

DERLEME REVIEW

Diyabetik Maküla Ödeminde ve Diyabetik Vitre İçi Hemorajide Cerrahi Tedavi

Surgical Therapy in Diabetic Macular Edema and Diabetic Intravitreal Hemorrhage

Ali Hakan DURUKAN *, Murat KÜÇÜKEVCİLİOĞLU **, Fazıl Cüneyt ERDURMAN **

* Profesör Doktor, SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği, Ankara

** Doçent Doktor, SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 05.11.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 04.12.2017

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ali Hakan DURUKAN / SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği, General Dr. Tevfik Sağlam Cd. No:1 Etlik / Ankara Tel./Phone: +90 532 234 6114 E-posta/E-mail: drahdurukan@yahoo.com ORCID No: 0000-0001-6571-6155

ÖZ

Diyabetik maküla ödemi ve diyabetik vitre içi hemoraji diyabetin sık karşılaşılan komplikasyonlarıdır. Primer olarak intravitreal enjeksiyonlar ile tedavi edilen diyabetik maküla ödeminde seçilmiş olgularda cerrahi uygulanabilmektedir. Bu derlemede güncel literatür ışığında diyabetik maküla ödeminde cerrahinin rolü tartışılacaktır. Ayrıca diyabetik vitre içi hemorajide DRVS'den (Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study) bu yana cerrahi zamanlamada olan değişiklikler ve postvitrektomi vitre hemoraji gelişimi risk faktörleri ve engellemeye yönelik girişimlerin etkinliği tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Diyabet, maküla ödemi, vitre içi hemoraji, vitrektomi.

ABSTRACT

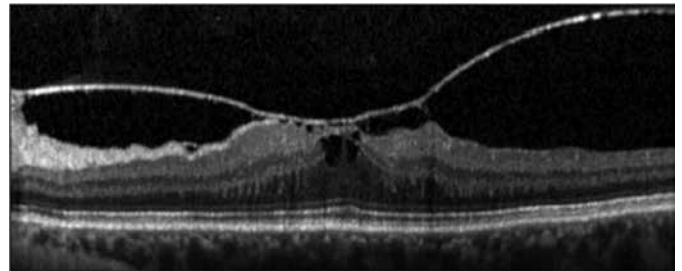
Diabetic macular edema and diabetic intravitreal hemorrhage are frequent complications of diabetes. In selected cases of diabetic macular edema which is primarily treated with intravitreal injections surgery may be performed. In this review the role of surgery in diabetic macular edema will be discussed in light of the current literature. Moreover, changes in the timing of surgery in diabetic intravitreal hemorrhage since DRVS and risk factors and the efficacy of preventive measures for postvitrectomy intravitreal hemorrhage will be discussed.

Keywords: Diabetes, intravitreal hemorrhage, macular edema, vitrectomy.

DİYABETİK MAKÜLA ÖDEMİNDE CERRAHİ TEDAVİ

Günümüzde diyabetik maküler ödemin (DMÖ) tedavisinde elimizde birçok tedavi seçeneği mevcuttur. Fokal ve grid lazer, intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) veya steroid enjeksiyonları gibi seçeneklere rağmen, halen dirençli olgular mevcuttur. Bu olguların da bir bölümü pars plana vitrektomiden (PPV) yarar görebilmektedir. Bu derlemede DMÖ'nün cerrahi tedavisini destekleyen klinik ve fizyopatolojik kanıtlara değinilecek ve cerrahiye uygun olguların seçiminde dikkat edilmesi gereken hususlar aktarılmaya çalışılacaktır.

Diyabetik maküla ödemi tedavisinde PPV ilk defa 1992 yılında Hilal Lewis^[1] tarafından önerilmiştir. Lewis'in makalesinde kalınlaşmış, gergin, parlak bir arka hyaloid şeklinde ifade ettiği görünümün, daha sonraki yıllarda Optik Koherens Tomografi (OKT) teknolojisinin gelişmesiyle foveada yapışıklığın devam ettiği parsiyel bir arka vitre dekolmanı (AVD) olduğu gösterilmiştir (Şekil 1). Diyabetik maküla



Şekil-1: Kalınlaşmış, gergin, parlak bir arka hyaloid.

ödemi sıklığının AVD'si olmayan hastalarda AVD'si olanlara göre 2.7 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir.^[2] Aynı zamanda AVD gelişiminin DMÖ'de spontan düzelmeye yol açtığı da gösterilmiştir.^[3] DMÖ'nün patogenezi multifaktöriyeldir ve kompleks biyokimyasal olayları içerir. Bir teoriye göre hiperglisemi, AGE (Advanced Glycation End Products) adı verilen ileri glikasyon son ürünlerinin ortaya çıkmasına neden olur.^[4,5] Bu ürünler, proteinlerin, lipidlerin ve hatta deoksiribo nükleik asitin enzimatik olmayan bir şekilde şekerlerle tepkimeye girmesiyle oluşurlar. Sonuçta, glikasyona uğrayan protein ve lipidlerin yapı ve fonksiyonları değişikli-



Şekil-2: DMÖ cerrahi tedavisi için patojenik gereke.

ge uğrar. Son ürünler lökostaza, perisit ve endotelial hücre hasarına yol açarlar. Bunun yanında vitreus ve vitreoretinal ara yüzde mekanik değişiklikler gelişir (Şekil 2).

Bu açıdan vitrektomi AGE'lerin temizlenmesinde veya anormal yapışıklık gösteren vitreusun uzaklaştırılmasıyla DMÖ tedavisinde faydalı olabilir.

Vitrektominin DMÖ üzerindeki iyileştirici etki mekanizmaları;^[6,7]

1) Anormal vitreomaküler adezyonların serbestleştirilmesi ve maküla üzerindeki tanjensiyel ve ön-arka traksiyonda azalma

2) Vitreus kavitesinden retinaya artmış oksijen difüzyonu

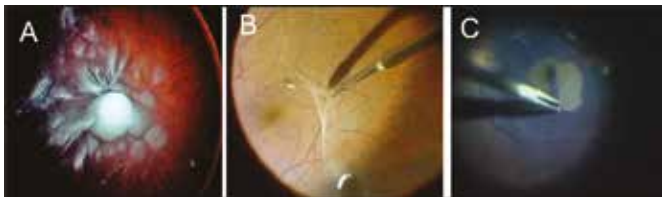
3) Vitreustaki serbest ve bağlı VEGF yükünün eliminasyonu

4) Vitreustaki büyüme faktörlerinin eliminasyonu

Bu yararlı etkilerin yanında vitreusun uzaklaştırılması intravitreal uygulanan ilaçların gözden uzaklaştırma hızının artmasına sebep olabilir. Vitrektomize gözlerde bu süreler;

- Triamsinolon (TA): 1.5 kat daha hızlı^[8]
- Bevacizumab (BVZ) : Lensektomi yapılmadıkça fark yok^[9]
- Ranibizumab (RNB): Fark yok^[10]
- Dekametazon implant: Fark yok^[11]
- Aflibercept: Belirsiz (DRAW çalışması devam ediyor)

DMÖ'li hastayı cerrahi için değerlendirirken, vitreus ve vitreoretinal ara yüzün durumu ortaya konulmalıdır. Vitreomaküler ara yüzün değerlendirilmesi en iyi şekilde fundus muayenesi ve OKT ile yapılır. Standart cerrahide arka hyaloid, epiretinal membran (ERM) ve iç limitan membran (İLM) soyulması önerilmektedir (Şekil 3A,B,C).



