

**T.C**  
**ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**GÖZ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**İNTRAVİTREAL AFLİBERCEPT VEYA**  
**RANİBİZUMAB ENJEKSİYONUNDA KADRAN**  
**DEĞİŞİKLİĞİNİN GÖZ İÇİ BASINCI ÜZERİNE**  
**ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Melek ALTINTAŞ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Şubat 2020**

**T.C**  
**ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**GÖZ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**İNTRAVİTREAL AFLİBERCEPT VEYA RANİBİZUMAB**  
**ENJEKSİYONUNDA KADRAN DEĞİŞİKLİĞİNİN GÖZ İÇİ**  
**BASINCI ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Melek ALTINTAŞ**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI: Doç.Dr. Fatih ULAŞ**

**Şubat 2020**

## TEŞEKKÜR

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Göz Hastalıkları ABD’de uzmanlık eğitimim süresince ve tezimin hazırlanmasında büyük emeği olan, bilgi ve tecrübeleriyle bana ışık tutan Doç. Dr. Fatih ULAŞ hocama içtenlikle teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, her zaman desteklerini yanımda hissettiğim uzmanlık eğitimimin her aşamasında büyük emeği bulunan, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım ve mesleki eğitimime büyük katkıları olan değerli anabilim dalı başkanımız, sayın hocam Prof. Dr. Serdal Çelebi’ye, eğitimim süresince değerli tecrübelerini esirgemeyen, mesleki eğitimime büyük katkıları bulunan saygıdeğer hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Ümit Doğan’a, Dr. Öğr. Üyesi Abdulgani Kaymaz’a, Dr. Öğr. Üyesi Adem Soydan’a, bu süreçte birlikte çalıştığım Asist. Dr. Tuba Bayram’a, Asist. Dr. Ferište Aras Kalay’a, Asist. Dr. Rukiye Kılıç Üçgül’e, Asist. Dr. Tamer Özçil’e, Asist. Dr. Yunus Alkan’a, Asist. Dr. Abdullah Bayrak’a, Asist. Dr. Hülya Adıgüzel’e, Uz. Dr. Enes Uyar’a ve Abant İzzet Baysal Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları klinik çalışanlarına teşekkürü bir borç bilirim.

Her türlü desteğini esirgemeyen ve beni yetiştiren sevgili annem, babam ve kardeşime şükranlarımı sunarım.

Dr. Melek ALTINTAŞ

## İÇİNDEKİLER

<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
<b>2.1. Anatomi.....</b>	<b>3</b>
2.1.1. Retina .....	3
2.1.2. Koroid .....	6
2.1.3. Topografik Anatomi.....	7
2.1.4. Ora Serrata .....	9
2.1.5. Retina Kan Dolaşımı .....	10
2.1.6. Vitreus .....	11
<b>2.2. Makülanın Değerlendirmesinde Kullanılan Tanı Yöntemleri.....</b>	<b>13</b>
2.2.1. Fundus Floresein Anjiyografi .....	13
2.2.2. İndosiyanın Yeşili Anjiyografisi .....	144
2.2.3. Optik Koherens Tomografi .....	14
2.2.4. OKT Anjiyografi.....	16
<b>2.3. Diyabetik Retinopati .....</b>	<b>17</b>
2.3.1. Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi.....	18
2.3.2. Diyabetik Retinopatinin Patofizyolojisi.....	18
2.3.3. Diyabetik Retinopatide İnflamasyon.....	19
2.3.4. Diyabetik Retinopati Sınıflaması .....	19
2.3.5. Diyabetik Makülopati.....	24
2.3.5.4. Diyabetik Retinopati Tedavisi.....	29
<b>2.4. Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu (YBMD).....</b>	<b>32</b>
2.4.1. YBMD Fiziopatolojisi ve Epidemiyolojisi .....	32
2.4.2. YBMD Risk Faktörleri.....	32
2.4.3. YBMD’de Semptom ve Bulgular.....	35
2.4.4. YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERASYON AYIRICI TANI .....	39
2.4.5. Yaş Tip Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonda Tedavi .....	40
<b>2.5. Göz İçi Basıncı .....</b>	<b>41</b>
2.5.1. Göz İçi Basıncını Etkileyen Faktörler.....	42
2.5.2. Tonometreler .....	45
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>48</b>
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>50</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>56</b>
<b>6. SONUÇ.....</b>	<b>611</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>633</b>
<b>8. TABLOLAR DİZİNİ .....</b>	<b>76</b>

9. ŐEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ .....	77
10. KISALTMALAR VE İŞARETLER.....	79



## ÖZET

**Melek ALTINTAŞ, İntavitreal Aflibercept veya Ranibizumab Enjeksiyonlarında Kadran Değişikliğinin Göz İçi Basınç Değişimi Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Bolu, 2020**

Diyabetik retinopati (DR), 20-65 yaş arasında engellenebilir görme kaybının en sık nedenlerindedir. DR'de görme kaybı en sık diyabetik maküler ödem (DMÖ) nedeniyle gelişmektedir. DMÖ vasküler geçirgenlikte artışa bağlı olarak gelişmektedir. Bu durumun artan Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) seviyesi ile ilişkili olduğu bilinmektedir.

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) gelişmiş ülkelerde ileri yaşta düzeltilemeyen 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 YBMD'nin karakteristik lezyonu koroidal neovaskülarizasyon (KNV) oluşumudur. KNV oluşumundan ise VEGF sorumludur.

İntravitreal aflibercept ve ranibizumab enjeksiyonu nedeniyle göz içi basıncı (GİB) artışı, endoftalmi, retinal yırtık, retina dekolmanı ve vitreus hemorajisi gibi komplikasyonlar meydana gelebilir.

Enjeksiyon sonrası ani GİB artışı ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmasına karşın tekrarlayan intravitreal anti-VEGF enjeksiyonlarında, kadran değişikliğinin GİB değişimi üzerine etkilerini ortaya koyan bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda DR ve YBMD nedeniyle intravitreal enjeksiyon tedavisi alan 123 göz değerlendirildi. En az on kez süperotemporal kadrandan enjeksiyon yapılan hastaların enjeksiyon sonrası GİB ve konjonktival blep çapı olarak değerlendirilen vitre reflüsü (VR) miktarı ölçüldü. Daha sonra aynı gözlerin bir sonraki enjeksiyon ihtiyacında, aynı kadranı kullanmak yerine daha önce hiç enjeksiyon yapılmamış olan inferotemporal kadrandan enjeksiyon yapılarak GİB ve VR miktarı ölçüldü. VR ile GİB değişimi arasında anlamlı ilişki olduğu gözlemlendi ( $p<0,001$ ).

İnferotemporal kadrandan yapılan enjeksiyon sonrası görülen VR miktarı süperotemporal kadrana göre daha yüksek bulundu, buna bağı olarak GİB değişikliğinde de iki kadrana arasında belirgin fark mevcuttu. Çalışmamızda aynı kadrandan tekrarlayan enjeksiyonların travmatize edici etkisi sonucu konjonktiva ve sklerada olan değişiklikler, enjeksiyon sonrası olaşan VR'yi kısıtlamakta, bu nedenle de GİB'i artırdığı düşünölmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Aflibercept, Diyabetik retinopati, Göz içi basıncı, Ranibizumab, Vitreus reflüsü, Yaş tip yaşa bağı maküla dejenerasyonu.



## ABSTRACT

**Melek ALTINTAŞ, Evaluating the Impact of Quadrant Switch on Intraocular Pressure Changes in Intravitreal Aflibercept and Ranibizumab Injections. Expertise Thesis, Bolu, 2020**

Diabetic retinopathy (DR) is one of the most common causes of preventable vision loss that can occur between the ages of 20-65. One of the leading causes of vision loss in DR is diabetic macular edema (DME). Increased vascular permeability is the cause of DME. This is known to be associated with increased vascular endothelial growth factor (VEGF) level.

In developed countries, age-related macular degeneration (AMD) is the most common cause of irreversible visual loss at advanced age. AMD can be divided into two types: wet and dry type. Although the wet type is less common, it is considered to be more aggressive compared to the dry type. Choroidal neovascularization (CNV) formation is characteristic lesion of the wet type AMD. The formation of CNV is mainly due to an increased VEGF load.

Intravitreal injections of intravitreal aflibercept and ranibizumab might cause complications like elevation of intraocular pressure (IOP), endophthalmitis, retinal tear, retinal detachment and vitreous hemorrhage.

In the literature, much attention has been paid for the sudden increase on IOP following intravitreal injection. However, less is known about the impact of quadrant change on IOP in recurrent intravitreal anti-VEGF injections patients.

In the current study, 123 eyes, who were under DR and AMD treatment, were evaluated. IOP and VR levels were measured in patients, who were injected from the superotemporal quadrant, at least ten times. For the next injection of the same eye, instead of using the same quadrant, IOP and vitreous reflux (VR) were measured after an injection was performed from an inferotemporal quadrant that was never used before. The results suggested a significant association between VR and IOP change ( $p<0,001$ ).



The amount of VR following an injection from the inferotemporal quadrant was higher compared to the superotemporal quadrant. Correspondingly, IOP was also significantly different between the two quadrants. In conclusion, the traumatic effects of recurrent injections at the same quadrant caused structural changes in conjunctiva and sclera. As a result, the VR became restricted and this might lead to an increased IOP.

**Key Words:** Aflibercept, Diabetic retinopathy, Intraocular pressure, Ranibizumab, Recurrent intravitreal injection, Vitreous reflux, Wet type age-associated macular degeneration.



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM) hastalığının 2010 yılı itibarı ile 200 milyondan fazla sayıda insanı etkilediği ve 2025 yılında bu sayının % 62 artacağı öngörülmektedir (1). Diyabetik retinopati (DR) Avrupa’da en sık körlük nedeni olup bu olgularda en önemli görme kaybı yapan etmen ise diyabetik maküler ödemdir (DMÖ) (2). DMÖ DM hastalarında, retinanın maküla bölgesinde kan-retina bariyerinin bozulması ile gelişir (2).

DMÖ’nün tedavisinde son yıllarda büyük ilerleme olmuştur. Kan-retina bariyerinin bozulmasında en önemli moleküler etmen Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) olup son yıllarda anti-VEGF ajanlar DMÖ tedavisinde kullanıma girmiştir (3).

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD), gelişmiş ülkelerde 60 yaş üzeri popülasyonda en önemli körlük nedenidir (4). Yaş tip YBMD, tüm YBMD olgularının yaklaşık % 10’unu oluşturur fakat YBMD’ye bağlı oluşan ciddi görme kayıplarının % 90’ında etmindir (5).

Yaş tip YBMD, koroidal neovaskülarizasyon (KNV) ile karakterizedir (6). Patogeneizde suçlu bulunan en önemli molekül VEGF’tir. VEGF; vasküler geçirgenlik ve anjiyogenezde önemli bir etkiye sahiptir. VEGF’in A, B, C, D, E ve F olarak isimlendirilen bir grup proteinden oluşan alt grupları mevcuttur. Bu grupların içinde anjiyogenez ve vasküler geçirgenlikten primer sorumlu olan form VEGF A’dır. VEGF A’nın aminoasit sayılarına göre 9 izoformu bulunmaktadır (7,8).

Ranibizumab (Lucentis®, Novartis, Basel, İsviçre) rekombinant DNA teknolojisiyle geliştirilen anti-VEGF antikorunun antijen bağlayan kısmını içeren bir moleküldür. VEGF A’nın var olan bütün izoformlarına bağlanarak etkilerini yok eder (9,10). Ranibizumabın intravitreal uygulanımı, yaş tip YBMD’de Haziran 2006’da Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır.

Aflibercept (Eylea® 2mg/0.05 ml, Regeneron Pharmaceuticals, New York, USA) VEGF’e bağlanarak VEGFR-1 ve VEGFR-2 etkinleşmesini bloke eder.

Afliberceptin etkinliğini göstermek için yapılan çalışmalardan biri VIEW (VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD) çalışmasıdır. VIEW çalışması faz 3 randomize çift kör bir çalışma olarak yapılmış ve ranibizumab 0,5 mg/ay ve aflibercept aylık ve iki ayda bir dozları (0,5-2mg) karşılaştırılmıştır. Bir yıllık izlem sonucunda görme keskinliğinin stabilleşmesinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamış ancak görme keskinliği artışında afliberceptin 2 mg/ay uygulamasının ranibizumab 0,5 mg/ay ve diğer aflibercept uygulamalarına göre istatistiksel olarak daha etkili olduğu bildirilmiştir (11).

Intravitreal aflibercept ve ranibizumab uygulamasının güvenliğini ve etkinliğini ortaya koyan çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen bu uygulamalara bağlı nadiren endoftalmi, retinal yırtık, retina dekolmanı ve vitreus hemorajisi (VH) gibi komplikasyonların oluşabileceği bildirilmiştir (12,13).

Enjeksiyon ile ilgili (uygulanan enjeksiyon volümü ve enjeksiyon sonrası reflü) ve göz ile ilgili (aksiyel uzunluk, skleral rijidite, vitreus yapısı) faktörlere bağlı olmak üzere neredeyse tüm intravitreal enjeksiyonlardan sonra ortaya çıkan bir yan etki de ani göz içi basıncı (GİB) artışıdır (14,15).

Enjeksiyon sonrası ani GİB artışıyla ilgili çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen daha önceden enjeksiyon uygulanmış olan hastalarda intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu tekrarında kadran değişikliğinin GİB değişimi üzerine etkilerini ortaya koyan bir çalışma bulunmamaktadır (16–18).

Çalışmamızda YBMD ve DM hastalarında tekrarlayan intravitreal aflibercept ve ranibizumab enjeksiyonlarında kadran değişikliğinin GİB üzerine etkilerini araştırmayı planladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Anatomi

#### 2.1.1. Retina

Retina göz küresinin en iç tabakasıdır ve embriyolojik olarak nöroektodermden gelişir. Retina iki kısımdan oluşur; dışta retina pigment epiteli (RPE) ve içte duyuşal retina. Bu iki tabaka arasında ise potansiyel bir boşluk bulunur. Duyusal tabaka ile RPE arasındaki bu potansiyel fizyolojik boşluğa "subretinal alan" denir. Duyusal tabaka ve RPE arasında peripapiller bölge ve ora serrata dışında anatomik olarak herhangi bir yapışıklık yoktur. Patolojik hadiselerde bu iki tabaka birbirinden ayrılıp retina dekolmanına yol açabilir (19).

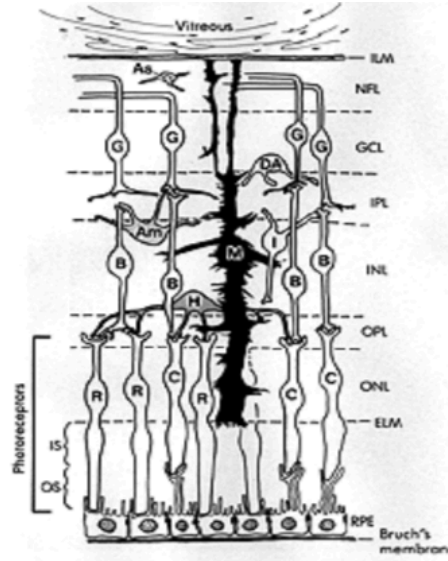
Retina, vorteks venlerinin skleraya giriş yaptığı yerde oluşan daire ile santral (posterior) ve periferal (anterior) olmak üzere iki kısma ayrılabilir. Anatomik ekvator bu dairenin iki disk çapı mesafe önünde yer alır. Bireyin refraktif durumuna göre değişmekle birlikte, emetropik erişkin göz retinasında ekvator, ora serratadan temporalde 6 mm, nazalde 5,8 mm, üstte 5 mm ve altta 4,8 mm geride yerleşmiştir (19).

Retina periferde ince olup arka pole doğru kalınlaşır. Retina histolojik kesitlerde periferde yaklaşık 0,1 mm, midperiferde 0,14 mm ve makülanın periferinde 0,23 mm kalınlıktadır. Foveanın santralinde ise ince olup yaklaşık 0.1 mm'dir. Retinanın optik sinirle birleştiği yer ise en kalın bölgeyi meydana getirir (19).

Retina incelendiğinde 10 tabakadan oluştuğu görülür (Resim1). İçten dışa doğru bu tabakalar şu şekildedir:

- 1-İç limitan membran
- 2-Sinir lifleri tabakası
- 3-Gangliyon hücreleri tabakası
- 4-İç pleksiform tabaka
- 5-İç nükleer tabaka
- 6-Dış pleksiform tabaka

- 7-Dış nükleer tabaka
- 8-Dış limitan membran
- 9-Elipsoid zon
- 10-Retina pigment epiteli (19).



