'nın üzerinde yer edinmiş, 63 mikrondan küçüktür. Genelde makuler dejenerasyona ilerlemezler.

Yumuşak druzen; genelde 63 mikrondan büyük, sınırları belirgin olmayan lezyonlardır. Maküler dejenerasyon açısından önemli ölçüde risk teşkil ederler. Fundus fluorescein anjiyografide (FFA) hiperfloresan, indocianin green anjiyografide (İCGA) hipofloresan olarak görülürler. Batı toplumunda %20 civarında görülürler. Prevalansı yaşla birlikte artar ve YBMD açısından önem arz eder (49).

2.4.b DRUZENOİD PED:

Birkaç yumuşak druzenin birleşmesi ile oluşan 500 mikrondan büyük RPE'yi eleve eden lezyonlardır. Genelde regrese olurlar. Bu yapılardan koroidal neovasküler membran (KNVM) gelişimi nadir olarak gözlenir (48, 49).

2.4.c RPE DEĞİŞİKLİKLERİ:

RPE'nin jeografik atrofisi, RPE'nin nonjeografik atrofisi, fokal hiperpigmentasyon, BM'nin distrofik kalsifikasyonu gibi değişikliklerdir. BM'nin diffuz kalınlaşması ile oluşurlar. RPE'nin nonjeografik atrofisinde başta fovea etkilenmez. Daha sonra atrofi alanı genişleyerek foveada tutulur. Jeografik atrofiler genelde 200 mikrondan büyük alanlardır ve foveal tutulum ile seyrederek.

2.5 YAŞ TIP YBMD VE BULGULARI:

Yaş tip makula dejenerasyonu YBMD olgularının %10'luk bir kısmını teşkil eder. Temel bulguları KNVM ve PED'dir. Yaş tip YBMD olguları son olarak diskiform skara dönüşür.

YBMD ayırıcı tanısında polipoidal koroidal vaskülopati (PKV) ve retinal anjiomatöz proliferasyon (RAP) göz önünde bulundurulmalıdır.

2.5.a RETİNA PİGMENT EPİTEL DEKOLMANI:

Seröz PED:

Düzgün kenarlı, altında subretinal sıvı bulunan RPE'yi eleve eden lezyonlardır. Hemorajinin eşlik ediyor olması altta yatan KNVM'yi düşündürür. FFA'da geç fazda yoğun hiperfloresan alan oluşturur. Buna pencere defekti denir. Kaçak oluşturmaz.

Fibrovasküler PED:

Sınırları düzensizdir. Seröz PED'den yüksekliği daha fazladır. FFA'da düzensiz benekli hiperfloresan alanlar olarak görülür.

Druzenoid PED:

Yumuşak druzenden gelişen sınırları düzensiz yapılardır. %25 oranında KNVM'ye ilerler.

FFA'da erken hiperfloresan geç dönemde orta düzeyde boyanma gösterirler.

Hemorajik PED:

Genelde altta yatan KNVM veya PKV vardır. Koyu kırmızı kubbe şeklinde RPE'yi eleve eden lezyonlardır.

Hemorajiden dolayı boyanma maskelenir. Görsel olarak kötü prognoz ile karakterizedirler (50).

2.5.b KOROİDAL NEOVASKÜLER MEMBRAN (KNVM):

BM'deki bir hasar sonucu koryokapillaristen gelişen neovasküler yapının RPE altına ya da subretinal mesafeye ilerlemesi sonucu oluşurlar. 2 tipi mevcuttur. KNVM, RPE altında ise tip 1 subretinal alanda ise tip 2 olarak tanımlanırlar.

Tip 1: Klinik muayenede gri-yeşil olarak görünür. Tip 2'de ise subretinal alan kabarık ve pigmente plak görüntüsü mevcuttur.

YBMD tanısı konarken KNVM'ler oftalmoskopik muayenede her zaman görülemeyebilirler. Tanıda FFA, İCGA ve OCT'nin önemi büyüktür.

2.5.b.1 KNVM'DE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ:

2.5.b.1.a FUNDUS FLUORESEİN ANJİOGRAFİ (FFA):

YBMD'de KNVM tanısında altın standarttır. FFA'da KNVM'nin yeri ve tipi tayin edilir. FFA'da KNVM'nin Klasik KNVM, Okült KNVM, Fibrovasküler PED olmak üzere 3 formu mevcuttur (51).

Klasik KNVM:

Anjiografinin erken döneminde başlayıp geç dönemine kadar artan hiperfloresans gösterir. Retina damarları boyanmadan koroid dolum fazında floresans vermeye başlar. Yeni damarların endotel bağlantıları zayıftır. Bu yüzden boyayı etrafa sızdırırlar. Birkaç dakikada boya subretinal alana ve KNVM çevresine sızar.

Klasik KNVM foveal avasküler zon (FAZ) merkezinden uzaklığa göre sınıflandırılır.

Ekstrafoveal KNVM: FAZ merkezinden 200 mikrondan daha uzakta olan KNVM' lere denir.

Subfoveal KNVM: FAZ merkezinde yerleşim gösterirler. Genelde KNVM'ler 1 yıl içerisinde foveaya doğru ilerler.

Jukstafoveal KNVM: FAZ'a 200 mikrondan daha yakın ama merkeze ulaşmamış lezyonlardır.

Okült KNVM:

Lezyonların sınırları net değildir. Başlangıçta az boyanma gösterirler. FFA'nın ilerleyen dönemlerinde diffüz ya da multifokal göllenme şeklinde artmış hiperfloresans gösterirler. Erken fazda belirgin bir KNVM odağını açıklayan sızıntıya rastlanmaz.

Fibrovasküler PED:

Hem KNV'ye ait sızıntı alanları hem de PED'e ait sızıntı alanları bir aradadır. KNVM ye ait floresans PED'e ait sızıntıdan daha belirgin ve parlaktır. Boya verildikten sonra granüler tarzda boyanma gözlenir ve giderek artar. Hiperfloresans artışı Klasik KNVM kadar belirgin değildir (51).

2.5.b.1.b İNDOSİYANİN YEŞİL ANJİOGRAFİ (İCGA):

Yaş tip YBMD tanısında FFA'ya yardımcı bir tanı yöntemidir. İnfrarede yakın dalga boyuna sahiptir. RPE ve koroide penetre olur. Hemoglobinin tarafından daha az absorbe olur.

FFA'ya yardımcı olarak kullanıldığı durumlar:

Okült sınırları belirli olmayan KNVM'ler,

Fibrovasküler PED,

Hemoraji ve eksuda ile birlikte görülen KNVM'ler,

Lazer skarına komşu KNVM'ler.

FFA'da izlenen klasik KNVM'ler İCGA'da da hiperfloresan olarak görülmelerine karşın, İCGA'da sınırlar FFA'daki kadar net değildir ve FFA'daki KNVM görüntüsü daha parlaktır. İCGA'da KNVM'yi besleyen damarlar FFA'ya kıyasla daha net seçilirler. Bunun için ise video anjiografi kullanılması gerekmektedir.

Okult KNVM'ler İCGA'da daha iyi seçilirler ve 2 tipi vardır. Lezyonun büyüklüğüne göre hot spot ve plak olarak sınıflandırılırlar. 1 optik disk büyüklüğünden daha küçük görülen hiperfloresan alanlara hot spot denir. Daha büyük alanlar ise plak olarak değerlendirilir. Hot spot lezyonlar aktif kaçak olan damarlar olarak değerlendirilir. Plaklar ve hot spot lezyonlar kombine olabilir. Hot spot lezyonlar ile plaklar komşuluk halinde ya da hot spot olan plağın içerisinde de yer alabilir (52).

2.5.b.1.c OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ (OCT):

Retina arka kutbu biyomikroskop yardımı ve fundus kontakt lensi ile 3 boyutlu değerlendirilebilir. Buna karşın kantitatif bir ölçüm elde etmek ve intraretinal anomalileri saptamak mümkün değildir. OCT ile retina noninvaziv bir şekilde 2 ve 3 boyutlu kantitatif değerler elde edilebilir. OCT ile KNVM'ye bağlı vasküler kaçağın yeri ve miktarını saptamak mümkündür. OCT'de seröz PED'de retina ve RPE sınırlarının belirgin ve eleve olduğu görülür. Fibrovasküler PED'de RPE sınırları net değildir. Hem intraretinal hem de subretinal sıvı birikimleri görülebilir. KNVM'de ise RPE ve koryokapillarisine içine alan hiperreflektif kalın bir bant görüntüsü mevcuttur ve bu yapı retinanın içine doğru uzanır. İntraretinal kaçaklar oluşu gözlenir. OCT'ye göre KNVM'nin aktif olup olmadığına karar vermek için subretinal sıvı ve intraretinal sıvı mevcudiyetine bakılır. Eğer bunlar varsa KNVM'nin aktif olduğu düşünülür. Retina içi sıvı birikintileri kistik ya da diffüz olabilir. Kistik sıvı birikintileri birbirinden bağımsız boşluklar olarak OCT'de görülür. Diffüz tipte retina içinde yaygın bir şekilde sıvı birikintisi olur retina kalınlığı artar ve foveanın çukurluğu kaybolur. Subretinal sıvı en iyi OCT ile değerlendirilir. OCT olmadan az miktarda olan subretinal sıvıyı tespit etmek olası değildir. YBMD'nin takip ve tedavisinde OCT en önemli görüntüleme yöntemidir. KNVM üzerinde sıvının olmaması lezyonun inaktif olduğu gösterir ve tedavinin şekillenmesinde yardımcı olur (53).

2.5.c DİSKİFORM SKAR:

Eksudatif YBMD'de, özellikle hemorajik formda son dönem makulopati, diskiform skar oluşumudur. Retinal veya subretinal skatrizasyondan oluşan diskiform skarın üzerinde retina atrofiktir.

2.6 YBMD VARYANTI LEZYONLAR:

2.6.a PKV(POLİPOİDAL KOROIDAL VASKÜLOPATİ):

İç koroid damarlarında dilatasyon ve terminal anevrizmal çıkıntılar olan koroidal vasküler bir hastalıktır. Posterior uveal kanama sendromu olarak da bilinir. Genellikle orta yaşta ani görme kaybı ile seyreder ve çoğu zaman tek taraflıdır. Peripapiller ve makulada kırmızı-turuncu nodüler görüntüler mevcuttur. Lezyonlar genelde optik disk etrafında lokalizedir. Hemorajik ve seröz retina dekolmanları eşlik edebilir. Altta yatan klasik KNVM eşlik edebilir. Tanıda İCGA önemli bir klavuzdur. Erken dönemde hipofloresans bir alan ile çevrili geniş koroidal damar ağı mevcuttur. Daha sonra polip benzeri lezyonlar sızdırmaya başlar. Başta hipofloresan olan alan daha sonra hiperfloresan bir hale gelir. OCT'de kubbe şeklinde polipoidal lezyonlar ile RPE altında 2 katlı daha az kabarık vasküler bir lezyon mevcuttur. Ekstrafoveal lezyonlar lazer fotokoagülasyon ile tedavi edilebilirken, foveal lezyonlar anti-vasküler endotelyal growth faktör (anti-VEGF) ve fotodinamik tedavi (FDT) ile kapatılabilir (54).

2.6.b RETİNAL ANJİOMATÖZ PROLİFERASYON (RAP):

Yaş tip YBMD'nin neovasküler kısmının retinadan başladığı bir varyantıdır. Koroidden ya da derin retinal kapiller pleksusdan kaynaklıdır. Koroid kaynaklı lezyonlarda retino-koroidal anastomoz gelişir. Genelde bilateral ve ileri yaşta başlar. Görme düzeyi genelde düşüktür. 3 evresi vardır.

Evre 1: İntraretinal neovaskülarizasyonlar vardır. İntraretinal eksudasyon ve kanamalar görülebilir.

Evre 2: Neovaskülarizasyonlar subretinal seviyededir. Seröz PED eşlik edebilir.

Evre 3: KNVM gelişimi mevcuttur. Retino-koroidal anastomozlar vardır. Diskiform skar gelişir.

OCT'de; kistoid maküler ödem (KMÖ), subretinal sıvı ve RPE elevasyonu görülebilir. FFA'da KNVM izlenebilir. İCGA'da orta ve geç çekimlerde hot spot lezyonlar tanısaldır (55).

2.7 YAŞ TIP YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA TEDAVİ:

2.7.a LAZER FOTOKOAGÜLASYON TEDAVİSİ:

Lazer fotokoagülasyonu (FK) RPE'de proliferasyona neden olarak KNVM'yi sınırlar ve subretinal sıvının çekilmesine neden olur. Tüm KNVM alanına lazer fotokoagülasyon uygulanarak beyaz yanık oluşturulur. Argon yeşili ve kripton kırmızısı ile uygulanan fotokoagülasyonda gelişebilecek komplikasyon riski daha azdır. Yaş tip YBMD'nin tedavisinde lazer fotokoagülasyon tedavisi genelde foveadan uzak, sınırları belirgin neovasküler lezyonlarda seyrek olarak kullanılmaktadır. Lezyonun sınırlarının belirgin olmadığı vakalarda nüks görülme oranı sıktır (56, 57).

2.7.b FOTODİNAMİK TEDAVİ (FDT):

Verteporfirin ile FDT, KNVM tedavisinde FDA tarafından onay alan ilk ajandır. TAP ve VIP çalışmalarında klasik KNVM'lerde ve 4 disk alanından küçük, görmeleri 20/50 den daha az olan hastalarda görme stabilizasyonu sağlanabileceği saptanmıştır. Ortalama tedavi sıklığı 1. yıl için 3,4 iken, 2. yıl için 2,2 olarak bulunmuştur. FDT hastalığı normal seyrine göre %50 oranında yavaşlatır. Tedaviye rağmen 2. yılın sonunda ortalama 2-4 sıra görme kaybı gelişebilir (58). Verteporfirin LDL ile taşınır. LDL reseptörleri neovasküler damarlarda daha fazla olduğundan verteporfirin KNVM'lere daha fazla etki eder. Bununla birlikte az da olsa komşu koryokapillaris damarları da etkilendiği için vasküler endotelial growth faktör (VEGF) salınımı ve inflamatuvar mediyatör salınımı artan dozlarda daha fazla olur. Artan FDT sayısı ile görme keskinliği giderek azalabilir. Bunun nedeni komşu yapıların geriye dönüşümsüz etkilenmesi olabilir (58, 59).

2.7.c FDT+ TRIAMSİNOLAN ASETAT (TAS):

TAS tek başına uygulandığında KNVM sızıntısını azaltır. TAS ve diğer kortikosteroidler genel olarak VEGF yükünü azaltırlar. Bundan dolayı FDT + TAS KNVM nüks oranı ve görme keskinliği üzerine olumlu etkilerde bulunabilir. Az sayıda olgu serilerinde FDT+TAS'ın görme keskinliğini arttırdığı saptanmıştır. İntravitreal steroidler katarakt gelişimine neden olabilir ve göz içi basıncında yükselmeye neden olabilirler. Nadiren endoftalmi tablosunu maskeleyebilirler. Bu nedenlerden dolayı FDT + TAS kombinasyonu psödo fakik gözlerde daha iyi bir seçenek olabilir (60).

2.7.d FDT+ ANTİ-VEGF:

FDT + anti-VEGF yeniden tedavi sıklığını azaltır. FDT + Pegaptanib'in %60 olguda görme keskinliğini artırdığı saptanmıştır. VISION çalışmasında %50 oranında 3 sıralık görme artışı saptanmıştır. FOCUS çalışmasında FDT'yi takiben 0,5 mg Ranibizumab tedavisi uygulanmıştır. 1. yılın sonunda FDT + Ranibizumab tedavisinde görme %91 korunmasına karşın, tek başına FDT'de bu oran %68 bulunmuştur (61). FDT + anti-VEGF tedavisinde 3 sıralık görme artışı %50 oranında sağlanırken, tek başına FDT'de %5 oranında görme artışı olmuştur. Kombine tedavide, FDT gereksinimi yılda ortalama 3,4'ten 2,2'ye gerilemiştir. PROTECT çalışması FDT ve anti-VEGF tedavisinin aynı gün uygulanabileceğini göstermiştir (62).

2.7.e ANTİ-VEGF TEDAVİSİ:

YBMD'de KNVM tipiktir. Yaş tip YBMD'de tüm YBMD olgularının yaklaşık %15'ni oluşturmaktadır. YBMD'de hızlı gelişen retinal hasara sekonder görme düzeyi çok hızlı düşebilir. Yapılan çalışmalar ışığında KNVM ve VEGF düzeyi arasında korelasyon saptanmış ve yapılan hayvan deneyleri sonucunda VEGF'in KNVM oluşumuna neden olduğu saptanmıştır. VEGF endotel hücrelerine duyarlıdır ve anjiogenezden sorumludur. Hipoksiye sekonder RPE hücrelerinden, Müller hücrelerinden, ganglion hücrelerinden, perisitlerden ve diğer destek hücrelerden salınabilir. Retinal permalbliteyi artırır ve endotel hücrelerinde çoğalmaya neden olur. VEGF ailesinin 6 izoformu vardır. Bunlar: VEGF-A VEGF-B VEGF-C VEGF-D VEGF-E ve PGF'dir. VEGF-A iskemik ve inflamatuvar hastalıklardaki anjiogenezden sorumlu tutulmaktadır. Retinal neovaskülarizasyondan VEGF165 izoformu sorumlu tutulur. Anjiogenez, bir tirozin kinaz reseptörü olan vasküler endotelial büyüme faktör reseptörü 2 (VEGFR2) tarafından indüklenir. VEGFR1'in ise erişkin anjiogenezinde endotel hücre proteazlarını indükleyerek rol aldığı düşünülür. VEGFR 1 ve 2 Vasküler endotelde ve RPE'de yer alır. Anti-VEGF'ler VEGF'lere bağlanarak bu reseptörlerin uyarılmasını önlerler.

FDA tarafından anti-VEGF tedavi olarak onay alan 3 ajan bulunmaktadır. Bunlar Pegaptanib, Ranibizumab ve Aflibercept'tir. Bevacizumab ise kanser tedavisinde kullanılan ruhsatsız olarak intravitreal uygulanabilen diğer bir anti-VEGF ajandır (63).

2.7.e.1 PEGAPTANİB:

2004 yılında FDA tarafından onay alan ilk anti-VEGF ajandır. Sadece VEGF165 izoformuna spesifiktir. Diğer VEGF formlarına zayıf bağlanır ve daha az immünojeniktir. Bunun nedeni ise nükleik asit yapısından kaynaklanır. VISION çalışmasında FDT ile karşılaştırıldığında görme keskinliği kaybı 8 harf olarak bulunmuştur. 6 hafta aralıklar ile intravitreal olarak kullanabilmesi için FDA'dan onay almıştır. Daha güçlü anti-VEGF ajanların kullanılması ile kullanım alanı azalmıştır (64).

2.7.e.2 RANİBİZUMAB:

VEGF-A'ya bağlanan Bevacizumab'dan sonra geliştirilmiş bir monoklonal antikor parçasıdır. Ranibizumab'ın etkinliği MARINA ve ANCHOR çalışmaları ile değerlendirilmiştir. MARINA randomize çift kör çalışmasında aylık 0,3 ve 0,5 mg dozlar ile enjeksiyon yapılmış ve 12. ayın sonunda kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. 12. ayın sonunda Ranibizumab alan grupta %95 oranında görme artışı ya da stabilizasyonu sağlanırken kontrol grubunda bu oran %62 olarak bulunmuştur. Tedavi sonucunda 15 harften fazla görme kazancı Ranibizumab alan grupta kontrol grubuna göre anlamlı oranda fazla bulunmuştur. ANCHOR çalışmasında ise FDT ile karşılaştırılma yapılmış ve sonuç olarak Ranibizumab uygulanan grupta 12. ay sonunda 15 harften az görme kaybı %96 olarak bulunurken, FDT alan grupta bu oran %64 olarak saptanmıştır. 2006'da FDA onayı almıştır (65, 66).

MARINA çalışmasının 2 yıllık sonuçlarına bakıldığında görsel sonuç üzerindeki en önemli belirleyicilerin başlangıç görme keskinliği, KNVM'nin büyüklüğü ve yaş olduğu saptanmıştır.

Tedavi sıklığını azaltmak amacı ile yapılan PIER çalışmasında ilk 3 ay aylık enjeksiyonlar uygulanmış olup, daha sonra 3 ayda bir enjeksiyonlar yapılmıştır. Bu durumda ilk 3 ayda kazanılan görme artışının sürdürülemediği görülmüştür (67).

2.7.e.3 BEVACİZUMAB:

VEGF-A'ya bağlanır. Metastatik kolorektal kanserlerin tedavisinde kullanılır. Ruhsatsız olarak YBMD tedavisinde de kullanılmaktadır. CATT ve IVAN çalışmalarında görme keskinliği arttırma bakımından Bevacizumabın en az Ranibizumab kadar etkin olduğu

saptanmıştır. CATT çalışmasında Bevacizumab ve Ranibizumab aylık enjeksiyonlar şeklinde ve gerektiğinde yapılan enjeksiyonlar olarak yapılmış ve 12. ayın sonunda görme keskinliği artışı bakımından Bevacizumab ve Ranibizumab gruplarının eşit etkinliğe sahip olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda aylık tedavi edilen hasta grupları ile gerektiğinde tedavi edilen hasta grupları arasında da anlamlı bir fark saptanmamıştır. Tedaviye 2 yıl devam edilmiş ve 2. yılın sonunda her iki ilacın etkinliği tekrar eşit bulunmakla birlikte aylık tedavi alan grupta görme keskinliğinin daha iyi olduğu saptanmıştır (68). IVAN çalışmasında da aylık tedavi grubu ile PRN grubu kıyaslanmış ve toplamda 4 grup oluşturulmuştur. 1. yılın sonunda tekrar değerlendirildiğinde Ranibizumab uygulanan grupta ortalama 2 harf kazanımı daha fazla bulunmasına rağmen bu değer anlamlı olarak bulunmamıştır. IVAN ve CATT çalışmaları sonucunda aylık tedavi rejimi ile PRN tedavi rejimi 2 yıllık harf kazanımı arasında fark ortalama 2 harf olarak saptanmıştır. Yıllık 12 enjeksiyon yerine ortalama 7-8 enjeksiyonun yeterli olabileceği saptanmıştır.

IVAN çalışmasında 1 yılın sonunda kandaki VEGF düzeyi Bevacizumab alan grupta daha düşük saptanmıştır. Ciddi sistemik yan etki oranı Ranibizumab'da %9,6 iken, Bevacizumab alan grupta ise %12,5 olarak saptanmıştır (69).

2.7.e.4 AFLİBERCEPT:

VEGF tuzağı olarak bilinen bir ajandır. VEGF A'nın tüm izoformlarına PIBF ve VEGF B'ye daha uzun süre bağlanabilen daha yüksek afiniteli bir füzyon proteinidir. VEGF165'e daha sıkı bağlanır. Bu nedenle daha uzun etkilidir. VEGF'lere bağlanma afinitesi Ranibizumab ve Bevacizumab'a göre daha fazladır. Bu nedenle daha etkin VEGF blokajı sağlar. Böylece tedavi süresi uzar enjeksiyon sıklığı azalır.