Şekil-3: DMÖ cerrahi tedavi aşamaları

Patel 2013 yılında DMÖ cerrahi tedavi endikasyonlarını sınıflandırmıştır^[12] (Tablo 1,2).

Sınıflamadaki her patolojinin farklı biyomikroskopik ve

Tablo 1. DMÖ cerrahi tedavi endikasyonları

1. Anormal vitreomaküler adezyonla birlikte DMÖ
a. Gergin (taut) hyaloid
b. Vitreomaküler ve/veya vitreofoveal traksiyon
c. Epiretinal membran
2. Postvitrektomi gergin İLM sendromu
3. Anormal vitreomaküler adezyon olmadan dirençli DMÖ

Tablo 2. DMÖ cerrahi tedavi endikasyon detayları

DMÖ Cerrahi Sınıflama	Biyomikroskopi	OKT
Anormal vitreomaküler adezyonla birlikte DMÖ		
Gergin (taut) hyaloid	Arka hyaloid genellikle yapışık, perlek bir rife ve striasyonlar izlenebilir.	Uniform, alçak, parsiyel AVD. Altta difüz MO ve retinal kalınlaşma
Vitreomaküler ve/veya vitreofoveal traksiyon	Arka hyaloid parsiyel ayrılır. Vitreoretinal adezyon alanlarında düzensiz kenar görülebilir.	Düzensiz parsiyel AVD. Vitreoretinal adezyonların altında retinal ödem maksimum. Fokal foveal distorsiyonla beraber vitreofoveal traksiyon.
Epiretinal membran	Arka hyaloid dekolle veya değil Retinada striasyon/damarlarda distorsiyon	Maküla yüzeyini örten hiperreflektif membran ve/veya AVD
Postvitrektomi gergin İLM sendromu	Daha önce soyulmuş hyaloid	Vitreoretinal adezyon olmadan hiperreflektif (ERM'den daha az) veya normoreflektif İLM. Difüz DMÖ
Anormal vitreomaküler adezyon olmadan dirençli DMÖ	Arka hyaloid dekolle veya değil	Vitreoretinal adezyon olmadan kıstık veya difüz DMÖ

OKT bulguları mevcuttur. Anormal vitreomaküler adezyon, AVD'nın fizyolojik gelişiminin dışına çıkmasıyla ortaya çıkar. Arka hyaloid dekolmanı gelişirken fovea veya makülada ayrılma olmadığında, diyabetik bir hastada bu bölgelerdeki sürekli traksiyon maküla ödemeine yol açabilir. Bu durum üç ayrı tabloda gözlenir. Aslında bu üç tablo da aynı spekt-rumdaki patolojilerdir. Çoğu diyabetik gözde bir arada bulunabilirler. Bu nedenle literatürde net bir sınıflama yapılamadığı gözlenmektedir. Biyomikroskopik ve OKT bulguları arasında da tam bir korelasyon olduğu söylenemez.

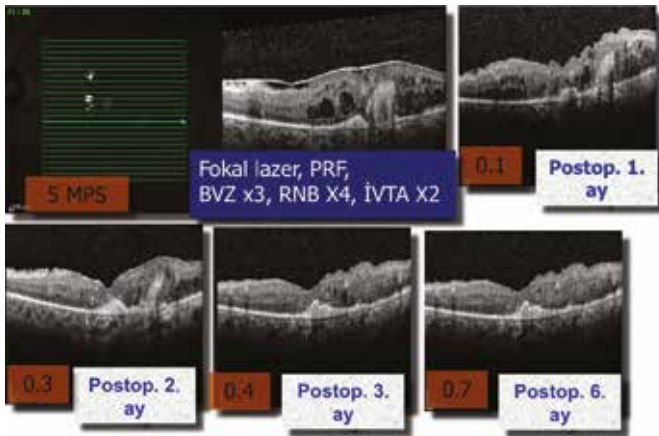
Gergin Hyaloid: Bu gözlerde kalınlaşmış ve gergin pre-maküler arka hyaloid mevcuttur. Arka hyaloid yüzeyinde striasyonlar izleniyor. Striasyonlar retina yüzeyi ve retina damarlarını etkilememektedir. Bu görünüm gergin hyaloidi ERM'den ayırmaktadır. OKT'de parsiyel arka vitreus dekolmanı ve fovea üzerinde birden çok noktada vitreomaküler adezyonlar izleniyor. Altta retina kalın ve ödemli olarak gözlenir.

Vitreomaküler ve/veya Vitreofoveal Traksiyon: Bu terim, hyaloidin arkada retinadan ayrıldığı fakat fokal olarak maküla ve/veya foveada yapışık kaldığı tablolar için kullanılır. Bu durum, DRP'li gözlerde DMÖ'ye neden olabilir. Bu terim sıklıkla vitreomaküler traksiyon (VMT) sendromu olarak ta kullanılmaktadır. Oysa, VMT sendromu ayrı bir tablodur. VMT sendromu diyabetik olmayan gözlerde arka hyaloidin periferde ayrıldığı, ancak makülada yapışık kaldığı bir tablo olarak ilk defa B-Mod ultrasonografide tanımlanmıştır. Klinik olarak, vitreomaküler veya foveal traksiyon retina yüzeyinde büyük bir distorsiyona ve gergin hyaloidin tersine

retinanın arka hyaloide doğru belirgin olarak yükselmesine neden olur.

2010 yılında DRCR.net VMT'nin eşlik ettiği DMÖ'li hastalarda literatürdeki en geniş vitrektomi sonuçlarını yayınlamıştır.^[13] VMT ilişkili DMÖ olan 87 gözde standart cerrahi olarak PPV+Arka hyaloid ve ERM soyulması+ ILM soyulması uygulanmış. Ameliyat sonrası 6. ayda; % 68 olguda subfoveal kalınlıkta (SFK) en az % 50 azalma, % 43 olguda SFK < 200 µm, % 38 olguda ≥ 10 harf görme keskinliği (GK) artışı, % 22 olguda ≥ 10 harf GK azalması saptanmış. Ameliyat sonrası 1. yılda ise; % 47 olguda SFK < 200 µm, % 38 olguda ≥ 10 harf GK artışı; % 26 olguda ≥ 10 harf GK azalması saptanmış.