**Şekil 2.1.** Retinanın histolojik kesiti: Sinir lifi tabakası (SLT), Gangliyon hücre tabakası (GHT), İç pleksiform tabaka (İPT), İç nükleer tabaka (İNT), Dış pleksiform tabaka (DPT), Dış nükleer tabaka (DNT), Dış limitan membran (DLM), Koni ve basiller (IS/OS Bandı-Elipsoid Zon EZ), RPE, Koroid

**1. İç Limitan Membran (İLM):** Müller hücrelerinin ayakları çıkıntıları gerçek bir membran yapısı olan İLM'yi oluşturur. Tüm retina yüzeyini örter. Kalınlığı değişkendir. İLM'nin kalınlığı ora serrata yakınlarında vitreus bazında 50 mikrometre ( $\mu\text{m}$ ), ekvatorunda 300  $\mu\text{m}$ , arka kutupta 900  $\mu\text{m}$  ve foveada yaklaşık 15  $\mu\text{m}$  civarındadır. Optik disk yüzeyi; fovea yüzeyi, damarların üzerinde ve vitreus tabanında incedir. Bu noktalarda vitreye bakan yüzü düzdür, sinir liflerine bakan kısmı pürüzlüdür. Bu sınır noktalarında kalınlaşma yerleri Gunn noktaları olarak görülebilir. Bu noktalarda vitreye olan adezyonu diğer bölümlere göre oldukça sıktır (19).

**2. Sinir Lifi Tabakası (SLT):** Gangliyon hücrelerinin aksonları ile oluşur. Lamina kribrozayı geçmeden önce miyelin kılıf içermezler.

**3. Gangliyon Hücre Tabakası (GHT):** Gangliyon hücrelerinin nükleuslarını içerir.

**4. İç Pleksiform Tabaka (İPT):** Bipolar, amakrin ve gangliyon hücrelerinin sinaps yaptığı tabakadır.

**5. İç Nükleer Tabaka (İNT):** Bipolar, horizontal, amakrin ve Müller hücrelerinin nükleuslarını içerir.

**6. Dış Pleksiform Tabaka (DPT):** Koni ve rodların, bipolar ve horizontal hücrelerle sinaps yaptığı tabakadır. Koni ve basillerin aksonları makülada uzun ve oblik yapıdadır. Bu yüzden burada DPT kalın ve fibrotik yapıdadır. Bu bölgede DPT, Henle tabakası (fiber layer of Henle) ismiyle bilinir. Foveola çevresinde iç limitan membran ile paralel seyrederek (19).

**7. Dış Nükleer Tabaka (DNT):** Fotoresptör hücre nükleuslarını içerir.

**8. Dış Limitan Membran (DLM):** Gerçek bir membran yapısında değildir. Müller ve fotoresptör hücrelerinin yapıştığı tabakadır. Ora serrata bölgesinde pigment epiteli ile birleşir (19).

**9. Elipsoid Zon (EZ):** Daha önce fotoresptör iç segmenti ve dış segmenti (IS / OS) birleşimi olarak anılan, esas olarak fotoresptörlerin iç segmentlerinin dış kısmının elipsoid tabakası içindeki mitokondri tarafından oluşturulduğu düşünülen tabakadır. IS/OS bandı fotoresptör iç ve dış segmentleri arasındaki bileşkenin OKT'deki görünümüdür (20).

**10. Retina pigment epiteli (RPE):** Duyusal retina ile Bruch membranı arasında yerleşmiş olup tek sıra küboidal hücrelerden oluşmuştur. Tek sıra halindeki yaklaşık beş milyon pigment hücresi bazal laminaına sıkıca tutunmuştur. Bu laminadan kaynaklanan mikrofibriller, Bruch membranının lamina elastikası içine uzanır. Tek sıra RPE hücrelerinin tepeden görünümü 4-8 kenarlı poligonal hücreler

şeklinde kaldırım taşı manzarasına benzemektedir. Zengin damar ağından oluşmuş koryokapillaris ile fotoreseptörler arasında yerleşik olan RPE, görme sisteminin bütünlüğünün korunmasında çok sayıda kritik göreve sahiptir.

### 2.1.2. Koroid

Göze gelen kanın yaklaşık % 70'ini alması sebebiyle, koroid gözün en fazla kanlanan dokusudur (21). Koroid; sinirler, melanositler, ekstrasellüler bağ dokusu ve ağırlıklı olarak kan damarlarından oluşur (22).

Koroid tabakasının temel görevi dış retina katlarına oksijen ve besin dağıtımını sağlamaktır. Ayrıca ışık absorpsiyonu, termoregülasyon ve retinanın pozisyonunun ayarlanmasında oldukça önemli rol oynamaktadır (22).

Koroid yoğun bir kapiller pleksus yapısına sahiptir. Koroidin histolojik kesitlerde kalınlığı arkada 0,22 µm, önde 0,1 µm'dir. Koroidin iç yüzü RPE ile dış yüzü sklerayla bağlantılıdır. retinanın beslenmesinin yanında silier cisim ve irise damar ve sinirlerin ulaşmasını da sağlamaktadır (23).

Koroid 5 kısımdan oluşur (23):

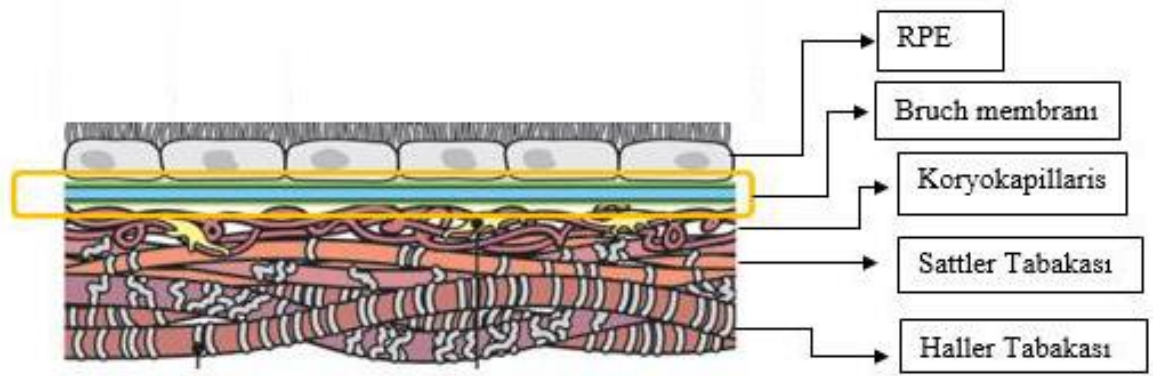
**1. Suprakoroidal tabaka** (lamina fusca).

**2. Haller tabakası;** koroidin en dış tabakasıdır, arter ve venlerden oluşmaktadır.

**3. Sattler tabakası;** koroidal stroma olarak da bilinir. Koroidin orta tabakasıdır. Venül ve arteriollerden oluşmaktadır.

**4. Koryokapillaris;** özellikle retinaya yakın damarlar çok ince birçok pencere (fenestrasyon) içerirler, retinanın dış katlarını besler.

**5. Bruch membranı (Bazal lamina);** 2-6 µm kalınlığında, RPE'ye komşu bazal lamina tabakasıdır (Şekil 2.2).



**Şekil 2.2:** Bruch membranı, koroid tabakalarından koryokapillaris, Sattler tabakası ve Haller tabakası gösterilmiştir (23).

Koroidin arteriyel dolaşımı kısa ve uzun posterior siliyer arterlerden ve anterior siliyer arterin rekürren dallarından sağlanır. Koroidin venöz drenajından ise vorteks venleri sorumludur. Koroid tabakasının venöz kanının oksijen içeriği arteriyel kandan % 2-3 daha düşüktür (23).

Retinadaki devamlı yapı gösteren ve kan-retina bariyerinin oluşmasında önemli rol oynayan kapillerlerden farklı olarak, koryokapillaris özel pencereci bir kapiller yapıya sahiptir. Bu pencereler 700-800 µm çapındadır. Albumin ve myoglobulin gibi büyük moleküller için geçirgenlik gösterir. Bu özel yapısı sayesinde retinanın dış tabakası için besin ve oksijen sağlamaktadır. Fundus florescein anjiyografide (FFA) görülen sızıntılardan da bu pencereci yapılar sorumludur. FFA'daki bu bulgu fizyolojik yapının bir sonucudur (23).

### 2.1.3. Topografik Anatomi

**Maküla:** Retinanın 5,5 mm çapındaki, temporal vasküler ark ve optik disk arasında kalan alanıdır. Histolojik olarak birden çok gangliyon hücre tabakasına sahip olup retinanın tüm gangliyon hücrelerinin yarısı burada bulunmaktadır. *Umbo*, *foveola*, *fovea*, *parafovea* ve *perifovea* hep birlikte makülayı oluştururlar (24) (Şekil 2.3). Maküla merkezi (foveola) optik diskin 4 mm temporalinde ve 0,8 mm inferiorunda yer almaktadır (25).



**Fovea:** Santral retinanın iç, yani vitreusa bakan yüzünde hafif bir çöküklük veya ekskavyondur. Fovea yaklaşık 1,5 mm çaplı alandır. Foveanın derinliği kişiden kişiye değişmekle birlikte, ortalama 0,25 mm'dir. Foveada ikinci ve üçüncü nöronların kenara doğru itilmesine bağlı olarak 22 derecelik bir çukurluk oluşur.

Foveal çukurluğun merkezindeki fotoreseptör katmanında sadece koniler bulunmaktadır. Buradaki koniler yüksek görme keskinliği için özelleşmişlerdir. Buradaki konilerin dış segmentleri 2 µm genişlikte, 45 µm uzunluktadır ve yüksek rezolüsyon amacıyla çok sıkı dizilmişlerdir. İç nükleer hücre tabakası lateral olarak yer değiştirmiştir ve böylece dış pleksiform tabakadaki fotoreseptör aksonları horizontal ve bipolar hücrelerle sinaps yapmak üzere radyal bir gidişat gösterir. Buradaki kalın radyal akson tabakasına Henle tabakası denir. Fotoreseptör aksonları merkezi 100 µm'luk alan dışına çıkmadıkça bipolar hücrelerle sinaps yapmaz. Bu anatomik özelliklerden dolayı ışık saçılımı en aza indirgenmiştir. Rodlar uzun ve ince dış segmentleri ile foveal duvarın eğiminde bulunurlar. Fovea santralindeki rodların olmadığı saha 350-600 µm çapındadır (26).

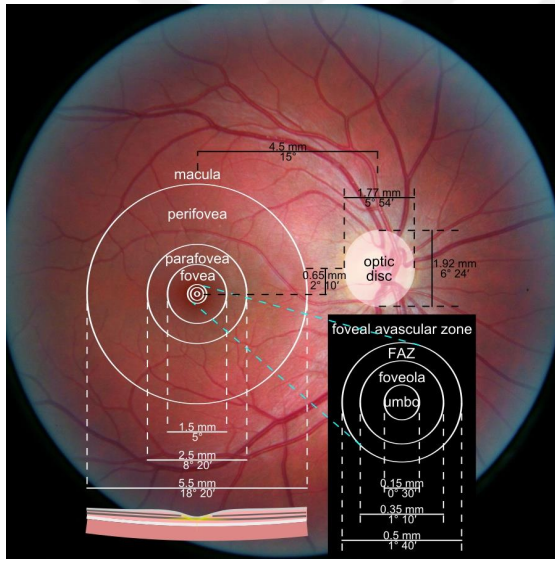
**Parafovea:** Foveayı çevreleyen, 0,5 mm genişliğindeki bölgedir. İç retina tabakasında, özellikle iç nükleer ve gangliyon hücre tabakasında belirgin hücre artışı ile karakterizedir. Retinanın bu bölgesinde tabakalar regülerdir. 4-6 tabaka gangliyon hücresi, 7-11 tabaka bipolar hücre içerir. Hücreler bu bölgenin periferinde sayı bakımından azalma gösterir. Her 100 µm'de yaklaşık 100 koni, komşu koniler boşlukta ise bir tek basil bulunur (26).

**Perifovea:** Parafoveayı çevreleyen 1,5 mm genişliğinde, bir band şeklindeki alandır. Perifoveada gangliyon hücre tabakası 6 sıra bipolar hücrelerine sahiptir. Burada her 100 µm'de ortalama 12 koni ve komşu koniler arasında iki rod hücresi bulunur (26).

**Foveal avasküler zon (FAZ):** Fovea içerisinde retinal damarların izlenmediği bölgedir. FAZ'ın geometrik merkezi genellikle makülanın merkezi olarak kabul edilir (26).

**Foveola:** 350  $\mu\text{m}$  çaplı ve 150  $\mu\text{m}$  kalınlığında, yalnız konilerin yer aldığı fovea çukurluğudur. Foveolada sinir lifleri, gangliyon hücreleri ve iç pleksiform tabakaları yoktur. Avasküler foveola kapillerlerin oluşturduğu bir halka ile çevrelenir. Bu damarlar iç nükleer tabaka düzeyindedir ve 250-600  $\mu\text{m}$  genişliğindeki avasküler zonu oluştururlar. Foveola merkezinde çapı yaklaşık 150-200  $\mu\text{m}$  olan ve en keskin görmeyi sağlayan umbo yer alır. Fovealoda birinci ve ikinci nöronlar kenara itildiğinden dış pleksiform tabakadaki lifler, iç nükleer tabakayı oluşturan hücrelerin uzantıları ile sinaps yapmadan önce iç limitan membrana paralel seyrederek (26).

**Umbo:** Foveolanın merkezindeki 150  $\mu\text{m}$ 'lik küçük depresyon alanıdır. Bu alanda en yüksek miktarda koni bulunur ve santral koni buketi olarak adlandırılır. Bu yapısı nedeniyle en keskin görüşü sağlayan retina alanıdır (26).



Şekil 2.3: Makülanın topografik anatomisi gösterilmiştir (26).

#### 2.1.4. Ora Serrata

Retina ile silier cisim arasındaki sınıra ora serrata denilir. Limbustan uzaklığı temporalde 7 mm, nazalde 5 mm'dir. Periferik retina ora serrataya doğru ilerledikçe incilir. Fotreseptör tabakası iki üç adet hücre sırasına düşer ve iç ve dış nükleer tabakalar yavaş yavaş birleşir. Ora serratadan 1 mm posteriora kadar olan bölümde rodler bulunmaz (27).

### **2.1.5. Retina Kan Dolaşımı**

Retinanın dış 1/3'ü (dış pleksiform tabakaya kadar), koryokapillaristen diffüzyonla beslenirken, iç 2/3'ü oftalmik arterin (karotid arterin ilk dalı) dalı olan santral retinal arter tarafından beslenir. Oftalmik arterin, santral retina arterinden sonraki dalları olan kısa ve uzun arka siliyer arterler optik sinir etrafından global giriş yapar (27).

#### **2.1.5.1. Arterler**

##### **Santral retinal arter**

Santral retinal arter, oftalmik arterin bir parçasıdır. Papilladan yaklaşık olarak 1 cm mesafeden optik sinir içine giriş yapar. Papilla merkezinde önce alt ve üst, sonra temporal ve nazal dallara ayrılarak retinaya ulaşır. Santral retinal arter, lamina kribrozada iç elastik lamel yapısını kaybeder, orta müküler tabakası incelerek damar duvarının kalınlığı % 50 miktarını kaybeder. Retinada var olan tüm arter yapıları arterioldür. Perifere doğru arterler, arteriol ve kapillerlere doğru değişir (27).

##### **Silioretinal arter**

Silioretinal arter koroid arterin papilla çevresindeki zinn arter halkasından köken alır. Optik diskin temporal kısmından çıkar ve maküla alanını besler. FFA'da koroid ile beraber retinal vasküler dolum oluşur. Silioretinal arter, insanların % 20'sinde bulunmaktadır (27).

#### **2.1.5.2. Venler**

Retina venlerinin dağılımı ekvatoradan itibaren arterlerin dağılımını takip eder. Venler bağ doku ile desteklenen endotel katından meydana gelir. Arter ve venler sık sık çaprazlaşırlar. Çaprazlaşma bölgelerinde aynı adventisyayı paylaşırlar bu nedenle arterosklerozda arterin vene basısı sonrasında Gunn belirtisi gözlenmektedir. Venler papillada toplanarak santral retinal veni oluşturur ve arterin girdiği yerden optik siniri terk eder. Optik sinir etrafında meningeal zarlar mevcut olduğu için, kafa içi basınç artışlarına hassastır ve papil ödem oluşumunda önemlidir (27).

