

DERLEME REVIEW

Farmakolojik Vitreolizis ve Pnömatik Vitreolizis

Pharmacological Vitreolysis and Pneumatic Vitreolysis

Berna ŞAHAN *, Sinan TATLIPINAR **

* Uzman Doktor, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

** Profesör Doktor, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 13.10.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 15.11.2017

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Berna ŞAHAN / Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İçerenköy Mahall-esi Hastane Yolu Sokak No:102-104 Ataşehir / İstanbul Tel./Phone: +90 216 469 3796 E-posta/E-mail: bernasahan@yahoo.com

ORCID No: 0000-0002-4538-2757

ÖZ

Vitreoretinal ara yüzey hastalıklarının tedavisi cerrahi yöntemle başarılı bir şekilde yapılabilmektedir fakat bu yöntemde ciddi komplikasyonlar görülebilmektedir. Cerrahiye alternatif olarak farmakolojik vitreolizis yöntemi geliştirilmiştir. Bu yöntemde vitreus yapısının cerrahiye gerek kalmaksızın kimyasal olarak değiştirilerek vitreusun etkili ve güvenli bir şekilde retinadan ayrılmasını sağlanmaktadır. Okriplazmin literatürde tespit edilen en başarılı tedavi ajanı olmuştur. Pnömatik vitreolizis vitreoretinal ara yüzey hastalıklarının tedavisinde kullanılan diğer bir tedavi yöntemidir. İntravitreal genleşebilen gazların vitreoretinal ara yüzeye masaj uygulayarak traksiyonları serbestleştirmesini sağlayan yöntem pnömatik vitreolizis adı verilmektedir. Bu çalışmada farmakolojik vitreolizis ve pnömatik vitreolizis yöntemlerini inceleyen son çalışmalar değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Farmakolojik vitreolizis, okriplazmin, pnömatik vitreolizis, vitreoretinal ara yüzey hastalıkları.

ABSTRACT

Treatment of vitreoretinal interface diseases can be successfully performed with surgical methods, but serious complications could be seen in this method. As an alternative to surgery, pharmacologic vitreolysis has been developed. In this method, the vitreous structure is chemically altered without any need for surgery, thus vitreous can be effectively and safely separated from the retina. Ocriplasmin has been detected as most successful agent in the literature. Pneumatic vitreolysis is another treatment method used in the treatment of vitreoretinal interface diseases. Pneumatic vitreolysis is an intravitreal injection of an expansile gas bubble that can be used to massage the vitreomacular interface thereby yielding traction release. In this study, recent studies evaluating pharmacologic vitreolysis and pneumatic vitreolysis methods were evaluated.

Keywords: Pharmacological vitreolysis, ocriplasmin, pneumatic vitreolysis, vitreoretinal interface disorders.

FARMAKOLOJİK VİTREOLİZİS

Vitreus yüksek su içerikli, saydam ve jel kıvamındadır. Vitreus ile retina arasında kuvvetli bağlantılar mevcuttur. Yaşlanmayla birlikte vitreusun yapısı değişiklik göstermekte ve bu bağlantılar bozulmaktadır. Doğal süreçte bu ayrılma sorunsuz gerçekleşebilirken özellikle inkomplet arka vitreus dekolmanı (AVD) sonucu vitreoretinal ara yüzey hastalıkları görülebilmektedir.^[1] Farmakolojik vitreolizis yöntemi, AVD sürecinin retina patolojileri üzerindeki etkisini azaltmak ve bu süreci kolaylaştırmak amacıyla cerrahiye alternatif olarak geliştirilmiştir.

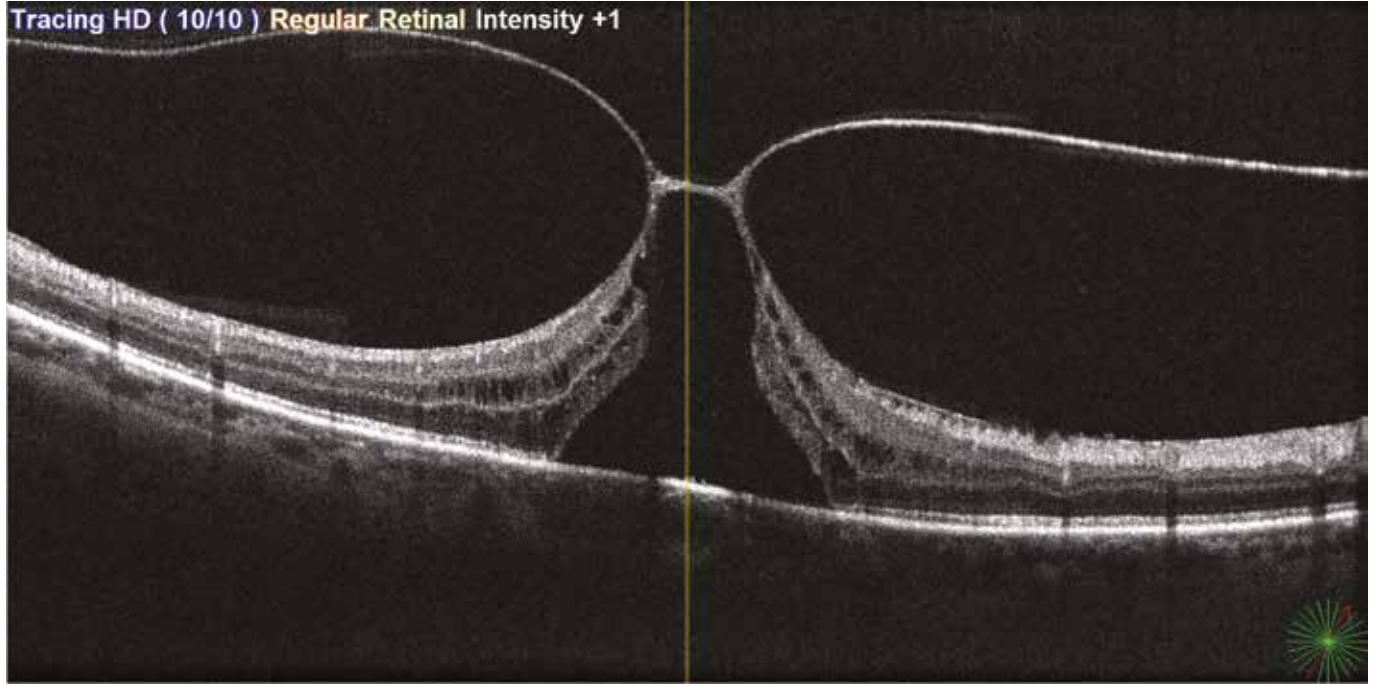
Farmakolojik vitreolizis ilk olarak Sebag ve ark. tarafından 1998'de gündeme getirilmiştir.^[2] O günden günümüze gelene kadar bir çok vitreolitik ajanın etkisi değerlendirilmiştir ve bu ajanlar arasında en çok kabul gören okriplazmin olmuştur. Semptomatik vitreomaküler adezyon tedavisinde kullanımına 2012 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve 2013 yılında Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından onay verilmiştir.