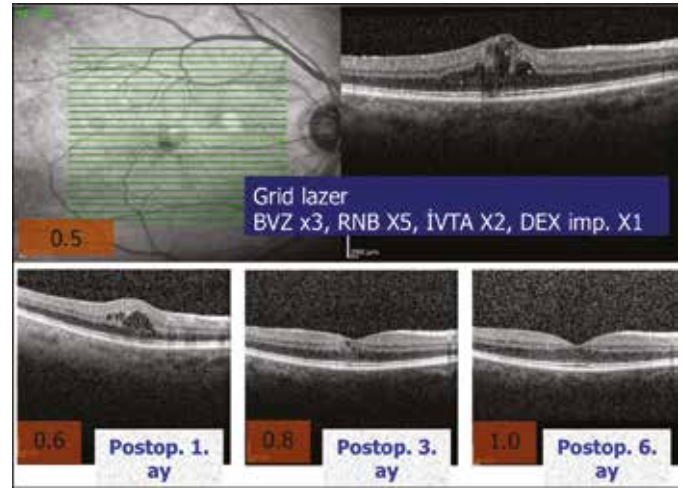
Epiretinal Membran: Diyabet olsun olmasın, ERM'lar maküla ödeme yol açabilirler. Diyabetin, retinopatiden bağımsız olarak ERM gelişimi için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. ERM patogenezinde AVD da önemlidir. Bu membranların çoğu avaskülerdir. Diyabetik olgularda neovaskülarizasyon membran içinde ilerlerse, membranlar vaskülarize ve kalınlaşmış olarak görülür. Şekil 4'te ERM ilişkili bir DMÖ olgusu görülmektedir.



Şekil-4: Cerrahi sonrası 7 ay takipli bir ERM ilişkili DMÖ olgusu

Postvitrektomi Gergin İLM: Postvitrektomi gergin İLM, diyabetik vitrektomi ve hyaloid soyulması sonrasında başlayan diffüz DMÖ'in sık olmayan bir nedenidir.^[14] Vitrektomiden sonra 6 haftadan daha uzun bir sürede gelişir ve lazer, steroid ve anti-VEGF enjeksiyonlarına cevapsızdır. OKT'de traksiyon olmadan dış retinal ödem izlenir. Fundus Flörese-in Anjiyografide (FFA) difüz ve derin flörese-in kaçığı gözlenir. Fiziopatolojisinde İLM boyunca tanjensiyel traksiyon suçlanmaktadır. Tedavide bu traksiyonu azaltmak için yeniden PPV ile İLM soyulması uygulanmalıdır.

Anormal VMT Olmadan Dirençli DMÖ: Vitreomaküler ara yüz anormallikleri olan gözlerde vitrektomi faydalı olsa da, dirençli DMÖ olgularının çoğunda normal bir ara yüz mevcuttur. Literatürde vitreomaküler ara yüz anormallikleri olmayan DMÖ'in cerrahi tedavisiyle ilgili çok sayıda olgu serileri mevcuttur. Bu çalışmaların çoğu tedavide anti-VEGF ajanların kullanımı öncesi dönemlerde yapılmış ve vitrektomi çoğunlukla lazere dirençli vakalar için alternatif bir tedavi yöntemi olarak görülmüştür (Şekil 5).

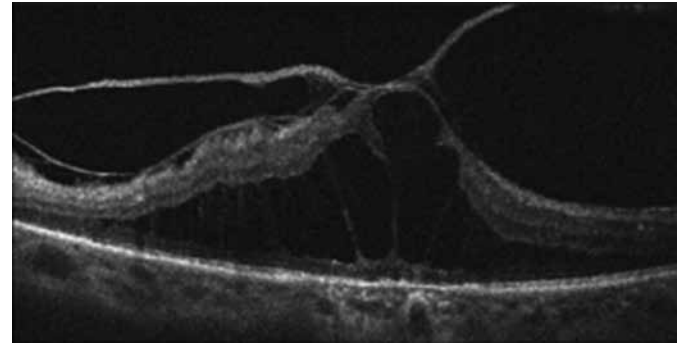


Şekil-5: Anormal VMT olmadan dirençli DMÖ olgusu

Bu bilgiler ışığında DMÖ cerrahi tedavisinde PPV'nin etkinliğini belirleyen faktörler;

- Cerrahi öncesi vitreoretinal ara yüzün durumu
- Lens durumu
- Daha önce yapılmış maküla lazeri
- Maküler iskemi varlığı

DMÖ'in cerrahi tedavisi genellikle ödemin mekanik nedenleri (VMT, ERM, Gergin Arka hyaloid ve Postvitrektomi Gergin İLM) için alternatif bir tedavidir. Tipik olarak cerrahi tedavi gereken hastalar, konservatif tedavilere cevap vermeyen, vitreomaküler traksiyonun eşlik ettiği difüz DMÖ olan hastalardır (Şekil 6).



Şekil-6: Diffüz DMÖ+VMT

Tablo 3. DMÖ cerrahi tedavisi klinik çalışmaları

Çalışma	Göz Sayısı	Girişim	Kontrol Grubu	Takip	Fonksiyonel Sonuç	Anatomik Sonuç
Strobo ve ark. (2005)	36	PPV	Gödem	6 ay	PPV ile GK artışı	PPV ile SFK azaldı
Yamaji ve ark. (2006)	20	PPV/İLM soyulması	Gödem	12 ay	Fark yok	PPV ile SFK azaldı
Kumar ve ark. (2007)	24	PPV/İLM soyulması	Grid lazer	6 ay	Fark yok	PPV ile SFK azaldı
Yamaji ve ark. (2005)	24	PPV/İLM soyulması	Grid lazer	6 ay	Fark yok	PPV ile SFK azaldı
Patel ve ark. (2008)	15	PPV	Grid lazer	12 ay	Lazerle 12. ayda GK artışı	Fark yok
Thomas ve ark. (2005)	40	PPV/İLM soyulması	Grid lazer	12 ay	Fark yok	Fark yok
Hernandez ve ark. (2011)	40	PPV/İLM soyulması	PPV	6 ay	Fark yok	PPV+İLM ile SFK azaldı
Battalini ve ark. (2005)	58	PPV/İLM soyulması	PPV	12 ay	Fark yok	-
Bardak ve ark. (2006)	17	PPV/İLM soyulması	PPV	6 ay	Fark yok	-
Dix ve ark. (2012)	40	PPV	İVTA	12 ay	Fark yok	PPV ile 12. ayda SFK azaldı
Pignatelli ve ark. (2008)	42	PPV/İLM soyulması/İVTA	PPV/İVTA	18 ay	Fark yok	Fark yok

DMÖ cerrahi tedavisi için Evre I kanıt yoktur (Büyük, prospektif, randomize, kontrollü çalışmalar). Evre II kanıt (2005-2012 yılları arası yapılmış küçük, prospektif, randomize, kontrollü 11 çalışma) ise mevcuttur (Tablo 3).