VIEW 1 ve VIEW 2 çalışmalarında 2 mg Aflibercept ile 3 yükleme dozu sonrasında 2 ayda bir yapılan intravitreal enjeksiyonun görme kazanımının aylık yapılan Ranibizumab'dan daha düşük olmadığı saptanmıştır. 4 haftada bir yapılan enjeksiyonlar ile 8 haftada bir yapılan enjeksiyonların 96. hafta sonrasında görme kazanımlarının 7,6 harf olarak her iki grupta da eşit bulunmuştur (70). Bu nedenle her ay kontrol gereksinimi olmayacağı düşünülmüştür. Çalışmanın 2. yılında kazanılan görmeler korunmuştur. Görme kazanımının 1. yılın sonunda Ranibizumab'a göre daha iyi olduğu saptanmıştır. 2. yılın sonunda ortalama enjeksiyon sayıları Ranibizumab'da 16,5 iken, Aflibercept'de 11,2 olarak saptanmıştır. Komplikasyon

oranları kıyaslandığında Ranibizumab ve Aflibercept arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (70).

2.7.e.5 İNTRAVİTREAL ENJEKSİYON KOMPLİKASYONLARI:

Katarakt, retina dekolmanı, göz içi basınç artışı, oküler inflamasyon, endoftalmi gibi görme düzeyinde azalmaya neden olabilecek komplikasyonları mevcuttur. En ağır komplikasyonu endoftalmdir. Bunun için steriliteye oldukça dikkat edilmelidir. Endoftalmi oranını azalatan en önemli faktör povidon iyot kullanımüdür.

2.7.e.6 ANTI-VEGF TEDAVİ PROTOKOLLERİ:

Görme keskinliği artışı yönünden en etkin tedavi yöntemleri Ranibizumab ve Bevacizumab için aylık enjeksiyon uygulamasıdır. Aflibercept için ise 3 aylık yükleme dozundan sonra 2 ayda bir enjeksiyon uygulanmasıdır. Aylık tedavinin uygulanabilirliği güç olmasından dolayı genel olarak 2 tedavi rejimi uygulanmaktadır. Tedavi et ve uzat ya da gerektiğinde tedavi et. Tedavi et ve uzat rejiminde OCT’de subretinal yada intraretinal sıvı kalmayınca kadar her ay düzenli enjeksiyon yapılır. Eksudasyon kurduktan sonra muayenede tekrar eksudasyon saptanmazsa tedavi süreleri 2 hafta açılır. Böylece tedavi aralıkları 12 haftaya kadar çıkılabilir. Bu rejimde belirgin görme kazanımı mevcuttur. Gerektiğinde tedavi et rejiminde ise aylık düzenli kontroller yapılır ama OCT’de sıvı artışı olduğunda ya da görme keskinliğinde azalma olduğunda tekrar enjeksiyon yapılır. Bu durumda olumsuz görsel sonuçlar gelişebilir. Görme keskinliğinde azalma meydana gelebilir (71).

ANCOR ve MARINA çalışmalarda klasik KNVM ve ocult KNVM üzerine Ranibizumab tedavisinden benzer yanıtlar alınmasına karşın, PKV olgularında istenen yanıt alınamamıştır. EVEREST çalışmasında ise PKV olgularında FDT ile Ranibizumab kombine edildiğinde daha iyi görsel sonuçlar elde edilmiştir (72).

Aylık anti-VEGF tedavisine rağmen bazı olgularda OCT bulguları gerilemez. Bu durumda taşiflaksi gelişmiş olabilir. Bunu diyebilmek için ise 5-10 enjeksiyona yanıt alınamaması gerekmektedir. Ranibizumab’a ve Bevacizumab’a yanıtızsız olgularda Aflibercept tedavisine geçişte sıvı miktarında azalma ve PED’lerde yatışma olduğu gözlenmiştir (72).

CATT çalışmasında 2 yılın sonunda Ranibizumab grubunda %51,5 , Bevacizumab grubunda %67,4 oranında persistan sıvı olduğu bildirilmiştir. Bu oran VIEW1’de %27,6 , VIEW 2’de

ise %32,3 olarak bildirilmiştir. Persistan sıvı varlığı görme keskinliğini azaltır. Bu durumlarda ya doz arttırılır ya da ilaç değiştirilmelidir. SAVE çalışmasında 2 mg Ranibizumab dozunda anlamlı bir görsel ve anatomik başarı sağlanmasına karşın, 1. yılın sonunda %70 oranında persistan sıvı olduğu saptanmıştır (73).

TURF çalışmasında 2 mg Ranibizumab uygulanan hastalara 2 mg Aflibercept tedavisi uygulanmış, santral makula kalınlığında azalma olduğu ve görme keskinliklerinin korunduğu saptanmıştır (74).



2.8 DİYABETİK RETİNOPATİ

2.8.a DİYABETİK RETİNOPATİ'NİN (DRP) EPİDEMİYOLOJİSİ:

Dünya üzerinde Diabetes Mellitus (DM) görülme sıklığı %10 düzeyine ulaşmaktadır. Bu düzeyin giderek artması beklenmektedir. 2035 yılında artan dünya nüfusu ile beraber yaklaşık 590 milyon kişinin DM'den etkileneceği düşünülmektedir. En sık DM görülme yaşı 40-60 arasındadır. Bu yaş grubunda en sık körlük nedeni DRP'dir. DRP insidansı tip 1 yaklaşık %50, tip 2'de ise 30 yılın sonunda yaklaşık %90 civarındadır. Tanı esnasında DRP sıklığı %5 iken, 20 yılın sonunda bu oran yaklaşık %60'ları bulmaktadır. DM'nin en sık görüldüğü ülkeler Amerika, Hindistan ve Çin olarak bildirilmiştir. ABD nüfusunun yaklaşık %8'nin DM'den etkilendiği bilinmektedir (75, 76).

2.8.b PATOGENEZ:

DRP patogenezindeki en önemli faktör hiperglisemidir. Hiperglisemi toksisitesi 2 grupta incelenebilir:

1. Hipergliseminin ve metabolik artıklarının direkt etkisi
2. Glukoz metabolizması ürünleri ile indüklenen hücre sinyalizasyon yolağındaki etkisi

Temel olarak DRP patogenezinden sorumlu mekanizmlar:

1. ALDOZ REDÜKTAZ YOLU
2. GLİKASYON SON ÜRÜNLERİ
3. OKSİDATİF STRES
4. PROTEİN KİNAZ-C AKTİVASYONU (PKC)

2.8.b.1 ALDOZ REDÜKTAZ YOLU:

Aldoz redüktaz glukozu NADPH kullanarak sorbitole redükte eder. Daha sonra sorbitol de sorbitol dehidrojenaz vasıtası ile fruktoza dönüşür. Daha önceden aldoz redüktaz yolunun osmotik etkilerinden dolayı vasküler komplikasyonlara neden olabileceği düşünülse de günümüzde daha çok hücrel redoks dengesinde oluşturduğu etkiler ile komplikasyonlara neden olduğu düşünülmektedir (77).

Aldoz redüktaz inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda mikroanevrizma sayısı ve FFA'da kaçaklarda azalma saptansa da DRP progresyonunda azalma saptanmamıştır (77).

Aldoz redüktaz inhibitörlerinin deneysel çalışmalarda DRP'de bazı patolojik bulguları önlediği gösterilmiştir. Bu konuda yeterli insan çalışmaları yapılamamıştır. Bunun nedeni ise yan etkilerinden dolayı doz sınırlaması ve yeterli doku seviyesine ulaşamamasıdır.

2.8.b.2 GLİKASYON SON ÜRÜNLERİ:

İntraselüler ve ekstraselüler proteinlerin geri dönüşümsüz olarak glukozla non-enzimatik olarak glikasyona girmesi ve bunun sonucunda ortaya çıkan son ürünlerdir. AGE reseptörlerine bağlanarak MAP Kinaz ve PKC aktivasyonuna neden olabilirler. Bu ürünler en sık böbrek glomerüllerinde ve retinal damarlar üzerine etkilidir.

Hayvan çalışmalarında AGE inhibitörleri diyabetik retinopatiyi önlese de toksik etkilerinden dolayı insan çalışmaları sınırlıdır (78).

2.8.b.3 OKSİDATİF STRES:

Bazı oksidatif stres belirteçleri DRP'li hastalarda yüksek saptanmıştır. Diyabette ROS üretimi; glukoz otooksidasyonu, polyol yolunun aşırı aktivasyonu, protein glikasyonunda artışa neden olabilir. ROS; aldoz redüktaz ve PKC'yi aktive eder ve AGE üretimi ile diaçil gliserol (DAG) formasyonunu arttırabildiği gösterilmiştir (79). Yapılan hayvan çalışmalarında antioksidan tedavi ile DRP'nin mikrovasküler komplikasyon oranlarında azalma olduğu saptanmıştır. İnsan çalışmalarında ise alfa lipoik asitle ve E vitamini ile yapılan çalışmalarda böbrek, periferik sinirlerde ve retinada vasküler komplikasyonlarda azalma olduğu saptanmıştır. Ancak DRP progresyonunu azalttığı henüz yapılan çalışmalarda gösterilememiştir (80).

2.8.b.4 PROTİN KİNAZ C AKTİVASYONU:

DAG ve PKC intraselüler sinyalizasyonun başlangıç molekülleridir. PKC artışı vasküler permeabilite artışına ve vazodilatasyona neden olabilir. Ayrıca endotel aktivasyonuna da neden olur. DRP patogenezinde büyük önem taşıyan VEGF salınımına da katkıda bulunur. PKC inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda diyabetik retinopatisi olmayan ve minimal DRP bulguları olan hastalarda hemodinamik iyileşme olduğu saptanmıştır. Ayrıca DRP'si olan hastalarda ise vasküler geçirgenlikte azalma olduğu gözlenmiştir. Yapılan bir diğer çalışmada ise DRP progresyonunu azaltabileceği ve görme kaybı riskini azalttığı görülmüştür. Diyabetik retinopati ile ilişkili olan diğer ajanlar VEGF, EPF, IGF-1, BFGF'dir. PKC bu ajanların uyarılmasında etkin rol alır. VEGF'in yüzey reseptörlerine bağlanarak vasküler permeabilite artışına, endotel hücre artışına ve migrasyonuna neden olan sinyal yolağını başlatır. Anti-VEGF tedavi ile DRP progresyonu başarı ile önlenmektedir (81).

2.8.c DİYABETİK RETİNOPATİ GELİŞİMİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER:

Diyabetin tipi ve süresi:

Tip 1 diyabette tanı aşamasında DRP prevalansı yaklaşık %5 dolayındadır. Tip 1 DM'de DRP gelişimi 10. yılda yaklaşık %50 düzeyine ulaşır. 20. yılın sonunda ise yaklaşık %60 civarındadır. Tip 2 DM'de ise DRP prevalansı 30 yılın sonunda %90'lara ulaşmaktadır (82, 83).

Yaş:

Tip 1 DM'nin başladığı yaş DRP gelişime riskini etkiler. 5-15 yaş arasında başlayan DM'de DRP gelişim riski yüksek iken, 15-40 yaş arasında başlayan DM'lerde risk daha düşüktür.

Tip 2 DM'de ise 45 yaşın altında başlayan DM'lerde DRP gelişme oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır (82, 83).

İnsülin ihtiyacı:

Yapılan çalışmalarda erken başlangıçlı insülin kullanımında DRP gelişme oranının %70 civarında iken, geç başlangıçlı insülin kullanımında bu oran %40 civarındadır (84).

Glisemik kontrol:

Hiperglisemi ile DRP gelişimi ve progresyonu arasında doğrudan ilişki saptanmıştır. HBA1c düzeyindeki artış ile DRP gelişimi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. HBA1c düzeyinin %9'dan %7'ye düşmesi DRP progresyonunu %54 civarında azalttığı ve proliferatif DRP gelişimini ise % 47 oranında azalttığı saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda %8'den %7'ye düşmesi lazer FK ihtiyacını azalttığı saptanmıştır. DRP'de hedef HBA1c düzeyi %7 ve altında tutulmalıdır (84).

Aile öyküsü:

Aile öyküsü ve DRP arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (82, 83).

Sosyoekonomik düzey:

Düşük eğitim düzeyi ve düşük sosyoekonomik düzey seviyesi ile DRP gelişimi riski artmaktadır (82,83).

Etnik köken:

Güney Asya Hindistan ve Kafkas toplumlarında diyabetik retinopati prevalansı daha yüksek saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda siyah ırkta DRP gelişme riski beyaz ırka oranla daha yüksek saptanmıştır (82, 83).

Gebelik:

Gebelerde proteinüri ve hipertansiyonun gelişmesi DRP ve maküler ödem gelişme riskini arttırmaktadır. DRP bulguları genelde 3. trimesterde gerileme gösterir, bazen uzun dönemde kalıcı görme azlığına neden olabilir (82, 83).

Hiperlipidemi:

Dislipidemi ile DRP gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (82, 83).

Hipertansiyon:

Hipertansiyon hem proliferatif DRP, hem de nonproliferatif DRP hastalarında önemli bir risk faktörüdür (85).

Nefropati:

BUN, proteinüri ve kreatin düzeyindeki artış DRP gelişimi açısından risk faktörüdür. Hipertansiyon ve nefropati birlikteliği DRP gelişme riskini anlamlı ölçüde arttırmaktadır (85).

Diğer faktörler:

Obezite, anemi ve sigara kullanımınıdır. Sigara kullanımı diyabetin tüm mikrovasküler komplikasyonları için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilir (82, 83, 84).

2.8.d DİYABETİK RETİNOPATİDE SAPTANAN KLİNİK BULGULAR:**2.8.d.1 MİKROANEVİZMALAR:**

Küçük yuvarlak koyu kırmızı olarak görülürler. Mikrohemorajiler ile sıklıkla karıştırılabilirler. DRP'nin ilk bulgusu olarak karşımıza çıkarlar. Retinal damarlarda perisit kaybına sekonder kan damarları zayıflar ve bu damarların şişmesi ya da genişlemesi sonucunda gelişirler. Makulanın iç nükleer katmanında yer alır ve çapları 20-200 mikron arasında değişkenlik gösterebilir. Tanıda FFA önemli bir yer tutar. FFA'da mikroanevrizmalar hiperfloresans noktalar şeklinde görülürler (87, 88).

2.8.d.2 MİKROHEMORAJİLER:

Retina katmanları içerisinde meydana gelen kanamalardır. Retina tabakaları içerisindeki kapillerlerin ya da mikroanevrizmaların damar duvarının zayıflayıp hasarlanması sonucunda meydana gelirler. Farklı boyut ve tipleri mevcuttur. Mum alevi şeklinde olan kanamalar hemorajinin retina sinir lifi tabaksında olduğunu gösterir. Ortası beyaz küçük noktasal kanamalara rot spot adı verilir. Genelde arteriollerin hasarlanması sonucunda oluşurlar. FFA bu lezyonları tanımamızda yardımcı olur. Bu lezyonlar FFA'da hipofloresans olarak görülürler (87, 88).

2.8.d.3 SERT EKSUDA:

Genellikle sarı-beyaz renkte görülen sınırları belirgin lezyonlardır. Dış peksiform tabakasında yer alan lipoprotein ve lipid yüklü makrofajların birikmesi sonucunda oluşurlar. Bir araya gelerek halkasal bir yapı meydana getirebilirler buna sirsine halkası adı verilir. Sirsine halkaları iyi kontrollü DRP hastalarında rezorbe olabilir ya da bu alanlara lazer tedavisi

uygulanabilir. Bu lezyonlar tedavi edilmez kronikleşirse sert eksuda plakları halini alırlar. FFA'da hipofloresans alanlar olarak gözlenirler (87, 88).

2.8.d.4 YUMUŞAK EKSUDA:

Yumuşak eksudalar atılmış pamuk görüntüsüne sahiptirler. Retina sinir lifi tabakasındaki prekapiller arteriollerin tıkanması sonucunda oluşan sinir lifi infarktlarıdır. Kirli beyaz gri renkte görülürler. Hipoksiye sekonder aksonlarda iletim yavaşlar ve organellerde kistoid cisimler meydana gelir. Yaklaşık 6 haftada ganglion hücre kaybı ve sinir liflerinde atrofi geliştirerek iyileşirler. FFA'da hiperfloresans olarak görülürler (87, 88).

2.8.d.5 İNTRARETİNAL MİKROVASKÜLER ANOMALİ (İRMA):

Arterioller ve venüller arasındaki genişlemiş şant damarlarıdır. İskemiye sekonder gelişmiş lezyonlardır. İRMA'lar neovaskülarizasyonun öncü lezyonlarıdır. Etrafında yaygın hipoperfüze alanlar vardır. Neovaskülarizasyonlar FFA'da kaçak oluştururken İRMA'lar FFA'da kaçak oluşturmazlar (87).

2.8.d.6 VENÖZ DEĞİŞİKLİKLER:

Venlerde boncuklanma, segmentasyon oluşturarak dilatasyonlar, kılıflanmalar, ven civarında eksudasyonlar ve venöz tıkanıklıklardır. Venöz damarlarda zayıflama sonucunda meydana gelen fokal genişlemelere venöz boncuklanma denir. İskemiye sekonder oluşurlar. Proliferasyonun habercisi olarak kabul edilirler. DRP'li hastalarda retinal ven dal ve ven kök tıkanıklıkları daha sık görülmektedir (88).

2.8.d.7 NEOVASKÜLARİZASYON:

Proliferasyonun en karakteristik lezyonudur. Belirgin bir radyal paterni olmayan düzensiz şekilli damarlardır. Etrafında fibroblastlar yer alır ve bu nedenle kontraktildirler. Fibröz bir doku oluşumu vardır ve bu fibröz doku zamanla matlaşarak neovaskülarizasyonların ayırt edilmesine yardımcı olur. Neovaskülarizasyonlar optik disk üzerinde ya da retinanın herhangi bir bölgesinde gelişebilir. Genellikle arka kutba lokalizedirler. %15 civarında optik disk üzerine yer alırlar. İskemiye sekonder endotel proliferasyonu sonucunda meydana gelir. Retina iç yüzeyi ile İLM arasında yer alırlar. Zamanla İLM'yi delerek vitreusa kadar

uzanabilirler. Hassas ve kırılğan bir yapıya sahiptirler. Vitreusa uzanan damarların kanaması sonucu vitreus hemorajisine neden olabilirler (87).

2.8.d.8 VİTREUS HEMORAJİSİ:

İLM'yi delen vitreusa uzanan damarlar arka vitreye yapışır ve vitreus kontraksiyonu sonucunda bu damarlar yırtılır, vitre içerisi kanla dolar. Ani görme kaybına neden olur. 3 ay içerisinde kendiliğinden resorbe olabilir. Sebati eden vitre hemorajileri vitreoretinal cerrahi ile temizlenir. Bazı durumlarda örneğin; daha önce lazer uygulanmamış hastalara, traksiyonel dekolman varlığı olan hastalara, genç hastalara ve tek gözlü hastalara daha erken vitreoretinal cerrahi yapılabilir. (87, 88).

2.8.d.9 RETİNA DEKOLMANI:

Arka vitreus yeni oluşan damarlara yapışık halde bulunur. Bu yapışık alanlarda fibrovasküler membranlar meydana gelir. Vitreus kontraksiyonları ya da fibrovasküler yapıların kontraksiyonları adezyon olan bölgelerde retinada yırtıklara neden olur. DRP'de total dekolman gelişirse neovaskülarizasyonlar gerileyebilir. Maküla korunmuşsa dekolman olmasına rağmen görme az da olsa korunabilir (87, 88).

2.8.d.10 DİYABETİK MAKÜLER ÖDEM:

DM'nin mikrovasküler bir komplikasyonu olarak görülür. Makulanın 2 disk çapı kadar alanda meydana gelen ödem, sert eksuda, iskemi ve epiretinal traksiyona bağlı gelişen retinal kalınlaşma olarak tanımlanabilir. DRP'ye bağlı görme kayıplarının %75'inden diyabetik maküler ödem (DMÖ) sorumlu tutulur. Yapılan çalışmalarda tip 1 DM'de 5 yıl içinde DMÖ olmadığı, ama 20 yıl içerisinde yaklaşık %32 oranında DMÖ meydana geldiği saptanmıştır. Tip 2 DM'de bu oran ilk 5 yılda %5, 20. yılda ise yaklaşık %30 civarındadır.

Klinik olarak 4 grupta incelenebilirler (89):

2.8.d.10.a FOKAL DMÖ:

Retina kapillerleri ve mikroanevrizmalardaki oluşan lokal kaçaklar sonrasında gelişir. Bu alanlarda lokalize retinal kalınlaşmalar ve sert eksuda plakları da eşlik edebilir. FFA'da geç dönemde kaçak oluşur ve geç dönemde bu alanlar hiperfloresans olarak görülürler (89).

2.8.d.10.b DİFFÜZ DMÖ:

Retina kapillerlerinde yaygın vasküler geçirgenlik artışı sonucunda retinada yaygın vasküler sızıntı mevcuttur ve bu bölgelerde retina kalınlığı anlamlı olarak artış göstermektedir. Ödem sonucunda kistoid değişiklikler meydana gelebilir ve fovea kontürleri bozukluk gösterebilir. FFA'da başta yaygın mikroanevrizmalar mevcuttur ve bunlar geç dönemde sızdırmaya başlar ve giderek artan yaygın bir hiperfloresans meydana gelir (89).

2.8.d.10.c İSKEMİK ÖDEM:

Diğer adı nonperfüze DMÖ'dür. Foveanın kontürleri normaldir. Makulada kapiller tıkanıklık sonucunda fovea etrafındaki perifoveal ağ yapısı bozulur. Görme keskinliği önemli derecede azalır. Bu ödeme genelde preproliferasyon bulguları da eşlik edebilir. FFA'da foveada kapiller nonperfüzyon izlenir. Bununla beraber periferde başka iskemi alanları da vardır (89).

2.8.d.10.d MİKST DMÖ:

İskemi ve eksudasyon bulgularının bir arada bulunduğu DMÖ tipidir.

2.8.d.10.e KLİNİK ANLAMLILIK MAKÜLA ÖDEMİ:

Tedavi protokollerinin temelini oluşturan bu terim ETDRS tarafından belirlenmiştir (89, 90).

Bu terim:

1. Fovea merkezinde ya da 500 mikron mesafede ödem olması
2. Fovea merkezinde veya 500 mikron mesafede sert eksuda ve komşu retinada kalınlaşma olması
3. Fovea merkezinde 1500 mikronluk mesafede yer alan ve herhangi bir kısmı bu alan içerisinde yer alan bir disk çapından daha fazla retina kalınlaşması ya da retinal ödem olması durumunu kapsar.

2.8.e DİYABETİK RETİNOPATİNİN SINIFLANDIRILMASI:

2.8.e.1 PROLİFERATİF OLMAYAN RETİNOPATİ:

Diyabetik retinopatinin ilk bulgusu mikroanevrizmalardır. Bunlara daha sonra sert eksuda plakları, mikrohemorajiler ve yumuşak eksudalar eşlik eder. Bu bulgular nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDRP) bulgularıdır. NPDRP hafif, orta, ağır, preproliferatif evre olmak üzere 4 grupta incelenir (91).