Okriplazmin bu hastalıkta onay alan ilk ilaç olmuştur. Umut verici bu ilacın tedavideki başarısı, yan etkileri, vitreoretinal cerrahiye göre avantajları ve dezavantajları iyi değerlendirilmelidir.

Günümüzde optik koherens tomografi (OKT) teknolojisinin ileri bir seviyeye ulaşmasıyla retinanın yapısı ve vitreoretinal patolojiler ayrıntılı bir şekilde incelenebilmektedir. OKT adeta bir optik biyopsi işlevi görmektedir. Vitreoretinal patolojilerde tanının doğru koyulması ve uygulanan cerrahi veya farmakolojik tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde OKT büyük öneme sahiptir.^[3]

VİTREORETİNAL BAĞLANTILAR

Arka vitreus ile retina iç limitan membran (ILM) arasında laminin ve fibronektin proteinleri ve diğer ekstraselüler komponentler aracılığıyla oluşturulan bağlantılar mevcuttur.^[4] Vitreoretinal bağlantılar vitreus tabanında ve arka kutupta farklılıklar



Şekil 1: Belirgin vitreomaküler traksiyon (VMT)

göstermektedir. Vitreus bazındaki vitreus kollajen fibrilleri ILM'yi direkt geçer ve retina kollajen fibrilleri ile bağlantı kurarlar. Bu nedenle vitreus bazında vitreus ile retina arasındaki bağlantılar çok kuvvetlidir. Bununla birlikte optik disk, fovea, büyük retina arterleri boyunca da kuvvetli bağlantılar olduğu bilinmektedir.^[5]

Vitreusun %98'i sudan ve %2'si yapısal makromoleküllerden oluşmaktadır. Yaşlanmaya birlikte su oranı düşer. Vitreustaki su kaybıyla birlikte jel formu bozulur, yapısındaki kollajen demetler biraraya gelir ve geniş vitreus lakünleri oluşur. Yaşlanmanın diğer bir etkisi olarak vitreus ile retina arasındaki bağlantılar zayıflamaktadır.^[6-9] Vitreus lakünlerinde biriken sıvıların retrokortikal bölgeye ilerlemesiyle vitreus retinadan ayrılır ve AVD gerçekleşir. Yapılan OKT incelemelerinde görülmüştür ki AVD çoğunlukla perifoveal bölgeden ayrılmaya başlamaktadır.^[10-12] Miyopik gözlerde emetroplara göre 10-15 yıl önce gerçekleşmektedir. İnkomplet AVD vitreoretinal ara yüzey hastalıkları, epiretinal membran, vitreoskizis, periferik retinal yırtıklar, regmatojen retina dekolmanı vb. hastalıklara neden olabilir.^[1]

VİTREORETİNAL ARA YÜZEY HASTALIKLARI

Vitreoretinal ara yüzey hastalıklarının patolojisi ve gelişim süreci OKT'nin ayrıntılı görüntü kalitesi sayesinde daha iyi anlaşılabilir hale gelmiştir. 2013 yılında Uluslararası Vitreomaküler Traksiyon Çalışma Grubu tarafından OKT bulgularına göre bir sınıflama yayınlanmıştır.^[13] Bu sınıflamada vitreomaküler adezyon (VMA), vitreomaküler traksiyon (VMT), tam kat makula deliği (TKMD), lamellar delik ve psödohol yer almaktadır.

Vitreomaküler adezyonretinada hiçbir anatomik değişiklik olmaksızın perifoveal bölgede vitreus ayrılmasıdır. Ayrılan alanın genişliği 1500 µm'den küçük ise fokal, 1500 µm'den büyük ise geniş olarak sınıflandırılmaktadır. Başka bir retinal patoloji gelişmediği müddetçe asemptomatiktir ve tedavi gerektirmez.

^[13] Vitreomaküler traksiyonda ise fovea konturunda bozulma, retinada psödokistler ve foveada elevasyon meydana gelmektedir (Şekil 1). Yine VMA'da olduğu gibi ayrılan alan 1500 µm'den küçük ise fokal, 1500 µm'den büyük ise geniş olarak sınıflanmıştır. Hastalarda metamorfopsi, fotopsi ve görme keskinliğinde azalma görülebilmektedir.^[13] Traksiyonun etkisiyle makulada yaygın kalınlaşma, floresein anjiyografide vasküler sızıntı ve kistoid maküler ödem, retinoskizis ve traksiyonel retina dekolmanı gelişebilmektedir. Ayrıca VMA ve VMT'nin ek-südatif yaşa bağlı makula dejenerasyonu ve diyabetik retinopati progresyonunda rolü olduğu düşünülmektedir.^[14-18]

Tam kat makula deliğinde foveada retinanın ILM'den retina pigment epiteline kadar retinanın tüm katları ayrılmıştır ve beraberinde gerçek bir retina operkulumu ile ortaya çıkabilir. Makula deliğinin boyutu 250 µm'den azsa "küçük"; 250 ile 400 µm arasındaysa "orta"; 400 µm'den fazla "büyük" olarak sınıflandırılmaktadır. OKT'de intraretinal psödokistler olabilir ve vitreus ayrılmış veya birleşik halde görülebilir.^[13]

Arka vitreus retina yüzeyinden ayrıldıktan sonra rezidüel bir vitreus tabakası retinanın yüzeyinde kalabilir. Bu durum vitreoskizis olarak adlandırılır ve iç retina yüzeyindeki vitreus prolifer olursa epiretinal membran oluşumuna neden olur. Epiretinal membran glial hücrelerden ve hyalositlerden oluşmaktadır; kontrakte olursa makulada da kontraksiyona neden olabilmekte ve makulanın şeklini bozabilmektedir.^[19,20] Retinal kayıp ve kalınlaşma olmadan epiretinal membran ile birlikte santralde açılma görüntüsü olursa buna maküler psödohol denilmektedir. Fotoreseptör tabaka sağlamken dış pleksiform ve dış nükleer tabakaların birbirinden ayrılmasına ise lamellar hol adı verilmektedir.^[21]

VİTREORETİNAL ARA YÜZEY HASTALIKLARI TEDAVİSİ

Asemptomatik VMA hastalarında genellikle spontan ayrılma

gerçekleştiği için takip yeterli olabilir. Semptomatik VMA ve VMT hastalarına yakın izlem uygulanabilir. Vitreus sorunsuz bir şekilde ayrılır ve traksiyon sonlanırsa izlem sonlandırılır. Hastanın semptomları artarsa veya makuladaki defekt ilerlerse vitrektomi uygulanmalıdır.