Santral retinal ven, oftalmik vene, sonra da kavernöz sinüse dökülür. Venlerin çapı arterlerden daha geniştir (arter çapı/ven çapı: 2/3) (27).

### 2.1.5.3. Kapillerler

Retina arteriolleri ile venülleri arasında kapillerler bulunur. Koryokapillerler, duvarlarındaki geniş pencerelemeler nedeniyle geçirgendir. Ancak retina kapillerlerinin duvarları geçirgen değildir. Retina kapiller yapısında çoklu arterioler bağlantılar mevcuttur. Kapiller tabaka yüzeysel kapiller ağ (sinir lifi tabakasında) ve derin kapiller ağ (iç nükleer ve dış pleksiform tabaka) olmak üzere birbiriyle ilişkili iki ağ yapısını oluştururlar. Retina kapillerlerinde endotel hücreleri düzenli bir dizilim gösterir. Endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar (zonula occludens) iç kan-retina bariyerini oluştururlar. Ayrıca perisit (perisit/endotel hücresi oranı: 1/1) denen modifiye düz kas görevi yapan hücreler de bu bariyerin korunmasında önemlidir (27).

### 2.1.5.4. Lenfatik Damarlar

Retinada lenfatik damar yoktur (27).

### 2.1.5.5. Kan-Retina Bariyeri

**Dış Kan-Retina Bariyeri:** RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar (zonula occludens ve zonula adherens) tarafından oluşmaktadır (27).

**İç Kan-Retina Bariyeri:** Retina kapiller endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılardan oluşmaktadır (27).

### 2.1.6. Vitreus

Vitreus, arka kamara arkasındaki tüm globu dolduran, berrak, transparan, jel benzeri bir maddedir. Hacmi yaklaşık 4 cc'dir ve volümü glob volümünün yaklaşık üçte ikisidir. % 99'u sudan oluşur. Ağırlığı yaklaşık 4 gr'dır. Refraktif indeksi 1,334'tür ve hümör aköze benzemektedir. Jel olan vitreusun vizkozitesi suyun 1,8-2 katıdır. Vitreus hyalüronik asit içeren sıvı fazda veya kollajen benzeri madde içeren katı fazda olabilir. Genç insanlarda vitreusun % 80'i jel, % 20'si sıvı yapıdadır.

Yaşlandıkça sıvı vitreusun volümü % 50'ye ulaşır. Vitreusun şekli içini doldurduğu alana uyacak şekilde kabaca bir küredir. Öndeki patellar fossa, lens arka kapsülü komşuluğundaki vitreus yüzünde bir depresyondur. İnsan vitreusu gelişimi; primer vitreus, sekonder ve tersiyer vitreusun oluşumu olmak üzere üç fazda tamamlanır. Intrauterin 6. haftada primitif vezikül ile optik cup'ın iç tabakası arasında olan fibriller, sekresyonlar, mezenkimal hücreler ve hyaloid sistemden gelen vasküler mezoderm ile dolar. Böylece vitreusun ilk çekirdeği oluşur. Fibrillerin orjini net değildir. 2. ya da 3. ayda meydana gelen sekonder vitreus hiç damar içermez, birkaç hücre ile komplet fibriler ağdan oluşur. Bu fibriler, jel vasküler adventisyanın fibrositleri, hyalositler ve hyalüronik asitin sentezlediği vitreus korteksindeki hyaloid sisteme geçen monositlerden köken alır. 5. ayda silyer cismin pigmente olmayan epitelinden oluşan kollajen fibrilleri 'optik cup'ın anterior periferal bölgesinde birikir. Bu lifler dışı doğru büyüyerek lens kapsülü ile birleşir. Primer vitreus 5. ayda "Cloquet kanalı" olarak adlandırılan bir santral zar ile yer değiştirir. 7. ayda hyaloid artere kan akımı durur ve retrolentiküler tabaka halinde silyer cisme tutunur. Sekonder vitreus, vitreus jelinin büyük bir kısmını ve zonüldeki tersiyer vitreusu oluşturur (28). Vitreus ile optik disk yüzeyi arasında ise bağlantı bulunmamaktadır. Burada Martegiani adı verilen huni şeklinde bir alan vardır ve bu yapı öne doğru ilerleyerek Cloquet Kanalı ile devamlılık gösterir. Vitreusun önde yapıştığı alan yaklaşık 2-3 mm genişliktedir ve pars plananın arka yüzünü ve periferal retinanın ön yüzünün çoğunu çevreler. Silier proseslere, zonüllere ve 8-9 mm çaplı anüler bir alanda da (Weigert'in Hyaloidokapsüler Ligamanı) lensin arka yüzüne gevşek olarak yapışıktır. Diğer alanlarda vitreus lens arka kapsülünden Berger alanı adı verilen bir boşlukla ayrılmıştır. Ön hyaloidal yüzey, ora serrata anteriorunda vitreal bir kondansasyon gösterir (27). Cloquet kanalı; primer vitreus ve vasküler sistemin artığını temsil eder. Optik diskteki Martegiani alanından önde posterior lens kapsülüne doğru ilerler. Kanal asıl olarak horizontal meridyenin aşağısında bulunur ve "S" şeklinde bir gidişatı vardır. Önde genişliği 1-2 mm civarında, patellar fossada ise 4-5 mm kadardır. Vitreus sıkı yapıştığı periferik retina ve ora serratada vitreus tabanını oluşturur. Vitre tabanı 2,6 mm genişliğindedir. Ön sınırı ora serratanın 1-2 mm önünde, arka sınır ise 1-4 mm arkasında bulunur (27). Vitreus korteksi yaklaşık 100 µm kalınlıktadır ve ön ve arka hyaloidi içerir. Tüm vitreusu çevreler ve kollajen

fibrilleri, hücreler, proteinler ve mukopolisakkaridlerin kondansasyonundan oluşur. Fibrillerin yönleri rastgele dizilmiştir ve kalınlıkları 10 nm kadardır. Retina ve vitreus korteksinin birleşim yerinde, korteksi İLM'den ayıran 40 nm'lik elektrolusen bir boşluk bulunur. İnce fibriller bu alana doğru uzanır. Santral vitreusun yoğunluğu kortikal vitreusa göre daha azdır ve merkezde 1-2 µm ve periferde doğru 2,1-3,3 µm kalınlıkta olmak üzere fibriller daha gevşek bir organizasyonda bulunurlar (27). Pars plana, siliyer cismin arkada bulunan yassı kısmıdır. Önde siliyer cismin pars plikatası ve arkada ora serrata ile komşudur. Nazalde limbustan 2-5 mm, temporalde 2-7 mm'lik bir alan anatomik olarak pars planaya denk gelir. (27).

## **2.2. Makülanın Değerlendirmesinde Kullanılan Tanı Yöntemleri**

### **2.2.1. Fundus Floresein Anjiyografi**

Floresein sodyum, mavi ışık altında floresans veren 736 dalton molekül ağırlıklı turuncu bir boyadır. Spektrumun mavi kısmında 490 nm dalga boyundaki ışık enerjisi ile uyarılan floresein molekülleri daha yüksek bir enerji düzeyine çıkar ve spektrumun yeşil kısmında yaklaşık 530 nm civarında bir ışık salarlar. Dolaşıma girdiğinde floresein moleküllerinin % 60-80'i serum proteinlerine bağlanır. Bağlanmayan moleküller serbest floresein olarak tanımlanır. Fundus floresein anjiyografi maküla ödeminin tanı, takip ve tedavi seçeneklerinin planlanmasında önemli bilgiler verir. Normal retinal damarlar floresein geçişine izin vermezken kan retina bariyeri bozulmuş olan retinal damarlardan damar dışına sızıntı ortaya çıkar. DR'de ilk FFA belirtisi mikroanevrizmalardır (29).

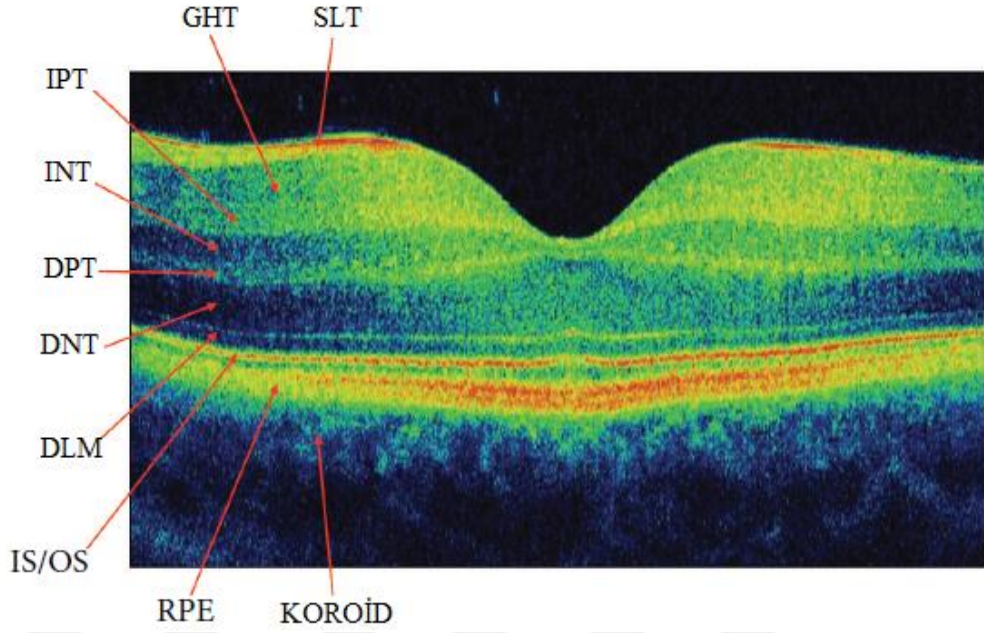
FFA, KNV şüphesi olan olgularda lezyonun sınırlarını ve boyutlarını belirleme, sınıflama, tedavi planı ve takibinde yararlıdır. Kuru tip YBMD'de sert drusen pencere defekti nedeniyle, yumuşak drusen ise göllenmeye bağlı hiperfloresan olarak görülebilir. Fokal hiperpigmentasyon olduğunda blokaja bağlı hipofloresan görünüm oluşur. Coğrafik atrofi mevcudiyetinde ise arka plan koroidal floresansın daha belirgin izlenmesi nedeniyle hiperfloresans vardır. Yaş tip YBMD'de KNV varlığında sızıntı sebebiyle hiperfloresans, intraretinal ya da subretinal kanama mevcudiyetinde blokaj nedeniyle hipofloresans ya da skar varlığında boyanmaya bağlı hiperfloresans izlenebilir (30).

### 2.2.2. İndosiyanin Yeşili Anjiyografisi

İndosiyanin yeşili, 775 dalton molekül ağırlıklı suda çözünen bir trikarbosiyanin boyasıdır. Sistemik dolaşımında % 98 oranında proteinlere bağlanır. Proteinlere yüksek oranda bağlandığı için koryokapillarisin fenestralarından difüzyonu kısıtlıdır. Bu da indosiyanin yeşili anjiyografisi (İSYA) koroidal dolaşımı incelemek için ideal bir yöntem olmasını sağlamaktadır. KNV tespitinde kanama, sıvı ya da pigment FFA'da yeterli görüntüyü önlüyorsa İSYA kullanılabilir. Ayrıca KNV'nin retinal anjiyomatöz proliferasyon (RAP), polipoidal koroidal vaskülopati (PKV) ve santral seröz retinopati (SSR)'den ayırımında yardım edebilir (31).

### 2.2.3. Optik Koherens Tomografi

Optik koherens tomografi ilk kez 1991 yılında Massachusetts Institute of Technology (MIT) tarafından geliştirilmiştir (32). OKT'nin temel çalışma prensibi gönderilen düşük eş evreli (koherensli) ışığın yansımaya dayanmaktadır. OKT kızıl ötesine yakın 840 nm'lik bir diod laser ışığı kaynağı kullanarak yapıların optik yansıma farklarına göre dokuların enine kesitlerini gösteren yüksek çözünürlüklü bir yöntemdir (33). OKT yansıyan ışığın şiddetindeki gecikme zamanına göre çalışır. Retina tabakalarından retina sinir lifi tabakası (RSLT) ve RPE yüksek yansıtıcı tabakalar şeklinde gözükmektedir. Minimal yansıtıcı fotoreseptörlerin bulunduğu tabaka üzerinde orta/düşük dereceli yansıtıcı tabakalar retinanın çok katlı yapısını ortaya çıkarır (34) (Şekil 2.4).



**Şekil 2.4:** OKT’de orta/düşük dereceli yansıtıcılı tabakalar retinanın çok katlı yapısını ortaya çıkarmaktadır: Sinir lifi tabakası (SLT), Gangliyon hücre tabakası (GHT), İç pleksiform tabaka (İPT), İç nükleer tabaka (İNT), Dış pleksiform tabaka (DPT), Dış nükleer tabaka (DNT), Dış limitan membran (DLM), Koni ve basiller (IS/OS Bandı), RPE, Koroid (35)

OKT ayrıca optik disk hastalıkları analizi (optik disk drusenleri, optik pit, glokomatöz hasar gibi), retinal sinir lifi analizi ve ön segment yapılarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (35).

Maküla ödemi görüntülenmesinde ve takibinde de OKT oldukça önemli bir yere sahiptir. OKT ile drusen, KNV, pigment epitel dekolmanı (PED), RPE yırtığı, subretinal sıvı, kistoid maküla ödemi, diskiform skar, atrofi tanınabilir ve OKT intraretinal–subretinal sıvı takibini sağlayabilir. OKT, KNV tanısında ve KNV tedavisinde kantitatif değerlendirme verdiği için tedaviye yanıtın monitörizasyonunda büyük önem taşır

Göz hastalıkları görüntülenmesinde klinik uygulamalarda kullanılan üç tip OKT sistemi vardır:

1. Zamana bağımlı (Time Domain OKT (TD-OKT))
2. Fourier bağımlı (Spektral Domain OKT (SD-OKT))

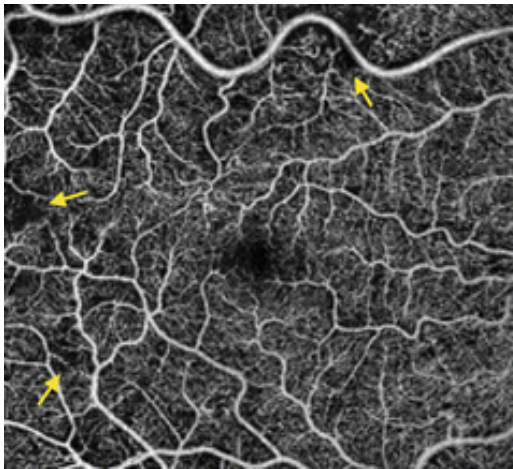


### 3. Swept source OKT (SS-OKT)

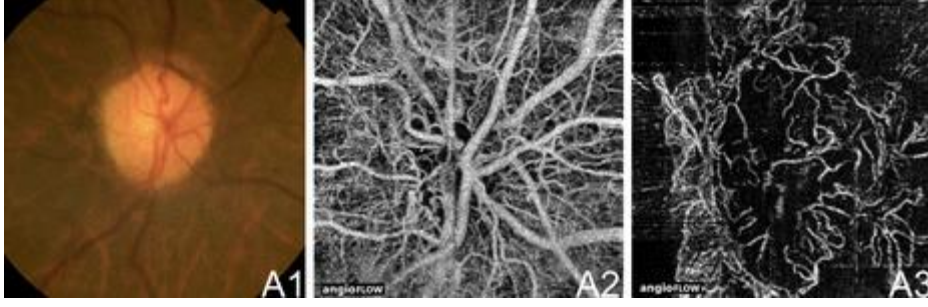
SD-OKT görüntüleme, TD-OKT'ye göre 50 kez daha hızlıdır. Güncel klinik uygulamada kullanılan SD-OKT sistemleri interferometredeki dedektör kolundaki bir spektrometreden yararlanır. SD-OKT'de 1 saniyeden az zamanda 5  $\mu\text{m}$ 'ye kadar aksiyel rezolüsyon elde edilir (35). SD-OKT'lerden sonra kullanıma giren SS-OKT teknolojisi 1050 nm dalga boyu merkezinde geniş bir dalga boyu spektrumunu tarayan tek ve ayarlanabilir bir lazer ışığı kullanır. Bu dalga boyu SD-OKT'de kullanılan ışıktan çok daha iyi bir doku penetrasyonuna sahiptir. Bu sayede derin dokularda SD-OKT'lerde görülen sinyal kaybı, SS-OKT'de minimaldir. SS-OKT sistemlerindeki fotodedektörler SD-OKT'lerde kullanılanlara göre çok daha hızlıdır. Böylece saniyede 400.000 aksiyal tarama yapabilir ve göz hareketlerinin neden olduğu görüntü distorsiyonundan minimal etkilenir (36).