PPV-Doğal Seyir Karşılaştırma Çalışmaları

Yanyalı ve ark.^[15] grid lazere dirençli (≥ 6 ay) olguları incelemişler. On ikinci ayda fonksiyonel açıdan fark yokken PPV ile SFK'ta anlamlı azalma (PPV: 165.8 μ m, Gözlem: 37.8 μ m) gözlemişlerdir. Stolba ve ark.^[16] ise yine grid lazere dirençli (≥ 4 ay) olguları incelemişler. Altıncı ayda PPV ile anlamlı GK artışı saptamışlar. Ancak kombine katarakt cerrahisi yapılan olgularında çalışmaya eklenmesi karıştırıcı değişken olarak çalışmanın zayıf yönü olarak belirtilmiştir. Benzer şekilde PPV ile 6. ayda SFK'ta anlamlı azalma (PPV: 60.3 μ m, Gözlem: 17.7 μ m) görülmüştür. Sonuç olarak DMÖ'in PPV ile cerrahi tedavisi ameliyat sonrası 6. ve 12. ayda doğal seyirle karşılaştırıldığında anlamlı anatomik düzelme sağlamaktadır. Ancak, fonksiyonel sonuçlar farksız gözükmemektedir.

PPV-Lazer Karşılaştırma Çalışmaları

Yanyalı ve ark.^[17] naif olguları incelemişler. Altıncı ayda fonksiyonel açıdan fark bulamazken PPV ile SFK'ta belirgin azalma (PPV: 219.4 μ m, Lazer: 28.5 μ m) saptamışlardır. GK'nde 6. ayda anlamlı artış saptamazken PPV ile SFK'ta belirgin azalma (PPV: 300.9 μ m, Lazer: 106.6 μ m) görmüşlerdir. Patel ve ark.^[18] grid lazere dirençli olguları inceledikleri benzer çalışmada 12. ayda anlamlı GK artışı ve SFK'ta anlamlı inceltme saptamışlardır (PPV: 27 μ m, Lazer: 107 μ m). Sonuç olarak DMÖ'in PPV ile cerrahi tedavisi ameliyat sonrası 6. ayda lazerle karşılaştırıldığında anlamlı anatomik düzelme sağlamaktadır. 12. ay anatomik, 6. ve 12. ay fonksiyonel sonuçlar farksız gözükmemektedir.

PPV-PPV+İLM Soyulması Karşılaştırma Çalışmaları

Hoerauf ve ark.^[19] grid lazere dirençli (≥ 3 ay) olguları dahil ettikleri çalışmada 6. ayda GK'nde anlamlı değişim görmezken PPV+İLM soyulması ile SFK'ta anlamlı azalma saptamışlardır. Bardak ve ark.^[20] benzer şekilde grid lazere dirençli (≥ 4 ay) olguları incelemişler. GK'nde anlamlı değişim görmemişlerdir. Ülkemizden Bahadır ve ark.^[21] da benzer şekilde anlamlı GK değişimi saptamamışlardır. Bu çalışmalar ışığında DMÖ'in cerrahi tedavisinde PPV'ye İLM soyulmasının eklenmesi ameliyat sonrası 6. ayda anlamlı anatomik düzelme sağlarken, fonksiyonel bir katkısı olmamıştır.

PPV+İLM Soyulması-İVTA Karşılaştırma Çalışmaları

Doi ve ark.^[22] grid lazere dirençli (≥ 3 ay) olguları dahil ettikleri çalışmada 12. ayda GK'nde anlamlı değişim saptamazken PPV+İLM soyulması ile SFK'ta anlamlı azalma görmüşlerdir.

PPV+İVTA+İLM Soyulması-PPV+İVTA Karşılaştırma Çalışmaları

Figuerola ve ark.^[23] 6 aydan kısa diffüz DMÖ hikayesi olan naif hastaları inceledikleri çalışmada gerek GK gerekse SFK ölçümlerinde anlamlı değişim saptamamışlardır.

DMÖ Cerrahi Tedavisi Uzun Dönem Etkinliği

Navarrete ve ark.^[24] nontraksiyonel dirençli DMÖ nedeniyle PPV uyguladıkları, PPV sonrası en az 6 ay SFK ≤ 300 μ ve PPV sonrası ilk üç ayda SFK'ta başlangıç değerinden en az % 20 azalma olan 24 hastayı 1 yıl süreyle prospektif olarak incelemişlerdir. Altıncı ayda SFK'ta ortalama % 36 (551 μ m'den 367 μ m'e) ile anlamlı değişim saptamışken ($P<0.02$), GK değişimi (logMAR 0.9'dan logMAR 0.8'e) anlamlı bulunmamıştır ($P=0.159$). Birinci yılda ise % 70 olguda anatomik kazanım ve GK stabil seyretmiştir. Bu bulgular ışığında DMÖ'in cerrahi tedavisinde birinci yılın sonunda PPV ile elde edilen anatomik kazanım devam ederken, görme keskinliği stabil kalmaktadır.

DMÖ Cerrahi Tedavisinde Traksiyonel ve Nontraksiyonel Olguların Karşılaştırılması

Bonnin ve ark.^[25] ortalama takip süresi 4.8 ± 2.4 yıl olan 73 gözü (20 traksiyonel, 53 nontraksiyonel) retrospektif olarak incelemişlerdir. Başlangıç ve son vizit bulguları karşılaştırıldığında SFK'ta ortalama azalma hem Traksiyonel grupta (528 μ m'den 285 μ m'e) hem de Nontraksiyonel grupta (539 μ m'den 308 μ m'e) anlamlı bulunmuştur ($P<0.001$). GK ortalama değişimi de benzer şekilde Traksiyonel grupta (logMAR 0.75'den logMAR 0.57'e) ve Nontraksiyonel grupta (logMAR 0.78'den logMAR 0.61'e) anlamlı bulunmuştur ($P<0.001$). Son vizitte SFK'ta ortalama azalma ve GK kazanımı gruplar arası farksız bulunmuştur.

SONUÇ

Sonuç olarak; DMÖ tedavisinde vitrektominin, ödemin mekanik nedenlerinin ortadan kaldırılmasında fayda sağladığı gösterilmiştir. Halen, hangi olguların PPV'den fayda görüp hangilerinin görmeyeceğini belirleyecek bir yöntemle sahip değiliz. DMÖ'ne ait mekanik bir neden olmadığında cerrahi sonuçlar oldukça değişkendir. DMÖ'nin traksiyonel nedenleri sıklıkla klinik olarak belirlenir ve OKT ile teyit edilir. Traksiyonel vakalarda İLM soyulmasının rolü tam olarak belli değildir. Teorik olarak İLM soyulması kortikal vitreusu ve traksiyonel elemanları tam olarak ortadan kaldırdığımızdan emin olmamızı sağlamaktadır. Bu durum özellikle vitreoskizis de geçerlidir. DMÖ için PPV çalışmalarının çoğu anti-VEGF'lerin yaygın kullanımı öncesi yapıldığından, anti-VEGF'lerin DMÖ'in mekanik nedenleri üzerindeki etkisi bilinmemektedir. OKT ile retinal ödem ve kalınlaşmanın nedeni olarak traksiyon izlenmiyorsa, cerrahiye karar vermeden önce mevcut intravitreal farmakolojik tedaviler denenmelidir. Hasta medikal tedaviye cevap vermiyorsa ve ameliyat öncesi değerlendirmede DMÖ'ine ait traksiyonel bir komponent varsa, PPV düşünülebilir. Vitrektominin cerrahi riskleri ve vitrektomize gözlerde anti-VEGF ve diğer farmakolojik ajanların artmış eliminasyonu olabileceği akılda tutulmalıdır. OKT'deki traksiyon bulguları, her zaman klinik bulgularla korele olmalıdır. Vitreomaküler adezyonlar sık değildir ve bazı olgularda DMÖ'in primer nedeni olmayabilirler. Klinik olarak anlamlı veya anlamsız anormal vitreomaküler adezyonların OKT'de derecelenme-

si konusunda henüz bir sınıflama mevcut değildir ve ihtiyaç vardır. Bunun sağlanmasıyla hangi gözlerin cerrahiden daha iyi cevap alacağı belirlenebilecektir.