Pars plana vitrektomi (PPV) ile arka vitreus retinadan cerrahi olarak ayrılır ve gerekirse ILM soyulabilir. PPV ile vitreus başarılı bir şekilde retinadan ayrılabilirken beraberinde gelişebilecek cerrahi komplikasyonları da iyi değerlendirmek gereklidir. Katarakt, endoftalmi, kanama, retina yırtığı, retina dekolmanı ve makula ödemi gelişebilecek komplikasyonlardan başlıcalarıdır.^[22-26] Bu ciddi yan etkiler daha az invaziv yöntem arayışına neden olmuştur. Farmakolojik vitreolizis bu amaçla geliştirilmiş bir yöntemdir.

FARMAKOLOJİK VİTREOLİZİS AJANLARI

Vitreusun hastalık gelişimindeki rolünü azaltmak veya ortadan kaldırmak amacıyla vitreusun moleküler organizasyonu değiştirerek etki eden ajanlara farmakolojik vitreolitik ajanlar adı verilmektedir. Bugüne kadar bir çok ajanın etkisi değerlendirilmiştir: doku plazminojen aktivatörü,^[27] kollajenaz,^[28,29] kondroitinaz,^[30,31] nattokinaz,^[32] dispaz,^[33,34] hyaluronidaz,^[35,36] plazmin,^[37,38] ve okriplazmin^[39-43] üzerinde çalışılan ajanlardan başlıcalarıdır.

Plazmin fibrinolitik kaskadın ana enzimidir. Bu etkisinin yanı sıra laminin ve fibronektin gibi ekstraselüler komponentlerin yıkımında rol oynayan bir nonspesifik serin proteaz enzimidir.^[37,44-46] Laminin ve fibronektin retinanın ILM tabakası ile arka vitreus arasında bağlantıyı sağlayan önemli proteinlerdir.^[45,47,48] Plazmin, laminin ve fibronektin proteinlerinin yıkımını sağlar ve bu etkisi kollajenaz ve metalloproteinaz-2 ile aktivitesi ile birleşince vitreoretinal ayrılma gerçekleşir.^[37,38,46,49-51]

Okriplazmin, insan serin proteaz plazminin katalitik kısmını içeren rekombinan bir formudur. Vitreolitik etkisi plazmin ile aynıdır bununla birlikte plazmine göre birçok avantaja sahiptir: plazmine göre daha stabildir, daha ucuzdur ve daha uzun etki süresine sahiptir. Ayrıca molekül yapısının daha küçük olması sebebiyle vitreusa, epiretinal membrana penetrasyonu daha iyidir ve rekombinan tekniklerle üretildiği için daha sterilidir.^[52] Okriplazminin vitreolizis etkisi doza ve zamana bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. İntravitreal enjeksiyon yöntemiyle minimal etkin dozu 125 µg bulunmuştur.^[39,53]

Okriplazmin etkileri ile ilgili MIVI (Microplasmin for Intravitreal Injection) çalışmaları üretici firması tarafından başlatılmıştır. MIVI-1 çalışmasında (Faz 1/2) semptomatik VMA, evre 2-3 makula deliği olan cerrahi endikasyon verilmiş hastalara okriplazmin 25, 50, 75, 125 µg dozlarında PPV'den 1 saat, 2 saat, 1 gün ve 1 hafta önce uygulanmıştır. Çalışma sonucunda tedavi dozu ve süresi arttıkça okriplazminin etkinliğinin arttığı ve bazı hastalarda AVD'yi başarılı bir şekilde oluşturduğu görülmüştür.^[39]

Diabetik retinopati vitreusu da etkileyen bir hastalıktır ve buna diabetik vitreopati adı verilmektedir. Proliferatif diabetik retinopatide hem diabetik anjiyopatinin hem de diabetik vitreopatinin rolü vardır. MIVI-2 çalışmasında (faz 2) diabetik makula ödemi (DMÖ) ve VMA'sı olan hastalara 25, 75, 125 µg okriplazmin uygulanmış ve plasebo grubu ile karşılaştırılmıştır. Okriplazminin AVD oluşturulmasındaki etkisi

incelenmiştir. Bu çalışma tamamlanmış fakat sonuçları halen yayınlanmamıştır.

MIVI-3 çalışmasında (Faz 2), VMT veya makula deliği olan hastalara okriplazmin değişen dozlarda (25, 75, 125 µg) PPV'den 1 hafta önce tek doz olarak uygulanmıştır ve etkisi plasebo ile karşılaştırılmıştır. Okriplazminin en fazla etkiyi 125 µg seviyesinde yaptığı ve PPV cerrahisine ihtiyacı azalttığı bildirilmiştir.^[40]

MIVI-5 çalışmasında (Faz 2), eksüdatif yaşa bağlı makula dejenerans (YBMD) ve VMA'sı olan, en az 3 adet intravitreal antianjiyojenik enjeksiyon yapılmış ve fokal VMA'sı olan hastalar değerlendirmeye alınmıştır. Enjeksiyondan 28 gün sonra yapılan değerlendirmede okriplazmin grubunda (%24,3), plasebo grubuna (%12) kıyasla daha fazla VMA rezolüsyonu tespit edilmiştir. Ayrıca 12. ayda yapılan değerlendirmede okriplazmin grubunda plasebo grubuna göre daha az sayıda anti vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF) enjeksiyonu yapıldığı tespit edilmiştir. Bununla birlikte VMA rezolüsyonu ve yapılan anti-VEGF enjeksiyon sayısı açısından okriplazmin ile plasebo grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.^[42]

MIVI-TRUST (Microplasmin for Intravitreal Injection-Tractional Release without Surgical Treatment) çalışması (Faz 3) MIVI -6 ve MIVI-7 çalışmalarını içerir. Çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, 6 ay süreli çalışmadır. Bu çalışmada 652 hasta değerlendirmeye alınmıştır; 464 hasta okriplazmin ve 188 hasta plasebo grubunda yer almıştır. Semptomatik VMA hastalarında tek doz 125 µg okriplazmin uygulanmış ve sonuçları plasebo grubu karşılaştırılmıştır. Postoperatif 28. günde yapılan değerlendirmede VMA rezolüsyonu oranı okriplazmin grubunda %26,5 iken plasebo grubunda %10,1 bulunmuştur. VMA'nın büyüklüğünün tedavi başarısında etkili olduğu görülmüştür. Fokal VMA (≤ 1500 mikron) hastalarında tedavi başarısı %34,7 iken geniş VMA (>1500 mikron) hastalarında tedavi başarısı %5,9 oranında bulunmuştur. Ayrıca epiretinal membran varlığının VMA rezolüsyonunu olumsuz etkilediği tespit edilmiştir. Total AVD okriplazmin grubunda hastaların %13,4'ünde, plasebo grubunda %3,7'sinde tamamlanmıştır.^[41]