#### 2.2.4. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi

OKT Anjiyografi vasküler komponenti göstermesi ile FFA'ya benzer şekilde tanı ve tedavi takibi sağlamaktadır. OKTA, en-face OKT anjiyogram görüntüleri sayesinde, nonperfüze retinal alanları (Şekil 2.5) ve çeşitli retinal katmanlarındaki kılcal damarları ayrıntılı olarak göstermektedir. OKTA neovaskülarizasyon bölgesi hakkında kantitatif bilgi vermektedir (Şekil 2.6). Ayrıca DR tedavisinin etkisini değerlendirmede ve klinik takipte önemli avantajları vardır (37).



Şekil 2.5: Ok→Kapiller lup, nonperfüze kapiller bölgesi (38).



**Şekil 2.6:** A1→Proliferatif diyabetik retinopati hastasında disk fotoğrafı, A2-A3→Optik koherens tomografi anjiyografide en face kesit ile disk üzerinde neovaskülarizasyon bulgusu (38).

### 2.3. Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati, hiperglisemi veya insülin yetersizliği sonucu ortaya çıkan, retinada kapillerlerin, venüllerin ve arteriyollerin tutulduğu spesifik bir anjiyopati ve bununla birlikte var olan bir nöropati olarak tanımlanabilir (39).

İnsülin, 1922 yılında Frederick Grant Banting ile Charles Herbert Best tarafından bulundu ve ilk kez 1925'te Best tarafından kullanıldı. İnsülini izleyen diğer antidiyabetik ilaçların keşfi, diyabet hastalarının ömürlerinde belirgin bir uzamaya neden oldu. Bu uzama sonucu, diğer komplikasyonlarla birlikte diyabetin majör komplikasyonlarından olan DR'nin görülme sıklığında da büyük bir artış ortaya çıktı. Günümüzde, gelişmiş batılı ülkelerdeki 40-65 yaş grubu arasındaki insanlarda, DR en sık körlük nedenidir (40,41).

1968 yılında Airle House Sempozyumunda DR standart sınıflandırmasından bahsedilmiştir ve bu sempozyum 1970-1980'lerde Diabetic Retinopathy Study (DRS) ve Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) çalışmalarının başlanmasına ortam hazırlamıştır. Bu gelişmeler sonrasında 1980-2007 yılları arasında yürütülen Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy çalışmasında Tip 1 DM hastalarında PDR insidansında % 77, görme keskinliği problemlerinde % 57 oranında azalma bulunmuştur (42).

### 2.3.1. Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi

DM, dünya çapında yaklaşık 180 milyon kişiyi etkileyen, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (43). 2025 yılında DM tanılı hastaların toplam sayısının 300 milyon kişiye ulaşacağı düşünülmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde en önemli artış sebepleri; nüfus artışı, yaşlanma, obezite ve sedanter yaşam olarak bulunmuştur (44). DM olgularında sağlıklı popülasyona göre körlük riski 25 kat daha fazladır. DR, 20-65 yaş arasında engellenebilir görme kaybının en sık nedenlerindedir (40,41). DR'nin en önemli risk faktörü hastalığın var olan süresidir (45). Tip 1 DM'de tanı sonrası 5-10 yıl arasında hastaların % 27'sinde DR gelişirken, 10 yılın üzerinde hastaların % 71- 90'ında DR geliştiği izlenmiştir (41).

Yanko ve arkadaşlarının çalışmasında, ETDRS tip 2 DM olguları incelendiğinde, background retinopati prevelansının 11-13 yıllık DM tanısı olan hastalarda % 23, 16 yıl veya daha uzun süredir DM tanısı olan hastalarda % 60 olduğu belirlenmiştir (46). Klein ve arkadaşları tip 2 DM tanısı almış hastaların % 67'sinde 10 yıl veya sonrasında DR geliştiğini bildirmiştir (41).

Türkiye Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi Grubu'nun 2002 yılında yaptığı çalışmada 30 yaş altı tip 1 DM tanılı 215 hastada DR oranı % 31,2 olarak bulunmuştur. Bu oranın % 24,7'sini NPDR tanılı hastalar oluştururken % 6,5'ini PDR tanılı hastalar oluşturmaktadır (41).

### 2.3.2. Diyabetik Retinopatinin Patofizyolojisi

#### 2.3.2.1. Mikrovasküler Tıkanma

- Bazal membran kalınlaşması
- Endotel hücre tahribatı ve proliferasyonu
- Eritrositlerde deformasyon ve bozulmuş oksijen transportu
- Trombosit adezyon ve agregasyonunda artış sonucunda retina kapiller dolaşımının kapanması (47).

### **2.3.2.2. Retinal İskemi**

Retinal iskemi sonucunda arteriovenöz şant oluşumu (intraretinal mikrovasküler anomali) ve neovaskülarizasyon oluşur. Hipoksiye sekonder başta VEGF olmak üzere büyüme faktörleri neovaskülarizasyona neden olurken optik sinir ve iriste de neovaskülarizasyon görülebilir (47).

### **2.3.2.3. Mikrovasküler Sızıntı**

Normalde endotel hücresi ile perisit sayıları birbirine denktir. DM'de perisit hücre kaybı olmaktadır. Sonuçta yapısal bütünlüğü bozulmuş retina kapillerlerinden artmış vasküler geçirgenlik sebebiyle plazma sıvısı retina içine sızmaktadır (47). Artmış vasküler geçirgenlik sonucunda intraretinal kanama ve intraretinal ödem meydana gelir (47).

### **2.3.3. Diyabetik Retinopatide İnflamasyon**

Fazla beslenme, obezite ve DM gibi sebeplere bağlı sistemik inflamatuvar yanıt oluşmaktadır (75). DM, retinal inflamatuvar mediyatörlerden interlökin-1 $\beta$ , tümör nekroz faktör  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interselüler adezyon molekülü 1 (ICAM-I) ve anjiyotensin II salınımı ve mikroglial hücre aktivasyonuna sebep olarak DR'nin ilk bulgularını ortaya çıkarır(48,49).

### **2.3.4. Diyabetik Retinopati Sınıflaması**

Diyabetik retinopatinin sınıflandırılması, takip ve uygun tedavi yönteminin şekli ve zamanlaması, Diabetic Rethinopathy Study (DRS), Early Treatment Diabetic Rethinopathy Study (ETDRS), Diabetic Rethinopathy Vitrectomy Study (DRVS) çalışmaları ile yüksek miktarda aydınlatılmıştır (50). DR iki temel grup altında sınıflandırılır:

1-Nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR)

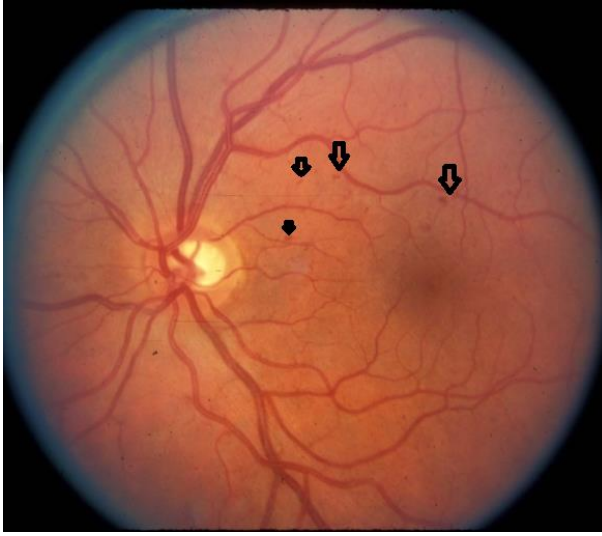
2-Proliferatif diyabetik retinopati (PDR)

DMÖ NPDR ya da PDR ile beraber bulunabilir (50).

### 2.3.4.1. Nonproliferatif Diyabetik Retinopati

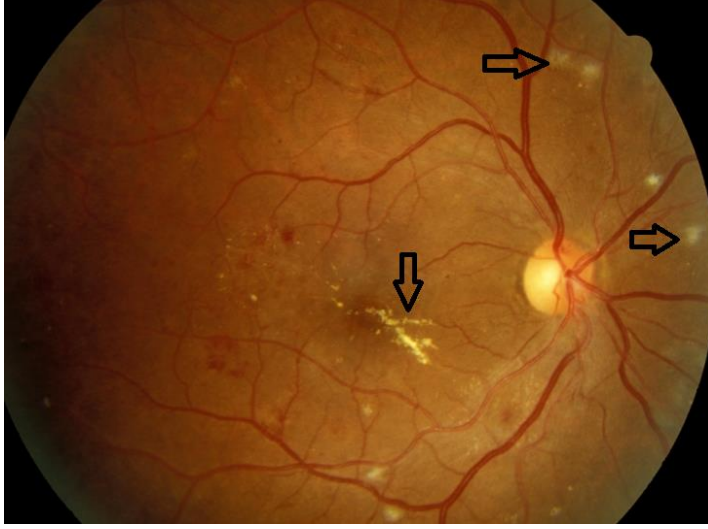
**Hafif NPDR:** Retinada arka kutupta en az bir mikroanevrizma bulunmalıdır. Dağınık halde hemoraji ve mikroanevrizmalar mevcuttur. Başka herhangi bir DR'ye ait lezyon izlenmez (Şekil 2.7) (50).

1 yılda PDR gelişme riski % 5'tir. 5 yılda yüksek riskli PDR gelişme riski % 15'tir (50).



**Şekil 2.7:** Hafif NPDR: Oklar mikroanevrizma ve yüzeysel retinal hemorajileri göstermektedir (38).

**Orta NPDR:** Retinada daha geniş bir alanda hemoraji ve/veya mikroanevrizmalar mevcuttur. Yumuşak eksudalar, venöz boncuklanma ve intraretinal mikrovasküler anomali (IRMA) hafif derecede mevcuttur (Şekil 2.8). Bir yılda PDR gelişme riski % 12-27'dir. Beş yılda yüksek riskli PDR gelişme riski % 33'tür. Hafif ve orta dereceli NPDR'li hastalar panretinal lazer tedavisi için uygun aday değildirler. 6-12 ay aralıklarla takip edilebilirler. Maküler ödem varlığı hafif veya orta şiddetteki NPDR'de daha sık aralıklarla takip ihtiyacı doğurur (50).

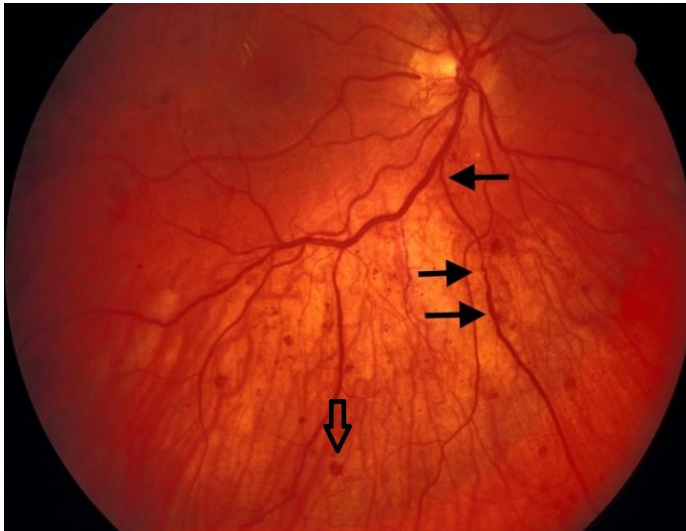


**Şekil 2.8:** Orta NPDR: Yatay ok→yumuşak eksuda, Dikey ok→sert eksuda (38).

**Ağır NPDR:** Retinada hemorajiler, mikroanevrizmalar, IRMA'lar ve venöz boncuklanmalar mevcuttur. Klinik olarak aşağıdaki bulgulardan en az birinin varlığı ile karakterizedir (Şekil 2.9):

- 1.Dört kadranda hemoraji veya mikroanevrizma
- 2.En az iki kadranda venöz boncuklanma
- 3.En az bir kadranda IRMA

Bir yılda PDR gelişme riski % 52'dir. Beş yılda yüksek riskli PDR gelişme riski % 60'tır (50).



**Şekil 2.9:** Ciddi NPDR: Yatay ok→venöz boncuklanma, Dikey ok→retinal yüzeyel hemoraji (38).

**Çok ağır NPDR:** Retinada ağır NPDR bulgularının en az iki tanesi olmalıdır. Neovaskülarizasyon henüz gelişmemiştir.

Bir yılda PDR gelişme riski % 75'tir. Hasta 2-3 ay ara ile izlenir. Tedavi için panretinal laser fotokoagülasyon düşünülebilir (50).

#### **2.3.4.2. Proliferatif Diyabetik Retinopati**

Yeni damar oluşumu ve fibröz doku proliferasyonu ile karakterize diyabetik retinopati PDR olarak adlandırılır. Yeni damarlar optik disk yüzeyinden çıkıp direkt vitreus boşluğuna doğru gelişim gösterebilirler ya da retinal damar sirkülasyonun herhangi bir yerinden çıkıp arka vitreus yüzeyinde parsiyel arka vitre dekolmanı (AVD) boyunca ortaya çıkabilirler. Yeni damar oluşumuna fibroblastlar ve glial hücrelerin eşlik etmesiyle, fibrogial doku proliferatif retinopatinin predominant bileşeni haline gelebilir. Preretinal veya vitre içi hemoraji meydana gelebilir (50).

**Erken PDR:** Retinada neovaskülarizasyonlar gelişmiştir. Ancak yüksek riskli PDR bulguları henüz gelişmemiştir. Beş yılda yüksek riskli PDR gelişme riski % 75'tir. Panretinal laser fotokoagülasyon yapılması gerekebilir (50).

**Yüksek Riskli PDR:** Retinada aşağıdaki bulgulardan en az birinin varlığıyla karakterizedir:

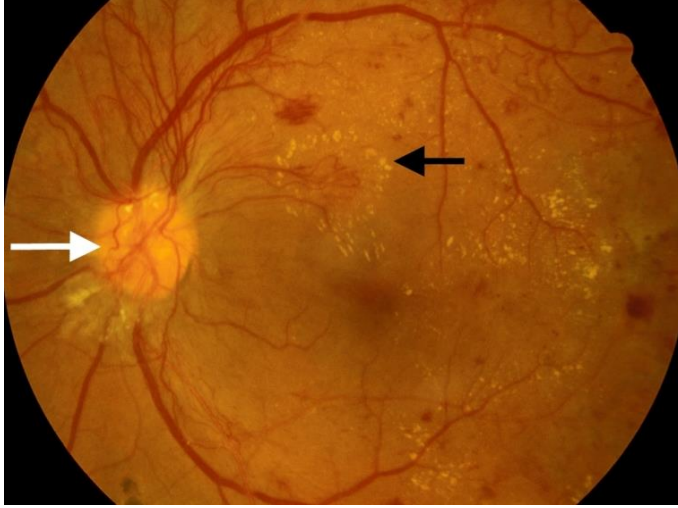
1-NVD  $\geq$  1/3 disk alanı

2-NVD + VH (Vitreus Hemorajisi) /Preretinal hemoraji

3-NVE (neovascularization elsewhere)  $\geq$  1/2 disk alanı + VH / Preretinal hemoraji

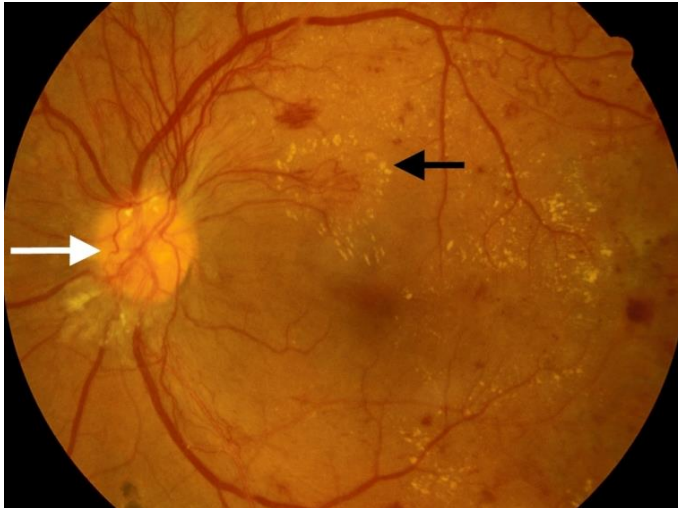
Tedavide panretinal laser fotokoagülasyon yapılır (51).