DIYABETİK VİTRE İÇİ HEMORAJİDE CERRAHİ TEDAVİ

Vitre içi hemoraji (VİH) proliferatif diyabetik retinopati (DRP) hastalarında görmeyi tehdit eden önemli bir komplikasyondur. Diyabetik VİH'de ilk PPV 1970 yılında Mac-hemer^[26] tarafından uygulanmıştır. 1985 yılında ise Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study (DRVS) ilk raporları ile PPV'nin VİH'de rolü tanımlanmıştır.^[27,28] Ancak vitrektomi teknikleri ve enstrümanlarındaki yenilikler ve endolazerin keşfiyle daha iyi sonuçlar alınmaya başlamıştır.^[29,30] Müdahale şekli ve zamanlaması diyabetin tipi, semptomların süresi, daha önce lazer yapıp yapılmadığı ve erken görsel rehabilitasyon ihtiyacı gibi faktörlere bağlıdır.^[31,32]

Cerrahi Zamanlama

DRVS çalışması cerrahi zamanlama konusunda ışık tutmaktadır. DRVS çalışması $\leq 5/200$ görme keskinliği ve en az 1 ay süreli VİH olan 616 gözü 6 ay içinde erken vitrektomi grubu ve cerrahinin 1 yıl ertelendiği geç cerrahi grubu olarak randomize etmiştir. İki yıllık takip sonucunda $\geq 10/20$ GK'ne sahip hasta sıklığı erken cerrahi grubunda % 25 iken geç cerrahi grubunda %15 olarak bulunmuştur. Tip 1 diyabet olan hastalarda erken cerrahi ile $\geq 10/20$ GK'ne sahip hasta sayısı erken cerrahi grubunda istatistiksel anlamlı olarak fazla bulunmuşken (%36 X %12), tip 2 diyabet hastalarında bu fayda görülebilmiştir (%16 X %18).²⁸ Erken cerrahinin faydası 4 yıllık sonuçlarda da devam etmiştir.^[33] Tip 2 diyabet hastalarında ise yine erken cerrahi ile belirgin fayda elde edilebilmiştir. Ancak cerrahinin geciktirildiği olguların ancak % 20'si hemorajide spontan gerileme göstermiştir. Bu sonuçlara bakıldığında tip 1 diyabetik hastalarda erken cerrahi belirgin avantaj sağlamakta ve ciddi VİH olan tip 2 diyabet hastalarının % 80'i ilk yıl sonunda cerrahi müdahale gerektirmektedir. Ancak bu kadar uzun süre hastayı görmeden yoksun bırakmak ve retinopatinin ilerlemesini izleyememek ciddi çekincelerdir. DRVS çalışmasında % 30 hastanın afak kalması ve endolazer kullanılmaması da görme sonuçlarını etkileyecek önemli faktörler olarak sayılabilir. Bu nedenlerle günümüzde ciddi VİH'de daha erken cerrahi uygulanmaktadır. Ratnarajan ve ark.^[34] çoğunluğu tip 2 DM olan VİH'li hastalarda ilk 6 ayda uygulanan PPV+endolazer fotokoagülasyonun 2 yıllık sonuçlarını incelemiştir. Çalışmalarında DRVS dahil kriterlerini karşılayan bir alt grubu karşılaştırmışlar ve $\geq 6/12$ GK olan hasta oranı DRVS'de % 24.5 olarak bulunmuşken bu çalışmada tip 1 diyabet hastalarında % 66.7 ve tip 2 diyabet hastalarında % 58.3 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada DRVS'de tip 1 DM hastalarında elde edilen faydanın tip 2 DM hastalarında da tekrarlanabileceği gösterilmiştir. DRVS'den bu yana intraoperatif endolazer, daha küçük kesiciler ve daha iyi görüntüleme gibi ciddi gelişmeler olmuştur. Bir taraftan da

ciddi görme kaybı ile geçirilen süreye bağlı mali kayıplar göz önüne alındığında günümüzde artık daha erken cerrahi uygulanmaktadır. Fassbender ve ark.^[35] erken cerrahi (< 1 ay) uyguladıkları 17 gözü, geç cerrahi (> 1 ay) uyguladıkları 29 göz ile karşılaştırmışlar. İki grup arasında son kontrol noktasında fonksiyonel kazanç açısından anlamlı fark bulmamışlar ve genel olarak komplikasyon oranının çok düşük olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada erken vitrektomi ile ciddi görme kaybı ile geçen sürenin ve ilerleyen dönemde ek lazer ihtiyacının azaltıldığı gösterilmiştir. Parikh ve ark.^[36] da VİH eşlik eden proliferatif DRP nedeniyle lazer yapılanlarda sadece proliferatif DRP için lazer yapılanlara göre ilk iki yılda vitrektomiye gitme oranının daha fazla olduğunu göstermiştir. Gupta ve ark.^[37] PPV uyguladıkları 68 diyabetik VİH'de birinci yılda DRVS'den daha iyi görsel sonuçlar bildirmişlerdir. Ostri ve ark.^[38] diyabetin komplikasyonları nedeniyle vitrektomi uyguladıkları 167 hastanın 10 yıllık sonuçlarını bildirmişlerdir. Bu hastaların % 47'sine diyabetik VİH nedeniyle cerrahi uygulanmıştır. Altıncı ayda elde edilen ciddi görme kazanımının 5. ve 10. yılda sürdürüldüğü gözlenmiştir. Tüm bu bilgiler ışığında düşük komplikasyon oranı ve iyi görsel sonuçları sebebiyle modern vitrektomi cerrahisinin diyabetik VİH'de erken (< 3 ay) uygulanması önerilebilir.