2.8.e.1.a HAFİF NPDRP:

Erken dönemde meydana gelen göz dibi değişikliklerini içerir. Bu evrede genelde mikrohemorajiler, mikroanevrizmalar, sert eksudalar görülür. Bu dönemde maküla ödemi ve foveada faz değişiklikleride olabilir. Yumuşak eksudalara bu dönemde pek rastlanmaz. %15 oranında 5 yıl içerisinde proliferatif diyabetik retinopatiye (PDRP) ilerler (91).

2.8.e.1.b ORTA NPDRP:

Bu dönemde atılmış pamuk manzarasına benzeyen yumuşak eksudalar mevcuttur. Retina içi kanamalar meydana gelebilir. Venöz boncuklanmalar ve intraretinal mikroanevrizmalar yer alır. Orta derecede NPDRP olguları 5 yıl içerisinde %33 oranında PDRP'ye ilerler (91).

2.8.e.1.c AĞIR NPDRP:

1. 4 kadranda şiddetli retina içi hemorajiler
2. 2 kadranda venöz boncuklanma
3. 1 kadranda İRMA

Bu bulgulardan herhangi birinin olması halinde ağır NPDRP denir. %60 oranında PDRP'ye ilerler (91).

2.8.e.1.d PREPROLİFERATİF DRP:

Proliferatif evreye geçilmeden bir önceki basamaktır. Klinik bulguları ağır NPDRP'de olan bulguları içerir. Burda sayılarının fazla olması gerekmektedir. %75 oranında PDRP'ye ilerler (91).

2.8.e.2 PROLİFERATİF DİYABETİK RETİNOPATİ:

Proliferatif DRP tanısı koyabilmek için retina yüzeyinde ya da optik disk üzerinde yeni damar oluşumu ve fibröz doku proliferasyonun olması gerekmektedir. PDRP tüm DRP vaklarının yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır. Fibrovasküler doku intraretinal alandan İLM'yi geçerek vitreusa doğru uzanım gösterir. Optik disk üzerinde İLM olmadığından dolayı burada gelişen yeni damarlar vitreusa daha hızlı ilerler ve vitreus hemorajisi açısından daha büyük tehlike arz etmektedirler. Bu yeni damar oluşumları iris yüzeyinde ve iridokorneal açıda da gelişebilir. İridokorneal açıda gelişen yeni damar oluşumları sekonder glokom nedenlerindedir. Vitreusa uzanan fibrovasküler yapılar zamanla vitreusa penetre olarak traksiyonel bantlar meydana getirebilirler. Ve bu bantlar retinada traksiyonel dekolmana neden olmaktadır. İLM'yi geçen vitreusa uzanan damarlar oldukça fragildir ve vitreus hemorajisine neden olabilirler. PDRP'yi erken evre ve yüksek riskli PDRP ciddi proliferatif DRP olarak 3 başlık altında sınıflandırabiliriz (89, 90, 91).

2.8.e.2.a ERKEN EVRE PDRP:

Retina yüzeyinde neovasküler damarlar ve proliferatif fibröz doku mevcuttur. Preretinal hemoraji alanları mevcuttur. 1/3 optik disk alanından küçük optik disk üzerinde neovaskülarizasyonlar da erken evre kabul edilirler.

2.8.e.2.b YÜKSEK RİSKLİ PDRP:

1. 1/3-1/4 optik disk alanından fazla optik diskte neovaskülarizasyon olması
2. Optik diskte neovaskülarizasyon olması ve eşlik eden vitreus hemorajisi ya da preretinal hemoraji olması
3. En az 1/2 disk alanı kadar retina neovaskülarizasyona eşlik eden vitreus hemorajisi olması ya da preretinal hemoraji olması (88, 91).

2.8.e.2.c CİDDİ PROLİFERATİF DRP:

Retinal dekolmanın görülmesini önleyebilen vitreus hemorajisi ya da preretinal hemorajinin olduğu olgular bu gruba girer (88, 91).

2.8.f DİYABETİK RETİNOPATİDE TEDAVİ:

DMÖ, diyabetik olgularda en sık görülen görme azlığı nedenidir. Yeterli tedaviyi almadıkları takdirde 2 yıl içerisinde yaklaşık 2 sıra görme kaybı meydana gelir. Uzun bir dönem DMÖ tedavisinde lazer fotokoagülasyon en etkin tedavi yöntemi olarak kabul görmüştür. Hastaların %50'sinde görme kaybı engellenmiştir. Sadece %17'sinde görme artışı sağlanabilmiştir. Lazer tedavisinin komplikasyonu olarak skotom oluşması, renkli görmede azalma, sekonder subretinal neovaskülarizasyonlar ve lazer skarında büyüme sayılabilir. Son dönemlerde DMÖ tedavisinde intravitreal anti-VEGF'ler ve steroidler daha yaygın olarak kullanılmaktadır (92).

Hipoksi ve hiperglisemiye sekonder VEGF yükü artmaktadır. Artan VEGF miktarı ile DMÖ ve vasküler permeabilite artışının korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda DMÖ tedavisinde anti-VEGF ajanlar kullanımı sonrasında klinik anlamlı olarak görme artışı saptanmıştır. DMÖ tedavisinde 4 anti-VEGF ajan kullanılmaktadır. Bunlar: Pegaptanib, Bevacizumab, Ranibizumab ve Aflibercept' tir (93).

2.8.f.1 PEGAPTANİB:

Pegaptanib VEGF165'i bağlamaktadır. Yapılan çalışmalarda ilk yıl 6 haftada bir uygulanmış ve daha sonra gerektiğinde tedavi edilen hastalarda ilk yılın sonunda en az 10 harf kazanımı Pegaptanib alan grupta ilk yılda %37, ikinci yılda ise %38 olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda ise bu oranlar %19 ve %30 olarak bulunmuştur. 2. yılın sonunda Pegaptanib alan grupta ortalama görme kazancı 6,1 harf olarak saptanırken, kontrol grubunda bu oran 1,3 harf olarak saptanmıştır. 18 hafta sonrasında lazer tedavi gereksinimi Pegaptanib alan grupta anlamlı ölçüde azalmıştır (94).

2.8.f.2 RANİBİZUMAB:

Ranibizumab ilk olarak READ-1 çalışmasında denenmiş ve çalışma sonucunda fovea kalınlığında % 85 oranında azalma saptanmış. Hastalar ortalama 12,3 harf kazanımına sahip olmuştur. Daha sonra RESOLVE çalışması ile 0,3 mg ve 0,5 mg ranibizumab denenmiş ve 1. yılın sonunda hastalarda 10 harf üzerinde kazanım olduğu saptanmıştır. Ranibizumab monoterapisi READ-2, RESTORE ve DRCR-NET çalışmalarında fokal grid lazer ve Ranibizumab ile kombine lazer grupları ile kıyaslanmıştır. Sonuç olarak sadece Ranibizumab uygulanan hastalarda 7,2 harf kazanımı olurken, kombine grupta 3,8 sadece lazer uygulanan

grupta ise 0,24 harf kazanımı olduğu saptanmıştır. Santral makula kalınlığında azalma en fazla sadece Ranibizumab uygulanan grupta olmuştur. 2. yılın sonunda ise harf kazanımları Ranibizumab alan grupta 7,7 iken, kombine grupta 6,8 lazer uygulanan grupta 5,8 olarak saptanmıştır. 3. yılın sonunda Ranibizumab alan grupta 3,1 harf artışı daha olmuştur. Böylece aylık Ranibizumab uygulanan ve daha sonrasında gerektiğinde tedavi edilebileceği ve fokal grid lazer ile kombinasyonun enjeksiyon sayılarını azaltabileceği kanısına varılmıştır. Bir diğer çalışma olan DRCCR-NET çalışmasında, Ranibizumab fokal grid lazer ve steroid ile kombine fokal grid lazer grubu kıyaslanmıştır ve bu çalışmanın sonucunda da Ranibizumab ve geç uygulanan lazerin görme keskinliği artışının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Böylece Ranibizumab'ın aylık uygulanması ve 3 ayrı vizitte görme stabilitesi sağlanıncaya kadar buna devam edilmesi önerilmiştir (95, 96, 97, 98).

2.8.f.3 BEVACİZUMAB:

VEGF-A'ya karşı etkindir. Bevacizumab ve lazer grubu BOLT çalışması ile kıyaslanmıştır. Burada Bevacizumab alan grupta harf kazanımı 8,6 olarak saptanırken, lazer tedavisi alan grupta 0,5 harf kazanımı olmuştur. Başka bir çalışmada ise Bevacizumab monoterapisi ve kombine Bevacizumab + Triamsinolon grubu ile kıyaslanmış, ama Bevacizumab monoterapisi burada üstün bulunmamıştır (99, 100).

2.8.f.4 AFLİBERCEPT:

Aflibercept VEGF 1 ve 2'ye ait temel alanların bir füzyon proteindir ve VEGF A'nın tüm izofromlarına ve plasental büyüme faktörüne bağlanabilir ve bunları bloke eder. DAVINCI çalışmasında, ortalama harf kazanımı 9-12 harf olarak saptanmıştır. 2 mg Aflibercept aylık uygulanan 5 enjeksiyondan sonra enjeksiyon araları 8 hafta olarak uygulanmıştır. 52 hafta sonunda Aflibercept tedavisi lazer tedavisine göre anlamlı olarak üstün bulunmuştur. Aylık uygulanan 5 enjeksiyondan sonra 2 ayda bir uygulanan tedavinin aylık uygulanan tedaviye üstün olmadığı saptanmıştır (101).

2.8.f.5 LAZER FOTOKOAGÜLASYON:

Fokal lazer:

Klinik anlamlı makula ödemine uygulanır. Makula merkezinden 500-3000 mikron uzaklıktaki mikroanevrizmalara ve retina alanlarına uygulanır. 50-100 mikron büyüklüğünde lazer spotu ve 0,1 sn süre ile uygulanır. Anevrizmaların beyazlaşmasını sağlayacak enerji gücü kullanılmalıdır. En erken 6 hafta içerisinde yanıt alınabilir. Eğer foveaya 500 mikronluk mesafe içerisinde mikroanevrizma var ise görme 5/10 altında ise ilk fokal tedavi yapılır ve 3 ay sonra avasküler zona zarar vermeden düşük enerji şiddeti ile bu anevrizmalar yok edilebilir (102).

Grid lazer:

Diffüz makula ödemine uygulanır. Makula merkezinden 500-3000 mesafe uzaklıktaki alana yapılabilir. Avasküler zona 50-100 mikron mesafeden başlanır. Dairesel şekilde 100 büyüklükte 0,1 sn süre ile uygulanır. Güç retinada hafif solukluk yapacak kadar olmalıdır. Fokal lazer sonrasında RPE uyarılır ve buna bağlı olarak RPE'nin pompa gücünün arttığı düşünülür ve dış kan retina bariyeri düzelir böylece sıvı hızlıca reabsorbe olmaktadır. Grid lazer öncesinde hastanın metabolik kontrolü iyi olmalıdır. Lazer ışığı sarı ya da yeşil dalga boyunda olmalıdır. Mavi ışık ksantofiller tarafından absorbe edilir. Lazer uygulanan hastalarda komplikasyonlar gelişebilir. Bunlar skotom, renkli görmede azalma, koroid neovaskülarizasyonu ve RPE'nin fibröz displazisidir. Dalga boyu 514 nanometre olan argon lazer RPE'yi uyarır ve fotoreseptörleri korur. Bir diğer lazer PASCAL patern lazerdir. 56 spotu 0,6 sn'de atabilmektedir. Özellikle grid lazer uygulamasında kolaylık sağlamaktadır. Bir diğer lazer Navigated lazerdir. Hastanın FFA ve OCT görüntüsü süperpose olur ve hata oranı minimaldir.

Yapılan çalışmalar sonucunda tek başına lazer tedavisinin anti-VEGF tedaviye üstünlüğü saptanmamıştır. DMÖ tedavisinde anti-VEGF'ler ile kombine lazer tedavisinin en etkin tedavi olduğu düşünülmektedir (102, 103, 104).

2.9 GÖZ İÇİ BASINCI:

Göz içi basıncı (GİB) humör aköz üretimi ile dışa akımı arasındaki denge sonucunda oluşur. Dışa akım venöz dirence ve dışa akım yollarındaki dirence bağlıdır. Aköz dışa akım göz içi basıncı ve episklereal venöz dönüş arasındaki fark arttıkça kolaylaşır. Normal şartlarda humör aköz yapımı ile dışa akımı arasında bir denge söz konusudur ve bu denge Goldman eşitliği de denen bir prensibe bağlı olarak çalışır.

Bu dengeye göre göz içi basıncı:

GİB: $(F-U)/C+P_v$ olarak formülize edilir.

Bu formülde F: humör aköz yapım hızı U: Uveoskleral akım P_v : Episklereal venöz basınç C: Trabeküler dışa akım direncini temsil eder. Episklereal venöz basınç genelde 8-12 mmHg değerindedir. Kalbe olan venöz geri dönüşün arttığı durumlarda yükselebilir. Episklereal venöz basınç artarsa GİB'de yükselir. Uveoskleral dışa akım artarsa GİB azalır. Dışa akım direncinin büyük bir kısmında trabekülumun jukstakanaliküler parçasının etkin rol aldığı düşünülür. Schlemm kanalının kendisi de dışa akım direncine katkıda bulunabilir. Trabeküler ağ uyarılınca Schlemm kanalındaki porlar açılır ve böylece dışa akım gerçekleşir (104, 105, 106).

Normal göz içi basıncı:

Normal göz içi basıncının 11-21 mmHg arasında olduğu kabul edilir. Normalde patolojik sınır yoktur. Patolojik sınır kişiye bağlı değişir. Göz içi basıncının optik sinirde hasar oluşturduğu en düşük değer sınır kabul edilebilir. Bu değerde genelde bireysel farklılıklar gösterir. Bazen düşük GİB değerlerinde bile optik sinir hasar görebilirken, bazen 30 mmHg GİB değeri bile optik sinirde hasara yol açmayabilir. Toplumda %95 oranında normal göz içi basıncı değerleri 10-20 mmHg arasında değişkenlik gösterir (104, 105, 106).

2.9.a GÖZ İÇİ BASINCINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER:

Yaş: Yaş arttıkça göz içi basıncı artma eğilimindedir. Göz içi basıncının artmasının nedeni yaş arttıkça trabeküler ağdan dışa akımın yavaşlamasıdır. Buna karşılık humör aköz salınımı azalsa da sonuç olarak bu denge göz içi basıncını yükseltme yönüne kayar (107, 108).

Genetik: Aile öyküsü glokomda son derece önemlidir. Aile öyküsü olan bireylerde glokom gelişme olasılığı normal popülasyona göre daha yüksektir (107, 108, 109).

Cinsiyet: Yapılan çalışmalar sonucunda ileri yaşta bayanlarda daha fazla glokom geliştiği saptanmıştır. Genç yaşlarda kadın-erkek popülasyonu arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (107, 108, 109).

İrk: Siyah ırkta beyaz ırka göre yaklaşık 4 kat daha fazla primer açık açılı glokom (PAAG) geliştiği gösterilmiştir (107, 108, 109).

Refraksiyon: Aksiyel uzunluk arttıkça göz içi basıncı artma eğilimindedir. Bu nedenle miyop hastalarda göz içi basıncı daha yüksek saptanır. Miyopi ile PAAG glokom arasında yakın bir ilişki söz konusudur (110).

Egzersiz: Yapılan fiziksel aktiviteye bağlı olmak üzere göz içi basınç değişkenlik gösterebilir. Valsalva manevrası episkleral venöz basınçta yükselmeye neden olduğu için göz içi basıncını yükseltir. Yapılan çalışmalar sonucunda vücut ısısının artması durumunda humör aköz salınımı artış gözlenmiştir (107, 108).

Vücutun duruş pozisyonu: Yatar pozisyonda venöz dönüş artar ve buna bağlı olarak da episkleral venöz basınç yükselir. Episkleral venöz basınçta artış olmasına bağlı olarak göz içi basıncı da artmaktadır. Glokom hastalarında pozisyon değişikliğine bağlı göz içi basınç artışının daha fazla olduğu saptanmıştır (107, 108).

Çevresel etmenler: Soğuk havalarda episkleral venöz basınçta azalma olur böylece göz içi basıncı düşük saptanır (107, 108).

Gün içinde göz içi basınç değişkenliği: Normal göz içi basınç değerleri gün içinde sirkadiyen ritme bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Göz içi basıncının en düşük olduğu zaman aralığı gece yarısından sonra ve sabahın erken saatleridir. Daha sonra göz içi basınç artışı meydana gelir. Sabah saatlerinde en yüksek seviyeye ulaşır. Bu göz içi basınç artışı bazen öğlen saatlerine kadar devam edebilir. Bazı çalışmalarda göz içi basınç artışının gece de meydana gelebileceği gösterilmiştir. Sirkadiyen ritme bağlı olarak meydana gelen normal göz içi basınç değişimi 4-6 mmHg arasında değişkenlik gösterirken bu değer glokom hastalarında 8-10 mmHg değerlerine ulaşabilir (107, 108).

Sistemik etmenler: Yapılan çalışmalarda sistemik hipertansiyon ile göz içi basıncı arasında ilişki saptanmıştır. Framingham çalışmasında hem sistolik hem de diastolik basınç artışının göz içi basıncında artışa neden olduğu saptanmıştır. Sistemik hipertansiyonda 10 mmHg artışta göz içi basıncı 0,26 mmHg artış gösterirken diastolik 5 mmHg basınç artışında göz içi basıncı 0,17 mmHg değerinde bir artış göstermiştir (111, 112).

DM hastalarında hiperglisemiye sekonder göz içi basıncında artış gözlenebilir. Hipogliseminin ise göz içi basıncında azalmaya neden olduğu düşünülmektedir. Hipotiroidi hastalarında göz içi basıncının yüksek seyredebileceği ve PAAG açısından risk teşkil ettiği gözlenmiştir. Bunun nedenin trabeküler ağda biriken mukopolisakkaritler olabileceği düşünülmektedir. Hipertiroidide ise retrobulber inflamasyona sekonder episkleral venöz basıncın yükseldiği ve buna bağlı olarak göz içi basıncında artışa neden olduğu bulunmuştur (113).

Hormonal etkenler: ACHT ve kortikosteroidlere bağlı olarak göz içi basıncında artış meydana gelir. Günlük göz içi basıncının da serum seviyesindeki kortizol miktarına bağlı olarak gün içinde dalgalanmalar gösterdiği düşünülmektedir. Günlük göz içi basıncının en yüksek olduğu zamanlarda serum kortizol düzeyi de en yüksek değerlere ulaşmıştır. Büyüme hormonu da göz içi basıncında artışa neden olur. Buna bağlı olarak akromegali hastalarında da göz içi basınç yüksekliği siktir. Östrojen ve progesterona bağlı olarak göz içi basıncında düşüş meydana gelir. Gebeliğin 3. trimesterinde göz içi basıncı en düşük seviyeye gelir (107, 108).

Genel anestezi: Ketamin ve trikloretilen göz içi basıncında artışa neden olmasına karşın, diğer genel anestetik maddeler, genel olarak göz içi basıncında daha az artış meydana getirir. Ayrıca genel anesteziye kullanılan kas gevşeticilere bağlı olarak da göz içi basıncında artış meydana gelebilir (107, 108).

Gıda ve ilaçlar: Kortikosteroid kullanımına sekonder göz içi basınç yüksekliği meydana gelebilir. Kafein ve sigara kullanımına bağlı olarak göz içi basıncında artış meydana gelir. Alkol kullanımında antidiüretik hormona bağlı olarak göz içi basıncı azalır. Adrenalin gibi sempatomimetik ajanlara bağlı olarak göz içi basıncında düşme meydana gelir (107, 108).

2.9.b TONOMETRELER:

Göz içi basıncı ölçmek için kullanılan aletlere tonometre denir. Genel olarak göz küresinde deformasyon oluşturarak ve bu deformasyona neden olan güce bağlı olarak göz içi basıncını ölçerler.

3 tip tonometre yöntemi mevcuttur.

1. APLANASYON TONOMETRESİ
2. İNDENTASYON TONOMETRESİ
3. NONKONTAKT TONOMETRELER

2.9.b.1 APLANASYON TONOMETRESİ:

Göz içi basınç ölçümünde en yaygın kullanılan yöntemdir. Altın standart ölçüm yöntemi olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda kornea kalınlığından etkilendiği gösterilmiştir. Kornea kalınlığı fazla olan gözlerde göz içi basıncı ölçmek için daha fazla güç gerekmektedir. Çalışma prensibi olarak imber-fick kanuna göre tasarlanmıştır. Korneanın düzleştirilmesi esasına dayanarak ölçüm yapılır. Biyomikroskop yardımı ile ölçüm yapılır. Biyomikroskopun uç kısmında 3,06 mm çapında alanı düzleştirecek prizmalar mevcuttur. Ölçüm yapılırken topikal anestezi uygulanır ve fluoresein kullanılır. İşlem kobalt mavisi ışığında yapılır. Görüntüde S şekli elde edilinceye kadar ölçüm devam eder ve bu değer göz içi basıncı olarak kaydedilir. Aplanasyon tonometresi korneayı düzleştirme esasına dayandığı için çökertici tonometrelere göre daha doğru ölçüm sağlanmaktadır (114, 115).

2.9.b.2 İNDENTASYON TONOMETRESİ:

Göz içi basıncının değerlendirilmesinde kullanılan ilk yöntemdir. Korneanın çökertilmesi prensibi ile çalışır. Ölçümler 5,5 gr, 7,5 gr, 10 gr ve 15 gr ağırlıklar kullanılarak yapılır ve daha sonra bunların basınç değerleri hesaplanır. Skleral rijidite ve korneanın kalın olması yanlış sonuçlar elde edilmesine neden olur. Bu durumlarda göz içi basıncı yüksek saptanır. Korneanın dikleştiği durumlarda da göz içi basıncı yüksek ölçülür (114, 115).

2.9.b.3 NONKONTAKT TONOMETRE:

Göze hava püskürtülerek korneanın yapısı değiştirilir ve tekrar korneanın düzleşmesi için geçen zaman hesaplanarak ölçüm yapar. Burda göze temas yoktur. En az 3 ölçüm yapılmalıdır ve ölçümler arasında uyumsuzluk olmamalıdır. Goldman aplanasyon tonometresine göre daha yüksek ölçüm değerleri elde edilir (114, 115).

2.9.b.4 TONOPEN:

Korneayı düzleştirme prensibiyle çalışır. Mackay-marg tipi bir tonometredir. Uygulaması ve taşınması kolay olduğu için sık kullanılır. Kornea yüzeyinde 2,36 mm'lik bir alanı düzleştirir. 4 ile 10 arasında ölçüm alır ve bunların ortalaması alınarak sonuç verir. Yapılan çalışmalar sonucunda hem normal bireylerde hem de glokomlu bireylerde Goldman aplanasyon tonometresi ile karşılaştırıldığında doğru sonuçlar elde edildiği saptanmıştır. Goldman aplanasyon tonometresinin kullanımının mümkün olmadığı hastalarda doğru sonuçlar alınabilir. Bu nedenle kullanımı büyük kolaylık sağlamaktadır. Bu hasta grupları: kornea ödemli hastalar, korneal epitel defekti olan hastalar, korneal skarlı hastalar, kornea yüzey bozukluğu olan hastalar ve oturur pozisyonda ölçüm alınamayan hastalardır. Kalibrasyonun kolay olması, elde taşınabilmesi, yumuşak kontakt lens üzerinden ölçüm alınması diğer avantajlarıdır. Ucunda değiştirilebilir kılıfı olduğu için enfeksiyon olasılığı çok düşüktür (114, 115).