**İleri PDR:** PDR yeni damar oluşumu ve fibröz doku proliferasyonu başlangıcı ile izlenmektedir (Şekil 10).



**Şekil 2.10:** İleri PDR: Sağ ok→Fibrovasküler doku proliferasyonu, Sol ok→sert eksuda ile çevrelenmiş NVE (38).

**İnvölüsyonel PDR:** Neovaskülarizasyonun doğal seyrinde gerileme izlenir ve fibrotik hale dönüşür. En son evrede avasküler glial skar dokusu haline gelir. Traksiyonel retina dekolmanlarının da görüldüğü bu evreye involüsyonel veya son evre PDR olarak tanımlanır (38). Damar yapısına ek olarak fibroblastlar ve glial hücrelerin eşlik etmesiyle karakterize fibroglial doku proliferasyonu bu evrede izlenmektedir. Ayrıca PDR’de iris yüzeyinde (rubeosis iridis) ve ön kamara açısında yeni damar oluşumları izlenebilir (40) (Şekil 2.11-2.12).

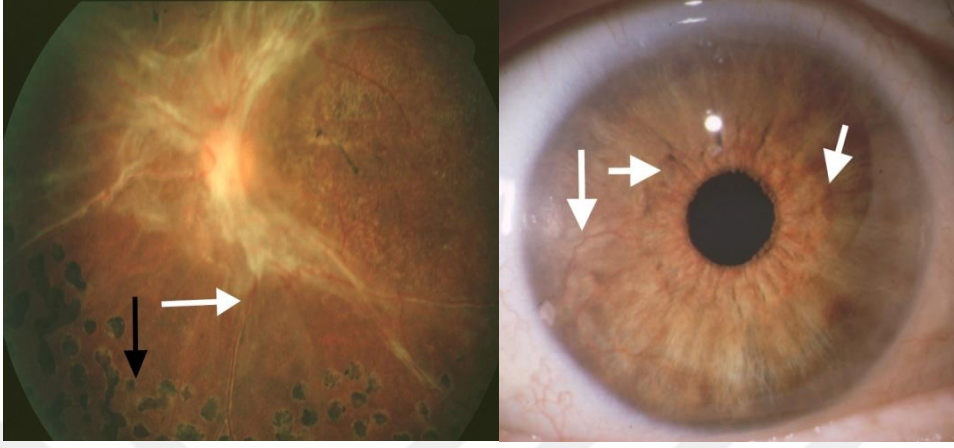


**Şekil 2.11:** İnvölüsyonel PDR (38).

Yeni damarlar optik disk yüzeyinden vitreus kavitesine gelişim gösterebilirken retinanın herhangi bir yerinden de gelişebilir. NVD diskte



neovaskularizasyon olarak tanımlanırken, NVE retinanın diğer alanlarındaki neovaskularizasyon olarak tanımlanmaktadır (40).



**Şekil 2.12:** İnvölüsyonel PDR: Beyaz ok→traksiyonel dekolman alanı Siyah ok→FK tedavisi sonrası skar / Beyaz ok→iriste neovaskularizasyon görüntüsü (38).

### 2.3.5. Diyabetik Makülopati

DR'de görme keskinliğindeki düşüşün en önemli nedeni diyabetik makülopati olup tedavinin temel kısmını oluşturur. Diyabetik makülopati, DR evresinden bağımsız olarak ortaya çıkmaktadır ve santral görmeyi en fazla etkileyen hadisedir. Maküla ödemi kan retina bariyerinin bozulması sebebiyle plazma proteinlerinin damar dışına sızması sonucunda oluşur (52).

#### 2.3.5.1. Diyabetik Maküler Ödem Patogenezi

Diyabetik maküler ödem gelişmesinde etki eden patofizyolojik olaylar;

- 1- Perisit kaybı
- 2- Mikroanevrizma oluşumu
- 3- Bazal membran kalınlaşması
- 4- Kapiller yatakta kapanma
- 5- Kan-retina bariyer harabiyeti
- 6- Vasküler geçirgenlik artışı (53)

Diyabetik retinada saptanan biyokimyasal değişiklikler ise şunlardır;

- 1- Artmış oksidatif stres
- 2- Protein kinaz C aktivasyonu
- 3- Nonenzimatik glikolizasyon
- 4- Polyol yolu artmış aktivasyonu
- 5- Artmış nitrik oksit seviyesi (71).

Retina kapillerlerinin hücresel elemanları endotelial hücreler ve perisitler tarafından meydana gelir. Perisitler; kapillerlerin etrafını saran ve damar duvarına destek yapan hücrelerdir. Normal sağlıklı damarlarda her bir endotelial hücreye bir adet perisit hücre karşılık gelir. Diyabetik hastalarda bu perisit hücrelerindeki dejenerasyon ve işlev kaybı sonucu damar duvarında zayıflıklar oluşur ve bu alanlardan mikroanevrizmalar oluşur (54,55). Kapiller damar duvarında endotel proliferasyonu ve bazal membran kalınlaşmasıyla kapiller lümen, eritrosit agregasyonu ve trombüs oluşumu ile tıkanır (53,56). Bu tıkanıklık neticesinde kompensatuar dilatasyon ve kan akım miktarında artış meydana gelir. Kan-retina bariyeri yıkımı ile dilate kapillerlerden yoğun biçimde mukopolisakkarid ve lipoproteinaz madde damar dışına sızar (53,57). Fakat endotel sitoplazmasındaki fenestrasyonlar veya veziküllerdeki aktif transporttaki artış da kaçak oluşmasına sebep olabilir (56,58). Ödem başlangıçta dış pleksiform ve iç nükleer tabaka ile sınırlıdır. Daha sonra iç pleksiform ve sinir lifleri tabakasına lokalize olur (56,58).

Maküler iskemi, retinal kapillerlerin kapanması DR'nin erken bulgularındandır. FFA'da FAZ'da genişleme ve sınırlarında düzensizlik şeklinde izlenir. Foveal avasküler zonun 1000 µm çapından daha büyük olduğu hastalarda görme keskinliğinde azalma oluşabilmektedir. İskemi ile beraber dilate olan damarlarda kan akımı artışı sonucu diffüz ödem oluşumu veya var olan ödem miktarında artış gözlenebilir. Ödem ve iskeminin birlikte izlendiği gözlerde prognoz daha kötüdür (59).

### **2.3.5.2. Diyabetik Maküler Ödem Sınıflaması**

Maküler ödem 2 temel başlık altında sınıflandırılabilir.

#### **2.3.5.2.1. Fokal maküler ödem:**

Maküla merkezinden itibaren bir disk çapı (1500 µm) uzaklıktaki bir alanda yer alan herhangi bir retina kalınlaşması ya da sert eksüda oluşumları fokal diyabetik maküla ödemi olarak isimlendirilir. Retina kalınlaşmasının lokalize olması ile diffüz formdan ayırır. Başlıca nedeni mikroanevrizmalar ve intraretinal mikrovasküler anomalilerdir; yani iç kan retina bariyerinin zayıflaması ve sonrasında yıkılması sonucu ortaya çıkar. Genellikle etrafındaki ödemsiz retinadan kısmen ya da tamamen sert eksüdalarla ayrılmış şekilde izlenir. Biyokimyasal olarak sert eksüdalar, plazma kaynaklı lipoproteinlerden oluşur. Mikroanevrizmalar sert eksüda oluşumlarının merkezinde yer alır. Ciddi vakalarda retina altındaki sert eksüda birikimine bağlı fotoreseptör dejenerasyonu oluşabilir. Yine maküla altındaki subretinal eksüdaların stimülasyonu ile retina pigment epitelinin fibröz metaplazisi sonucu gelişen fibröz plaklar da izlenebilir (60,61).

#### **2.3.5.2.2. Diffüz maküler ödem:**

Maküla santralini, yani foveal avasküler zonu da içine alan, iki veya daha fazla disk çapı büyüklükteki retina kalınlaşmaları diffüz diyabetik maküla ödemi olarak tanımlanır. Yaygın dilate kapillerlerden diffüz sızıntı sonucu oluşur. FFA'da retinal damarların genişliğinin arttığı ve interkapiller boşluğun genişlediği izlenir. Yapılan klinik çalışmalarda da kapiller yatağın bir kısmındaki oklüzyon varlığı ve damar duvarının asellüler olduğu, bir kısmında da dilatasyon ve damar duvarının hipersellüler olduğu bulunmuştur (61). Kapiller oklüzyon sonucunda gelişen hipooksijenizasyonu kompanse etmek amacıyla patent kapillerlerin dilate olduğu ve bunlardan gelişen diffüz kaçakların ödem gelişimine sebep olduğu düşünülmektedir (61).

Yaygın kaçak görülen gözlerdeki diffüz ödem çoğunlukla sert eksüdalarla ilişkili değildir. Diffüz maküla ödemli gözlerde sert eksüdalar ya hiç yoktur ya da çok az miktarda mevcuttur. Spontan olarak ödemin düzeldiği hastalarda da eksüdatif

kalıntılar yoktur. Bu bulgu iç kan-retina bariyerinin diffüz şekilde yıkıldığı durumlarda, su gibi küçük moleküllerin retinaya sızmalarına karşın, lipoproteinler gibi büyük moleküllerin retinaya sızamadıklarını ortaya koyar. Fokal ödemin tersine FFA'da geç fazlarda oluşan floresein göllenmesi şeklinde görülen kistoid boşluklar da sık izlenir. Bazı hastalarda kistoid maküla ödemi oluşabilir. Diffüz maküler ödemin diğer bir özelliği bilateral ve simetrik olmaya eğilim göstermesidir. Ayrıca tedavi edilmeden izlenen iki gözde de aynı zamanda kaybolup yine aynı zamanda ve simetrik olarak yeniden ödem gelişebilir. Kardiyovasküler hastalıklar, nefropati, ciddi hipertansiyon veya preeklampsi gibi sistemik hastalıkların da maküler ödem üzerinde olumsuz etkileri olabilmektedir (62).

Yapılan deneysel çalışmalarda dış kan-retina bariyerinin de yıkılabildiği ve bu yıkımın diffüz maküler ödem gelişmesinde etkili olabileceği bulunmuştur. Streptozosinle diyabetik yapılan hayvanlarda RPE'de nekroz ve hücre yapılarında değişim izlenmiş, vitreus florofotometri ile de retinal kapillerlerden geçiş meydana gelmeden vitreusta artmış floresein seviyeleri izlenmiştir (62).

### **2.3.5.3. Diyabetik Maküla Ödeminde Risk Faktörleri**

NPDR ve PDR progresyonundaki risk faktörlerini inceleyen bir çok epidemiyolojik çalışma mevcuttur. Yapılan çalışmalara göre risk faktörleri şu şekilde başlıklandırılabilir.

#### **2.3.5.3.1. Kan Glukoz Seviyesi**

Diabette uzun dönem glisemik kontrolün takibinde en iyi test glikolize hemoglobin (HbA1c) ölçümüdür. Kan glukoz seviyesi yüksek olan hastaların retinasında, maküla ödemi görülme sıklığı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) çalışmasında, 15 yıldan fazla hastalık süresine sahip tip 2 diyabetli hastalarda düşük HbA1c seviyelerinde (% 6,8-9,7 arası ) % 18,1 oranında, yüksek HbA1c seviyelerinde ise (% 13,2-19,2 arası ) % 36,4 oranında maküla ödemi geliştiği izlenmiştir (63).

#### **2.3.5.3.2. Hastalık Süresi**

Diyabetik hastanın hastalık süresi de maküler ödem prevalansını arttırmaktadır. WESDR çalışmasında, 5 yıldan daha az süre diyabetik olan hastalarda % 3, 20 yıldan daha uzun süre diyabetik olanlarda ise % 28 oranında maküler ödem geliştiği bildirilmiştir (63).

#### **2.3.5.3.3. Hipertansiyon**

Hipertansiyon varlığı da maküla ödemi oluşumu için risk faktörüdür (97,101,103). Sistolik hipertansiyon tip 1 ve 2 diyabetlilerde maküla ödem riskini 3-5 kat yükseltirken, diyastolik hipertansiyon varlığında tip 1 diyabetlilerde 3 kat risk artışı olduğu bulunmuştur (63).

#### **2.3.5.3.4. Hiperlipidemi**

Diyabetik maküler ödem progresyonunda hiperlipidemisinin etkisi üzerinde çelişkili yayınlar bulunmasına rağmen, WESDR ve ETDRS çalışmalarında kan total lipid ve low density lipoprotein (LDL) seviyelerinin yüksek olmasının, sert eksuda gelişimini artırdığı gösterilmiştir (63).

#### **2.3.5.3.5. Renal Hastalık**

Renal hastalık varlığı tip 1 ve 2 diyabetlilerde maküla ödemi görülme ihtimalini 3 ila 5 kat yükseltmektedir (64).

#### **2.3.5.3.6. Hamilelik**

Hamilelik (özellikle hipertansiyon ve proteinüri mevcutken) diyabetik retinopati progresyonunu, maküler ödem görülme sıklığını ve şiddetini artırmaktadır. Maküler ödem genellikle hamileliğin üçüncü trimesterinde gerilemesine rağmen bazı olgularda uzun süre görme keskinliğinde azalmaya neden olmaktadır (65).

#### **2.3.5.3.7. Oküler Patolojiler**

Panretinal fotokoagulasyon ve katarakt ameliyatı maküler ödem gelişimi riskini artırmaktadır (63).

#### 2.3.5.4. Diyabetik Retinopati Tedavisi

DR tedavisini dört grupta toplayabiliriz;

##### A. Anti-VEGF'ler

1. Ranibizumab
2. Aflibercept
3. Bevacizumab

##### B. Steroidler

1. Deksametazon implant
2. Flusinolon asetonid

##### C. Laser tedavisi

##### D. Cerrahi tedavi

#### A. Anti-VEGF Ajanlar

##### 1. Ranibizumab

VEGF-A'nın tüm izoformlarını inhibe eden rekombinant teknoloji ile üretilmiş humanize antikor fragmanıdır. Yaş tip YBMD'de kullanımını 2006 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. 2011 yılında DR ve retinal ven tıkanıklığında uygulanabilmesi için FDA onayı almıştır (66).

##### 2. Aflibercept

Aflibercept, insan VEGFR 1 ve 2 için ekstraselüler ligand bağlama bölgelerinin, insan Ig G1 Fc parçasına birleştirilmesi ile meydana getirilmiş 115 kilodaltonluk rekombinant bir proteindir. Tüm VEGF-A izoformlarına ranibizumaba göre daha yüksek afinite ile bağlanır, Molekül aynı zamanda VEGF-B ve plasental büyüme faktörünü de bağlamaktadır (67).

### **3. Bevacizumab**

VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize eden rekombinan bir hümanize monoklonal antikordur. Metastatik kolorektal kanser için kullanımı 2004 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Ranibizumabdan farklı olarak bütün bir antikordur ve ranibizumaba göre moleküler ağırlığı daha büyüktür. Bevacizumab human monoklonal antikordur. DMÖ ve YBMD tedavisinde FDA onayı alamamıştır. Yapılan çalışmalarda DMÖ mevcut olan hastalarda, intravitreal (İV) bevacizumab tedavisi sonrası görme keskinliğinde artış ve SRK'da düzelme görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca diffüz kronik maküla ödemi tedavisinde etkili olduğu bulunmuştur (68,69).

### **B. İntravitreal Kortikosteroid Enjeksiyonu**

#### **Yavaş Salımlı İntravitreal Deksametazon İmplantları**

İntravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonlarının yan etki ve komplikasyonların riskini azaltmak için yavaş salımlı intravitreal deksametazon (Ozurdex, Allergan) implantı geliştirilmiştir. FDA tarafından retinal ven oklüzyonu ve üveitlere sekonder maküler ödem tedavisi için onaylanmıştır (70). Yapılan çalışmalarda DMÖ'de maküler kalınlıkta azalma ve görme keskinliğinde artış elde edilmiştir. Katarakt dışında sık görülen komplikasyonları subkonjunktival hemoraji ve göz içi basınç artışıdır. Göz içi basınç artışı en çok implant enjeksiyonu sonrası 2. ayda meydana gelmektedir. Göz içi basınç artışı genellikle ilaçlarla kontrol edilebilmekte ya da tedavisiz kontrol altında tutulabilmektedir (71).