Postvitrektomi Vitre İçi Hemoraji

Diyabetik vitrektomi en sık komplikasyonu VİH'dir. Postvitrektomi VİH sıklığı %10.5-43.5 arasında değişmektedir.^[37,39,40] Brown ve ark.^[41] % 14 hastada revitrektomi sebebini tekrarlayan VİH olarak bulmuşlar ve bu hastaların %14'ünün negatif ışık hissi ile sonlandığını bildirmişlerdir. Bu ciddi komplikasyon için suçlanan faktörler: sklerotomi yerinde veya vitreus tabanında fibrovasküler proliferasyon, periferik vitreus eteğinin iyi temizlenmemesi, retinal fibrovasküler dokuların yetersiz temizliği, yetersiz hemostaz ve yetersiz endolazer fotokoagülasyondur.^[39,42,43] Bu faktörlerin içinde en sık suçlanan giriş yeri fibrovasküler proliferasyondur. Bunu önlemeye yönelik lazer fotokoagülasyon veya kriyoterapi uygulamaları denenmiştir. Hsieh ve ark.^[44] peristan diyabetik VİH olan hastaları 2 grupta incelemiştir (kriyoterapi+intravitreal BVZ ve sadece intravitreal BVZ). Reoperasyon sıklığı açısından 2 grup arasında anlamlı fark bulmazken, vitreus temizlenme hızının kombine grupta daha hızlı olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada olduğu gibi intravitreal ajanların postvitrektomi hemoraji sıklığını azaltma amaçlı kullanımı başka çalışmalarda da araştırılmış, ancak tartışmalı sonuçlar elde edilmiştir. Ülkemizden Goncu ve ark.^[45] ile Ergun ve ark.^[46] bildirdiği 2 raporda preoperatif ve ameliyat sonunda olmak üzere intraoperatif uygulanan BVZ enjeksiyonunun postvitrektomi VİH sıklığında anlamlı bir azalma yapmadığı görülmüştür. Park ve ark.^[47] 3 aydan uzun süredir var olan, traksiyonel retina dekolmanı olan veya olmayan ve en az 12 aylık takipli diyabetik VİH nedeniyle vitrektomi uygulanan 139 hastanın 156 gözünü 3 grupta incelemiştir: 1) cerrahi sonunda intravitreal TA, 2) cerrahi sonunda intravitreal BVZ uygulanan ve 3) kontrol. İlk 1 ay içinde olan postvitrektomi VİH

sıklığını 2 çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulmuşlardır. Bir aydan sonra gelişen VİH açısından ise 3 grup arasında anlamlı fark görmemişlerdir. Hiçbir olguda anterior fibrovasküler proliferasyon görmemişler ve neovasküler glokom sıklığı açısından gruplar arası anlamlı fark saptamamışlardır. Kontrol grubunda da hiç anterior fibrovasküler proliferasyon görülmemesi periferik vitreus temizliğinin çok iyi yapılması sonucu olabilir çünkü tüm fakik olgularda fakoemulsifikasyon cerrahisi vitrektomiye ilave edilmiştir. Reoperasyon sıklığı açısından ise gruplar arası anlamlı fark bulunmamıştır. DRCR.net tarafından yürütülen diğer bir çalışmada 125 göze RNB ve 136 göze salin intravitreal enjeksiyonu 3 yükleme şeklinde uygulanmış ve VİH çekilme oranı ile reoperasyon sıklıkları karşılaştırılmıştır.^[48] Üçüncü ayda vitrektomi gereksinimi kümülatif olasılığı, tam bir panretinal fotokoagülasyonun tamamlanma ve hiç cerrahi gerektirmeme olasılıkları açısından anlamlı farklar görmemişlerdir. Ancak görme kazanımının RNB kolunda anlamlı olarak daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. İki çalışma kolunda da vitrektomi sıklığı sadece takip ile elde edilen oranlardan belirgin düşüktür ama bu çalışmada bu değerlendirilmemiştir. Çalışmanın sonunda RNB ile elde edilen daha iyi görsel sonuç, daha az tekrarlayan hemoraji ve panretinal lazerin tamamlanma şansında artış salin enjeksiyonuna göre intravitreal RNB ile en azından kısa süreli bir biyolojik etkinin söz konusu olabileceği değerlendirilmiştir. Çalışmada ayrıca anti-VEGF ajanlarla oluşabilecek 2 önemli komplikasyon olan traksiyonda artış ile regmatojen retina dekolmanı ve hayalet hücre glokomu gelişimi riskinde artış görülmemiştir. Ferencak ve ark.^[49] ise proliferatif DRP nedeniyle vitrektomi sonrası tekrarlayan VİH olanlarda postoperatif BVZ enjeksiyonlarının rolünü araştırmışlardır. Tüm gözlere en az 1 kez enjeksiyon uygulamışlar ve en az 6 ay takip etmişlerdir. Bu çalışmada hiçbir hastada reoperasyon gerekmemiş ve VİH %70 6 ayda çekilmiştir. Manabe ve ark.^[50] standart 1.25 mg BVZ yerine 0.16 mg cerrahiden 1 gün önce uygulayarak primer sonuç olarak 4 hafta içinde tekrarlayan VİH için reoperasyon sıklığını incelemişlerdir. Sham kontrolle karşılaştırdıklarında reoperasyon sıklığı ve postvitrektomi VİH sıklığını BVZ grubunda anlamlı olarak az bulmuşlardır. Bu çalışmada ayrıca BVZ uygulamasının cerrahiye kolaylaştırdığını gösteren daha az endolazer ve endokoter kullanım gereksinimi ve belirgin düşük vitreus VEGF konsantrasyonu saptanmıştır. Preoperatif Conbercept (KH902; Chengdu Kanghong Biotech Co., Ltd., Sichuan, China) uygulanan traksiyonel retina dekolmanı eşlik eden VİH olan 18 gözün kontrol grubu olan 18 göz ile karşılaştırıldığı başka bir çalışmada standart bir skorlama sistemi ile iki grup cerrahi zorluk açısından homojen hale getirilmiştir.^[51] Conbercept grubunda intraoperatif kanama kontrol grubuna göre anlamlı az bulunmuştur. Ayrıca daha az endokoter ve silikon yağı gereksinimi ile daha az tekrarlayan VİH saptanmıştır. Bu tartışmalı sonuçlardan sonra bu konu ile ilgili 2 meta-analiz yapılmıştır. Smith ve Steel^[52] tarafından yapılan meta-analizde vitrektomiye BVZ'in eklenmesi erken postvitrektomi VİH sıklığını azaltmış ancak geç VİH üzeri-

ne olan etkisi belirsiz olarak değerlendirilmiştir. Sonuç görme açısından yorum yapmak çalışmaların heterojen olması sebebiyle mümkün olmamıştır. Traksiyonun artması ile yırtıklı retina dekolmanı gelişimi açısından BVZ enjeksiyonu ile risk artışı saptanmamıştır. Zhang ve ark.'nın^[53] bildirdiği diğer meta-analizde 8 randomize kontrollü (394 hastanın 414 gözü) çalışma incelenmiştir. Preoperatif BVZ enjeksiyonu ile daha az endokoter gereksinimi, daha kısa süreli cerrahi ve daha az erken postvitrektomi VİH saptanmıştır. Ancak geç postvitrektomi VİH sıklığı ve sonuç görme açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Yukarıda bahsedilen bildirilerde belirtildiğine benzer şekilde yırtıklı retina dekolmanı ve glokom gelişimi yönünden risk artışı görülmemiştir.