MIVI-TRUST çalışmasında TKMD hastalarına yapılan enjeksiyon sonrası 28. günde delik kapanma oranı okriplazmin grubunda %40,6 ve plasebo grubunda %10,6 bulunmuştur. Hol boyutları küçüldükçe başarı oranının arttığı görülmüştür. Okriplazmin uygulanan hastalarda kapanma oranları küçük hol (< 250 mikron) grubunda ve orta hol (>250 mikron ≤ 400 mikron) grubunda %36,8 bulunmuşken büyük hol (>400 mikron) grubunda hiç bir hastada kapanma olmamıştır. Okriplazmin uygulanan hastalarda daha az oranda PPV ihtiyacı olduğu görülmüştür. Buna ilaveten PPV öncesi okriplazmin yapılan hastalarda tedavi başarı oranının (%93,1) okriplazmin yapılmayan grupla (%92,1) benzer olduğu tespit edilmiştir. Buna istinaden okriplazminin cerrahi başarısına olumsuz bir etki yapmadığı düşünülmüştür. En fazla görülen yan etki %16,8 hastada görülen gözde uçan cisimler olmuştur. Tespit edilen diğer oküler yan etkiler fotopsi, subkonjonktival kanama, enjeksiyonla ilişkili göz ağrısı, göz içi basıncında artış, katarakt, bulanık görme, görme keskinliğinde azalma, retina yırtığı, retina dekolmanı, makula deliğidir. Oküler yan etkiler açısından okriplazmin (%68,4) ve plasebo (%53,5) grupları arasında anlamlı bir fark

saptanmamıştır.^[41]

OASIS çalışması (Faz 3b) çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü, çift kör, 2 yıl süreli bir klinik çalışmadır. Semptomatik VMA'sı olan 146 hastaya okriplazmin, 74 hastaya plasebo uygulanmış ve toplam 220 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. VMA rezolüsyonu oranı postoperatif 28.günde okriplazmin grubunda %41,7 ve plasebo grubunda %6,2 bulunmuştur. Fokal VMA varlığında, TKMD varlığında, ERM yokluğunda ve fakik gözlerde tedavi başarısı daha yüksek bulunmuştur.^[43]

Okriplazmin yapılan çalışmaların bu olumlu sonuçları ışığında semptomatik VMA, VMT, lamellar maküla deliği ve 400 mikrondan küçük tam kat maküla deliği tedavisinde kullanılmaktadır.^[41] Fokal VMA'sı (<1500 mikron) olan, TKMD <250 mikron olan, 65 yaşından daha küçük, fakik, daha önce cerrahi geçirmemiş, diyabetik retinopatisi veya epiretinal membranı olmayan hastalarda okriplazminin tedavi başarısının daha fazla olduğu yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir.^[41,54,55] Ayrıca OKT'de V şekilli ve geniş kanatlı vitreomaküler traksiyonun okriplazmin enjeksiyonundan sonra daha kolay ayrıldığı tespit edilmiştir.^[55]

Okriplazmin göz içerisine intravitreal olarak uygulanması dolayısıyla lens, siliyer cisim, retina damarları, lamina cribrosa gibi diğer göz içi yapılara da etki edebilmektedir. Laminin ve fibronektin proteinleri lens zonüllerinde de bulunmaktadır ve dolayısıyla okriplazmin etkisiyle zonüllerin hasarlanabileceği düşünülebilir. Yapılan elektrik mikroskopik incelemelerde enjeksiyon yerine yakın bölgedeki lens zonülleri ve siliyer cisimlerde anormal bir değişiklik gözlenmediği bildirilmiştir.^[56,57] Diğer yandan okriplazmin enjeksiyonundan sonra çok nadir de olsa bazı olgularda lens subluksasyonu ve fakodonezis bildirilmiştir.^[58-60] Bunlara ek olarak Willekens ve ark.^[61] tarafından optik diskte Cup/Disk oranında değişim izlenmiştir.

Okriplazmin vitreoretinal ara yüzeyde yaptığı etkinin yanı sıra iç retina katlarına da difüzyonla geçebilmektedir. Bruch membranı, fotoreseptörler arası matriks, eksternal limiting membran, iç pleksiform tabaka ve İLM tabakasında yer alan laminin ve fibronektin proteinlerini etkileyebileceği düşünülmektedir. Okriplazmin enjeksiyonu sonrası bildirilen görme keskinliğinde akut azalma, elektroretinogram (ERG) dalgalılarında ciddi düşme, diskromatopsi, subretinal sıvı, anormal otofloresansın bu tabakaların etkilenmesi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir.^[58,59,62-68]

Retina yırtığı ve retina dekolmanı bildirilen önemli yan etkiler arasındadır. Madi ve ark.^[69] yaptığı çalışmada 141 VMT veya TKMD hastasına yapılan okriplazmin enjeksiyonu sonrası 8 hastada retina dekolmanı gerçekleştiği bildirilmiştir. Bu hastalardan birisinde yüksek miyopi ve ikisinde latis dejenerasyonu mevcut olduğu için enjeksiyon öncesi muayenenin dikkatle yapılmasının önemi vurgulanmıştır. Yine başka bir araştırmacı okriplazmin enjeksiyonu sonrası 2 olguda retina yırtığını takiben retina dekolmanı gerçekleştiği bildirilmiştir.^[70] Bunlara ek olarak retina damarlarında atenuasyon ve pupiller refleksle bozulma bildirilen yan etkiler arasındadır.^[58,67]

Okriplazmin pahalı bir ilaçtır. PPV cerrahisi ile maliyeti kıyaslandığında daha ucuz olsa bile, okriplazminin başarısız olduğu durumlarda yine cerrahi gerekeceğinden maliyeti daha da çok artırmaktadır. Yapılan bir çalışmada ERM'si olmayan VMT hastalarının tedavisinde okriplazmin PPV cerrahisi-ne göre daha ekonomik bulunmuştur. Fakat aynı çalışmada

ERM'si olan fakat evre 2 TKMD'si olmayan VMT hastalarının tedavisinde okriplazmin klinik olarak başarılı olamamış ve de bu nedenle maliyet açısından pahalı bulunmuştur.^[71]

SONUÇ

Farmakolojik vitreolizis yöntemi, vitreolitik ajanların ilk olarak denendiği günden itibaren büyük ilgi uyandırmıştır. Özellikle vitreomaküler yüzey hastalıklarının tedavisinde, vitreusa yapılan müdahaleler aracılığıyla AVD oluşturulması gerekmektedir. PPV cerrahisi AVD'yi oluşturmada yüksek başarıya sahiptir. Vitreus ayrılmasını cerrahiye göre daha az invaziv, daha ucuz, daha kolay uygulanabilen, daha az katarakt ve retina dekolmanına yol açan bir yöntemle sağlamak hastalığın prognozunu daha olumlu yönde etkileyecektir.