#### **Yavaş salımlı İntravitreal Fluosinolon Asetonide**

Diyabetik maküler ödem tedavisinde 2 adet intravitreal Flucinolone Acetonide implantı geliştirilmiştir (Retisert®; Bausch and Lomb Inc, Illuvien®; Alimera Sciences, Inc.). Ancak henüz bu 2 ilacın da DMÖ tedavisinde FDA onayı bulunmamaktadır (72). Üveite bağlı kronik maküler ödemin tedavisinde kullanılmak üzere onay alan bir ilaçtır (73). Ancak implantın yan etkilerinin fazlalığı kullanımını

sınırlandırmıştır. Fakik gözlerin % 95'inde katarakt formasyonu gelişirken, gözlerin % 35'inde GİB yükselmesi olmuştur.

### **C. Laser tedavisi**

Laserin hem DMÖ hem de PDR tedavisindeki yararları ilk kez 1985 yılında ETDRS tarafından çalışılmıştır. Bu çalışmada maküler ödemli vakalarda fokal laser fotokoagülasyon uygulamasının orta dereceli görme kaybı riskini (15 veya daha fazla harf görmesinde azalma) üç yıl sonunda yaklaşık % 50 oranında düşürdüğü görülmüştür. Fovea santralinin tutulduğu maküler ödemi olan vakalarda ve Snellen ekivalanı ile 20/40'tan daha düşük görmelerde bir yıl sonunda 15 harflik artış % 11, üç yıl sonunda ise % 6 bulunmuştur (74). Hafif ve orta şiddette NPDR'si olan hastalarda, kaçak olan mikroanevrizmaların fokal laser ile direk tedavisi veya diffüz maküler ödemin grid laser fotokoagülasyon ile tedavisi önerilmektedir. Seçilmiş ağır NPDR vakalarında ve PDR'lerde DMÖ mevcut ise panretinal fotokoagülasyon (PRFK) ile fokal laser fotokoagülasyonun kombine uygulanması önerilmektedir. PRFK ihtiyacı olan ağır NPDR veya PDR'si olan vakalarda PRFK'yı takiben 2-4 hafta sonra maküler ödem tedavisi almalıdır. İlk yapılan PRFK inflamatuvar cevabı artıracığından ve kan akımını değiştireceğinden dolayı maküler ödemi arttırıp görme kaybını ağırlaştırabilir (75). Laser tedavisi ile ilgili komplikasyonlar içinde santral görme kaybı, vitreus hemorajisi, kontrast sensitivitede düşüklük, laser skarlarına bağlı santral görme alanında skotomlar ve bunlarda zamanla beraber genişleme, yetersiz renkli görme ve baş ağrısı mevcuttur (76).

### **D. Cerrahi Tedavi**

Pars plana vitrektomi, DMÖ'nün tedavisinde faydalı olabilir. Arka hyaloidal traksiyon veya mekanik traksiyona yol açan ilişkili bir epiretinal membran mevcudiyeti varsa, arka vitröz dekolman ve olası ILM veya epiretinal membran soyulması retina kalınlaşmasının azaltılmasında etkili olabilir. Bahsedildiği gibi, vitrektominin DMÖ tedavisinde kesin rolü, ileride yapılacak geniş çaplı araştırmalarla belirlenmeye devam etmektedir (77).



## **2.4. Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu (YBMD)**

### **2.4.1. YBMD Fizyopatolojisi ve Epidemiyolojisi**

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD), ilk kez 1875 yılında Pagenstecher ve Genth tarafından makülayı tutan koryoretinit olarak tanımlanmıştır. Junius ve Kuhnt 1926 yılında hastalığı ayrıntılı olarak ortaya çıkarmışlardır. 1967 yılında Gass, drusen, atrofik maküla dejenerasyonu ve eksudatif maküla dejenerasyonunun aynı hastalığın değişik formları olduğunu iddia etmiştir (78). Bir başka hastalığın sebep olmadığı drusen ve RPE değişiklikleri YBMD'nin başlangıç bulgularındandır. Oksidatif stres, RPE hücrelerinin disfonksiyonuna neden olur ve ekstraselüler debris birikimi, drusen oluşumuna neden olur. Bu da Bruch membranından besin transferini etkiler. Daha sonra RPE atrofisi ya da KNV ortaya çıkar. YBMD patogenezinde inflamatuvar sürecin de rolü olduğuna inanılmaktadır. YBMD 65 yaş üstü yetişkinlerin % 10- % 13'ünü etkileyen yasal körlüklerin önde gelen nedenlerinden biridir (79). Çalışmalar prevalansta etnik köken ve ırkın önemli olduğunu ortaya koymaktadır (80). Framingham Eye Study (FES)'de herhangi bir evredeki YBMD prevalansı 52-64 yaş arasında % 2, 65-74 yaş arasında % 11 iken, 75 yaş ve üzerinde % 28 çıkmıştır (40). Beaver Dam Eye Study (BDES) beyaz ırkın çoğunlukta olduğu geniş popülasyonlu bir araştırmadır. Bu çalışmada 43-54 yaş arası erken YBMD prevalansı % 8,4 ve ileri YBMD prevalansı % 0,1 olarak bulunmuştur. 75 yaş üstü bireylerde ise erken YBMD prevalansı % 29,7 ve ileri YBMD prevalansı % 5,6-% 7,8 olarak bulunmuştur. Los Angeles Latino Eye Study (LALES) çalışmasında 40-49 yaş arasında ileri YBMD görülmezken, 80 yaş ve üzerinde prevalans % 8,5 olarak tespit edilmiştir (81).

### **2.4.2. YBMD Risk Faktörleri**

#### **2.4.2.1. Demografik Risk Faktörleri**

**Yaş:** YBMD'de en önemli risk etmenidir ve yaş ilerledikçe görülme sıklığı artmaktadır (82).

**Cinsiyet:** Bazı çalışmalarda cinsler arasında belirli bir fark olmadığı belirtilse de (FES, RES çalışmaları gibi), bazı çalışmaların ortak bulgusu kadınlarda erkeklere göre daha yüksek oranda izlendiği yönündedir (78,83).

#### **2.4.2.2. Irk-Etnik Faktörler**

YBMD siyahilerde daha yüksek insidansta görülürken, YBMD'nin yol açtığı körlük beyaz ırkta daha fazla bulunmuştur (84).

#### **2.4.2.3. Sosyoekonomik Faktörler**

Age-Related Eye Disease Study (AREDS) çalışmasında yaş tip YBMD oranının, daha yüksek eğitim düzeyine sahip olan kişilerde daha düşük olduğu bildirilmiştir (54).

#### **2.4.2.4. Sigara**

Sigara kullanımı, YBMD gelişimi ve progresyonu için değiştirilebilir en önemli risk faktörüdür. BDES ve RES çalışmalarında sigara kullanımı ile yaş tip YBMD gelişim prevalansının arttığı bildirilmiştir (55).

#### **2.4.2.5. Alkol Kullanımı**

Adams ve ark. (85) 20 gram/gün'den fazla alkol alımının YBMD gelişimi ile ilişkili olduğunu, 20 gr/gün'den az alkol alımının ise YBMD ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili olmadığını rapor etmişlerdir (85).

#### **2.4.2.6. Güneş Işığı Maruziyeti**

Erken YBMD insidansının ve progresyonunun, güneş ışığına maruziyet ile arttığını gösteren çeşitli çalışmalar vardır (86).

#### **2.4.2.7. Vücut-Kitle İndeksi**

Vücut-kitle indeksinin yüksek olması, aterosklerotik sürecin hızlanmasına ve Bruch membranının yapısının bozulmasına sebep olarak YBMD riskini arttırabilir (87,88).

#### 2.4.2.8. Kardiyovasküler Faktörler

Karotis arter bifurkasyon noktasında ve ortak karotis arterde aterom plağı varlığı ileri YBMD riskini artırır. Kardiyovasküler hastalık ve yüksek kan basıncının da YBMD ile ilişkili olduğu saptanmıştır (87,88).

#### 2.4.2.9. Genetik Faktörler

YBMD'nin etiolojisinde genetik ve ailesel faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Ancak YBMD ile ilgili genetik faktörler henüz aydınlatılamamıştır (87,88).

#### 2.4.2.10. Antioksidanlar

Askorbik asit (C vitamini), alfa-tokoferol (E vitamini) ve karotenoidler (alfa karoten, beta karoten, lutein, zeoksanin), çinko, selenyum ve bakır antioksidan özellikleri nedeniyle YBMD'den korunmada etkili olduğunu açıklayan bazı çalışmalar olsa da etkisiz olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (92,93,94) .

#### 2.4.2.11. Oküler Risk Faktörleri

**Refraktif kusurlar:** Bazı çalışmalar hipermetropik refraktif kusuru olanlarda daha fazla drusen ve yaş tip YBMD olduğunu belirtse de refraktif kusurun erken YBMD ile ilişkili fakat ileri YBMD ile ilişkisiz olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur (90).

**İris rengi:** Blue Mountains Eye Study (BMES), ileri YBMD gelişimi açısından mavi iris renginin diğer tüm renklere göre daha riskli olduğunu bildirmektedir (91). Bazı çalışmalarda ise açık iris renginin bir risk faktörü olmadığı ortaya çıkmıştır (91).

**Katarakt:** BMES ve BDES çalışmalarında, nükleer katarakt varlığının YBMD sıklığını azalttığı bildirilmiştir (96,97). Katarakt cerrahisi sonrası YBMD progresyonu olmayacağını bildirilmektedir (96,97).

### 2.4.3. YBMD’de Semptom ve Bulgular

YBMD’de çoğunlukla her iki göz de etkilenmiştir fakat sıklıkla asimetriktir. YBMD’de en sık semptom görme keskinliğinde azalma, metamorfopsi ve santral skotom mevcudiyetidir. Bulgular ise renkli görmeye azalma, ışık hassasiyeti ve azalmış kontrast duyarlılık hassasiyetinin olmasıdır (92).

Bazı hastalar bu bulguların geç dönemde farkına varmaktadır. Hastalığın tek gözde başladığı durumlarda, gözdeki sorun ancak diğer göz etkilendiğinde fark edilmektedir. KNV’nin YBMD kaynaklı olduğunu söyleyebilmek için patolojik miyopi, oküler histoplazmozis gibi diğer KNV nedenlerinin var olmadığının ispatlanması gerekir. YBMD Neovasküler olmayan (kuru veya atrofik) ve neovasküler form (yaş veya eksudatif) olmak üzere iki kısma ayrılır (92).

#### 2.4.3.1. Kuru Tip Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu

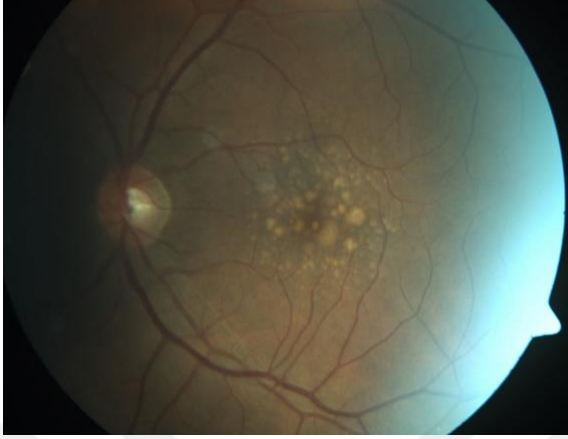
Kuru tip YBMD’de ilk bulunan bulgu drusenidir. İlerleyen aşamalarda RPE değişikliği, RPE’nin fokal hiperpigmentasyonu ve son aşamada coğrafik atrofi izlenir. Kuru tip, YBMD hastalarının % 90’ını oluştururken YBMD’ye bağlı görme kaybının ise % 10’unu oluşturur. Kuru tip YBMD’de görme azalması yıllar içinde yavaş yavaş oluşur, zamanla yaş tipe dönüşerek KNV oluşumuna yol açabilir (92).

**Drusen:** RPE ve Bruch membranı arasında yerleşim gösteren ekstraselüler depozitlerdir. İçeriğindeki materyaller oldukça fazla çeşitlilik barındırmaktadır ve RPE’de immün aracılı ve metabolik işlemlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. YBMD oluşumuna işaret edebileceği gibi normal yaşlanma bulgusu olarak da görülebilir (93).

Boyutuna göre küçük, orta ve büyük drusen olarak sınıflandırılırlar. Küçük drusen 63 µm’den küçüktür. Büyük drusen 124 µm’den büyüktür. Bu ikisi arası büyüklükteki drusen ise orta büyüklükte drusen olarak adlandırılır (93).

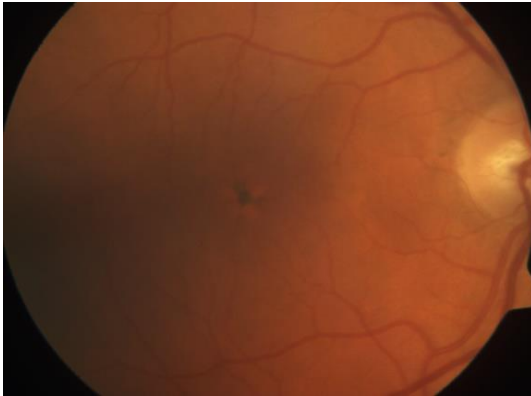
Klinik görünümüne göre ise sert, yumuşak ya da konfluen olabilirler. Sert drusen 63 µm’den küçük ve sınırları belirginken, yumuşak drusen 63 µm’den büyük ve sınırları belirsizdir (Şekil 2.13). Konfluen drusen ise birden çok yumuşak drusenin

birleşmesiyle oluşur. Yumuşak ve konfluen drusende atrofi ve KNV gelişme riski sert drusene göre daha yüksektir (93).



Şekil 2.13: Kuru tip YBMD olgusunda makülada yumuşak drusen (93).

**Retina Pigment Epiteli Değişiklikleri:** RPE’ de fokal atrofi, fokal hiperpigmentasyon (Şekil 2.14), fokal hipopigmentasyon ve coğrafik atrofi izlenebilir. Coğrafik atrofi, kuru tip YBMD’ nin son evresidir (Şekil 2.15). Nadiren coğrafik atrofi alanlarından KNV oluşabilir (93).



Şekil 2.14: Kuru tip YBMD olgusunda makülada fokal hiperpigmentasyon (93).



Şekil 2.15: Kuru tip YBMD olgusunda coğrafik atrofi (93).

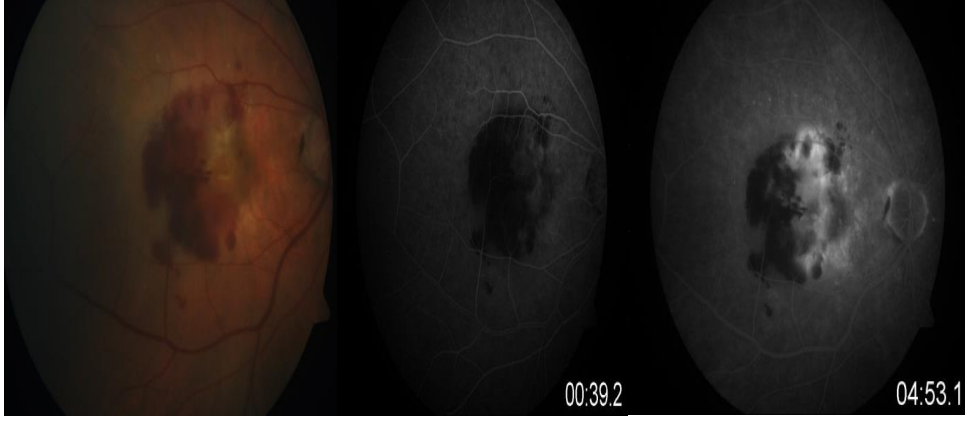
#### 2.4.3.2. Yaş Tip Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu

Hastalar hızlı başlangıç gösteren ağrısız, santral görmede bulanıklık ve metamorfopsi ile hastaneye başvururlar. Eğer kanama mevcutsa pozitif skotom mevcut olabilir. Kanama retinal ya da subretinal olabilir. Muayenede gri-yeşil KNV, subretinal sıvı, intraretinal ya da subretinal lipid birikimi bulunabilir. Yaş tip YBMD, koryopakillardan Bruch membranına doğru kan damarları kompleksinin anormal büyümesinden oluşan KNV ile karakterizedir. YBMD ile ilişkili görme kayıplarının % 90'ının nedenidir. YBMD tanısı günümüzde OKT ile konmaktadır. OKT cihazı öncesi dönemde FFA ile tanı konulmaktaydı. FFA paternine göre KNV; klasik ve okült olmak üzere 2 gruba ayrılır.