Postvitrektomi VİH gelişimini önleme amaçlı diğer adjuvan ajanlar vitre içi tamponad kullanımı olmuştur. Bir çalışmada cerrahi sonunda propan gaz enjeksiyonu yapılanlar ile yapılmayanlar arasında erken postvitrektomi VİH gelişimi açısından fark bulunmamıştır.^[46] Balakrishnan ve ark.^[40] proliferatif DRP nedeniyle vitrektomi uygulayıp en az 6 ay takip ettikleri hastaları 4 grupta incelemişlerdir: 1) tamponad kullanılmayan, 2) hava, 3) propan gaz ve 4) 1000 centistoke silikon yağı. Çoğu hastada preoperatif anti-VEGF uygulanmamış ve fakik hastalarda anterior kryoterapi uygulanmıştır. Periferik vitreus eteğinde kanama kalan ve yırtık olmayan olgularda hava ve gaz, traksiyonel retina dekolmanı olan ve yeterli hemostaz sağlanamayanlarda gaz veya silikon ve kombine retina yırtıklı-regmatojen retina dekolmanı olan ve yeterli hemostaz sağlanamayan olgularda silikon tamponad olarak tercih edilmiştir. Gruplar arasında postvitrektomi VİH sıklığı açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Aksine gaz tamponad kullanımının erken postvitrektomi VİH sıklığını azalttığını bildiren yayınlar da mevcuttur.^[54]

SONUÇ

Sonuç olarak proliferatif DRP nedeniyle vitrektomi uygulanacak olgularda intravitreal anti-VEGF enjeksiyonun eklenmesi intraoperatif komplikasyon gelişimi riskini ve erken postvitrektomi VİH sıklığını azaltmaktadır. Geç postvitrektomi VİH üzerine olan etkisi ise belirsiz gözükmemektedir. İntravitreal anti-VEGF enjeksiyonuna bağlı korkulan bir komplikasyon olan traksiyonda artış ile regmatojen retina dekolmanına ilerleme riski yüksek gözükmemektedir. Tamponad ajanların kullanımının postvitrektomi VİH sıklığı üzerine olan etkisi konusunda yeterli delil yoktur.

KAYNAKLAR

- 1- Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo RV. Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology*. 1992;99(5):753-759.
- 2- Nasrallah FP et al. The role of the vitreous in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 1988;95(10):1335-1339.
- 3- Hikichi T, Fujio N, Akiba J, Azuma Y, Takahashi M, Yoshida A. Association between the short-term natural history of diabetic macular edema and the vitreomacular relationship in type II diabetes mellitus. *Ophthalmology*. 1997;104(3):473-478.
- 4- Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic macular edema:

pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol.* 2009;54(1):1-32.

5- Jousseaume AM, Murata T, Tsujikawa A, Kirchhof B, Bursell SE, Adamis AP. Leukocyte-mediated endothelial cell injury and death in the diabetic retina. *Am J Pathol.* 2001;158(1):147-152.

6- Recchia FM, Ruby AJ, Carvalho Recchia CA. Pars plana vitrectomy with removal of the internal limiting membrane in the treatment of persistent diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2005;139(3):447-454.

7- Laidlaw DA. Vitrectomy for diabetic macular oedema. *Eye (Lond).* 2008;22(10):1337-1341.

8- Chin HS, Park TS, Moon YS, Oh JH. Difference in clearance of intravitreal triamcinolone acetonide between vitrectomized and nonvitrectomized eyes. *Retina.* 2005;25(5):556-560.

9- Ahn J et al. Pharmacokinetics of intravitreally injected bevacizumab in vitrectomized eyes. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2013;29(7):612-618.

10- Ahn SJ et al. Intraocular pharmacokinetics of ranibizumab in vitrectomized versus nonvitrectomized eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(1):567-573.

11- Chang-Lin JE et al. Pharmacokinetics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant in vitrectomized and nonvitrectomized eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(7):4605-4609.

12- Patel AK. Surgical treatment of diabetic macular edema. *Retinal Physician.* 2013;10:16-24.

13- Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Writing Committee, Haller JA et al. Vitrectomy outcomes in eyes with diabetic macular edema and vitreomacular traction. *Ophthalmology.* 2010;117(6):1087-1093.e3.

14- Gentile RC, Milman T, Elliott D, Romero JM, McCormick SA. Taut internal limiting membrane causing diffuse diabetic macular edema after vitrectomy: clinicopathological correlation. *Ophthalmologica.* 2011;226(2):64-70.

15- Yanyali A, Nohutcu AF, Horozoglu F, Celik E. Modified grid laser photocoagulation versus pars plana vitrectomy with internal limiting membrane removal in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2005;139(5):795-801.

16- Stolba U, Binder S, Gruber D, Krebs I, Aggermann T, Neumaier B. Vitrectomy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(2):295-301.

17- Yanyali A, Horozoglu F, Celik E, Ercalik Y, Nohutcu AF. Pars plana vitrectomy and removal of the internal limiting membrane in diabetic macular edema unresponsive to grid laser photocoagulation. *Eur J Ophthalmol.* 2006;16(4):573-581.

18- Patel JJ et al. Diabetic macular oedema: pilot randomised trial of pars plana vitrectomy vs macular argon photocoagulation. *Eye (Lond).* 2006;20(8):873-881.

19- Hoerauf H et al. Pars plana vitrectomy for diabetic macular edema. Internal limiting membrane delamination vs posterior hyaloid removal. A prospective randomized trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011;249(7):997-1008.

20- Bardak Y, Cekiç O, Tiğ SU. Comparison of ICG-assisted ILM peeling and triamcinolone-assisted posterior vitreous removal in diffuse diabetic macular edema. *Eye (Lond).* 2006;20(12):1357-1359.

21- Bahadır M, Ertan A, Mertoglu O. Visual acuity comparison of vitrectomy with and without internal limiting membrane removal in the treatment of diabetic macular edema. *Int Ophthalmol.* 2005;26(1-2):3-8.

22- Doi N et al. Comparative study of vitrectomy versus intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema on randomized paired-eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012;250(1):71-78.

23- Figueroa MS, Contreras I, Noval S. Surgical and anatomical outcomes of pars plana vitrectomy for diffuse nontractional diabetic macular edema. *Retina.* 2008;28(3):420-426.

24- Navarrete-Sanchis J et al. Long-term effectiveness of vitrectomy in diabetic cystoid macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015;253(5):713-719.

25- Bonnin S, Sandali O, Bonnel S, Monin C, El Sanharawi M. Vitrectomy with internal limiting membrane peeling for tractional and nontractional diabetic macular: Long-term Results of a Comparative Study. *Retina.* 2015;35(5):921-928.

26- Machemer R et al. Vitrectomy: a pars plana approach. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1971;75(4):813-820.

27- The DRVS Research Group. Two-year course of visual acuity in severe proliferative diabetic retinopathy with conventional management. *Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study (DRVS) report #1. Ophthalmology.* 1985;92(4):492-502.

28- The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Two-year results of a randomized trial. *Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report 2. Arch Ophthalmol.* 1985;103(11):1644-1652.