3. MATERYAL-METOD

Çalışmamızda Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Eylül 2016 – Mart 2018 tarihleri arasında yaş tip yaşa bağlı makula dejenarasyonu ve diyabetik retinopatiye bağlı maküler ödem tanısı ile en az 10 anti-VEGF (Ranibizumab ve Aflibercept) uygulanan 160 hastanın göz verilerinin kesitsel olarak incelemesi yapılmıştır. Tüm hastalara aydınlatılmış onam formu imzalatılmıştır. Çalışma için etik kurul onayı alınmıştır (karar no: 2018/82).

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

Üveit ve glokom gibi kronik göz hastalığı olmamak,

Aksiyel uzunluğu 22-25 mm aralığında olmak,

5 diyoptri ve üzerinde sferik, 3 diyoptri ve üzerinde silindirik kırma kusuru olmamak,

Sorunsuz katarakt operasyonu dışında geçirilmiş göz içi cerrahi öyküsü olmamak,

Görüntülemeyi engelleyecek ön ve arka segment patolojileri olmamak,

İleri evre proliferatif retinopati bulgusu olmamak (NVİ-NVD –vitreus hemorajisi gibi) ,

DMÖ'de ya da yaş tip YBMD'de 10 ve üzeri sayıda intravitreal enjeksiyon uygulanmış olmak.

Çalışmamızda Ranibizumab (Lucentis, Novartis, ABD) ve Aflibercept (Eylea, Bayer AG, Almanya) uygulanan 152 hastanın 160 gözü dahil edildi. GİB değeri kalibrasyonu yapılmış olup Tono-Pen Avia (Reichert Inc., ABD) cihazı ile hastalar oturur pozisyonda iken, intravitreal enjeksiyondan hemen önce, intravitreal enjeksiyondan hemen sonra (hasta oturur pozisyona geldikten sonra 2-3 dk içerisinde) ve intravitreal enjeksiyon sonrasında 30. dk'da ölçüldü.

İntravitreal enjeksiyon uygulaması standart olarak kliniğimizdeki enjeksiyon odamızda göze lokal anestezi (%0,05 proparakain hidroklorid) madde ve %5'lik povidon iyot damlatılması

sonrası göz çevresine %10'luk povidon iyot uygulaması ve steril delikli örtü örtülmesi sonrasında yapıldı. Enjeksiyon uygulanacak bölge pergel yardımı ile limbusun 3,5-4 mm uzağından üst temporal bölge olarak belirlendi. Steril üçgen sponç kullanılarak konjonktiva kaydırılarak skleradan direk enjeksiyon tekniği ile dik bir şekilde girilerek 0,05 ml intravitreal anti-VEGF uygulaması yapıldı. Tüm enjeksiyonlar 30 gauge iğne ucu ile üst temporal kadrandan uygulandı. Tüm enjeksiyonlar aynı hekim (Dr. G.T.) tarafından uygulandı ve enjeksiyon uygulayan hekime çalışmanın ayrıntısı ile ilgili herhangi bir bilgi verilmedi (iç körleme yöntemi). Enjektör gözden çıkarıldıktan sonra herhangi bir işlem uygulamaksızın vitreus reflüsü olup olmadığı gözlemlendi ve vitreus reflüsü olan hastalarda konjonktival bleb çapının en geniş olduğu yer ölçüldü. Bleb çapı ölçümleri enjeksiyonun yapıldığı iyi aydınlatılmış odada seyyar ışık kaynağı kullanılarak cetvel yardımı ile direkt olarak yapıldı. Vitreus reflüsü miktarı vitreus reflüsü yok, konjonktival bleb çapı 3 mm altı, 3 mm ve üzeri olmak üzere gruplandırıldı. Göz içi basınç değerleri tonopen yardımı ile preoperatif, postoperatif erken dönemde (hasta oturur pozisyona geçtiğinde) ve postoperatif 30. dk'da ölçüldü. Son olarak Glokomlu hastaların RNFL değerleri enjeksiyondan önce ve enjeksiyondan sonraki 6. Ayda Heidelberg OCT cihazı ile bir önceki çekim referans alınarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 24.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı. Sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normal olup olmadığı histogram ve Kolmogorov Smirnov testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (çeyrekler arası genişlik) şeklinde, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler analiz edilirken Ki-Kare testi veya Fisher'in Exact testi kullanıldı.

Gruplar içerisinde GİB değişiminin anlamlılığı ilişkili örneklem tek yönlü varyans analizi (ANOVA) testiyle incelendi. Gruplar arasında GİB değişimi farkının önemliliği Split Plot ANOVA testiyle değerlendirildi.

İntravitreal enjeksiyon sayısı (nonparametrik değişken) ile GİB değişimi ilişkisi Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. Vitreus reflüsü (kategorik değişken) ile GİB değişimi ilişkisi Kendalls-Tau korelasyon testi ile değerlendirildi. GİB değişimi üzerindeki PEX durumu, vitreus reflüsü, lens durumu ve enjeksiyon sayısı gibi parametrelerin etkisi multivariate logistik regresyon analizi yapılarak incelendi.

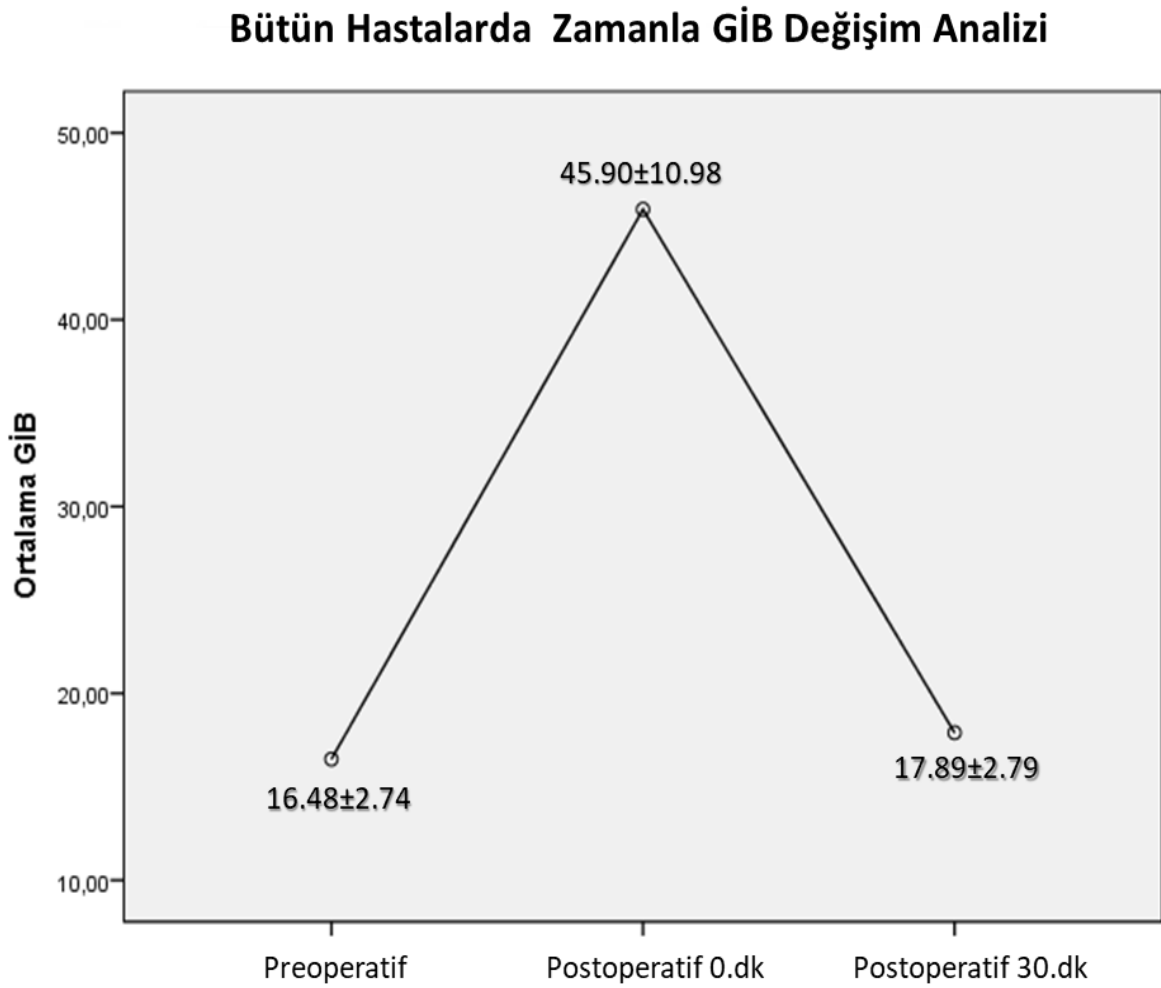
Aksi belirtilmedikçe $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ancak, olası tüm çoklu karşılaştırmalarda Tip I hatayı kontrol edebilmek için Bonferroni post hoc düzeltmesi yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamızda yaşa bağlı makula dejenerasyonu hastalarında ve diyabetik retinopatiye bağlı maküler ödem tedavisi olarak anti-VEGF tedavisi alan 152 hastanın 160 gözü değerlendirildi. Hastalara anti-VEGF tedavi olarak Ranibizumab veya Aflibercept tedavisi uygulandı. Hastaların tamamı 10 ve üzeri sayıda Ranibizumab ya da Aflibercept tedavisi alan hastalardı. Hastalar diyabetik maküler ödemde Ranibizumab tedavisi alan 40 hasta, diyabetik maküler ödemde Aflibercept tedavisi alan 40 hasta, yaşa bağlı makula dejenerasyonunda Ranibizumab tedavisi alan 40 hasta, yaşa bağlı makula dejenerasyonunda Aflibercept tedavisi alan 40 hasta olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Hastaların intravitreal enjeksiyon sonrasındaki göz içi basınç değerleri karşılaştırıldı. Bu karşılaştırma yapılırken intravitreal enjeksiyondan hemen önce, intravitreal enjeksiyondan sonra erken dönemde ve enjeksiyondan sonra postoperatif 30. dk Tonopen yardımı ile hastaların GİB değerleri ölçüldü. Hastalara uygulanan enjeksiyon sayısı, hastaların PEX durumu, enjeksiyon sonrasında konjonktival bleb çapı ve fakik-psödo fakik olma durumu değerlendirildi ve bu parametreler ile GİB değişimi arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı. Ayrıca YMBD grubunda 13, DRP grubunda 11 açık açılı glokom tanısı ile takipli hastanın enjeksiyon öncesi ve enjeksiyondan sonraki 6. Ayda RNFL değişimi değerlendirildi.

İlk olarak tüm hastalarda preoperatif, postoperatif erken dönem, postoperatif 30. dk'da GİB değişikliğine bakıldı. Preoperatif tüm hastaların ortalama göz içi basınç değeri 16,48 mmHg olarak ölçüldü. Enjeksiyondan sonraki erken dönemde ortalama göz içi basınç değeri 45,90 mmHg olarak ölçüldü ve son olarak postoperatif 30. dk ortalama göz içi basınç değeri 17,89 mmHg olarak ölçüldü. İstatistiksel olarak preoperatif GİB ile postoperatif erken dönem GİB arasında anlamlı olarak fark saptandı ($p<0.001$). Preoperatif GİB değeri ile postoperatif 30. dk GİB değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p:0.134$). Postoperatif erken dönem GİB değeri ile postoperatif 30. dk GİB değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$).

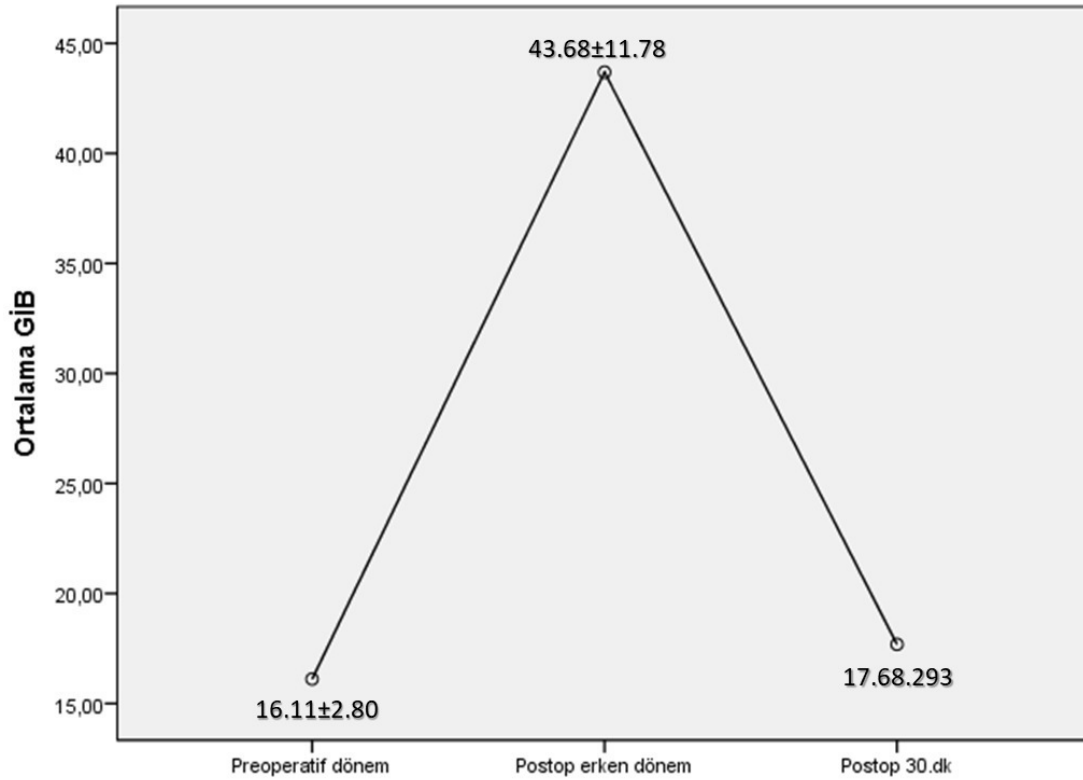
GRAFİK 4.1.a:



Sonrasında hastalar YBMD ve DRP olarak 2 gruba ayrıldı ve GİB değişimi değerlendirildi. Her iki grupta da preoperatif, postoperatif erken dönem ve postoperatif 30. dk GİB değerleri hem kendi aralarında hem de tüm hasta grubunda kıyaslandığında benzer saptandı. YBMD grubunda preoperatif GİB değeri 16,11 mmHg olarak saptandı. Postoperatif erken dönem GİB değeri 43,68 mmHg olarak saptandı ve postoperatif 30. dk GİB değeri 17,68 mmHg olarak saptandı. Preoperatif ve postoperatif erken dönem GİB değerleri arasındaki fark ile postoperatif erken dönem GİB değerleri ve postoperatif 30. dk GİB değerleri arasındaki fark her iki grupta da anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Preoperatif GİB değerleri ve postoperatif 30. dk GİB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p: 0.385$).

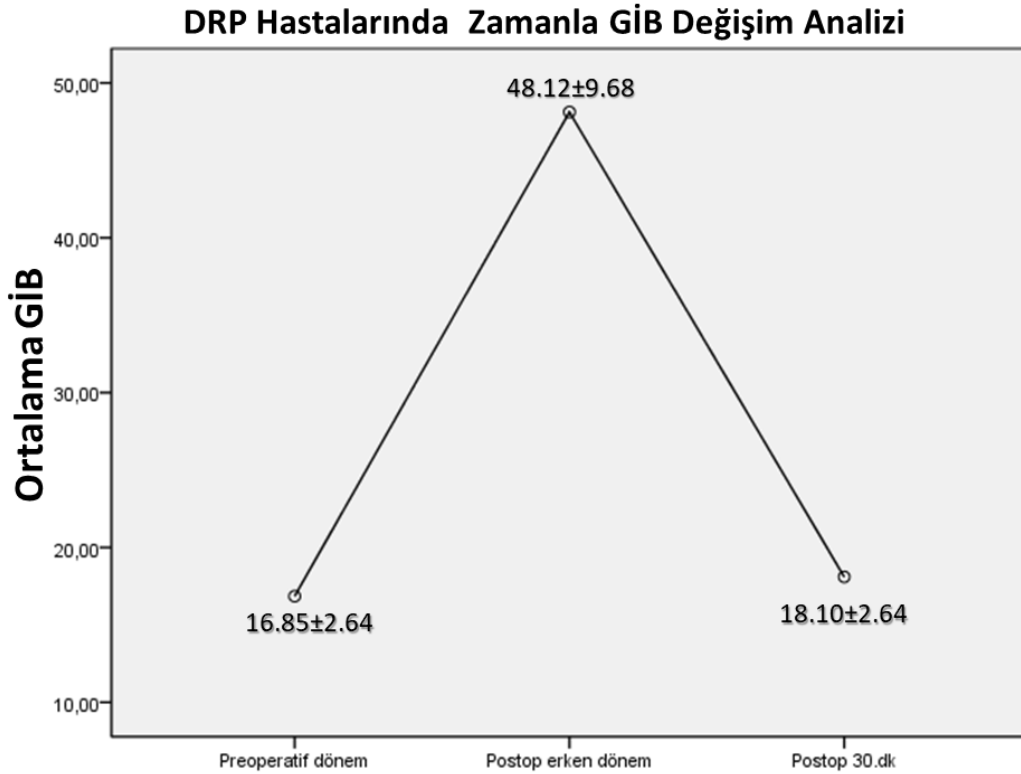
GRAFİK 4.1.b:

YBMD Hastalarında Zamanla GİB Değişim Analizi



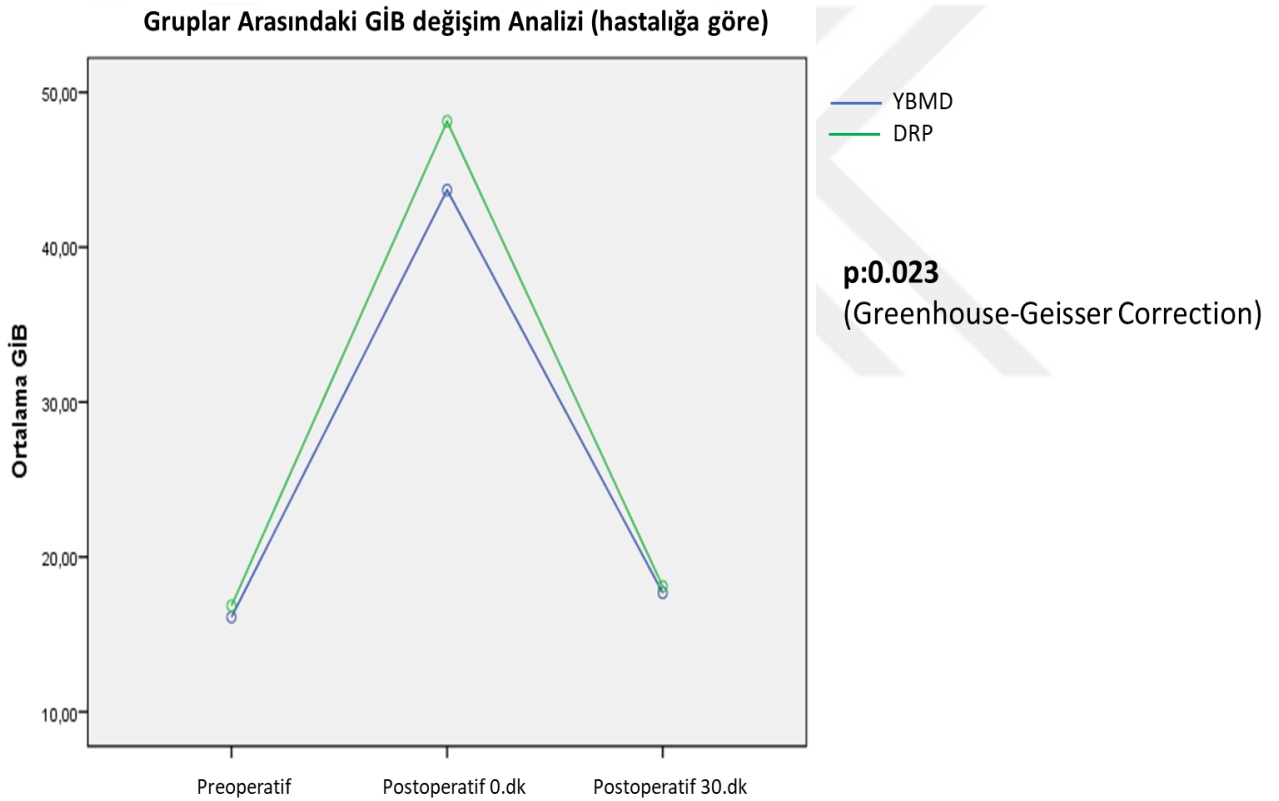
DRP hasta grubunda ortalama GİB değerleri preoperatif 16,85 mmHg, postoperatif erken dönemde 48,12 mmHg postoperatif 30. dk'da 18,10 mmHg olarak saptanmıştır. Preoperatif GİB değerleri ile postoperatif erken dönem GİB değerleri arasındaki değişim anlamlı olarak saptanmış ($p<0.001$) ve postoperatif erken dönem GİB değerleri ve postoperatif 30 dk. GİB değerleri arasındaki basınç değişimi de anlamlı olarak saptanmıştır ($p<0.001$). Preoperatif GİB değerleri ile postoperatif 30. dk GİB değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p:0.366$).

GRAFİK 4.1.c :



Grup içi basınç değişikliklerine bakıldıktan sonra gruplar arasında da GİB değişiminde farklılık olup olmadığına bakıldı. İlk olarak YBMD hasta grubu ile DRP hasta grubu arasındaki GİB değişime bakıldı. Sonuç olarak YBMD hastaları ile DRP hastalarının intravitreal enjeksiyon sonrasında erken dönemde göz içi basınç değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı. YBMD grubunda intravitreal enjeksiyon sonrası erken dönem GİB değerlerinin daha düşük olduğu gözlemlendi (p:0.023).