**Klasik KNV;** boya geçişinin erken dönemlerinde boyanın “dantel” şeklinde dolduğu iyi sınırlı bir membrandır. Bu tip KNV, FAZ merkezine olan mesafesine göre 3'e ayrılır.

1. **Subfoveal KNV:** FAZ merkezinde olanlar.
2. **Jukstafoveal KNV:** FAZ merkezine 1-200 µm mesafede bulunanlar.
3. **Eksterafoveal KNV:** FAZ merkezine 200-1500 µm mesafede olanlar.

Klasik KNV, içerdiği klasik komponentin miktarına göre de baskın klasik tip ve minimal klasik tip lezyon olarak adlandırılır (Şekil 2.16).

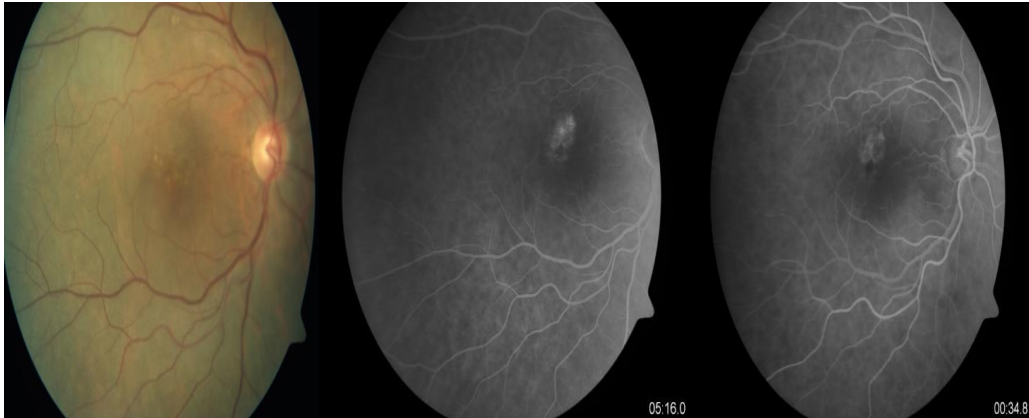


**Şekil 2.16:** Klasik KNV olgusunda makülada hemoraji ve kabarıklık (sol ), bu olguya ait (sağ) FFA görüntüleri (30)

**Baskın Klasik KNV:** Klasik KNV, tüm lezyon alanının  $\geq$  % 50'sini oluşturuyorsa bu şekilde adlandırılır.

**Minimal Klasik KNV:** Klasik KNV, tüm lezyon alanının  $<$  % 50'sini oluşturuyorsa bu şekilde adlandırılır.

**Okült KNV;** FFA'da sınırları tam belirlenemeyen, tipik olarak RPE ve Bruch mebranı arasındaki KNV'leri tanımlamak için kullanılır. FFA'da 2 farklı gizli KNV floresans paterni belirtilmiştir. Bu paternler fibrovasküler PED ve kaynağı belli olmayan geç sızıntıdır (Şekil 2.17).



**Şekil 2.17:** Okült KNV olgusunda makülada drusen (sol), bu olguya ait erken (orta) ve geç faz fundus flöresein anjiyografi görüntüleri (sağ) (30)

YBMD'deki PED; RPE altındaki materyalin özelliklerine göre seröz PED, hemorajik PED, drusenoid PED ve fibrovasküler PED şeklinde tanımlanır (30).

**Seröz PED:** FFA'nın erken fazlarında düzgün kenarlı, kubbe şeklindeki RPE elevasyon alanı olup hızla ve homojen şekilde hiperfloresans verir ve ilerleyen fazlarda sınırlarını ve parlaklığını devam ettirir (30).

**Hemorajik PED;** KNV'nin RPE veya duysal retina altındaki boşluğa kanamasıyla gelişir. FFA'da zemin floresansında maskelenme izlenir (30).

**Drusenoid PED;** yumuşak ve konfluen drusenden gelişir. FFA'da hafif hiperfloresans izlenir (30).

**Fibrovasküler PED;** okült KNV'nin bir formunu oluşturur. Noktalı hiperfloresans ve geç boyanma FFA görüntüsünü meydana getirir.

Yaş tip YBMD'nin en son evre bulgusu diskiform skardır (Şekil 2.18) (30).



**Şekil 2.18:** Yaş tip YBMD olgusunda makülada diskiform skar (30)

#### **2.4.4.YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERASYONUNUN AYIRICI TANISI**

**Retinal Anjiomatöz Proliferasyon (RAP):** Yaş tip YBMD'nin bir tipidir. Genellikle bilateraldir ve tedaviye dirençli sızıntı nedeniyle prognozu oldukça kötüdür (30).

**İdiyopatik Polipoidal Koroidal Vaskülopati (PKV):** YBMD'de gelişen KNV'nin bir alt grubu olduğuna inanılmaktadır. Genellikle tek taraflıdır ve prognozu



daha iyidir. Hemorajik PED'e benzer şekilde çok sayıda, tekrarlayan kan ve seröz sıvı içeren RPE dekolmanları ile kendini gösterir (30).

**Retinal Makroanevrizmalar:** Preretinal, intraretinal, subretinal kanama ile birlikte olabilir ve kanama makülayı içerdiği zaman ani görme kaybına neden olduğu için KNV'ye sekonder kanama ile karışabilir (30).

**Erişkin Vitelliform Distrofisi:** PED veya konfluen drusene benzeyebilir. Vitelliform materyalin boyanması KNV sızıntısı ile karışabilir (30).

**Santral Seröz Retinopati (SSR):** SSR'deki subretinal sıvı KNV'deki subretinal sıvıyı taklit edebilir. SSR hastalarının genç olması, subretinal kanama görülmemesi, drusen olmaması geçirilmiş SSR ataklarına bağlı gelişen benekli RPE atrofi alanlarının mevcudiyeti ayırıcı tanıyı kolaylaştırır (30).

**Enflamatuvar Durumlar:** Vogt-Koyanagi-Harada hastalığı, sistemik lupus eritematozis, posterior sklerit ayırıcı tanıda yer alsa da tanıyı basitleştiren bir çok sistemik ve oküler bulgular vardır (30).

**Koroidal Tümörler:** Küçük koroidal melanomlar ve hemanjiomlar KNV'ye neden olarak ayırıcı tanıya girebilir. Ayırıcı tanıda ultrasonografi yapılmalıdır (30).

## 2.4.5. Yaş Tip Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonda Tedavi

### 2.4.5.1. Anti-VEGF Tedavileri

Günümüzde kullanılan 3 ilaç ranibizumab, bevacizumab ve aflibercepttir.

Yaş tip YBMD'de intravitreal enjeksiyon tedavisinde kullanılan 3 kullanım protokolü vardır; aylık tedavi protokolü, tedavi et ve uzat protokolü ve pro re nata protokolü.

**Aylık tedavi protokolü:** Hastalara düzenli olarak her ay enjeksiyon yapılır.

**Tedavi et ve uzat protokolü:** Tüm hastalara lezyon kuruyuncaya kadar aylık tedavi uygulanır, OKT rehberliğinde kontroller yapılır. Kontrolde aktivasyon yoksa

tedavi yapılıp ara ikişer hafta uzatılır. Her vizitte lezyon kuru da olsa mutlaka tedavi yapılır ve süren fazla 3 ay olacak şekilde aralıklar açılır. Nüks varsa aralıklar ikişer hafta kısaltılarak tedavi tekrar düzenlenir (94).

**Pro re nata protokolü:** Tedavi planlaması OKT rehberliğinde yapılmaktadır. 3 aylık enjeksiyondan sonra:

1. OKT’de santral retinal kalınlıkta  $\geq 100$   $\mu\text{m}$  artış,
2. OKT ile makülada sıvı bulgusu ile birlikte  $\geq 5$  harf kaybı,
3. Yeni maküler kanama,
4. Yeni klasik KNV alanı,
5. Önceki enjeksiyondan sonra OKT ile  $\geq 1$  ay süreyle kalıcı sıvı bulgusu izlendiğinde yeniden tedavi yapılır. Lezyon kuru ise düzenli aralıklarla takip yapılmalıdır.

#### **2.4.5.2. Fotodinamik Tedavi**

Koroidal neovaskülarizasyon tedavisinde verteporfirin ile fotodinamik tedavi (FDT), FDA tarafından onay alan ilk moleküldür. Verteporfirin vücutta LDL ile taşınır. LDL reseptörleri neovasküler damarlarda daha fazla olduğundan verteporfirin KNV’lere daha fazla etki gösterir. Bununla birlikte az da olsa komşu koryokapillaris damarları da etkilendiği için VEGF salınımı ve inflamatuvar mediyatör salınımı artan dozlarda daha fazla olur. Artan FDT sayısı ile görme keskinliği giderek azalabilir. Bunun nedeni komşu yapıların geriye dönüşsüz hasarlanması olabilir (95).

DMÖ ve yaş tip YBMD tedavilerinde kullanılan ortak ilaç olarak intravitreal aflibercept ve ranibizumab uygulamasının güvenliğini ve etkinliğini ortaya koyan çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen bu uygulamalara bağlı enjeksiyon sonrası ortaya çıkan GİB artışı meydana gelmektedir (12,13)

#### **2.5. Göz İçi Basıncı**

Göz içi basıncı humör aköz üretimi ile dışa akımı arasındaki fark sonucunda oluşur. Dışa akım venöz dirence ve dışa akım yollarındaki dirence bağlıdır. Aköz

dışa akım GİB 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 denin 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<sub>v</sub>: 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 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 (96,97).

### **Normal göz içi basıncı:**

Normal GİB'in 11-21 mmHg arasında olduğu kabul edilir. Normalde patolojik sınır yoktur. Patolojik sınır kişiye bağlı değişir. GİB'in optik sinirde hasar oluşturduğu en düşük değer sınır kabul edilebilir. Bu değer de genelde bireysel farklılıklar gösterir. Bazen düşük GİB değerlerinde bile optik sinir hasar görülebilirken, bazen 30 mmHg GİB değeri bile optik sinirde hasara yol açmayabilir. Toplumda % 95 oranında normal GİB değerleri 10-20 mmHg arasında değişkenlik gösterir (96,97).

## **2.5.1. Göz İçi Basıncını Etkileyen Faktörler**

### **2.5.1.1. Yaş**

Yaş arttıkça GİB artma eğilimindedir. GİB'in artmasının nedeni yaş arttıkça trabeküler ağdan dışa akımın yavaşlamasıdır. Buna karşılık humör aköz salınımı azalsa da bu denge GİB'i yükseltme yönüne kayar (96,97).

### **2.5.1.2. Cinsiyet**

Yapılan alışmalar sonucunda ileri yaşta kadınlarda daha fazla GİB ykseklęi geliştiği bulunmuştur. Genç yaşlarda kadın-erkek popülasyonu arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır (96,97).

### **2.5.1.3. Genetik**

Aile yks glokomda çok önemlidir. Aile yks olan bireylerde GİB ykseklęi gelişme olasılığı normal popülasyona göre oldukça yüksektir (96,97).

### **2.5.1.4. Irk**

Siyah ırkta beyaz ırka göre yaklaşık 4 kat daha fazla GİB ykseklęi geliştiği gözlenmiştir (96,97).

### **2.5.1.5. Egzersiz**

Yapılan fiziksel aktiviteye bağlı olarak GİB değişkenlik gösterebilir. Valsalva manevrası episkleral venöz basınçta yükselmeye neden olduğu için GİB'i yükseltir. Yapılan alışmalar sonucunda vücut ısısının artması durumunda humr aköz salınımında artış izlenmiştir (96,97).

### **2.5.1.6. Refraksiyon**

Aksiyel uzunluk arttıkça GİB artmaktadır. Bu nedenle miyop hastalarda glokom gelişme riski artabilir (96,97).

### **2.5.1.7. Vücudun duruş pozisyonu**

Yatar pozisyonda venöz dönüş artar ve buna bağlı olarak da episkleral venöz basınç yükselir. Episkleral venöz basına artış olmasına bağlı olarak GİB de artmaktadır. Glokom hastalarında pozisyon değişikliğne bağlı GİB artışının daha fazla olduğu bulunmuştur (96,97).

#### **2.5.1.8. Çevresel etmenler**

Soğuk havalarda episkleral venöz basınçta azalma olur, böylece GİB düşük saptanır (96,97).

#### **2.5.1.9. Gün içinde göz içi basınç değişkenliği**

Normal GİB değerleri gün içinde sirkadiyen ritme bağlı olarak değişim gösterir. GİB'in en düşük olduğu zaman aralığı gece yarısından sonra ve sabahın erken saatleridir. Daha sonra GİB artışı meydana gelir. Sabah saatlerinde en yüksek seviyeye çıkar. Bu GİB artışı bazen öğlen saatlerine kadar devam eder. Bazı çalışmalarda GİB artışının gece de meydana gelebileceği gösterilmiştir. Sirkadiyen ritme bağlı olarak meydana gelen normal GİB değişimi 4-6 mmHg arasında değişkenlik gösterirken bu değer glokom hastalarında 8-10 mmHg değerlerine kadar çıkabilir (96,97).

#### **2.5.1.10. Sistemik etmenler**

Yapılan çalışmalarda sistemik hipertansiyon ile GİB arasında ilişki bulunmuştur. Framingham çalışmasında hem sistolik hem de diyastolik basınç artışının GİB'de artışa neden olduğu bulunmuştur. Sistemik hipertansiyonda 10 mmHg artışta GİB 0,26 mmHg artış gösterirken, diastolik 5 mmHg basınç artışında GİB 0,17 mmHg değerinde bir artış izlenmiştir (96-98).

Diyabetes mellitus hastalarında hiperglisemiye sekonder GİB'de artış bulunabilir. Hipogliseminin ise GİB'de azalmaya neden olduğu düşünülmektedir. Hipotiroidi hastalarında GİB'in yüksek seyredebileceği ve glokom açısından risk teşkil ettiği saptanmıştır. Bunun nedenin trabeküler ağda biriken mukopolisakkaritler olabileceği düşünülmektedir. Hipertiroidide ise retrobulber inflamasyona sekonder episkleral venöz basıncın yükseldiği ve buna bağlı olarak GİB'de artışa neden olduğu saptanmıştır (96-98).

#### **2.5.1.11. Hormonal etkenler**

Adrenokortikotropik hormon ve kortikosteroidlere bağlı olarak GİB'de artış meydana gelir. Günlük GİB'in serum seviyesindeki kortizol miktarına bağlı olarak

gün içinde dalgalanmalar gösterdiği düşünülmektedir. Günlük GİB'in en yüksek olduğu zamanlarda serum kortizol düzeyi de en yüksek değerlere ulaşmıştır. Büyüme hormonu da GİB'de artışa neden olur. Buna bağlı olarak akromegali hastalarında da GİB yüksekliği siktir. Östrojen ve progesterona bağlı olarak GİB'de azalma meydana gelir. Gebeliğin 3. trimesterinde GİB en düşük seviyeye iner (96–98).

#### **2.5.1.12. Genel anestezi**

Ketamin GİB'de artışa neden olmasına karşın, diğer genel anestezi maddeler, genel olarak GİB'de azalma meydana getirir (96–98).

#### **2.5.1.13. Gıda ve ilaçlar**

Kortikosteroid kullanımına sekonder GİB yüksekliği meydana gelebilir. Kafein ve sigara kullanımına bağlı olarak GİB'de artış meydana gelir. Alkol kullanımında antidiüretik hormona bağlı olarak GİB azalır. Adrenalin gibi semptomimetik ajanlara bağlı olarak GİB'de azalma meydana gelir (99–103).

#### **2.5.2. Tonometreler**

GİB ölçmek için kullanılan aletlere tonometre denir. Genel olarak göz küresinde deformasyon oluşturarak ve bu deformasyona neden olan güce bağlı olarak GİB'i ölçer.

4 tip tonometre yöntemi mevcuttur.