Farmakolojik vitreolizis için kullanılan okriplazmin, semptomatik VMA tedavisinde FDA ve EMA onaylarını almıştır. Yapılan birçok çalışmada okriplazminin plasebo gruplarına kıyasla oldukça başarılı olduğu görülmüştür.^[39-41,43] Bununla birlikte okriplazminin inkomplet AVD'ye yol açtığını bildiren araştırmacılar da mevcuttur.^[72,73]

Proliferatif diyabetik retinopatisi olanlarda VMA'nın prognozda etkili olduğu; eksüdatif YBMD hastalığı olanlarda ise VMA'nın anti-VEGF artışına sebep olabileceği düşünülmektedir.^[15,74,75] Okriplazmin aracılığıyla vitreusun bu hastalıklar üzerindeki olumsuz etkisinin ortadan kaldırılması bu hastalıkların progresyonunu olumlu yönde etkileyebilir. Fakat okriplazminin DMÖ ve eksüdatif YBMD hastalarındaki VMA rezolüsyonu üzerine etkisinin değerlendirilebilmesi için çok sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bununla birlikte okriplazmin anti-VEGF ile kombine uygulandığında ortaya çıkan etkilerin de ayrıntılı değerlendirilmesi gereklidir. Ayrıca pediatrik travmatik makula delikleri, evre 5 prematüre retinopatisi, X-linked retinoskizis hastalıklarında okriplazminin PPV cerrahisini kolaylaştırabileceği önerilmiştir. Bu etkinin de daha büyük hasta gruplu çalışmalarda incelenmesi faydalı olacaktır.^[76]

Okriplazmin nonspesifik bir serin proteaz olması nedeniyle etkisi vitreoretinal ara yüzeyde sınırlı kalmamaktadır. Lens zonülleri ve retina elipsoid zonu dahil bir çok göz içi yapıyı etkileyebilmektedir. Okriplazmin sonrası bildirilen yan etkiler (fotopsi, lens subluksasyonu, fakodonezis, görme keskinliğinde akut azalma, ERG dalga amplitüdlerinde düşme, diskromatopsi, subretinal sıvı, anormal otofloresans, retina yırtığı, retina dekolmanı)^[58-69] değerlendirildiğinde fayda/zarar dengesi iyi kurulmalı ve tedavi buna göre planlanmalıdır. Bazı semptomatik VMA olgularında sadece yakın takip tercih edilebilir.

Sosyoekonomik olarak okriplazminin pahalı oluşu ve başarısız olunduğunda daha pahalı bir tedavi yöntemi olan PPV'nin gerekmesi nedeniyle maliyet daha da artmaktadır. Bu nedenle hasta seçimi büyük önem kazanmaktadır. Okriplazmin AVD'nin daha başarılı bir şekilde tamamlandığı bildirilen Fokal VMA'sı (<1500 mikron) olan, TKMD <250 mikron olan, 65 yaşından daha küçük, fakik, daha önce cerrahi geçirmemiş, diyabetik retinopatisi veya epiretinal membranı olmayan hastalarda uygulandığında cerrahiye de daha az oranda ihtiyaç duyulacaktır.^[41,54,55] Bununla birlikte MIVI-TRUST çalışmasında, okriplazmin sonrası cerrahi yapılan hastalar ile okriplazmin yapılmadan cerrahiye alınan hastaların tedavi başarısı arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.^[41] Okriplazminin cerrahi ba-

şarırı azaltmadığının gösterilmesi, cerrahi öncesinde cerrahiye kolaylaştırılabilecek bir tedavi olarak düşünülmesine olanak sağlamaktadır.

Farmakolojik vitreolizis vitreomaküler ara yüzey hastalıkları tedavisinde yeni bir dönem başlatmıştır. Büyük hasta gruplarında yapılacak prospektif klinik çalışmalar, OKT'nin intraoperatif kullanımı ve okriplazminin etki mekanizmasının daha ayrıntılı aydınlatılması okriplazminin etkilerini ve yan etkilerini daha açık bir şekilde ortaya koyacaktır. Cerrahiye alternatif olan bu yöntem, vaka seçimi doğru yapıldığında başarılı sonuçlar vadetmektedir.

PNÖMATİK VİTREOLİZİS

Pnömatik vitreolizis, intravitreal genleşebilen bir gazın vitreoretinal ara yüzeye masaj uygulayarak burada yer alan traksiyonları serbestleştirilmesi prensibine dayanır. Bu yöntemde pars plana bölgesinden vitreus boşluğuna gaz enjekte edilir. Gaz enjeksiyonu sonrası hastaya 3-5 gün boyunca yüzüstü pozisyonu verilmesi tedavinin önemli bir parçasıdır. Yüzüstü pozisyonda iken hastanın başını aşağı yukarı çevirmesi (su içen kuş hareketi) ile vitreus hareketlendirilebilir. Böylece vitreoretinal bağlantıların daha fazla ayrışması sağlanabilir.

Pnömatik vitreolizis yönteminde artmış göz içi basıncıyla birlikte santral retinal arterde tıkanıklık riski mevcuttur. Yöntem uygulanırken göz içi basıncı kontrole edilmeli; oküler hipotansif ajanlar ve gerekirse ön kamara parantezi uygulanmalıdır.

Pnömatik vitreolizis vitreoretinal ara yüzey hastalıkları tedavisinde cerrahiye veya intravitreal okriplazmine alternatif olarak gündeme gelmektedir. Perfloropropan (C3F8) ve sülfür hekzaflorid (SF6) pnömatik vitreolizis tedavisinde kullanılan en sık kullanılan gazlardır.^[77-79]

Pnömatik vitreolizis yöntemi ilk olarak 1995 yılında Chan ve ark.^[80] tarafından VMT'nin eşlik ettiği TKMD hastalarında kullanılmıştır. Bu çalışmada evre 1 TKMD hastalarının %90,9'unda ve evre 2 TKMD hastalarının %50'sinde makula deliğinin kapanması sağlanmıştır. Chan ve ark.^[79] 2017 yılında yayınladıkları çalışmalarında sadece VMT'si olan 35 gözün %80'inde ve 15 evre 2 TKMD'li gözün %100'ünde 0,3 ml C3F8 enjeksiyonu sonrası AVD'yi sağlamışlardır. Çalışmada AVD gerçekleşme süresinin medyan değeri 3 hafta olarak tespit edilmiştir. Hastanın genç olması, kadın olması, diabetes mellitus ve epiretinal membran hastalıklarının olmamasının VMT rezolüsyonunu kolaylaştırdığını bildirmişlerdir. Sadece VMT'si olan 1 gözde TKMD ve sadece VMT'si olan diğer bir gözde ise retina dekolmanı enjeksiyon sonrası gelişen komplikasyonlar olarak bildirilmiştir.

Rodrigues ve ark.^[78] intravitreal 0,3 ml C3F8 enjeksiyonu uyguladıkları 15 VMT'li gözün (DMÖ olan veya olmayan gözlerde) %40'ında VMT rezolüsyonu sağlamışlardır. Yu ve ark.^[81] tarafından 8 hastaya uygulanan C3F8 enjeksiyonu sonrası 28. günde VMT rezolüsyon oranı %87,5 bulunmuştur. Aynı çalışmada VMT'li 7 hastaya intravitreal okriplazmin uygulanmış ve rezolüsyon oranı %42,9 bulunmuştur. VMT rezolüsyonu açısından pnömatik vitreolizis ve intravitreal okriplazmin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ayrıca pnömatik vitreolizis uygulanan bir hastada TKMD meydana gelmiştir.