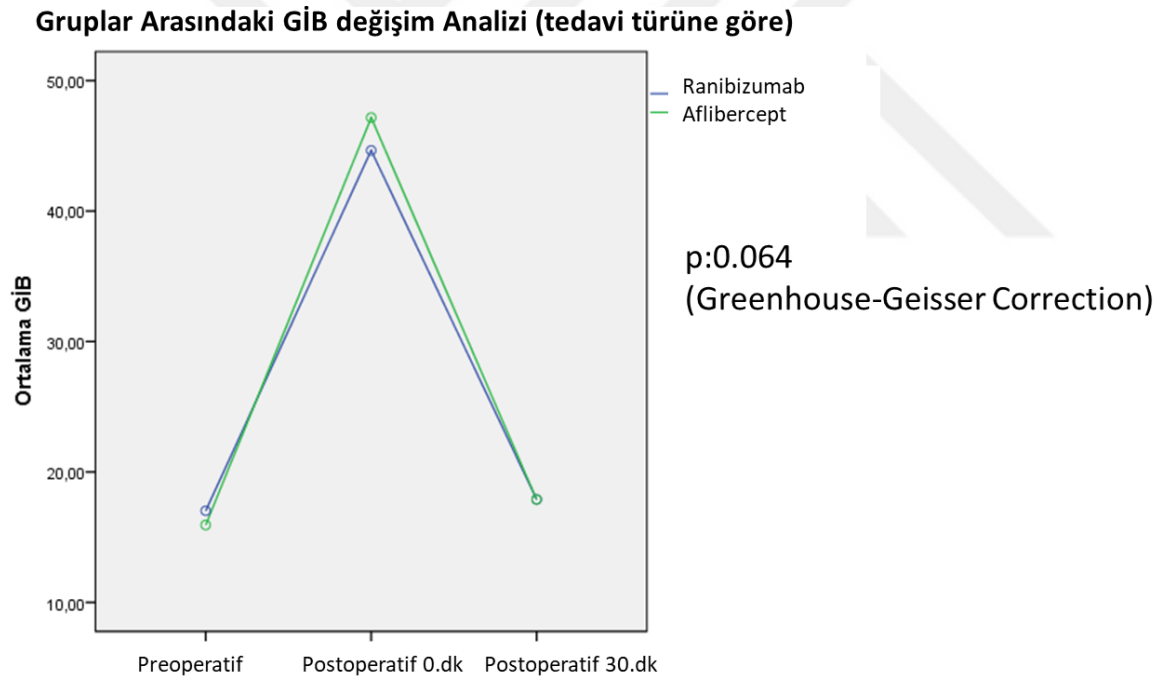
GRAFİK 4.1.d:



Gruplar	Preoperatif Dönem	Postoperatif erken dönem	Postoperatif 30. dk
YBDM	16.11±2.80	43.68±11.78	17.68±2.93
DRP	16.85±2.64	48.12±9.68	18.10±2.64
Bütün Hastalar	16.48±2.74	45.90±10.98	17.89±2.79

Ranibizumab alan hasta grubu ile Aflibercept alan hasta grubu arasında GİB değişimlerinde anlamlı bir fark olup olmadığına bakıldı. Her iki grup arasında GİB değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı (p:0.064). Göz içi basınç değerleri preoperatif Aflibercept uygulanan grupta 15,93 mmHg, Ranibizumab uygulanan grupta 17,02 mmHg idi. Postoperatif erken dönem göz içi basıncı Aflibercept uygulanan grupta 47,16 mmHg iken Ranibizumab uygulanan grupta 44,65 mmHg idi. Postoperatif 30. dk'da göz içi basınç değerleri Aflibercept grubunda 17,88 mmHg iken Ranibizumab uygulanan grupta 17,90 mmHg olarak ölçüldü. Aflibercept uygulanan hastalarda göz içi basınç değerleri postoperatif erken dönemde daha yüksek saptanmasında karşın istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0.064).

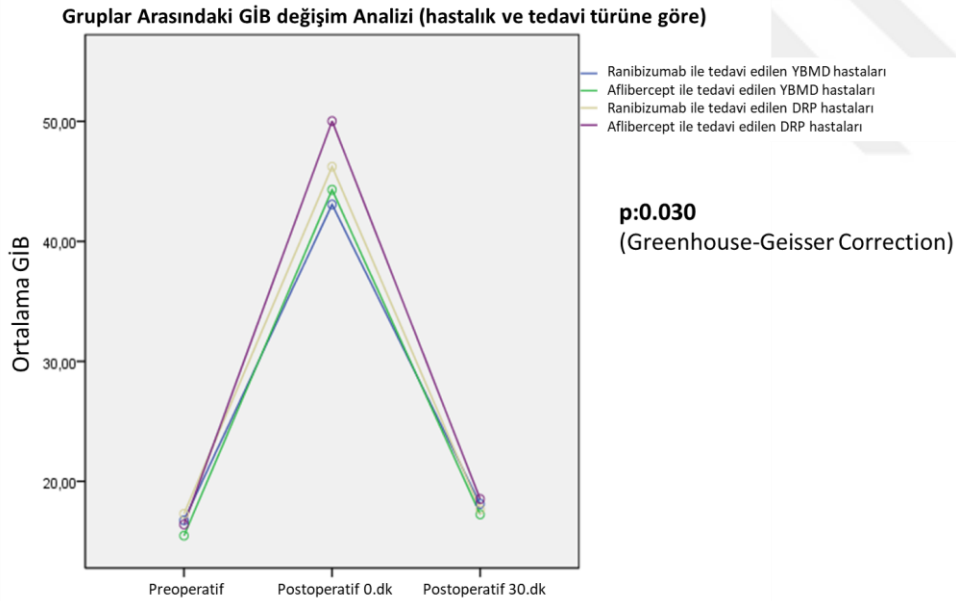
GRAFİK 4.1.e:



Gruplar	Preoperatif Dönem	Postoperatif erken dönem	Postoperatif 30. dk
Ranibizumab	17.02±2.96	44.65±12.48	17.90±2.78
Aflibercept	15.93±2.39	47.16±9.15	17.88±2.81
Bütün Hastalar	16.48±2.74	45.90±10.98	17.89±2.79

Hastalar 4 grup halinde Ranibizumab YBMD, Ranibizumab DRP, Aflibercept DRP, Aflibercept YBMD olarak değerlendirildi. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda ortalama göz içi basınç değerleri preoperatif sırası ile 16,75 mmHg, 17,30 mmHg, 16,40 mmHg ve 15,47 mmHg olarak ölçüldü. Gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p:0.102). Hastaların postoperatif erken dönem göz içi basınç değerlerine bakıldı ve sırası ile göz içi basınç değerleri sırası ile 43,07 mmHg, 46,22 mmHg, 50,02 mmHg, 44,30 mmHg olarak ölçüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (p:0.030). Postoperatif 30. dk'da bakılan göz içi basınç değerleri sırası ile 18,12 mmHg, 17,67 mmHg, 18,52 mmHg ve 17,25 mmHg olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p:0.256).

GRAFİK 4.1.f:



Gruplar	Preoperatif Dönem	Postoperatif erken dönem	Postoperatif 30. dk
YBMD-RNB	16.75±3.06	43.07±13.12	18.12±2.83
YBMD-AFB	15.47±2.38	44.30±10.41	17.25±2.99
DRP-RNB	17.30±2.87	46.22±11.76	17.67±2.74
DRP-AFB	16.40±2.34	50.02±6.66	18.52±2.50
Bütün Hastalar	16.48±2.74	45.90±10.98	17.89±2.79

Hastaların enjeksiyon sayısı ve vitreus reflüsü miktarı ile göz içi basınç değişimi arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığına bakıldı. Vitreus reflüsü miktarı intravitreal enjeksiyon sonrasında konjonktiva altına sızan vitreus miktarının cetvel kullanılarak bleb çapının ölçülmesi ile hesaplandı. Preoperatif ve postoperatif erken dönem ortalama basınç değişimleri ise 29,42 mmHg idi. Vitreus reflüsü ile preoperatif ve postoperatif erken dönem GİB değişimleri arasında orta düzeyde negatif korelasyon olduğu görüldü ($p < 0.001$). Enjeksiyon sayısı ile preoperatif GİB ve postoperatif erken dönem GİB değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p:0.347$). Enjeksiyon sayısı ve vitreus reflüsü arasındaki ilişkiye bakıldığında ise vitreus reflüsü ve enjeksiyon sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p:0.476$).

Tablo 4.2.a: Korelasyon analizi:

	p	r
Enjeksiyon Sayısı & GİB değişimi	0.347*	-0.075
Enjeksiyon Sayısı & Vitreus Reflüsü	0.476*	0.057
GİB değişimi & Vitreus Reflüsü	0.001**	-0.588

Preoperatif ve postoperatif 30 dk. GİB değişimleri ile hastaların vitreus reflüsü miktarı, yapılan enjeksiyon sayısı, hastaların lens durumu ve hastaların PEX durumu arasındaki ilişkiye bakıldı. Hastaların ortalama enjeksiyon sayısı 13,9 idi. Hastaların 66'sı psö dofakik hasta grubunu oluşturdu. PEX'i olan hasta sayısı 72 idi. Hastaların PEX ve lens durumuna biyomikroskop yardımı ile bakıldı. Hastaların preoperatif ve postoperatif 30. dk GİB değişim ortalaması 1,41 mmHg olarak bulundu. Yapılan multivariate logistik regresyon analizinde GİB değişimi ile vitreus reflüsü arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (odds oranı:-0.399 p:0.674). PEX'in GİB değişimine anlamlı bir etkisi olmadığı gözlemlendi (odds oranı:0.720 p:0.669). Yapılan intravitreal enjeksiyon sayısı ile GİB değişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (odds oranı:-0.158 p:0.533). Hastaların lens durumu ile GİB değişimi arasındaki ilişkiye bakıldığında ise psö dofakik hastalarda 5 mmHg ve üstü GİB artışı görülme olasılığının fakik hastalara oranla 1,5 kat daha az olduğu dikkat çekmektedir (odds:-1.587 p: 0.038).

Tablo 4.2.b: GİB Değişimine Etki Eden Faktörlerin Tespiti İçin Multivariate Logistik Regresyon Analizi (Preoperatif-Postoperatif 30. dk) (GİB Değişimi >5, ≤5 mm Hg)

Faktörler	Odds oranı	Güvenlik Aralığı(%95)		p
		En düşük	En yüksek	
Vitreus reflüsü	-1.699	-2.266	1.468	0.614
PEX	0.720	-2.602	4.041	0.669
Enjeksiyon Sayısı	-0.158	-0.656	0.341	0.533
Lens durumu				
Psö dofakik	-1.587	-5.151	0.977	0.038

Preoperatif ve postoperatif erken dönem GİB değişimi ile hastaların vitreus reflüsü miktarı, yapılan enjeksiyon sayısı, hastaların lens durumu ve hastaların PEX durumu ile ilişkisine bakıldı. Ortalama enjeksiyon sayısı 13,9 idi. Hastaların 66'sı psö dofakik hasta grubunu oluşturdu. PEX'i olan hasta sayısı 72 idi. Hastaların PEX ve lens durumuna biyomikroskop yardımı ile bakıldı. Hastaların preoperatif ve postoperatif erken dönem GİB değişim ortalaması 32,47 mmHg olarak bulundu. Yapılan multivariate logistik regresyon analizinde GİB değişimi ile vitre reflüsü arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü (odds oranı:-7.968 p<0.001). PEX'i olan hastalarda GİB değişiminde anlamlı bir ilişki olmadığı gözlemlendi (odds oranı:-0.366 p:0.776). Yapılan intravitreal enjeksiyon sayısı ile GİB değişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (odds oranı:0.289 p:0.136). Hastaların lens durumu ile GİB değişimi arasındaki ilişkiye bakıldığında ise psö dofakik hastalarda 30 mmHg ve üstü GİB artışının görülme olasılığının fakik hastalara oranla 2 kat daha az olduğu saptandı (odds:-2.163 p: 0.011).

Tablo 4.2.c: GİB Değişimine Etki Eden Faktörlerin Tespiti İçin Multivaryanslı Logistik Regresyon Analizi (Preoperatif-Postop. Erken Dönem GİB Değişimi > 30, ≤ 30 mm Hg)

Faktörler	Odds oranı	Güvenlik Aralığı(%95)		p
		En düşük	En yüksek	
Vitreus reflüsü	-7.968	-9.391	-6.544	<0.001
PEX	-0.366	-2.899	2.167	0.776
Enjeksiyon Sayısı	0.289	-0.092	0.669	0.136
Lens durumu				
Psö dofakik	-2.163	-1.554	-4.880	0.011

Vitreus reflüsü olan hastalarda GİB değişiminin 30 mmHg'nin altında olma olasılığı yaklaşık 8 kat fazladır. Fakik hastalarda GİB değişiminin 30 mmHg ve üstünde olma olasılığı yaklaşık 2 kat fazladır.

YBMD hasta grubu ile DRP hasta grubu arasındaki vitreus reflüsü miktarı konjonktival bleb çapları ölçülerek değerlendirildi. Hastalar vitreus reflüsü olmayan, konjonktival bleb çapı 3 mm altında olan, 3 mm ve üzerinde olanlar olmak üzere 3 gruba ayrıldı. YBMD hasta grubunda 16 hastada vitreus reflüsü olmadığı gözlemlendi. 26 hastada konjonktival bleb çapı 3 mm altında ölçüldü. 38 hastada ise konjonktival bleb çapı 3 mm ve üzerinde idi. DRP hasta grubunda 28 hastada vitreus reflüsü olmadığı gözlemlendi. 29 hastada konjonktival bleb çapı 3 mm altında ölçüldü. 23 hastada ise konjonktival bleb çapı 3 mm ve üzerinde idi. YBMD ve DRP hasta grupları eşit sayıda ve 80 hastadan oluşmakta idi. Yapılan Ki-kare testinde vitreus reflüsünün YBMD hasta grubunda anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü (p:0.032).

Tablo 4.2.d: YBMD ve DRP'deki Vitreus Reflüsü Sıklığı

			Vitreus Reflüsü			Toplam
			Reflü yok	Reflü 3 mm den az	Reflü 3 mm ve üzeri	
Gruplar	YBMD	Sayı	16	26	38	80
		% yüzde	20,0%	32,5%	47,5%	100,0%
	DRP	Sayı	28	29	23	80
		% yüzde	35,0%	36,3%	28,7%	100,0%
Toplam		Sayı	45	55	60	160
		% yüzde	28,1%	34,4%	37,5%	100,0%

p*: 0.032 (YBMD grubunda DRP grubuna göre daha yüksek sıklıkta vitreus reflüsü izlendi.)

*Ki-kare testi

Ranibizumab uygulanan hasta grubu ile Aflibercept uygulanan hasta grubu arasındaki vitreus reflüsü miktarı konjonktival bleb çapları ölçülerek değerlendirildi. Hastalar vitreus reflüsü olmayan, konjonktival bleb çapı 3 mm altında olan, 3 mm ve üzerinde olanlar olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Ranibizumab uygulanan hasta grubunda 25 hastada vitreus reflüsü olmadığı gözlemlendi. 23 hastada konjonktival bleb çapı 3 mm altında ölçüldü. 32 hastada ise konjonktival bleb çapı 3 mm ve üzerinde idi. Aflibercept uygulanan hasta grubunda 28 hastada vitreus reflüsü olmadığı gözlemlendi. 30 hastada konjonktival bleb çapı 3 mm altında ölçüldü. 22 hastada ise konjonktival bleb çapı 3 mm ve üzerinde idi. Ranibizumab ve Aflibercept hasta grupları eşit sayıda ve 80 hastadan oluşmakta idi. Yapılan Ki-kare testinde Ranibizumab ve Aflibercept hasta grupları arasında vitreus reflüsünde anlamlı bir fark olmadığı saptandı (p:0.311).

Tablo 4.2.e: Ranibizumab ve Aflibercept Tedavisi Alan Hastalarda Vitreus Reflüsü Sıklığı

			Vitreus Reflüsü			Toplam
			Reflü yok	Reflü 3 mm den az	Reflü 3 mm ve üzeri	
Gruplar	Ranibizumab	Sayı	25	23	32	80
		% Yüzde	31,3%	28,7%	40,0%	100,0%
	Aflibercept	Sayı	28	30	22	80
		% yüzde	35,0%	37,5%	27,5%	100,0%
Toplam		Sayı	53	52	55	160
		% Yüzde	33,1%	32,5%	34,4%	100,0%

p*:0.311 (Ranibizumab ve Aflibercept grubunda benzer sıklıkta vitreus reflüsü izlendi.)

*Ki-kare testi

YMBD hasta grubu ile DRP hasta grubu arasındaki yaş analizi yapıldı. YBMD hasta grubunda yaş ortalaması 73,63 olarak bulundu. YBMD hasta grubunda en büyük hasta 93 yaşında, en küçük hasta 59 yaşında idi. DRP hasta grubunun yaş ortalaması 64,81 idi. DRP hasta grubunda en büyük hasta yaşı 84, en küçük hasta yaşı 40 idi. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda YMBD hasta grubunun yaş ortalaması anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0.001$).

Tablo 4.2.f:

YBMD ve DRP Gruplarındaki Ortalama Yaş Farkı Analizi

	gruplar	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
yaş	YBMD	80	73,6375	8,02881	,89765
	DRP	80	64,8125	9,17494	1,02579

$p<0.001$

Aflibercept uygulanan hasta grubu ile Ranibizumab uygulanan hasta grubu arasında uygulanan enjeksiyon sayıları arasında fark olup olmadığına bakıldı. Ranibizumab tedavisi alan hastalara ortalama 14,29 Aflibercept tedavisi alan hastalara ise ortalama 13,58 enjeksiyon yapıldığı görüldü. Her iki hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi. Her iki enjeksiyon tipinde yapılan enjeksiyon sayıları benzerdi ($p:0.149$).

Tablo 4.2.g:

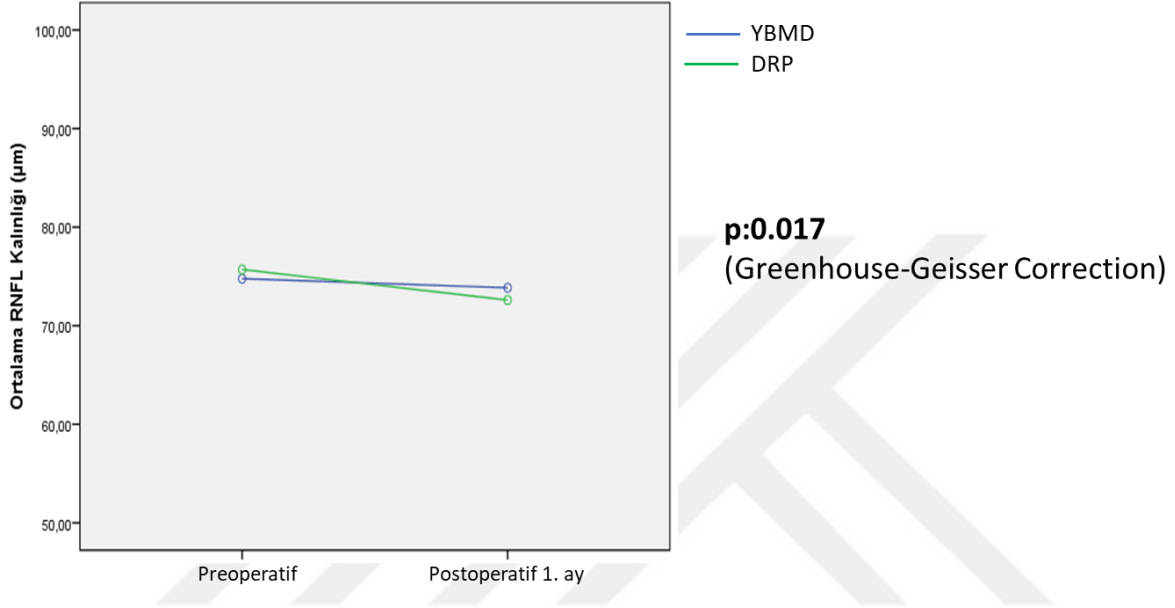
Enjeksiyon Tipine Göre Enjeksiyon Sayılarının Dağılımı Farkı

İlaç	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	p	
Enj Sayısı	Ranibizumab	80	14,29	3,508	,392	0.149
	Aflibercept	80	13,58	2,647	,296	

Tablo 4.2.h:

Glokom Hastalarında RNFL Değişim Tablosu ve Grafiği

Gruplar Arasındaki RNFL Kalınlığı Değişim Analizi (hastalığa göre)



Gruplar	Enjeksiyon öncesi RNFL kalınlığı (µm)	Enjeksiyon sonrası 6. ay RNFL kalınlığı (µm)
Gruplar	Enjeksiyon öncesi RNFL kalınlığı (µm)	Enjeksiyon sonrası 6. ay RNFL kalınlığı (µm)
AAG'li YMBD hastaları (n:13)	74.76±8.12	73.84±8.21
AAG'li DRP hastaları (n:11)	75.70±8.17	72.60±8.30
Tedavi edilen AAG'li hastalar (24)	75.17±7.97	73.30±8.08
Tedavi edilmeyen AAG'li diğer gözler (n:24)	75.22±8.05	75.17±8.13

YBMD ve DRP hasta gruplarında açık açılı glokom (AAG) tanısı ile takipli sırası ile 13 ve 11 hasta mevcuttu. Yapılan intravitreal enjeksiyon sonrasında hastaların 6. Ay kontrollerinde RNFL değerlerindeki değişime bakıldı ve hastaların intravitreal tedavi uygulanan gözlerinde istatistiksel olarak bir fark olduğu gözlemlendi (p:0.017). DRP hasta grubunda YBMD hasta grubuna göre RNFL'de daha fazla incelme olduğu gözlemlendi.

5. TARTIŞMA

YBMD genellikle 50 yaş ve üzerinde görülür. Makulada atrofik değişikliklere neden olur. Merkezi görme keskinliğinde progresif olarak azalma meydana gelir. YBMD'nin nörodejeneratif bir hastalık olabileceği ön görülmektedir. Makulada fotoreseptörler, RPE, BM ve koryokapillarisin etkilendiği bir dejenerasyon söz konusudur. Gelişmiş ülkelerde 65 yaş ve üzeri hastalarda merkezi görme kaybına en sık neden olan hastalık yaşa bağlı makula dejenerasyonudur. Yaşla birlikte görülme sıklığı da artış göstermektedir. Yapılan çalışmalarda 65-74 yaş aralığında görülme oranı %10 olarak bulunmuştur. Bu oranın 75 yaşından sonra %25'lere kadar çıktığı saptanmıştır (116).

YBMD hastalığının eksudatif tip ve kuru tip olmak üzere 2 tipi mevcuttur. Yaşla bağlı makula dejenerasyonu hastalarının yaklaşık %15'inde eksudatif tip YBMD tanısı mevcuttur. Kuru tip tanısı alan hastaların oranı ise %85 civarındadır. Görülme sıklığı bakımından eksudatif tip YBMD tanısı alan olgu sayısı az olmasına karşın eksudatif tip YBMD olgularında görme kaybı daha ağır seyretmektedir. YBMD'ye bağlı ciddi görme kayıplarının yaklaşık %88-90'ından eksudatif tip YBMD sorumludur. Geriye kalan %10-12'lik kısmından ise kuru tip YBMD sorumlu tutulmaktadır (117).