29- Aaberg TM, Abrams GW. Changing indications and, technique for vitrectomy in management of complications of diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* 1987;94:775-779.

30- Liggett PE, Lean JS, Barlow WE, Ryan SJ. Intraoperative argon endophotocoagulation for recurrent vitreous hemorrhage after vitrectomy for diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1987;103:146-149.

31- Ramsay RC, Knobloch WH, Cantrill HL. Timing of vitrectomy for active proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* 1986;93(3):283-289.

32- O'Hanley GP, Canny CL. Diabetic dense premacular hemorrhage: A possible indication for prompt vitrectomy. *Ophthalmology.* 1985;92(4):507-511.

33- The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Four-year results of a randomized trial: Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 5. *Arch Ophthalmol.* 1990;108(7):958-964.

34- Ratnarajan G, Mellington F, Saldanha M, de Silva SR, Benjamin L. Long-term visual and retinopathy outcomes in a predominately type 2 diabetic patient population undergoing early vitrectomy and endolaser for severe vitreous haemorrhage. *Eye (Lond).* 2011;25(6):704-708.

35- Fassbender JM, Ozkok A, Canter H, Schaal S. A Comparison of Immediate and Delayed Vitrectomy for the Management of Vitreous Hemorrhage due to Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2016;47(1):35-41.

36- Parikh R, Shah RJ, VanHouten JP, Cherney EF. Ocular findings at initial pan retinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy predict the need for future pars plana vitrectomy. *Retina.* 2014;34(10):1997-2002.

37- Gupta B et al. Visual and anatomical outcomes following vitrectomy for complications of diabetic retinopathy: the DRIVE UK study. *Eye (Lond).* 2012;26(4):510-516.

38- Osti C, Lux A, Lund-Andersen H, la Cour M. Long-term results, prognostic factors and cataract surgery after diabetic vitrectomy: a 10-year follow-up study. *Acta Ophthalmol.* 2014;92(6):571-576.

39- Yan H, Cui J, Lu Y, Yu J, Chen S, Xu Y. Reasons for and management of postvitrectomy vitreous hemorrhage in proliferative diabetic retinopathy. *Curr Eye Res.* 2010;35(4):308-313.

40- Balakrishnan D, Jain B, Nayaka A, Rani PK, Mukundaprasad V, Jalali S. Role of Tamponade in Vitrectomy for Proliferative Diabetic Retinopathy with Vitreous Hemorrhage. *Semin Ophthalmol.* 2017;32(4):488-491.

41- Brown GC et al. Reoperation following diabetic vitrectomy. *Arch Ophthalmol.* 1992;110:506-510.

42- Cheema RA, Mushtaq J, Cheema MA. Role of residual vitreous cortex removal in prevention of postoperative vitreous hemorrhage in diabetic vitrectomy. *Int Ophthalmol.* 2010;30(2):137-142.

43- Çıtırık M, Mütevellî S, Özkan SS, Kabataş EU, Zilelioğlu O. Proliferatif diyabetik retinopatili hastalarda vitreoretinal cerrahi sonrası nüks vitre içi hemorajileri. *Ret-Vit.* 2008;16:273-277.

44- Hsieh MC, Yeh PT, Yang CM, Yang CH. Anterior retinal cryotherapy and intravitreal injection of bevacizumab in the treatment of nonclearing vitreous hemorrhage in proliferative diabetic retinopathy. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2014;30(4):353-358.

45- Göncü T, Özdek S, Ünlü M. The role of intraoperative bevacizumab for prevention of postoperative vitreous hemorrhage in diabetic vitreous hemorrhage. *Eur J Ophthalmol.* 2014;24(1):88-93.

46- Berk Ergun S, Toklu Y, Cakmak HB, Raza S, Simsek S. The effect of intravitreal bevacizumab as a pretreatment of vitrectomy for diabetic vitreous hemorrhage on recurrent hemorrhage. *Semin Ophthalmol.* 2015;30(3):177-180.

47- Park DH, Shin JP, Kim SY. Intravitreal injection of bevacizumab and triamcinolone acetonide at the end of vitrectomy for diabetic vitreous hemorrhage: a comparative study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010;248(5):641-650.

48- Diabetic Retinopathy Clinical Research Network*. Randomized clinical trial evaluating intravitreal ranibizumab or saline for vitreous hemorrhage from proliferative diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(3):283-293.

49- Ferenchak K, Duval R, Cohen JA, MacCumber MW. Intravitreal bevacizumab for postoperative recurrent vitreous hemorrhage after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Retina.* 2014;34(6):1177-1181.

50- Manabe A, Shimada H, Hattori T, Nakashizuka H, Yuzawa M. Rando-

mized controlled study of intravitreal Bevacizumab 0.16 mg injected one day before surgery for proliferative diabetic retinopathy. *Retina*. 2015;35(9):1800-1807.

51- Su L et al. Intravitreal Conbercept (KH902) for surgical treatment of severe proliferative diabetic retinopathy. *Retina*. 2016;36(5):938-943.

52- Smith JM, Steel DH. Anti-vascular endothelial growth factor for prevention of postoperative vitreous cavity haemorrhage after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;7(8):CD008214.

53- Zhang ZH et al. Vitrectomy with or without preoperative intravitreal bevacizumab for proliferative diabetic retinopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(1):106-115.

54- Yang CM, Yeh PT, Yang CH. Intravitreal long-acting gas in the prevention of early postoperative vitreous hemorrhage in diabetic vitrectomy. *Ophthalmology*. 2007;114(4):710-715.



Prof. Dr. Ali Hakan DURUKAN

1965 yılında Bolu'da doğdu. İlk ve orta öğretimini Ankara'da tamamladı. 1989 yılında Gülhane Askeri Tıp Fakültesi'nden mezun olarak, Tıp Doktoru oldu. 1992-1995 yılları arasında GATF Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda asistanlık eğitimini tamamlayarak, 1995 yılında Göz Hastalıkları Uzmanı oldu. Göz Hastalıkları uzmanı olarak 1995-2001 yılları arasında Erzurum Mareşal Çakmak ve Ankara Mevki Askeri Hastanelerinde görev yaptı. 2001 yılında GATF Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Yardımcı Doçent olarak öğretim üyeliği görevine başladı. 2003-2004 yıllarında Amerika Birleşik Devletleri'nde Iowa Üniversitesinde research fellow olarak, "Retina Hastalıkları ve Retina Cerrahisi" konusunda deneysel ve klinik çalışmalar yaptı. 2001-2006 yılları arasında GATF Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Yardımcı Doçent olarak öğretim üyeliği yaptı. 2006 yılında Doçent unvanı alarak, 2006-2012 yılları arasında GATF Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Doçent olarak öğretim üyeliği yaptı. 2012 yılında GATA Göz Hast. AD profesör kadrosuna atandı. 2016 yılında GATA'nın Sağlık Bilimleri Üniversitesi'ne devriyle halen Gülhane Tıp Fakültesi'nde öğretim üyeliğini sürdürmektedir.