Mori ve ark.^[77] evre 2 TKMD olan 20 hastaya intravitreal 0,5 ml SF6 enjeksiyonu uygulamışlar ve hastaların %95'inde AVD'yi sağlamışlardır. Hastaların %50'sinde deliğin anatomik olarak kapandığı tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada ise Day ve ark.^[82] semptomatik VMT'si olan 9 göze 0,3 ml SF6 uygulamışlar ve hastaların %55,6'sında başarıya ulaşmışlardır. Çalışmalarında 1 hastada periferik retinada delik geliştiğini bildirmişlerdir.

Claus ve ark.^[83] çalışmalarında farklı bir gazı pnömatik vitreolizis tedavisinde kullanmışlardır. Semptomatik VMT'si olan 20 gözün 19'una 0,2 ml hekzafloretan (C2F6) ve 1 tanesine 0,2 ml SF6 uygulamışlardır. Hastaların %85'inde VMT rezolüsyonu elde etmişlerdir. 1 hastada enjeksiyon sonrası evre 2 TKMD geliştiğini bildirmişlerdir.

Steinle ve ark.^[84] çalışmalarında semptomatik VMT'si olan hastalara ofis ortamında tek doz 0,3 ml C3F8 uygulamışlardır. Bu çalışmada 10 diyabetli gözün %90'ında, 6 epiretinal membranlı gözün %83'ünde ve daha önce okriplazmin uygulanmış 6 gözün %83'ünde VMT rezolüsyonu sağlanmıştır. Toplamda 30 göze C3F8 uygulanmış ve tedavinin genel başarısı %83 olarak tespit edilmiştir. Bir hastada OKT'de elipsoid zon değişikliği bir hastada ise pupiller blok bildirilmiştir.

Pnömatik vitreolizis ucuz, kolay ulaşılabilir, uygulaması ve saklanması kolay bir yöntemdir. İntravitreal gaz enjeksiyonu, PPV cerrahisinde de uzun yıllardır kullanılmakta olduğu için uygun bir güvenlik profili sergilemektedir. Bununla birlikte gaz artmış göz içi basıncı, santral retinal arter oklüzyonu, katarakt, pupiller blok, retina yırtığı, retina dekolmanı ve TKMD'ye neden olabilir. Yapılan çalışmalarda pnömatik vitreolizis sonrası bazı hastalarda retina yırtığı, retina dekolmanı ve TKMD geliştiği bildirilmiştir.^[77,79,83,84]

SONUÇ

Pnömatik vitreolizisintedavi başarı oranı semptomatik VMT hastalarında %87,5'e ve evre 2 TKMD hastalarında %100'e ulaşmaktadır.^[79,81] Yapılan çalışmalarda bu yöntemin özellikle semptomatik VMT hastalarında tercih edildiği bununla birlikte evre 2 TKMD hastalarında da uygulandığı görülmektedir. Uygun güvenlik profili sergileyen bu yöntem az invazivdir ve okriplazmin ile PPV'ye göre daha ucuzdur. Bu nedenle tüm dünyada vitreomaküler ara yüzey hastalıklarının tedavisinde seçilmiş olgularda kullanılmaktadır.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, pnömatik vitreolizis yapılan hastalardaki tedavi başarı sonuçları bildirilmiştir. Fakat sonuçların kontrol grubu ile karşılaştırıldığı yeterli sayıda çalışma yoktur. VMT spontan olarak da rezolüsyona uğramış olabilir ve bu tedavi başarısını etkileyecektir. Ayrıca uygulanan gazların birbirinden farklılık göstermesi ve diyabet ve epiretinal membran gibi ek patolojiler de başarıyı etkileyen faktörler arasında yer almaktadır. Pnömatik vitreolizis tedavisinin etkinliğini ve yan etkileri daha iyi tespit edebilmek için geniş serilerde yapılacak prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Kakehashi A, Takezawa M, Akiba J. Classification of posterior vitreous detachment. *Clin Ophthalmol*. 2013;8:1-10.