YBMD'nin sıklık ve önemine karşın patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Patogenezinde; RPE tabakasının metabolik artıklarını uzaklaştırması ve koroid damarlarında meydana gelen dolaşım problemlerinin YBMD'ye neden olabileceği düşünülmektedir. Hastalığın patofizyolojisinden dolayı ileri evrelerde JA ve KNVM bir arada görülebilir. Hastalığın erken döneminde ise RPE, BM ve koroid yapısal olarak dejenerasyona uğrar ve KNVM gelişimine katkıda bulunur. Buna bağlı olarak daha sonra fotoreseptörler etkilenir ve dejenerasyona uğrayarak görme kaybına neden olur (118).

Dünyada yaklaşık 350 milyon diyabet hastası mevcuttur ve bu sayının 2030 yılında yaklaşık olarak 2 katına çıkması beklenmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda bu hastaların %30'unda herhangi bir evrede DRP bulgusu mevcuttur. Bu hastaların %10'unda ise görmeyi tehdit eden DRP mevcuttur. Tip 2 DM'lerin %70'inde, tip 1 DM'lerin %90'ında 20-30 yıla kadar DRP gelişir. DRP, 20-65 yaş arasında önlenebilir körlüğün en sık nedeni olarak kabul edilmektedir. Görmeyi tehdit eden DRP'de neden diyabetik maküler ödem ve proliferatif

evrede gelişen komplikasyonlardır. Hastaların yaklaşık %10'luk bir kısmında görmeyi tehdit eden DRP bulgusu mevcuttur (82, 83).

Diyabetik maküler ödem DM'nin mikrovasküler bir komplikasyonudur. Makula merkezinin 2 disk çapı mesafede meydana gelen ödem, sert eksuda, iskemi ve retinal kalınlaşmayı tanımlar. DRP bağlı gelişen görme kayıplarının %75'inden DMÖ sorumludur. Yapılan çalışmalarda Tip 1 DM'li hastalarda 5 yıla kadar DMÖ gelişmediği fakat 20 yıldan sonra %32'sinde DMÖ geliştiği saptanmıştır. Tip 2 DM'de bu oran ilk yılda %5, 20 yıldan sonra %28 olarak saptanmıştır (82, 83, 86).

DMÖ patogenezinde birçok neden rol alsada en çok VEGF üzerinde çalışmalar yapılmıştır ve klinik çalışmalarda VEGF'in önemi anlaşıldıktan sonra anti-VEGF ajanlar ile tedavi çalışmaları başlamıştır (86).

Hem YBMD hem de DRP patogenezinde VEGF'lerin büyük rolü vardır. Bu nedenle her ikisinin tedavisinde de anti-VEGF ajanlar yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Anti-VEGF ajanların her iki hastalıkta da klinik tedavide kullanılabileceğini gösteren birçok çalışma mevcuttur (64, 92).

İlk olarak kullanıma Pegaptanib girmiştir. Selektif bir anti-VEGF'tir. VEGF 165'i bloke eder. İlk olarak 172 olguluk retrospektif yapılan bir çalışmada DRP'de etkinliğine bakılmıştır. 13 olgunun 8'inde neovaskülarizasyonların gerilediği sham grubunda ise hiçbir değişikliğin olmadığı saptanmıştır. 20 hafta süren diğer bir çalışmada ise lazer grubu ile karşılaştırma yapılmış olup 12 hafta sonunda tüm olgularda neovaskülarizasyonların gerilediği saptanmış ve ortalama 5,8 harf görme kazanımı olduğu saptanmıştır (94).

Pegaptanib'in YBMD'de etkinliği VISION çalışması ile değerlendirilmiştir. Hastalara 0,3 mg 1 mg ve 3 mg dozlarında Pegaptanib intravitreal olarak uygulanmış ve 54. Haftanın sonunda tüm gruplarda 3 sıradan daha az görme kaybı, kontrol grubuna göre anlamlı derecede fazla saptanmıştır (119).

Diğer bir anti-VEGF ajan Bevacizumab'tır. Bevacizumab metastatik kolon kanserlerinin tedavisinde kullanılmakla birlikte endikasyon dışı olarak intravitreal olarak da kullanılmaktadır. VEGF A'nın tüm izomerlerini nötralize eden bir monoklonal antikordur. YBMD'de kullanımı PACORES çalışması ile değerlendirilmiş olup 12 aylık tedavi

sonucunda hastaların %84'ünde görme artışı sağlanmış ya da görme korunmuştur (120). Daha sonra CATT çalışması ile Ranibizumab ile karşılaştırılmış 1. yılın sonunda görme kazanımı olarak her iki grupta da anlamlı bir fark saptanmamakla birlikte Ranibizumab uygulanan grupta makula kalınlığında azalma daha fazla saptanmıştır (68). Bevacizumab DMÖ'de BOLT çalışması ile lazer tedavisine kıyaslanmış tek merkezli 80 olgunun kıyaslandığı faz 2 çalışması yapılmıştır. Hastalara düzenli olarak 6 hafta ara ile 1,25 mg Bevacizumab uygulanmış diğer bir gruba ise 4 ayda bir düzenli lazer tedavisi uygulanmıştır. Sonuç olarak Bevacizumab uygulanan grupta 2. yılın sonunda 8,6 harf görme kazanımı sağlanırken lazer uygulanan grupta ise 0,5 harf görme kaybı saptanmıştır (99).

Ranibizumab'ın YBMD'de etkinliğine MARINA ve ANCHOR çalışmaları ile bakılmıştır. MARINA çalışmasında 716 hastaya 0,3 mg ve 0,5 mg dozlarında Ranibizumab uygulanmış. Çalışma sonucunda 0,3 mg alan grupta %94,5 0,5 mg alan grupta ise %94,6 oranında 15 harften daha az görme kaybı olduğu saptanmıştır. Kontrol grubunda ise bu oran %62 olarak bulunmuştur. Hastaların %34'ünde Ranibizumab tedavisi sonrasında 15 harften fazla görme artışı saptanırken bu oran kontrol grubunda %4 olarak saptanmıştır (65). ANCHOR çalışmasında ise Ranibizumab ve FDT kıyaslanmış 1. yılın sonunda 15 harften az görme kaybı 0,3 mg alan grupta %94, 0,5 mg alan grupta %94,6 olarak saptanırken FDT alan grupta bu oran %64 olarak bulunmuştur (66). DRP'de ise Ranibizumab'ın etkinliğini araştırmak için RISE ve RIDE çalışmaları yapılmış olup 2. yılın sonunda 2 sıradan fazla görme kaybı kontrol grubunda %34 olarak saptanırken bu oran Ranibizumab alan gruplarda %11,2 ve %11,5 olarak bulunmuştur (121).

Aflibercept; VEGF A, VEGF B, Plesantal Growth Faktör inhibitörüdür. WIEW çalışması ile YBMD'de etkinliği değerlendirilmiştir. Burada Aflibercept ile Ranibizumab kıyaslanmış olup 2 mg ve 0,5 mg Aflibercept kullanılan 2 grup oluşturulmuş ve 0,5 mg alan Ranibizumab bir grup daha oluşturulmuştur. Sonuç olarak tüm gruplarda %95 civarında 15 harf ve daha az görme kaybı saptanmış olup, Ranibizumab ve Aflibercept'in etkinliği benzer saptanmıştır. Aflibercept'in 0,5 mg ve 2 mg kullanımı arasında klinik olarak belirgin bir fark saptanmamıştır (70). DRP'de ise DA VINCI çalışması ile Aflibercept lazer tedavisine kıyaslanmış olup görme kazanımı olarak lazer tedavisine anlamlı olarak üstün bulunmuştur. Doz aralıklarının daha uzun olması ise diğer anti-VEGF ajanlara olan üstünlüğü olarak değerlendirilmiş ve daha az sayıda enjeksiyon ihtiyacı gerektirmektedir (101).

İntravitreal enjeksiyonlar birçok çalışmada güvenli bulunmasına rağmen intravitreal enjeksiyonların çeşitli komplikasyonları mevcuttur. Bunlar; retina dekolmanı, endoftalmi, vitreus hemorajisi, retinal yırtık, göz içi basınç artışıdır. Enjeksiyon sonrasında en sık karşılaşılan komplikasyon göz içi basınç artışıdır. Bu ani göz içi basıncı artışı skleral rijidite, vitreusun yapısı, yapılan enjeksiyonun miktarı ve enjeksiyon sonrası vitreus reflüsüne bağlı olarak değişkenlik gösterir (122).

Yapılan çalışmalar sonucunda intravitreal enjeksiyon sonrasında göz içi basıncının hemen yükseldiği ve yaklaşık 1 saat içerisinde normal değerlerine ulaştığı gözlenmiştir. Yapılan anti-VEGF ajanların retinal penetrasyon sonrasında koroidal dolaşıma katılarak uzaklaştırıldığı ve aköz drenaj yolu ile vitreustan ayrıldığı düşünülmektedir. İntravitreal enjeksiyonlara bağlı olarak erken dönemde göz içi basıncı yükseldiği gibi uzun dönemde de intravitreal enjeksiyon sonrasında göz içi basınç yüksekliğinin olabileceği yapılan çalışmalarda saptanmıştır. Yapılan her intravitreal enjeksiyonun göz içi basıncını artırma durumu söz konusudur. Ani göz içi basınç yükselmesinde oküler perfüzyon basıncı otonöregülatuar aralık dışı değerlere ulaşabilir ve buna bağlı olarak optik sinirin kan akımında azalma meydana gelir (123). Bu durum tekrarlayan enjeksiyonların yapıldığı ve glokomun da eşlik ettiği hasta grubunda oldukça önem arz etmektedir. Bu hasta grubunda yakın göz içi basıncı takibi yapılmalıdır.

İntravitreal enjeksiyonların göz içi basıncı üzerine etkisini değerlendiren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Hollands ve ark. yaptığı çalışmada hastalara 0,05 ml intravitreal Bevacizumab enjeksiyonu uygulanmış hastaların çoğunda enjeksiyon sonrası 30. dk'da göz içi basıncının normal değerlere ulaştığı saptanmıştır. Koruyucu bir önlem olarak göz içi basıncı takibi yapılmasını önermişlerdir (124). Başka bir çalışmada ise Kim ve ark. intravitreal enjeksiyon sonrasında 30. dk'da hastaların göz içi basıncının neredeyse tamamına yakınının 30 mmHg altına düştüğünü saptamışlardır. Görme keskinliği ve optik sinir perfüzyonu düşük hastalarda göz içi basıncı takibi yapılmasını önermişlerdir (123).

Jalil ve ark. yaptığı çalışmada intravitreal Bevacizumab kullanılmış olup enjeksiyon sonrasında Bevacizumab'ın trabeküler ağda birikerek göz içi basıncı artışına neden olduğunu savunulmuştur. Alkın ve ark. yaptıkları çalışmada intravitreal Bevacizumab sonrasında göz içi basıncının kontrollerde 1 olgu dışında 21 mmHg'yi geçmediğini saptamış ve ölçümlerde anlamlı bir göz içi basıncı yüksekliği saptamamışlardır. Çalışmada anti-VEGF ajanların göz içi basıncı yönünden güvenli bir profilinin olduğu vurgulanmıştır (125).

Bakri ve ark. yaptıkları çalışmada ise intravitreal Ranibizumab enjeksiyonu sonrasında glokom öyküsü olmayan ve risk faktörü bulunmayan 4 hastada devam eden intraoküler basınç artışı saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda intravitreal enjeksiyonların göz içi basınç yükselmesine neden olan mekanizmaları tam olarak bilinmemesine rağmen ciddi ve devam eden göz içi basıncı artışına neden olabileceği vurgulanmıştır. Bu hastaların medikal tedavi ihtiyacının olabileceği belirtilmiştir (126).

Phang V. ve ark. çalışmasında ise YBMD hastalarında uygulanan intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrasında göz içi basınç değişimi değerlendirilmiş ve enjeksiyondan hemen sonra göz içi basınç değerleri anlamlı derece yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada vitreus reflüsünün az olduğu hasta grubunda vitreus reflüsünün fazla olduğu hasta grubuna kıyasla göz içi basınç artışının daha fazla olduğu görülmüştür. Çalışma sonucunda hızlı ve spontan yapılan enjeksiyonların göz içi basınç artışıdaki majör etken olabileceği düşünülmüş ve vitreus reflüsü ile göz içi basınç artışı arasında zıt bir ilişki olduğu saptanmıştır (127).

F. Höhn ve ark. yaptıkları çalışmada intravitreal enjeksiyonun yapılma tekniği ile göz içi basıncı artışı arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Çalışmada YBMD hastalarında Ranibizumab kullanılmıştır. 45 hasta değerlendirilmiş olup yaş ortalaması 78 olarak bulunmuştur. Hastaların 31'inde standart intravitreal enjeksiyon prosedürü uygulanmış 14'ünde ise skleral insizyon tüneli tekniği ile enjeksiyon uygulanmıştır. Çalışma sonucunda skleral insizyon tüneli açılarak enjeksiyon uygulanan hastalarda göz içi basınç artışı anlamlı derece yüksek saptanmıştır (128).

Yapılan çalışmalar sonucunda intravitreal enjeksiyonlar sonrasında göz içi basıncında ani yükselmeler görülmekte ve bu yükselmeler sonucunda göz içi basıncının daha sonra normal seviyelere geldiği görülmektedir. Literatürde bu sürenin enjeksiyon sonrasında 30. dk ile 1 saat arasında olduğu ve bu sürenin 24 saate kadar uzayabileceği belirtilmektedir. Bizim çalışmamızda ise postoperatif 30. dk tüm hastaların göz içi basıncı değerlerinin normal kabul edilebilecek değer aralığında olduğu görülmüştür. Kim ve ark. yapmış olduğu çalışmada intravitreal enjeksiyon sonrasında 30. dk'da tüm hastaların göz içi basınç değerlerinin normal sınırlarda olduğu gözlenmiştir (123). Farklı bir çalışmada Hollands ve ark. da enjeksiyon sonrasında 30. dk'da tüm hastaların göz içi basınç değerlerinin normal sınırlarda olduğu belirtmişlerdir. Bizimde yapmış olduğumuz çalışmada tüm hastalarda postoperatif 30. dk'da ortalama göz içi basınç değerini 17,89 mmHg olarak saptadık.

Enjeksiyon sonrasında artmış göz içi basıncının temel nedeni enjeksiyon sonrasında artmış vitreus volümüdür. İntravitreal enjeksiyonlar sonrasında vitreus reflüsü sık görülen bir durum olup enjeksiyon sonrasında vitreus reflüsü olanlarda erken dönem göz içi basıncının daha hızlı düştüğü gözlenmiştir. İntravitreal enjeksiyonun hemen sonrasında artan göz içi basıncı ile oluşan vitreus reflüsü arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Sharei ve ark. yapmış olduğu çalışmada hastalara 0,05 ml Ranibizumab tedavisi uygulandıktan sonra postoperatif göz içi basınç değişimi değerlendirilmiş olup vitreus reflüsü gelişen hastalarda göz içi basınç yükseliği miktarının vitreus reflüsü gelişmeyen hastalara oranla daha düşük seviyede olduğu bulunmuştur (129). Başka bir çalışmada ise Rodriguez ve ark. farklı büyüklükte iğne uçları kullanarak intravitreal enjeksiyondan sonra göz içi basıncı değerlerini kıyaslamışlardır ve çalışma sonucunda daha büyük iğne ucu ile yapılan enjeksiyonlardan sonra vitreus reflüsü miktarının daha fazla olduğunu gözlemlemişlerdir. Buna bağlı olarak vitreus reflüsü fazla olan hasta gruplarında göz içi basınç artış değerlerinin diğer hasta gruplarına kıyasla daha düşük olduğu sonucuna varmışlardır (130).

Biz de çalışmamızda vitreus reflüsü miktarı ile preoperatif GİB ve postoperatif erken dönem GİB değerleri arasındaki değişimi değerlendirdik. Yapılan korelasyon analizi sonucunda vitreus reflüsü ile göz içi basınç değişimi arasında ortada düzeyde zıt yönlü korelasyon olduğunu gözlemledik. Daha sonra yapılan multivariate logistik regresyon analizinde ise vitreus reflüsü miktarı ile göz içi basınç değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu gözlemlendi ($p < 0.001$). Yapılan diğer bir analizde ise vitreus reflüsü ile preoperatif göz içi basıncı ve postoperatif 30. dk arasındaki basınç değişimini karşılaştırdık sonuç olarak gruplar arasında anlamlı düzeyde bir ilişki saptanmadı.

Yaptığımız çalışmada elde ettiğimiz verilerin istatistiksel analizi sonucunda vitreus reflüsü ile postoperatif erken dönem göz içi basınç artışı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gözlemledik. Sonuç olarak vitreus reflüsü az olan hasta grubunda göz içi basınç artışı daha fazla olmakta idi. Biz de çalışmamızda daha önce yapılan literatür çalışmaları ile benzer sonuçlar elde etmiş olduk.

Yapılan çalışmalarda göz içi verilen anti-VEGF ajanların vitreustan temizlenmesinin retinal geçirgenliğe bağlı olarak koroidal dolaşıma katılarak ya da humör aköze karışarak trabeküler ağ yolu ile oluşabileceği düşünülmektedir (125).

Matthew Sniegowski ve ark. yapmış oldukları çalışmada çok sayıda intravitreal enjeksiyon yapılan Ranibizumab ve Bevacizumab kullanılan hastalarda trabeküler ağda keratik presipitatlar saptanmış olup ve buna bağlı olarak intravitreal enjeksiyonların trabekülite ve buna bağlı olarak göz içi basıncında yükselmeye neden olabileceği öne sürülmüştür (131).

Yapılan diğer çalışmada ise Menke ve ark. tekrarlayan sayıda intravitreal anti-VEGF yapılan hastalarda trabeküler hasarın daha fazla olabileceğini ve buna sekonder anti-VEGF atılımının ve humör aköz drenajının azalabileceğini ve bunun sonucu olarak da tekrarlayan sayıda yapılan enjeksiyonların intravitreal enjeksiyon sonrasında göz içi basıncında anlamlı düzeyde yükselmelere neden olabileceğini vurgulamışlardır. Ayrıca çalışmada yapılan intravitreal enjeksiyonların plastik enjektörlerle yapıldığı ve kullanılan materyallerin de göz içine geçerek trabeküler ağı tıkayabileceği belirtilmiştir. İlacın yapısındaki protein parçalarının da uzun dönemde kümülatif olarak trabeküler ağı tıkayarak göz içi basınç yüksekliğine neden olabileceği vurgulanmıştır (132).

Ricca ve ark. yaptığı çalışmada yapılan anti-VEGF ajanların nitrik oksit sentezini inhibe edebileceğini ve buna bağlı olarak trabeküler yolakta aköz dışa akımın azalacağını belirtmişlerdir. Buna bağlı olarak göz içi basınç artış miktarının tekrarlayan enjeksiyonlarda daha fazla olabileceğini belirtmişlerdir (133).

Zhou ve ark. yaptıkları metanaliz sonucunda tekrarlayan sayıda enjeksiyon yapılan hastalarda trabeküler ağda tıkanıklık olabileceğini ve buna bağlı olarak Schlemm kanalının dışa akım yolağının yavaşlayabileceğini belirtmişler ve tekrarlayan enjeksiyon yapılan hastaların göz içi basınç artışının kontrol grubuna göre daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Kullanılan anti-VEGF ajanların içerisindeki katkı maddelerinin de ön kamarada üveite ve trabekülite neden olabileceği ve buna bağlı olarak göz içi basıncını yükselteceği öngörüsünde bulunmuşlardır. Yapılan in vitro çalışmalarda Bevacizumab'ın yüksek dozlarının trabeküler ağ üzerinde toksik etkiye neden olabileceği gösterilmiştir. Diğer anti-VEGF ajanların da yüksek dozlarda böyle bir etkiye neden olabileceği vurgulanmıştır (134).

Biz de çalışmamıza 10 ve üzeri sayıda enjeksiyon uygulanan hastaları dahil ettik. Çalışmamızda en az enjeksiyon sayısı 10, en fazla enjeksiyon sayısı 25 idi. Tüm hastalarda ortalama enjeksiyon sayısı 13,9 olarak bulundu. Yapılan enjeksiyonlara sekonder ön kamarada reaksiyona rastlanmadı. Yapılan istatistiksel analizlerde enjeksiyon sayıları ile postoperatif

erken dönem göz içi basınç değerleri ve postoperatif 30 dk. göz içi basınç değerleri arasındaki ilişkiye bakıldı. Sonuç olarak göz içi basınç değerleri postoperatif erken dönemde ve postoperatif 30. dk'da yüksek bulunmasına karşın değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ve yapılan korelasyon analizinde enjeksiyon sayısı ile göz içi basınç değişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Literatürdeki bir çok çalışmada tekrarlayan sayıda intravitreal enjeksiyon uygulanan hasta gruplarında göz içi basınç değerlerinde anlamlı düzeyde artış olduğu belirtilmesine karşın bizim çalışmamızda GİB artışı ile enjeksiyon sayıları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

İntravitreal enjeksiyon sonrasında göz içi basınç artışında lens durumunun ve psödoeksfoliyasyon varlığının etkisi net değildir. Yapılan çalışmalarda psödofakik gözlerde fakik gözlere kıyasla göz içi basınç düşüşünün daha fazla olduğunu belirten çalışmalar olmasına karşın lens durumu ile göz içi basınç değişimi arasında anlamlı bir ilişkinin bulunmadığı çalışmalar da mevcuttur. Tufan ve ark. yaptıkları bir çalışmada Ranibizumab ya da Bevacizumab enjeksiyonu yapılan 96 hastayı değerlendirmiş olup bu hastaların 36'sı psödofakik hasta grubunu oluşturmuşlardır. Yapılan çalışma sonucunda preoperatif göz içi basınç değerleri ile postoperatif erken dönem ve geç dönem göz içi basınç değişimini değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak psödofakik gözlerde göz içi basıncı enjeksiyon sonrası erken dönemde fakik hastalara oranla daha yüksek bulurken postoperatif geç dönemde anlamlı ölçüde daha düşük saptanmıştır (135). Arıkan ve ark. yapmış olduğu çalışmada ise intravitreal Ranibizumab enjeksiyonu sonrası göz içi basınç değişimi ile lens durumu arasında anlamlı bir ilişki olmadığını belirtmişlerdir (136). Kerimoğlu ve ark. yapmış olduğu çalışmada intravitreal Triamsinolon sonrasında göz içi basınç değişimini değerlendirmiş olup enjeksiyon sonrasında psödofakik hastalarda göz içi basınç düşüşünün geç dönemde daha fazla olduğunu belirtmişlerdir (137). Hoang ve ark. yapmış olduğu çalışmada ise hastaların lens durumu ve psödoeksfoliyasyon durumu değerlendirilmiş olup lens durumu ve psödoeksfoliyasyon varlığı ile göz içi basınç değişimi arasında anlamlı bir ilişki olmadığını belirtmişlerdir (138).

Biz de yapmış olduğumuz çalışmada hastaların lens durumu ve psödoeksfoliyasyon varlığının intravitreal enjeksiyon sonrasında göz içi basınç değişimi arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. Hastaların hem postoperatif erken dönemde hem de postoperatif geç dönemde göz içi basınç değişimi ile hastaların psödofakik olması arasında, multivariate logistik regresyon analizinde

istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptadık. Psödo fakik hastalarda postoperatif erken dönemde ve postoperatif 30. dk'da göz içi basıncında yükselme olasılığının fakik hastalara oranla sırası ile 2 kat ve 1,5 daha az olduğu görüldü. (odds oranı:-2.163 p:0.011), (odds oranı:-1.587 p:0.038) hastaların psödoeksfoliyason varlığı ile göz içi basınç değişimi arasında postoperatif erken dönem ve postoperatif 30. dk'da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (p:0.776 p:0.669).