2. Sebag J. Pharmacologic vitreolysis. *Retina*. 1998;18:1-3.
3. Kaynak S. Vitreomaküler Traksiyon Sendromu ve Epi-retinal Membranlarda OCT: Tanı ve Takipteki Önemi. *Ret-Vit*. 2009;17(1):1-8.
4. Wang J, McLeod D, Henson DB, Bishop PN. Age-dependent changes in the basal retinovitreal adhesion. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(5):1793-1800.
5. Sebag J. Ageing of the vitreous. *Eye*. 1987;1(2):254-262.
6. Brown DJ, Bishop P, Hamdi H, Kenney MC. Cleavage of structural components of mammalian vitreous by endogenous matrix metalloproteinase-2. *Curr Eye Res*. 1996;15(4):439-445.
7. Kadayıfçılar S. Yaşlanan Vitreus. *Ret-Vit*. 2011;19:221-224.
8. Ueno N, Sebag J, Hirokawa H, Chakrabarti B. Effects of visible-light irradiation on vitreous structure in the presence of a photosensitizer. *Exp Eye Res*. 1987;44(6):863-870.
9. Vaughan-Thomas A, Gilbert SJ, Duane VC. Elevated levels of proteolytic enzymes in the aging human vitreous. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(11):3299-3304.
10. Uchino E, Uemura A, Ohba N. Initial stages of posterior vitreous detachment in healthy eyes of older persons evaluated by optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(10):1475-1479.
11. Johnson MW. Perifoveal vitreous detachment and its macular complications. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2005;103:537-567.
12. Johnson MW. Posterior Vitreous Detachment: Evolution and Complications of Its Early Stages. *Am J Ophthalmol*. 2010;149(3):371-382.
13. Duker JS, Kaiser PK, Binder S, et al. The international vitreomacular traction study group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology*. 2013;120(12):2611-2619.
14. Mojana F, Cheng L, Bartsch DUG, et al. The role of abnormal vitreomacular adhesion in age-related macular degeneration: spectral optical coherence tomography and surgical results. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(2):218-227.
15. Jackson TL, Nicod E, Angelis A, et al. Vitreous attachment in age-related macular degeneration, diabetic macular edema, and retinal vein occlusion: a systematic review and metaanalysis. *Retina*. 2013;33(6):1099-1108.
16. Gandorfer A, Rohleder M, Grosselfinger S, Haritoglou C, Ulbig M, Kampik A. Epi-retinal pathology of diffuse diabetic macular edema associated with vitreomacular traction. *Am J Ophthalmol*. 2005;139(4):638-652.
17. Robison C, Krebs I, Binder S, et al. Vitreomacular adhesion in active and end-stage age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(1):79-82.
18. Krebs I, Brannath W, Glittenberg C, Zeiler F, Sebag J, Binder S. Posterior Vitreomacular adhesion: A potential risk factor for exudative age-related macular degeneration? *Am J Ophthalmol*. 2007;144(5):741-746.
19. Bringmann A, Wiedemann P. Involvement of Müller glial cells in epiretinal membrane formation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247(7):865-883.
20. Kohno R, Hata Y, Kawahara S, et al. Possible contribution of hyalocytes to idiopathic epiretinal membrane formation and its contraction. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(8):1020-1026.
21. Witkin AJ, Ko TH, Fujimoto JG, et al. Redefining lamellar holes and the vitreomacular interface: An ultrahigh-resolution optical coherence tomography study. *Ophthalmology*. 2006;113(3):388-397.
22. Chung CP, Hsu SY, Wu WC. Cataract formation after pars plana vitrectomy. *Kaohsiung J Med Sci*. 2001;17(2):84-89.
23. De Nie KF, Crama N, Crama MAD, Klevering BJ, Boon CJF. Pars plana vitrectomy for disturbing primary vitreous floaters: Clinical outcome and patient satisfaction. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251(5):1373-1382.
24. Ghoraba H, Zayed A. Suprachoroidal hemorrhage as a complication of vitrectomy. *Ophthalmic Surg Lasers*. 2001;32(4):281-288.
25. Mason JO, Neimkin MG, Mason JO, et al. Safety, efficacy, and quality of life following sutureless vitrectomy for symptomatic vitreous floaters. *Retina*. 2014;34(6):1055-1061.
26. Sharma T, Virdi DS, Parikh S, Gopal L, Badrinath SS, Mukesh BN. A case-control study of suprachoroidal hemorrhage during pars plana vitrectomy. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1997;28(8):640-644.
27. Kamei M, Estafanos M, Lewis H. Tissue plasminogen activator in the treatment of vitreoretinal diseases. *Semin Ophthalmol*. 2000;15(1):44-50.
28. Moorhead LC, Chu HH, Garcia CA. Enzyme-assisted vitrectomy with bacterial collagenase. Time course and toxicity studies. *Arch Ophthalmol*. 1983;101(2):265-274.
29. Moorhead LC, Radtke N. Enzyme-assisted vitrectomy with bacterial collagenase. Pilot human studies. *Retina*. 1985;5(2):98-100.
30. Hageman G, Russell S. Chondroitinase-mediated disinsertion of the primate vitreous body. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994;35:1260.
31. Staubach F, Nover V, Janknecht P. Enzyme-assisted vitrectomy in enucleated pig eyes: A comparison of hyaluronidase, chondroitinase, and plasmin. *Curr Eye Res*. 2004;29(4-5):261-268.
32. Takano A, Hirata A, Ogasawara K, et al. Posterior vitreous detachment induced by nattokinase (subtilisin NAT): a novel enzyme for pharmacologic vitreolysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(5):2075-2079.
33. Wang F, Wang Z, Sun X, Wang F, Xu X, Zhang X. Safety and efficacy of dispase and plasmin in pharmacologic vitreolysis. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(9):3286-3290.
34. Zhu D, Chen H, Xu X. Effects of intravitreal dispase on vitreoretinal interface in rabbits. *Curr Eye Res*. 2006;31(11):935-946.
35. Narayanan R, Kuppermann BD. Hyaluronidase for pharmacologic vitreolysis. *Dev Ophthalmol*. 2009;44:20-25.
36. Kuppermann BD, Thomas EL, De Smet MD, Grillone LR. Pooled efficacy results from two multinational randomized controlled clinical trials of a single intravitreal injection of highly purified ovine hyaluronidase (Vitrace®) for the management of vitreous hemorrhage. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(4):573-584.
37. Li X, Shi X, Fan J. Posterior vitreous detachment with plasmin in the isolated human eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002;240(1):56-62.
38. Gandorfer A, Priglinger S, Schebitz K, et al. Vitreoretinal morphology of plasmin-treated human eyes. *Am J Ophthalmol*. 2002;133(1):156-159.
39. de Smet MD, Gandorfer A, Stalmans P, et al. Microplasmin intravitreal administration in patients with vitreomacular traction scheduled for vitrectomy. *The MIVI I Trial. Ophthalmology*. 2009;116(7):1349-1355.
40. Benz MS, Packo KH, Gonzalez V, et al. A placebo-controlled trial of microplasmin intravitreal injection to facilitate posterior vitreous detachment before vitrectomy. *Ophthalmology*. 2010;117(4):791-797.
41. Stalmans P, Benz MS, Gandorfer A, et al. Enzymatic Vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes. *N Engl J Med*. 2012;367(7):606-615.
42. Novack RL, Staurengi G, Girach A, Narendran N, Tolentino M. Safety of intravitreal ocriplasmin for focal vitreomacular adhesion in patients with exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2015;122(4):796-802.
43. Dugel PU, Tolentino M, Feiner L, Kozma P, Leroy A. Results of the 2-year ocriplasmin for treatment for symptomatic vitreomacular adhesion including macular hole (OASIS) randomized trial. *Ophthalmology*. 2016;123:2232-2247.
44. Liotta LA, Brundage R, Siegal GP, Goldfarb RH, Terranova V, Garbisa S. Effect of plasminogen activator (urokinase), plasmin, and thrombin on glycoprotein and collagenous components of basement membrane. *Cancer Res*. 1981;41:4629-4636.
45. Kohno T, Sorgente N, Ishibashi T, Goodnight R, Ryan SJ. Immunofluorescent studies of fibronectin and laminin in the human eye. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 1987;28(3):506-514.
46. Uemura A, Nakamura M, Kachi S, et al. Effect of plasmin on laminin and fibronectin during plasmin-assisted vitrectomy. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(2):209-213.
47. Kohno T, Sorgente N, Patterson R, Ryan SJ. Fibronectin and laminin distribution in bovine eye. *Jpn J Ophthalmol*. 1983;27(3):496-505.
48. Russell SR, Shepherd JD, Hageman GS. Distribution of glycoconjugates in the human retinal internal limiting membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991;32(7):1986-95.
49. Hikichi T, Yanagiya N, Kado M, Akiba J, Yoshida a. Posterior vitreous detachment induced by injection of plasmin and sulfur hexafluoride in the rabbit vitreous. *Retina*. 1999;19(1):55-58.
50. Takano A, Hirata A, Inomata Y, et al. Intravitreal plasmin injection activates endogenous matrix metalloproteinase-2 in rabbit and human vitreous. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(4):654-660.
51. Verstraeten TC, Chapman C, Hartzer M, Winkler BS, Trese MT, Williams GA. Pharmacologic induction of posterior vitreous detachment in the rabbit. *Arch Ophthalmol*. 1993;111(6):849-854.
52. Schneider EW, Johnson MW. Emerging nonsurgical methods for the treatment of vitreomacular adhesion: A review. *Clin Ophthalmol*. 2011;5(1):1151-1165.
53. Tsui I, Pan CK, Rahimy E, Schwartz SD. Ocriplasmin for vitreoretinal diseases. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:354979.
54. DeCroos FC, Toth CA, Folgar FA, et al. Characterization of vitreoretinal interface disorders using OCT in the interventional phase 3 trials of ocriplasmin. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(10):6504-6511.
55. Haller JA, Stalmans P, Benz MS, et al. Efficacy of intravitreal ocriplasmin for treatment of vitreomacular adhesion: Subgroup analyses from two randomized trials. *Ophthalmology*. 2015;122(1):117-122.
56. De Smet MD, Valmaggia C, Zarranz-Ventura J, Willekens B. Microplasmin: Ex vivo characterization of its activity in porcine vitreous. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(2):814-819.
57. Sakuma T, Tanaka M, Mizota A, Inoue J, Pakola S. Safety of in vivo pharmacologic vitreolysis with recombinant microplasmin in rabbit eyes. *Investig Op*

hthalmol Vis Sci. 2005;46(9):3295-3299.

58. Hahn P, Chung MM, Flynn HW, et al. Safety profile of ocriplasmin for symptomatic vitreomacular adhesion. *Retina*. 2015;35(6):1128-1134.
59. Kaiser P, Kampik A, Kuppermann B, Girach A, Rizzo S, Sergott R. Safety profile of ocriplasmin for the pharmacologic treatment of symptomatic vitreomacular adhesion/traction. *Retina*. 2015;35(6):1111-1127.
60. Keller J, Haynes R. Zonular Dehiscence at the time of combined vitrectomy and cataract surgery after intravitreal ocriplasmin injection. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(9):1091-1092.
61. Willekens K, Abegao Pinto L, Vandewalle E, Stalmans I, Stalmans P. Improved efficacy of ocriplasmin for vitreomacular traction release and transient changes in optic disc morphology. *Retina*. 2015;35(6):1135-1143.
62. Tibbetts MD, Reichel E, Witkin AJ. Vision loss after intravitreal ocriplasmin: correlation of spectral-domain optical coherence tomography and electroretinography. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(4):487-490.
63. Sharma P, Juhn A, Houston SK, et al. Efficacy of intravitreal ocriplasmin on vitreomacular traction and full-thickness macular holes. *Am J Ophthalmol*. 2015;159(5):861-867.
64. Hale BP, Au AK, Falk NS, Bhatnagar P, Beer PM. Flat Electroretinography and acute visual loss after ocriplasmin injection for vitreomacular adhesion complicating macular schisis. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2015;46(8):888-92.
65. Hager A, Seibel I, Riechardt A, Rehak M, Jousseaume M. Does ocriplasmin affect the RPE-photoreceptor adhesion in macular holes? *Br J Ophthalmol*. 2015;99(5):635-638.
66. Gandorfer A, Rohleder M, Sethi C, et al. Posterior vitreous detachment induced by microplasmin. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(2):641-647.
67. Fahim AT, Khan NW, Johnson MW. Acute panretinal structural and functional abnormalities after intravitreal ocriplasmin injection. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(4):484-486.
68. Barteselli G, Carini E, Invernizzi A, Ratiglia R, Viola F. Early panretinal abnormalities on fundus autofluorescence and spectral domain optical coherence tomography after intravitreal ocriplasmin. *Acta Ophthalmol*. 2016;94(2):e160-e162.
69. Madi HA, Haynes RJ, Depla D, et al. Rhegmatogenous retinal detachment following intravitreal ocriplasmin. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016;254(12):2333-2338.
70. Silva RA, Moshfeghi DM, Leng T. Retinal breaks due to intravitreal ocriplas-

min. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:1591-1594.

71. Prospero Ponce CM, Stevenson W, Gelman R, Agarwal DR, Christoforidis JB. Ocriplasmin: Who is the best candidate? *Clin Ophthalmol*. 2016;10:485-495.
72. Chin EK, Almeida DRP, Sohn EH, et al. Incomplete vitreomacular traction release using intravitreal ocriplasmin. *Case Rep Ophthalmol*. 2014;5(3):455-462.
73. Jeng KW, Bauman CR, Witkin AJ, Witkin SR, Wiegand TW, Waheed NK. Incomplete release of vitreomacular attachments after intravitreal ocriplasmin. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retin*. 2015;46(2):271-274.
74. de Smet MD, Castilla M. Ocriplasmin for diabetic retinopathy. *Expert Opin Biol Ther*. 2013;13(12):1741-1747.
75. Green-Simms AE, Bakri SJ. Vitreomacular traction and age-related macular degeneration. *Semin Ophthalmol*. 2011;26(3):137-138.
76. Drenser K, Girach A, Capone A. A randomized, placebo-controlled study of intravitreal ocriplasmin in pediatric patients scheduled for vitrectomy. *Retina*. 2016;36(3):565-575.
77. Mori K, Saito S, Gehlbach PL, Yoneya S. Treatment of stage 2 macular hole by intravitreal injection of expansile gas and induction of posterior vitreous detachment. *Ophthalmology*. 2007;114(1):127-133.
78. Rodrigues IA, Stangos AN, McHugh DA, Jackson TL. Intravitreal injection of expansile perfluoropropane (C3F8) for the treatment of vitreomacular traction. *Am J Ophthalmol*. 2013;155(2):270-276.
79. Chan CK, Crosson JN, Mein CE, Daher N. Pneumatic vitreolysis for relief of vitreomacular traction. *Retina*. 2017; 37(10):1820-1831.
80. Chan CK, Wessels IF, Friedrichsen EJ. Treatment of idiopathic macular holes by induced posterior vitreous detachment. *Ophthalmology*. 1995;102(5):757-767.
81. Yu G, Duguay J, Marra K V, et al. Efficacy And safety of treatment options for vitreomacular traction A case series and meta-Analysis. *Retina*. 2016;36:1260-1270.
82. Day S, Martinez J a, Nixon P a, et al. Intravitreal sulfur hexafluoride injection for the treatment of vitreomacular traction syndrome. *Retina*. 2016;36(4):733-737.
83. Claus MG, Feron E, Veckeneer M. Pneumatic release of focal vitreomacular traction. *Eye*. 2017;31(3):411-416.
84. Steinle NC, Dhoot DS, Quezada Ruiz C, et al. Treatment of vitreomacular traction with intravitreal perfluoropropane (C3F8) injection. *Retina*. 2017;37(4):643-650.



Uzm. Dr. Berna ŞAHAN

1988 yılında Antalya'da doğdu. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2012 yılında mezun oldu. Yeditepe Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda asistanlık eğitimini tamamlayarak 2016 yılında Göz Hastalıkları Uzmanı ünvanını aldı. 2016 yılından itibaren Yeditepe Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzman doktor olarak çalışmaya devam etmektedir. Berna Şahan evli ve 1 çocuk annesidir.