Yapılan çalışmalarda geçirilmiş katarakt cerrahisi sonrasında iridokorneal açının genişlediği ve trabeküler dışa akımın kolaylaştığı bilinmektedir (139). Bizim çalışmamızda da intravitreal enjeksiyon sonrasında göz içi basınç artışının psödo fakik hastalarda enjeksiyondan sonraki hem erken dönemde hem de geç dönemde istatistiksel olarak anlamlı olarak daha az olduğu görülmüştür. Hasta sayısının daha fazla olduğu daha kapsamlı çalışmalar ışığında göz içi basınç değişimi ve lens durumu arasında ilişkinin araştırılması gerekmektedir.

PEX varlığı ile intravitreal enjeksiyondan önce, enjeksiyondan sonra erken dönem ve geç dönem GİB değişimi arasında postoperatif erken dönemde ve postoperatif geç dönemde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamakla birlikte PEX varlığının trabeküler ağda birikerek trabeküler dışa akımı zorlaştırdığı bilinmektedir. Daha geniş PEX varlığı olan hasta gruplarında yapılan çalışmalarda PEX varlığının göz içi basınç değişimi üzerine etkilerinin olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Hoang ve ark. yapmış olduğu çalışmada PEX varlığı ve göz içi basınç değişimi arasında anlamlı bir ilişki olmamakla birlikte PEX varlığı olan hasta sayısının azlığı dikkati çekmektedir (138).

Çalışmamızda kullanılan Ranibizumab monoklonal antikor fragmentidir ve 48 kilodalton ağırlığındadır. Çalışmamızda kullanılan diğer bir ajan ise Aflibercept olup rekombinant füzyon proteindir ve 115 kilo dalton ağırlığına sahiptir. Yapılan çalışmamızda intravitreal Aflibercept uygulanan hasta grubunun göz içi basınç değişimleri ile Ranibizumab uygulanan hastaların göz içi basınç değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı gözlenmiştir (p:0,064). Freund ve ark. yapmış olduğu çalışmada tekrarlayan enjeksiyonlar sonrasında aylık yapılan Ranibizumab hastalarında 2 ayda bir yapılan Aflibercept hastalarına kıyasla daha yüksek göz içi basıncı elde edildiği görülmüştür ve Aflibercept'in daha güvenli göz içi basınç profiline sahip olabileceği vurgulanmıştır (140).

Rusu ve ark. yapmış olduğu çalışmada ise Ranibizumab ve Bevacizumab uygulanan hasta gruplarında Aflibercept tedavisine geçiş sonrasında intravitreal enjeksiyon sonrasında anlamlı olarak daha düşük göz içi basınç değerleri elde edildiği saptanmıştır. Çalışmada Aflibercept enjeksiyonu sonucunda preoperatif ve postoperatif geç dönem göz içi basınç değişimini ortalama 1,1 mmHg olarak bulmuşlar ve yapılan enjeksiyon sayısı ile bu artışın korelasyon göstermediğini saptamışlardır (141).

Hoang ve ark. VIEW 1 ve VIEW 2 metaanalizinde yapmış oldukları çalışmada aylık yapılan Ranibizumab enjeksiyonu sonrasında 2 ayda bir yapılan Aflibercept enjeksiyonlarına oranla daha yüksek göz içi basınç değerleri elde edildiğini görmüşlerdir. Sonuç olarak göz içi basıncı yüksek hastalarda intravitreal Aflibercept tedavisinin daha güvenli olabileceğini belirtmişlerdir (138).

Biz de yapmış olduğumuz çalışma sonucunda intravitreal Ranibizumab ve Aflibercept'in enjeksiyon sonrasında göz içi basınç değişimi üzerine etkilerini karşılaştırdığımızda her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamakla birlikte Ranibizumab enjeksiyon tedavisi alan hasta grubunda postoperatif erken dönemde göz içi basınç değerlerinin Aflibercept alan gruba göre daha düşük olduğunu gözlemledik. İntravitreal Ranibizumab ve Aflibercept enjeksiyon sayılarının yapılan çalışmalarda benzer olmadığını ve yapılan çalışmalarda genelde intravitreal enjeksiyon sayısının Aflibercept uygulanan hasta gruplarında daha az olduğu gördük. Göz içi basınç değerlerindeki daha az yükselmenin uygulanan enjeksiyon sayısının daha az olmasına ve buna bağlı trabeküler ağda daha az mekanik ve toksik hasara yol açmasına ve trabeküler dışa akımın da daha az etkilenmesine bağlı olabileceğini düşündük. Bizim çalışmamızda enjeksiyon sayıları arasında anlamlı bir fark yoktu ve her iki grupta benzer sayıda enjeksiyon ortalaması mevcuttu. Sonuç olarak benzer sayıda intravitreal enjeksiyon uygulanan hasta gruplarında Aflibercept'in daha büyük molekül ağırlığına sahip olmasından ve yapısal özelliklerinden dolayı trabeküler dışa akımı azaltarak göz içi basınç artışına daha fazla neden olabileceğini düşündük. Her ne kadar literatürde Aflibercept'in göz içi basıncı yüksek olan hastalarda daha kullanışlı bir ajan olduğu vurgusu yapılırsa da Aflibercept'in de göz içi basıncı yüksek olan hastalarda daha dikkatli kullanılması gerektiğini ve tekrarlayan enjeksiyonlar sonrasında göz içi basınç artışına diğer anti-VEGF ajanlar gibi neden olabileceğini düşündük.

Hastalığın tipinin de göz içi basıncı üzerine etkisinin olup olmadığını araştırdık. Yapılan istatistiksel analiz sonrasında DRP ve YBMD hasta grupları arasında erken dönem göz içi basınç değişimi arasında anlamlı bir fark olduğunu gözlemledik. YBMD hasta grubunda erken dönem göz içi basınç artışının daha az olduğu saptandı ($p:0,023$). Yapılan çalışmada DRP hastalarının biyomikroskop ile muayenesinde NVİ'lerinin olup olmadığı değerlendirildi. Çalışmaya dahil olma kriterleri arasında NVİ bulunmaması yer almakta idi. DRP'de NVİ'ye bağlı göz içi basınç artışı daha fazla gözlenebilir (142). Bu nedenle DRP'ye sekonder gelişebilecek göz içi basınç artışı minimize edilmeye çalışıldı. Ayrıca DRP hastalarında trabekülit ve ön kamara reaksiyonları daha fazla gözlemlenebilir (143). DRP hastalarında göz içi girişimsel işlemler sonrasında enfeksiyon oranı daha yüksek olabilmektedir (122). DRP hastalarında proliferatif evrede intravitreal enjeksiyon sonrasında retinal dekolmanı ve vitreus içi hemoraji oranı artmakta ve bu nedenle göz içi komplikasyonlar açısından DRP'li hastalarda daha dikkatli olmak gerekmektedir (144, 145). Bizim çalışmamızda intravitreal enjeksiyon sonrasında her iki grupta da görmeyi tehdit edecek ciddi komplikasyonlar gelişmedi. YBMD hastalarında sekonder göz içi basınç artışına neden olabilecek durumlar DRP'ye oranla daha az görülmektedir. Bu nedenle her iki grupta da göz içi basıncı değişimleri anlamlı bir fark teşkil etmese de DRP hastalarında intravitreal enjeksiyon sırasında ve sonrasında daha dikkatli olunmalıdır.

Yapmış olduğumuz çalışmada hastalığın ve ilacın vitreus reflüsü üzerine etkileri de değerlendirildi. YBMD hasta grubunda vitreus reflüsünün DRP hasta grubuna göre anlamlı derece fazla olduğu saptandı ($p:0,032$). Vitreus reflüsünün Ranibizumab ve Aflibercept alan hasta gruplarında ise benzer olduğu görüldü. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi ($p:0,311$). YBMD hasta grubu ile DRP hasta grupları arasında yaş analizine bakıldı. Yaş analizinde YBMD hasta grubunun DRP hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yaşlı olduğu görüldü ($p<0,001$).

Sonuç olarak, YBMD hasta grubunda vitreus reflüsünün DRP hasta grubuna göre daha sık gözlenmesi, YBMD grubundaki hasta popülasyonunun daha yaşlı olması ile açıklanabilmektedir.

Vitreus likefaksiyonun (sıvılaşması) yaşlanma ile ortaya çıktığı bilinmektedir (146). Bu sebeple, intravitreal enjeksiyon sırasında sıvılaşmış yaşlı vitreusun, jel vitreusa göre daha fazla reflü olması öngörülebilmektedir. Literatüre bakıldığında vitreus likefaksiyonunun ve

bunun sonucunda gelişen arka vitreus dekolmanının YBMD ve DRP hastalığının seyrinde prognostik rolü olduğunu bildiren çalışmalar olsa da (147, 148), YBMD ve DRP ile vitreus likefaksiyonu gelişmesi arasında doğrudan ilişki olduğuna dair bilgi şu ana kadar saptanmamıştır (149, 150).

Son olarak YMBD ve DRP hasta gruplarında açık açılı glokom tanısı ile takipli hastaların enjeksiyon öncesi ve enjeksiyondan sonraki 6. Ayda RNFL değerleri kıyaslanmış olup DRP hasta grubunda RNFL tabakasında incelmanın daha fazla olduğu görülmüştür. Bu durumun DRP hastalarının GİB pik değerinin daha yüksek olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. GİB'teki ani yükselmeler, nonglokomatöz gözlerde RNFL'de belirgin değişikliğe yol açmadığı bilinmektedir. Fakat, bu çalışmada da gösterildiği gibi, glokomatöz gözlerde RNFL kaybına yol açabilmektedir. YBMD hastaları, DRP hastalarına göre nispeten daha likefiye vitreusa sahip olduklarından dolayı, ani vitre içi hacim artışını vitreus reflüsü ile daha kolay tolere edebilmektedir. Sonuç olarak DRP nedeniyle, multiple intravitreal enjeksiyon tedavisi alan genç glokomlu hastalarda, vitreusun henüz likefiye olmadığı öngörülmesi ve uygun premedikasyon ile hastalar ani GİB piklerinden korunmaya çalışılmalıdır.

6. SONUÇ

DRP ve YBMD tanısı ile takipli tekrarlayan sayıda intravitreal Aflibercept ya da Ranibizumab uygulanan hastalarda göz içi basınç değerleri, vitreus reflüsüne bağlı konjonktival bleb çapı değerleri, hastaların enjeksiyon sayıları, yaş ortalamaları, lens durumu, PEX durumu ve glokomlu hastalarda RNFL değişimi değerlendirildi.

İlk olarak hastalığın tipinin göz içi basınç değerleri üzerine etkisi olup olmadığına bakıldı. İntravitreal enjeksiyon öncesinde, enjeksiyon sonrası erken dönemde ve enjeksiyondan sonra 30. dakikada göz içi basınç değerleri ölçüldü. DRP hasta grubu ile YBMD hasta grubu arasında göz içi basınç değerleri arasında enjeksiyondan sonraki erken dönemde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlendi. İntravitreal enjeksiyon sonrası erken dönemde YBMD hastalarında ortalama GİB değeri 43,68 mmHg iken DRP hasta grubunda 48,12 mmHg olarak ölçüldü (p:0.023).

Tüm hasta gruplarında vitreus reflüsüne bağlı konjonktival bleb çapı değerleri ile intravitreal enjeksiyon öncesi ve sonrası erken dönem göz içi basınç değişimi arasında ters yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olduğu görüldü (p:0.001).

DRP hastaları ile YBMD hastaları arasında intravitreal enjeksiyon sonrasında vitreus reflüsüne bağlı konjonktival bleb çapıları değerlendirildi. YBMD hastalarında konjonktival bleb çapları istatistiksel olarak daha yüksek saptandı (p:0.032).

DRP ve YBMD grubunda açık açılı glokom tanısıyla takipli hastalarda enjeksiyon öncesi ve enjeksiyondan sonraki 6. Ay RNFL'de kayıp değerleri karşılaştırıldı. Sonuç olarak DRP hasta grubunda istatistiksel anlamlı olarak RNFL'de daha fazla incelmeye olduğu gözlemlendi (p:0.017).

DRP hastaları ile YBMD hastalarının yaş ortalamaları değerlendirildi. DRP hastalarının yaş ortalaması 64,8 iken YBMD hastalarının yaş ortalaması 73,6 olarak saptandı. Her iki grubun yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü (p<0.001).

İntravitreal Aflibercept uygulanan hasta grupları ile intravitreal Ranibizumab uygulanan hasta gruplarında enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası erken dönemde ve geç dönemde GİB değerleri ve enjeksiyon sonrası gelişen vitreus reflüsüne bağlı konjonktival bleb çapı değerlerine bakıldı. Aflibercept uygulanan hasta grupları ile Ranibizumab uygulanan hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülse de Aflibercept uygulanan hastalarda enjeksiyon sonrası erken dönemde GİB değerlerinin daha yüksek olduğu gözlemlendi (p:0.064).

Tüm hasta gruplarında hastalara uygulanan enjeksiyon sayıları ile enjeksiyondan önce ve enjeksiyondan sonra erken dönem GİB değişimi arasında korelasyon olup olmadığına bakıldı. Enjeksiyon sayıları ile enjeksiyondan önce ve enjeksiyondan sonra erken dönem GİB değişimi arasında korelasyon olmadığı gözlemlendi.

GİB artışı üzerinde etki edebilecek; hastanın fakik veya psödo fakik olması, enjeksiyon sonrasında vitreus reflüsü olup olmaması, PEX pozitifliği ve enjeksiyon sayısı gibi parametreler multivariate lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Yapılan analiz sonucunda hastaların psödo fakik olması ve vitreus reflüsünün olmasının aşırı GİB artışı olasılığını düşürdüğü saptandı. Vitreus reflüsü sonucunda vitreustaki volüm yükünün azalması, psödo fakik hastalarda ise fakik hastalarda göre vitreus boşluğunun hacminin artmasının, gözü aşırı GİB artışından koruyabileceğini düşündük ve sonuçları bu yönde yorumladık. PEX pozitifliği ve enjeksiyon sayısının GİB artışı ihtimalini etkilemediği saptandı.

Yapılan çalışmalarda intravitreal Aflibercept uygulanan hastalarda GİB artışının Ranibizumab uygulanan hastalara göre daha az olduğu ve Aflibercept uygulanan hastaların GİB artışı açısından daha güvenilir bir ajan olduğu belirtilmiş ve bu durum uygulanan Aflibercept sayılarının Ranibizumab'a oranla daha düşük olmasıyla açıklanmıştır. Çalışmamızda Aflibercept ve Ranibizumab enjeksiyon sayılarının benzer olduğu ve Aflibercept uygulanan hastalarda GİB değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek olduğu gözlemlendi. Bu durum Aflibercept'in molekül ağırlığının daha fazla olması ile ilişkilendirilebilse de, gelecek çalışmalarda enjeksiyon uygulanan şırınganın silikon içerip içermediği, ajanların trabekülite neden olup olmadığı, tekrarlayan enjeksiyonlar ile GİB piklerine bağlı trabeküler ağda kollaps gelişip gelişmediği, anti-VEGF'lerin NO sentezini bozmasına bağlı trabeküler

ağ direncini artırıp artırmadığı gibi tartışmalı konuların araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Yaş arttıkça vitreus likefaksiyonu artmakta ve sıvılaştıran vitreusun jel vitreusa göre daha kolay bir şekilde dışarı çıkabileceği öngörülebilir. Bu nedenle DRP hasta grubu ile YBMD hasta grubu arasında vitreus reflüsüne bağlı konjonktival bleb çapı arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farkın YBMD hastalarının DRP hastalarına göre daha ileri yaş ortalamasına sahip olmasına bağlı olabileceğini düşündük. Vitreus reflüsüne bağlı konjonktival bleb çapı ile enjeksiyon sonrası erken dönem GİB değerleri arasında ters yönlü korelasyon olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda YBMD grubunda enjeksiyon sonrası GİB değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür. Bu durum bize enjeksiyon sonrasında YBMD hastalarında GİB değerlerinin daha düşük olmasının nedenin; YBMD hastalarında daha fazla görülen vitreus reflüsü olabileceğini düşündürmüştür.

DRP'li hastalarda, YBMD'li hastalara göre enjeksiyon sonrası görülen daha yüksek GİB artışı RNFL'de daha fazla kayıba neden olabilir. GİB'teki ani yükselmeler, nonglokomatöz gözlerde RNFL'de belirgin değişikliğe yol açmadığı bilinmek ile beraber bu çalışmada da gösterildiği gibi, glokomatöz gözlerde RNFL kaybına yol açabileceği öngörülerek, glokomlu hastalara enjeksiyon öncesi premedikasyon önerilebilir. Bu durumun daha iyi anlaşılabilmesi için daha geniş kapsamlı prospektif çalışmalara gereksinim olduğunu düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

- 1 Schmidt-Erfurth, U., Chong, V., Loewenstein, A., Larsen, M., Souied, E., Schlingemann, R., ... & Bandello, F. (2014). Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *British Journal of Ophthalmology*, 98(9), 1144-1167.
- 2 Gass J D M. Pathogenesis of disciform detachment of neuroepithelium III. Senile disciform macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1967;63: 617-44.
- 3 Age-Related Eye Disease Study Research Group. (2005). Risk factors for the incidence of advanced age-related macular degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS): AREDS report no. 19. *Ophthalmology*, 112(4), 533-539.
- 4 Kvanta, A., Algvere, P. V., Berglin, L., & Seregard, S. (1996). Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor. *Investigative ophthalmology & visual science*, 37(9), 1929-1934.
- 5 Finger RP, Wickremasinghe SS, Baird PN, Guymer RH. Predictors of anti-VEGF treatment response in neovascular age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 2014;59(1):1-18.
- 6 Heier, J. S., Brown, D. M., Chong, V., Korobelnik, J. F., Kaiser, P. K., Nguyen, Q. D., ... & Stahl, N. (2012). Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 119(12), 2537-2548.
- 7 Ding, J., & Wong, T. Y. (2012). Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Current diabetes reports*, 12(4), 346-354.
- 8 Mitchell P, Wong TY. Management paradigms for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2014.
- 9 Lally, D. R., Shah, C. P., & Heier, J. S. (2016). Vascular endothelial growth factor and diabetic macular edema. *survey of ophthalmology*, 61(6), 759-768.

- 10 Do DV, Nguyen QD, Khwaja AA, et al. Ranibizumab for edema of the macula in diabetes study. 3-year outcomes and the need for prolonged frequent treatment. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:139-45.
- 11 Macugen Diabetic Retinopathy Study Group. (2005). A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 112(10), 1747-1757.
- 12 Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. (2015). Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *New England Journal of Medicine*, 372(13), 1193-1203.
- 13 Jonas, J. B., Spandau, U. H., & Schlichtenbrede, F. (2008). Short-term complications of intravitreal injections of triamcinolone and bevacizumab. *Eye*, 22(4), 590.
- 14 Falavarjani, K. G., & Nguyen, Q. D. (2013). Adverse events and complications associated with intravitreal injection of anti-VEGF agents: a review of literature. *Eye*, 27(7), 787.
- 15 Knecht, P. B., Michels, S., Sturm, V., Bosch, M. M., & Menke, M. N. (2009). Tunnelled versus straight intravitreal injection: intraocular pressure changes, vitreous reflux, and patient discomfort. *Retina*, 29(8), 1175-1181.
- 16 Kahook, M. Y., Kimura, A. E., Wong, L. J., Ammar, D. A., Maycotte, M. A., & Mandava, N. (2009). Sustained elevation in intraocular pressure associated with intravitreal bevacizumab injections. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*, 40(3), 293-295.
- 17 DEMİR, M., MAVİ, A., GÜVEN, D., DEMİR, A., & SENDÜL, Y. (2015). Diyabetik Maküla Ödemi Olan Fakik Ve Psödofakik Gözlerde İntravitreal Ranibizumab Enjeksiyonunun Kısa Dönem Sonuçlarının Karşılaştırılması. *Retina-Vitreus/Journal of Retina-Vitreous*, 23(2).
- 18 Browning D. Diabetic Retinopathy. CD Ed. New York; Springer, 2010.

- 19 **Hasrıpi H, Recep ÖF. Pratik Göz Anatomisi. Ankara: Işık Göz Kliniği, 2001: 146-161.**
- 20 **Müftüoğlu G. Retinanın vasküler hastalıkları. In: Aydın O'Dwyer P, Aydın Akova Y. eds. Temel Göz Hastalıkları. 2nd ed. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2010:537-43**
- 21 **Remington LA. Clinical anatomy and physiology of the visual system. 3rd ed. St. Louis: Elsevier Butterworth Heinemann; 2009:61-92.**
- 22 **Kolb, H. (1995). Simple anatomy of the retina.**
- 23 **Aydın P, A. Y. Temel Göz Hastalıkları, Anatomi. (Güneş kitabevi, 2001).**
- 24 **Snell, R. S. Clinical Anatomy of the Eye. (2013).**
- 25 **A. Lotery, X. Xu, G. Zlatava, and J. Loftus, "Burden of illness, visual impairment and health resource utilisation of patients with neovascular age-related macular degeneration: results from the UK cohort of a five-country cross-sectional study," Br J Ophthalmol 2007; 91:1303–1307.**
- 26 **Liu TY, Shah AR, Del Priore LV. Progression of lesion size in untreated eyes with exudative age-related macular degeneration a meta-analysis using Lineweaver–Burk plots. JAMA Ophthalmol 2013; 131: 335-340.**
- 27 **Klein R.: Epidemiology of age-related macular degeneration. In: Penfold PL, Provis JM eds: Macular Degeneration. Germany, SpringerVerlag Berlin Heidelberg, 2005;5:79-101.**
- 28 **Seddon JM, Chen CA. Epidemiology of age related macular degeneration in Ryan's Retina Vol II Ed: Schachat A. Chap 2006 58 1017-1027, Elsevier Mosby.**
- 29 **Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. Arch Ophthalmol. 2004;122:564–572.**
- 30 **Sommer A, Tielsch JM, Katz J, et al. Racial differences in the cause-specific prevalence of blindness in East Baltimore. N Engl J Med. 1991;325:1412–1417.**

- 31 Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BEK. Sunlight and age-related macular degeneration: The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol.* 1993;111:514–518.
- 32 Allikmets R, Seddon JM, Bernstein PS, et al. Evaluation of the Best disease gene in patients with age-related macular degeneration and other maculopathies. *Hum Genet.* 1999;104:449–453.
- 33 Seddon JM, Willett WC, Speizer FE, et al. A prospective study of cigarette smoking and age-related macular degeneration in women. *JAMA.* 1996;276:1141–1146.
- 34 Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML, et al. Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Am J Epidemiol.* 1995;142:404–409.
- 35 Sperduto RD, Hiller R. Systemic hypertension and age-related macular degeneration in the Framingham Eye Study. *Arch Ophthalmol.* 1986;104:216–226.
- 36 Klein R, Klein BEK, Jensen SC, et al. The relationship between ocular factors to the incidence and progression of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol.* 1998;116: 506–513.
- 37 Frank RN, Puklin JE, Stock C, et al. Race, iris color, and age-related macular degeneration. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2000;98: 109–115.
- 38 Kopitz J, Holz FG, Kaemmerer E, Schutt F. Lipids and lipid peroxidation products in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Biochimie.* 2004;86(11):825–831.
- 39 Suzuki M, Kamei M, Itabe H, et al. Oxidized phospholipids in the macula increase with age and in eyes with age-related macular degeneration. *Molecular Vision.* 2007;13: 772–778.
- 40 Cherepanoff S, McMenamin P, Gillies MC, et al. Bruch's membrane and choroidal macrophages in early and advanced age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2010; 94: 918-925.

- 41 Ebrahimi KB, Handa JT. Lipids, lipoproteins, and age-related macular degeneration. *J Lipids* 2011; 2011: 802059.
- 42 Heurich M, Martinez-Barricarte R, Francis NJ, et al. Common polymorphisms in C3, factor B, and factor H collaborate to determine systemic complement activity and disease risk. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 8761-8766.
- 43 Miller YI, Choi SH, Wiesner P, et al. Oxidation-specific epitopes are danger-associated molecular patterns recognized by pattern recognition receptors of innate immunity. *Circ Res* 2011; 108:235- 248.
- 44 Zhou J, Jang YP, Kim SR, et al. Complement activation by photooxidation products of A2E a lipofuscin constituent of the retinal pigment epithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103:16182-16187.
- 45 Suter M, Reme C, Grimm C, et al. Age-related macular degeneration. The lipofusion component N-retinyl-N-retinylidene ethanolamine detaches proapoptotic proteins from mitochondria and induces apoptosis in mammalian retinal pigment epithelial cells. *J Biol Chem* 2000;275: 39625-39630.
- 46 Riva CE, Alm A, Pournaras CJ. Chapter 10 - Ocular circulation. In Levin LA, Nilsson SFE, Ver Hoeve J, Wu S, Kaufman PL, Alm A: *Adler's physiology of the eye*, 11th edition. Elsevier Inc. San Diego, CA, USA 2011.
- 47 Harris A, Bingaman D, Ciulla TA, et al. Retinal and choroidal blood flow in health and disease. In Ryan: *Retina*, the fourth edition. Elsevier Inc. San Diego, CA, USA, 2006;1:83-102.
- 48 Akkoyun, I. (2014). Age-related macular degeneration: classification and pathogenesis/Yasa bagli makula dejenerasyonu siniflandirma ve patogenezi. *Turkish Journal of Ophthalmology*, 44(6), 476-481.
- 49 Ferris III FL, Wilkinson CP, Bird A, et al: *Clinical Classification of Age-Related Macular Degeneration*. *Ophthalmol* 2013; 120: 844-51.

- 50 International ARM Epidemiological Study Group. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1995;39: 367–74.
- 51 Klein R, Meuer SM, Myers CE, Buitendijk GH, Rochtchina E, Choudhury F, de Jong PT, McKean-Cowdin R, Iyengar SK, Gao X, Lee KE, Vingerling JR, Mitchell P, Klaver CC, Wang JJ, Klein BE. Harmonizing the Classification of Age-related Macular Degeneration in the Three-Continent AMD Consortium; *Ophthalmic Epidemiology* 2014; 21:14–23.
- 52 Spaide R F, Yannuzzi L A, Slakter J S, et al. Indocyanine green videoangiography of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 1995;15: 100-10.
- 53 Keane PA, Patel PJ, Liakopoulos S, Heussen FM, Srinivas R. Sadda SR, Tufail A. Evaluation of Age-related Macular Degeneration With Optical Coherence Tomography. *Surv Ophthalmol* 2012;57: 389-414.
- 54 Yannuzzi L A, Wong D W K, Sforzolino B S, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy and neovascularized age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 1999;117:1503-10.
- 55 Yannuzzi L A, Negrao S, Iida T et al. Retinal angiomatous proliferation in the age-related macular degeneration. *Retina* 2001;21: 416-34.
- 56 Sigelman J. Surgical anatomy of the retina. Retinal diseases pathogenesis, laser therapy and surgery. Boston, Toronto: Little Brown and Company, 1984:3- 65
- 57 Macular Photocoagulation Study Group. (1989). Persistent and recurrent neovascularization after krypton laser photocoagulation for neovascular lesions of ocular histoplasmosis. *Arch Ophthalmol*, 107, 344-352.
- 58 Ruiz-Oliva, F., & Cortes, J. (2002). Verteporfin in photodynamic therapy (VIP) study group. *Ophthalmology*, 109(6), 1043.
- 59 Schmidt-Erfurth U, Miller JW, Sickenberg M, et al.: Photodynamic therapy of choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration with

- verteporfin: results of retreatments in a phase I and II study. *Arch Ophthalmol.* 117:1177-1187 1999.
- 60 Augustin AJ, Schmidt-Erfurth U. Verteporfin therapy and triamcinolone acetonide: convergent modes of action for treatment of neovascular age related macular degeneration. *Eur J Ophthalmology* 2006;16: 824-834.
- 61 Antoszyk AN, Tuomi L, Chung CY, Singh A; FOCUS Study Group. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration (FOCUS): year 2 results. *Am J Ophthalmol* 2008;145: 862–74.
- 62 Schmidt-Erfurth, U. M., Gabel, P., Hohman, T., & PROTECT Study Group. (2006). Preliminary Results From an Open-Label, Multicenter, Phase II Study Assessing the Effects of Same-Day Administration of Ranibizumab (Lucentis (TM)) and Verteporfin PDT (PROTECT Study). *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 47(13), 2960-2960.
- 63 Shibuya M. Vascular endothelial growth factor receptor-1 (VEGFR-1/Flt-1): A dual regulator for angiogenesis. *Angiogenesis.* 2006;9: 225–30.
- 64 Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, Jr, Feinsod M, Guyer DR. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2004;351:2805–16.
- 65 Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS et al. MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006; 355:1419-31.
- 66 Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al. ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology.* 2009 Jan;116(1):57-65.

- 67 Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol* 2008;145:239-248.
- 68 CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011;364:1897–908.
- 69 IVAN Study Investigators, Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology* 2012;119: 1399 – 411.
- 70 Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology*. 2014 Jan;121(1):193-201.
- 71 Gupta OP, Shienbaum G, Patel AH, et al. A treat and extend regimen using ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration clinical and economic impact. *Ophthalmology*. 2010 Nov;117(11):2134-40.
- 72 Koh A, Lee WK, Chen LJ, et al. EVEREST study: efficacy and safety of verteporfin photodynamic therapy in combination with ranibizumab or alone versus ranibizumab monotherapy in patients with symptomatic macular polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*. 2012 Sep;32(8):1453-64.
- 73 Wykoff CC, Brown DM, Croft DE, et al. Two year SAVE outcomes: 2.0 mg ranibizumab for recalcitrant neovascular AMD. *Ophthalmology* 2013;120:1945–6.
- 74 Wykoff CC, Brown DM, Maldonado ME, Croft DE. Aflibercept treatment for patients with exudative age-related macular degeneration who were complete responders to multiple ranibizumab injections (TURF trial). *Br J Ophthalmol*. 2014 Feb 11. [Epub ahead of print].

- 75 Flynn HW, Bressler SB, Brown GC, Meredith T, Regillo CD, Isernhagen RD. Diabetic Retinopathy. Basic and Clinical Science Course Section 12. San Francisco: The Foundation of the American Academy of Ophthalmology; 2000-2001. p.88-109.
- 76 Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol* 1984;102:527-32.
- 77 Sorbinil Retinopathy Trial Research Group. (1990). A randomized trial of sorbinil, an aldose reductase inhibitor, in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 108, 1234-1244.
- 78 IDO, Yasuo, et al. Vascular dysfunction induced by AGE is mediated by VEGF via mechanisms involving reactive oxygen species, guanylate cyclase, and protein kinase C. *Microcirculation*, 2001, 8.4: 251-263.
- 79 Devaraj, S.Hirany, S. V., Burk, R. F., & Jialal, I. (2001). Divergence between LDL oxidative susceptibility and urinary F2-isoprostanes as measures of oxidative stress in type 2 diabetes. *Clinical Chemistry*, 47(11), 1974-1979.
- 80 Mayer-Davis, E. J., Bell, R. A., Reboussin, B. A., Rushing, J., Marshall, J. A., & Hamman, R. F. (1998). Antioxidant nutrient intake and diabetic retinopathy: the San Luis Valley Diabetes Study. *Ophthalmology*, 105(12), 2264-2270.
- 81 American Diabetes Association. "The effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with moderately severe to very severe nonproliferative diabetic retinopathy: initial results of the protein kinase C β inhibitor diabetic retinopathy study (PKC-DRS) multicenter randomized clinical trial." *Diabetes* 54.7 (2005): 2188-2197.
- 82 Flynn HW, Bressler SB, Brown GC, Meredith T, Regillo CD, Isernhagen RD. Diabetic Retinopathy. Basic and Clinical Science Course Section 12. San Francisco: The Foundation of the American Academy of Ophthalmology; 2000-2001. p.88-109.

- 83 Kobrin Klein, B. E. (2007). Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy. *Ophthalmic epidemiology*, 14(4), 179-183.
- 84 Williamson, J. R., Chang, K., Frangos, M., Hasan, K. S., Ido, Y., Kawamura, T., & Tilton, R. G. (1993). Hyperglycemic pseudohypoxia and diabetic complications. *Diabetes*, 42(6), 801-813.
- 85 Brooks B, Chong R, Ho I, Capstick F, Molyneaux L, Oo TT *et al*. *Diabetic retinopathy and nephropathy in Fiji: comparison with data from an Australian diabetes centre. Aust N Z J Ophthalmol*1999; 27: 9–13
- 86 Williams, R., Airey, M., Baxter, H., Forrester, J. K. M., Kennedy-Martin, T., & Girach, A. (2004). Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review. *Eye*, 18(10), 963.
- 87 Yanoff, M., & Duker, J. S. (2018). *Ophthalmology*. Elsevier Health Sciences.
- 88 Kanski, J. J., & Bowling, B. (2011). Clinical ophthalmology: a systemic approach. *Elsevier Publisher*, 18, 746.
- 89 Wilkinson, C. P., Ferris III, F. L., Klein, R. E., Lee, P. P., Agardh, C. D., Davis, M., ... & Group, G. D. R. P. (2003). Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*, 110(9), 1677-1682.
- 90 Ciulla, T. A., Amador, A. G., & Zinman, B. (2003). Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes care*, 26(9), 2653-2664.
- 91 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. (1991). Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy: ETDRS report number 12. *Ophthalmology*, 98(5), 823-833.
- 92 Meyer CH. Current treatment approaches in diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2007;221(2):118-31.

- 93 Nguyen, Q. D., Tatlipinar, S., Shah, S. M., Haller, J. A., Quinlan, E., Sung, J., ... & Campochiaro, P. A. (2006). Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *American journal of ophthalmology*, 142(6), 961-969.
- 94 Sultan MB, Zhou D, Loftus J, Dombi T, Ice KS; for the Macugen 1013 Study Group. A phase 2/3, multicenter, randomized, double-masked, 2-year trial of pegaptanib sodium for the treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118(6):1107-118.
- 95 Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 2010;33(11):2399-405.
- 96 Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, Do DV, Lim J, Boyer D, et al. READ2 Study Group. Primary end point (six months) results of the Ranibizumab for Edema of the macula in Diabetes (READ-2) Study. *Ophthalmology* 2009;116(11):2175-81.
- 97 Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118(4):615-25.
- 98 Elman MJ, Qin H, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Ferris FL 3rd, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results. *Ophthalmology* 2012;119(11):2312-8.
- 99 Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, et al. A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema:24- months data: report 3. *Arch Ophthalmol* 2012;130(8):972-9.

- 100 Soheilian M, Garfami KH, Ramezani A, Yaseri M, Peyman GA. Two-year results of a randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus laser in diabetic macular edema. *Retina* 2012;32(2):314-21.
- 101 Do DV, Nguyen QD, Boyer D, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Vitti R, et al. DA VINCI Study Group. One-year outcomes of the DA VINCI Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012;119(8):1658-65.
- 102 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group: Report Number 1. Photocoagulation for diabetic macular edema. *Arch. Ophthalmol* 1985;103:1796-1806
- 103 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema: relationship of treatment effect to fluorescein angiography and other retinal characteristics at baseline. Early Treatment Diabetic Retinopathy study Report Number 19.
- 104 Bhagat N, Griogorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv. Ophthalmol* 2009;54(1):1-32.
- 105 European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma. 2014;73-129.
- 106 Dongqi H, Zeqin R. A biomathematical model for pressure-dependent lamina cribrosa behavior. *J Biomech.* 1999;32: 579-584.
- 107 Orhan M, Suyugül N, Turaçlı E, ve ark. *Glokom.* Turaçlı E, ÖnoI M, Yalvaç IS, editörler. Ankara: SFN Televizyon Tanıtım Tasarım Yayıncılık; 2003.s.4-76.
- 108 Weih LM, Mukesh BN, McCarty CA, Taylor HR. Association of demographic, familial, medical, and ocular factors with intraocular pressure. *Arch Ophthalmol* 2001;119:875-80.
- 109 Tielsch JM, Katz J, Sommer A, Quigley HA, Javitt JC. Family history and risk of primary open angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol* 1994;112: 69-73.

- 110 Mastropasqua L, Lobefalo L, Mancini A, Ciancaglini M, Palma S. Prevalence of myopia in open angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 1992;2: 33-5.
- 111 Bulpitt CJ, Hodes C, Everitt MG. Intraocular pressure and systemic blood pressure in the elderly. *Br J Ophthalmol* 1975;59: 717-20.
- 112 Leske MC, Podgor MJ. Intraocular pressure, cardiovascular risk variables, and visual field defects. *Am J Epidemiol* 1983;118:280-7.
- 113 Nielsen NV. The prevalence of glaucoma and ocular hypertension in type 1 and 2 diabetes mellitus. An epidemiological study of diabetes mellitus on the island of Falster, Denmark. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1983;61: 662-72.
- 114 Schottenstein EM. Intraocular pressure and tonometry. In: Ritch R, Schields MB, Krupin T. Eds. *The Glaucomas*. 1st Ed., Missouri: Mosby, 1996:407-28.
- 115 Whitacre MM, Stein RA, Hassanein K. The effect of corneal thickness on applanation tonometry. *Am J Ophthalmol* 1993;115:592-6.
- 116 International ARM Epidemiological Study Group. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1995;39: 367-74.
- 117 Ferris III FL, Wilkinson CP, Bird A, et al: Clinical Classification of Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol* 2013; 120: 844-51.
- 118 Klein R, Meuer SM, Myers CE, Buitendijk GH, Rochtchina E, Choudhury F, de Jong PT, McKean-Cowdin R, Iyengar SK, Gao X, Lee KE, Vingerling JR, Mitchell P, Klaver CC, Wang JJ, Klein BE. Harmonizing the Classification of Age-related Macular Degeneration in the Three-Continent AMD Consortium; *Ophthalmic Epidemiology* 2014; 21:14-23.
- 119 D'Amico, D. J., & VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (VISION) Clinical Trial Group. (2006). Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: two-year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. *Ophthalmology*, 113(6), 992-1001.

- 120 Wu, L., Martínez-Castellanos, M. A., Quiroz-Mercado, H., Arevalo, J. F., Berrocal, M. H., Farah, M. E., ... & Pan American Collaborative Retina Group (PACORES). (2008). Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin®): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 246(1), 81-87.
- 121 Nguyen, Q. D., Brown, D. M., Marcus, D. M., Boyer, D. S., Patel, S., Feiner, L., ... & Rubio, R. G. (2012). Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*, 119(4), 789-801.
- 122 Shima, C., Sakaguchi, H., Gomi, F., Kamei, M., Ikuno, Y., Oshima, Y., ... & Tano, Y. (2008). Complications in patients after intravitreal injection of bevacizumab. *Acta ophthalmologica*, 86(4), 372-376.
- 123 Kim, J. E., Mantravadi, A. V., Hur, E. Y., & Covert, D. J. (2008). Short-term intraocular pressure changes immediately after intravitreal injections of anti-vascular endothelial growth factor agents. *American journal of ophthalmology*, 146(6), 930-934.
- 124 Hollands, H., Wong, J., Bruen, R., Campbell, R. J., Sharma, S., & Gale, J. (2007). Short-term intraocular pressure changes after intravitreal injection of bevacizumab. *Canadian Journal of Ophthalmology/Journal Canadien d'Ophthalmologie*, 42(6), 807-811.
- 125 Jalil, A., Fenerty, C., & Charles, S. (2007). Intravitreal bevacizumab (Avastin) causing acute glaucoma: an unreported complication. *Eye*, 21(12), 1541.
- 126 Bakri, S. J., McCannel, C. A., Edwards, A. O., & Moshfeghi, D. M. (2008). Persistent ocular hypertension following intravitreal ranibizumab. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 246(7), 955-958.

- 127 Pang CE, Mrejen S, Hoang QV, et al. Association between needle size, postinjection reflux, and intraocular pressure spikes after intravitreal injections. *Retina*. 2015;35(7):1401-1406.
- 128 Höhn, F., & Mirshahi, A. (2010). Impact of injection techniques on intraocular pressure (IOP) increase after intravitreal ranibizumab application. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 248(10), 1371-1375.
- 129 Sharei, V., Höhn, F., Köhler, T., Hattenbach, L. O., & Mirshahi, A. (2010). Course of intraocular pressure after intravitreal injection of 0.05 mL ranibizumab (Lucentis®). *European journal of ophthalmology*, 20(1), 174-179.
- 130 Rodrigues, E.B., Meyer, C.H., Grumann, A., Jr., Shiroma, H., Aguni, J.S., and Farah, M.E. Tunneled scleral incision to prevent vitreal reflux after intravitreal injection. *Am. J. Ophthalmol.* 143:1035–1037, 2007.
- 131 Sniegowski, M., Mandava, N., & Kahook, M. Y. (2010). Sustained intraocular pressure elevation after intravitreal injection of bevacizumab and ranibizumab associated with trabeculitis. *The open ophthalmology journal*, 4, 28.
- 132 Menke, M. N., Salam, A., Framme, C., & Wolf, S. (2013). Long-term intraocular pressure changes in patients with neovascular age-related macular degeneration treated with ranibizumab. *Ophthalmologica*, 229(3), 168-172.
- 133 Ricca, A. M., Morshedi, R. G., & Wirostko, B. M. (2015). High intraocular pressure following anti-vascular endothelial growth factor therapy: proposed pathophysiology due to altered nitric oxide metabolism. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 31(1), 2-10.
- 134 Bahler, C. K., Smedley, G. T., Zhou, J., & Johnson, D. H. (2004). Trabecular bypass stents decrease intraocular pressure in cultured human anterior segments. *American journal of ophthalmology*, 138(6), 988-994.

- 135 KARA, S., TUFAN, H. A., GENCER, B., ARIKAN, S., HONDUR, A. M., & ERŞAN, İ. (2015). Alterations in Anterior Segment Parameters After Intravitreal Anti-VEGF Injection Assessed by Scheimpflug Camera. *Glokom-Katarakt/Journal of Glaucoma-Cataract*, 10(1).
- 136 GENCER, B., TUFAN, H. A., KARA, S., ARIKAN, S., ERŞAN, İ., & KORKMAZ, Ş. (2014). Immediate Intraocular Pressure Changes and Subconjunctival Reflux After Intravitreal Bevacizumab Injection: Comparison Between 27-Gauge and 30-Gauge Needle. *Glokom-Katarakt/Journal of Glaucoma-Cataract*, 9(4).
- 137 Kerimoglu, H., Ozturk, B. T., Bozkurt, B., Okka, M., & Okudan, S. (2011). Does lens status affect the course of early intraocular pressure and anterior chamber changes after intravitreal injection?. *Acta ophthalmologica*, 89(2), 138-142.
- 138 Hoang, Q. V., Mendonca, L. S., Della Torre, K. E., Jung, J. J., Tsuang, A. J., & Freund, K. B. (2012). Effect on intraocular pressure in patients receiving unilateral intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections. *Ophthalmology*, 119(2), 321-326.
- 139 Hayashi, K., Hayashi, H., Nakao, F., & Hayashi, F. (2001). Effect of cataract surgery on intraocular pressure control in glaucoma patients. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 27(11), 1779-1786.
- 140 Freund, K. B., Hoang, Q. V., Saroj, N., & Thompson, D. (2015). Intraocular pressure in patients with neovascular age-related macular degeneration receiving intravitreal aflibercept or ranibizumab. *Ophthalmology*, 122(9), 1802-1810.
- 141 Rusu, I. M., Deobhakta, A., Yoon, D., Lee, M., Slakter, J. S., Klancnik, J. M., ... & Freund, K. B. (2014). Intraocular pressure in patients with neovascular age-related macular degeneration switched to aflibercept injection after previous anti-vascular endothelial growth factor treatments. *Retina*, 34(11), 2161-2166.
- 142 Iliev, M. E., Domig, D., Wolf-Schnurrbursch, U., Wolf, S., & Sarra, G. M. (2006). Intravitreal bevacizumab (Avastin®) in the treatment of neovascular glaucoma. *American journal of ophthalmology*, 142(6), 1054-1056.

- 143 Kattan, H. M., Flynn, H. W., Pflugfelder, S. C., Robertson, C., & Forster, R. K. (1991). Nosocomial endophthalmitis survey: current incidence of infection after intraocular surgery. *Ophthalmology*, 98(2), 227-238.
- 144 Mason III, J. O., Nixon, P. A., & White, M. F. (2006). Intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) as adjunctive treatment of proliferative diabetic retinopathy. *American journal of ophthalmology*, 142(4), 685-688.
- 145 Özkiriş, A., & Erkiliç, K. (2005). Complications of intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Canadian Journal of Ophthalmology/Journal Canadien d'Ophthalmologie*, 40(1), 63-68.
- 146 Holekamp, N. M. (2010). The vitreous gel: more than meets the eye. *American journal of ophthalmology*, 149(1), 32-36.
- 147 Diabetic vitreopathy. Sebag J. *Ophthalmology*. 1996 Feb;103(2):205-6.
- 148 Khoshnevis, M., & Sebag, J. (2017). Management of Macular Edema in Vitreo-Maculopathies. In *Cystoid Macular Edema* (pp. 91-120). Springer, Cham.
- 149 Krebs, I., Brannath, W., Glittenberg, C., Zeiler, F., Sebag, J., & Binder, S. (2007). Posterior vitreomacular adhesion: a potential risk factor for exudative age-related macular degeneration?. *American journal of ophthalmology*, 144(5), 741-746.
- 150 Lumi, X., Hawlina, M., Glavač, D., Facskó, A., Moe, M. C., Kaarniranta, K., & Petrovski, G. (2015). Ageing of the vitreous: from acute onset floaters and flashes to retinal detachment. *Ageing research reviews*, 21, 71-77.