1. Aplanasyon tonometresi
2. İndentasyon tonometresi
3. Nonkontakt tonometre
4. Dinamik kontür tonometresi

##### **2.5.2.1. Aplanasyon Tonometresi**

**Goldmann Aplanasyon tonometresi:** GİB ölçümünde en yaygın kullanılan yöntemdir. Altın standart ölçüm yöntemi olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda kornea kalınlığından etkilendiği gösterilmiştir. Kornea kalınlığı fazla

olan gözlerde GİB ölçmek için daha fazla güç gerekmektedir. Çalışma prensibi olarak Imbert-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 floresein kullanılır. İşlem kobalt mavisi ışığında yapılır. Görüntüde “S” şekli elde edilinceye kadar ölçüm devam eder ve bu değer GİB olarak kaydedilir. Aplanasyon tonometresi korneayı düzleştirme esasına dayandığı için çökertici tonometrelere göre daha doğru ölçüm sağlanmaktadır (104).

**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 Goldmann aplanasyon tonometresi ile karşılaştırıldığında doğru sonuçlar elde edildiği saptanmıştır. Goldmann aplanasyon tonometresinin kullanımının mümkün olmadığı hastalarda doğru sonuçlar alınabilir. Bu nedenle kullanımı büyük kolaylık sağlamaktadır. Bu hasta grupları; kornea ödemi olan hastalar, korneal epitel defekti olan hastalar, korneal skarı olan hastalar, kornea yüzey bozukluğu olan hastalar ve oturur pozisyonda ölçüm alınamayan hastalardır. Kalibrasyonun kolay olması, elde taşınabilmesi, yumuşak kontakt lens üzerinden ölçüm alınması olabilmemesi diğer avantajlarıdır. Ucunda değiştirilebilir kılıfı olduğu için enfeksiyon olasılığı çok düşüktür (104,105).

#### **2.5.2.2. İndentasyon Tonometresi**

GİB’in 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 GİB yüksek saptanır. Korneanın dikleştiği durumlarda da GİB yüksek ölçülür (104).

### **2.5.2.3. 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 (104).

### **2.5.2.4. Dinamik kontür tonometresi**

Üçüncü kuşak, dijital, kontakt tonometredir. Silindirik bir tonometre ucundan meydana gelmektedir. DKT'nin yüzey kontürü, korneanın her iki yüzeyindeki basınçların eşit olduğu durumdaki hayali kornea kontürüne çok benzemektedir. Cihaz kornea üzerine sabit ve küçük bir 'F' kuvveti ile tutulduğu zaman, çapı 'd' olan sirküler bir alanda kornea ile temas eder. DKT'nin kurvatür yarıçapı kornea kurvatür yarıçapından büyüktür. Böylece ölçüm esnasında kontürler tam olarak temas ederek korneanın her iki yüzeyinde basınç dengelenir ve tonometre ucunun içine yerleştirilmiş olan basınç sensörü ile GİB ölçülür (116).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 08.06.2018 tarihli 68246970-903.99 sayılı etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmaya Ocak 2018 – Ocak 2019 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Birimi'nde santral tutulumu olan DMÖ veya yaş tip YBMD tanısı ile anti-VEGF uygulanmış olan ve bir yıldan uzun süredir takipte olan hastalar alınmıştır. Çalışmaya ranibizumab ve aflibercept tedavisini ardışık olarak 10 adet ve üzeri sayıda almış olan 123 hasta alınmıştır. DR ve yaş tip YBMD tanısı fundus muayene bulguları, OKT ve FFA bulguları ile desteklenerek konulmuştur. Araştırmada DMÖ ve YBMD hastalarının rutin göz poliklinik muayene bulguları (görme keskinliği, göz içi basıncı, biyomikroskopik ön ve arka segment muayenesi, retina kalınlığı ve koroid kalınlığı ölçümünü içeren OKT çekimini içeren muayene bulguları) incelendi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri santral tutulumu olan DMÖ olması, YBMD'ye bağlı koroidal neovasküler membran olması (yaş tip), en az 10 ve üzeri sayıda intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu yapılmış olması ve hasta bilgilerini eksiksiz içeren dosyasının olması olarak belirlendi.

Çalışmaya dışlanma kriterleri ise komplikasyonsuz katarakt cerrahisi dışında herhangi bir göz içi cerrahisi geçirmiş olmak, glokom, üveit gibi kronik göz hastalığının olması, 5 diyoptri üzeri kırma kusurunun olması, hasta dosyasında enjeksiyon öncesi değerlendirilme planlanan muayene kayıtlarının olmaması, DMÖ ve YBMD dışında maküla patolojisinin olması olarak belirlendi.

Göz Hastalıkları polikliniğimizde intravitreal enjeksiyonlar (anti-VEGF ve deksametazon implant) steril şartlar altında, limbustan 3,5-4 mm uzaklıktan, genel olarak süperotemporal bölgeden uygulanmaktadır.

Hastaların bazal GİB değerleri intravitreal enjeksiyondan önce oturma pozisyonunda ölçüldü. GİB ölçümü, intravitreal enjeksiyondan hemen sonra ve intravitreal enjeksiyondan 30 dakika sonra oturma pozisyonunda iki kez tekrarlandı. Tüm GİB ölçümleri Tonopenia Avia (Reichert Technologies, ABD) kullanılarak

yapıldı. Tonopen, günlük olarak kalibre edildi ve doğruluğu artırmak için ölçümler üç kez tekrarlandı. İstatistiksel analiz için üç ölçümün ortalama değeri kullanıldı. Tüm enjeksiyonlar aynı cerrah tarafından uygulandı. Tüm hastalara ilaç, 30-gauge enjektör kullanılarak enjekte edildi. Enjeksiyondan önce lokal anestezi için topikal olarak % 0,5 proparakain hidroklorid göz damlası (Alcaine, Alcon, Belçika) uygulandı. % 5'lik povidon-iyot çözeltisi göz üzerine lokal uygulanmasından sonra, cilt % 10 povidon iyot ile silindi. Göz steril bir örtü ile örtüldü ve steril kapak spekulumuyla açıldı. Enjeksiyondan önce, konjonktiva steril bir pamuklu çubukla düzgün bir şekilde mobilize edildi. Daha sonra, ilaç, limbustan 3.5-4 mm (lens durumuna göre), mesafeden süperotemporal kadrandan skleraya 90°'lik bir açıyla girilerek, vitreus boşluğuna yavaşça enjekte edildi ve iğne aynı açıyla geri çekildi. Enjeksiyondan sonra konjonktiva, herhangi bir tamponad uygulanmadan serbest bırakıldı ve vitre reflüsü (VR) miktarı, konjonktival blebin en geniş çapının bir cetvelle ölçülmesiyle değerlendirildi. Hastalar VR durumlarına göre üç gruba ayrıldı. Grup 1 hastalarda VR yoktu, Grup 2 hastalarda konjonktival bleb çapı < 3 mm, Grup 3 hastalarda konjonktival bleb çapı  $\geq 3$  mm idi. Hastaların takiplerinde bir sonraki enjeksiyon ihtiyaçları olduğunda inferotemporal kadrandan enjeksiyonları yapıldı ve enjeksiyon öncesi (preoperatif), enjeksiyon sonrası (postoperatif) 0.dk'da, postoperatif 30. dk'da GİB ve enjeksiyon sonrası VR nedeniyle meydana gelen konjonktival bleb çapının mm cinsinden değerine bakıldı ve bunların süperotemporal kadrandan yapılan enjeksiyon sonrası elde edilen değerlerle karşılaştırılması yapıldı. Hastalara uygulanan enjeksiyon sayısı, hastaların psödoeksfolyasyon (PEKS) durumu, enjeksiyon sonrasında konjonktival bleb çapı ve fakik-psödofakik olma durumu değerlendirildi ve bu parametreler ile GİB değişimi ve VR arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı.

Sonuçların istatistiksel analizi "SPSS for Windows 25.0" programı ile yapıldı. Grup içi parametrik veriler eşleştirilmiş örneklem t testi ile, parametrik olmayan veriler ise Wilcoxon işaretli sıra testi ile analiz edildi. Gruplar arası parametrik veriler bağımsız örneklem t testi, parametrik olmayan veriler ise Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Tanımsal istatistikler yüzde, ortanca, ortalama $\pm$  standart sapma, minimum ve maksimum aralık olacak şekilde belirtildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya DMÖ ve yaş tip YBDM nedeniyle tekrarlayan intravitreal ranibizumab veya aflibercept tedavileri yapılan 123 hastanın 123 gözü alınmıştır. Hastaların klinik ve demografik özellikleri Tablo 4.1’de verilmiştir.

**Tablo 4.1.** Hastaların klinik ve demografik özellikleri

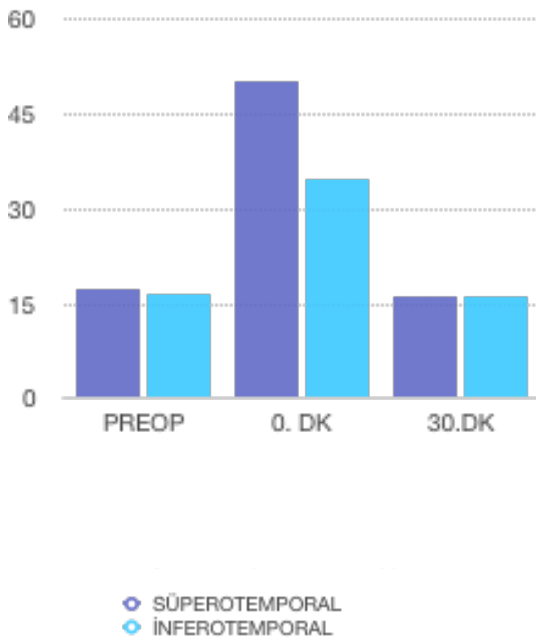
Parametre		Sayı (N)	Yüzde (%)
Cinsiyet	Kadın	69	56,1
	Erkek	54	43,9
Tanı	DMÖ	49	39,8
	YBDM	74	60,2
İlaç	Ranibizumab	96	78,0
	Aflibercept	27	22,0
Göz Taraf	Sağ	57	46,3
	Sol	66	53,7
Lens	Fakik	83	67,5
	Psödo fak	40	32,5
Psödoeksfaliasyon	Var	27	22,0
	Yok	96	78,0

Bu hastaların ortalama intravitreal enjeksiyon (İVE) sayısı  $14,24 \pm 4,57$  idi.

**Tablo 4.2.** Göz içi basıncının intravitreal ejsksiyonda kadran değışikliği ile zaman içindeki değışimi

GİB	Süperotemporal Kadran		İnferotemporal Kadran	
	Ortalama GİB	SD	Ortalama GİB	SD
Pre GİB (mmHg)	17,5	3,21	16,51	3,08
Post GİB (mmHg)	50,24	7,66	34,85	4,96
30.dk. GİB (mmHg)	16,24	4,13	16,22	3.34

GİB: Göz içi basıncı  
PreGİB: Preoperatif göz içi basıncı,  
PostGİB: Postoperatif göz iç basıncı,  
30.dk.GİB: postoperatif 30. dakika göz içi basıncı,  
mm Hg: milimetre Hg,  
SD: Standart deviasyon



**Grafik 4.1.** Göz içi basıncının zamanla değışimi.

**Tablo 4.3.** İntravitreal enjeksiyon sonrası göz içi basınç farkları

Fark	Ortalama	SD
Pre GİB sup-Pre GİB inf	0,73	3,31
Postop GİB sup-Postop GİB inf	15,38	8,16
30.dk GİB sup-30.dk GİB inf	0,24	3,94
VR sup-VR inf	-3,42	1,44
GİB: Göz içi basıncı, Pre GİB: Preoperatif göz içi basıncı, Post GİB: postoperatif göz iç basıncı, 30.dk GİB:30 dakika göz içi basıncı,	sup: süperotemporal, inf: inferotemporal, VR: vitre reflüsü, SD: Standart deviasyon	

Preoperatif süperotemporal kadrandan enjeksiyon yapılan hastaların ortalama GİB değeri  $17,50 \pm 3,20$  mmHg iken, preoperatif inferotemporal kadrandan enjeksiyon yapılan hastaların ortalama GİB  $16,51 \pm 3,08$  olarak ölçüldü. Her iki kadranda preoperatif GİB sonucu karşılaştırılmasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,93$ ).

Enjeksiyondan sonraki 0.dk ortalama GİB değeri süperotemporal kadrandan enjeksiyon yapılan hastalarda  $50,24 \pm 7,66$  mmHg, inferotemporal kadrandan enjeksiyon yapılan hastalarda ise  $34,85 \pm 4,96$  mmHg olarak ölçüldü. Postoperatif 0.dk GİB'lerin kadranda değişikliği sonucu karşılaştırılmasında anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,001$ ). İVE sonrası yaşanan GİB yükselmesi de inferotemporal kadrandan yapılan hastalarda belirgin olarak daha fazla olarak bulunmuştur ( $p<0,001$ ).

Son olarak süperotemporal kadrandan enjeksiyon yapılan hastaların 30. dk ortalama GİB değeri  $16,24 \pm 4,13$  mmHg, inferotemporal kadrandan enjeksiyon yapılan hastaların 30. dk ortalama GİB değeri  $16,22 \pm 3,34$  mmHg olarak ölçüldü.

İVE'de kadranda değişikliği sonucu 30. dk GİB karşılaştırılmasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,90$ ).

Süperotemporal kadrandan yapılan enjeksiyonlarda preoperatif GİB ile 30. dk GİB değerleri karşılaştırılmasında anlamlı fark bulunmamış olup ( $p=0,33$ ), süperotemporal kadrandan yapılan enjeksiyonlarda preoperatif GİB ile postoperatif 0. dk GİB değerleri karşılaştırılmasında anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,001$ ).

İnferotemporal kadrandan yapılan enjeksiyonlarda preoperatif GİB ile 30. dk GİB değerleri karşılaştırılmasında anlamlı fark bulunmamış olup ( $p=0,34$ ), inferotemporal kadrandan yapılan enjeksiyonlarda preoperatif GİB ile postoperatif 0. dk GİB değerleri karşılaştırılmasında anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,001$ ).

Süperotemporal kadrandan yapılan enjeksiyonların 84 (% 68,29)'ünde konjonktival bleb gözlenmedi, 39'unda (% 31,7) 3 mm'nin altında konjonktival bleb oluşurken, hiçbir hastada 3 mm'den büyük konjonktival bleb izlenmedi. İnfierior temporal kadrandan yapılan enjeksiyonların 94 (% 76,42)'ünde 3 mm'nin üzerinde konjonktival bleb oluştu, 28 (% 22,76)'inde 3 mm'nin altında konjonktival bleb oluştu ve 1 (% 0,81) hastada konjonktival bleb oluşmadı (Tablo 4). Bu verilere göre konjonktival bleb olarak ortaya çıkan VR, İVE'nin süperotemporal kadrandan yapılmasına göre inferotemporal kadrandan yapılması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu ve VR miktarının inferotemporal kadranda belirgin olarak arttığı saptandı ( $p <0,001$ ).

**Tablo 4.4.** Vitre reflüsü kadran değişikliği arasındaki değişim

Vitre Reflüsü	Konjonktival Bleb Yok		Konjonktival Bleb çapı <3 mm		Konjonktival Bleb çapı ≥3 mm	
	N	%	N	%	N	%
Süperotemporal	84	68,30	39	31,70	0	0
İnferotemporal	1	0,80	28	22,80	94	23,6

Cinsiyet, göz tarafı, PEKS varlığı ve lensin durumu, hastalığın YBMD ya da DMÖ olması ile postoperatif 0.dk GİB arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (Tablo 5).

**Tablo 4.5.** Intravitreal enjeksiyondan hemen sonra ölçülen göz içi basıncının kadranlar ile hasta özelliklerinin karşılaştırılmasının korelasyon değerleri.

Kadran	Postop GİB sup		Postop GİB inf	
	r	p	r	p
Cinsiyet	0,08*	0,37	0,11	0,21
Tanı	0,04*	0,66	-0,07	0,93
İlaç	0,04*	0,96	-0,06	0,45
Göz Taraf	0,01*	0,84	-0,11	0,21
Lens	0,15*	0,08	0,12	0,15
Psödoeksfoliasyon	0,09*	0,28	0,07	0,40
Enjeksiyon Sayısı	-0,04**	0,62	-0,02	0,77

GiB: Göz içi basıncı  
 Pre GiB: Preoperatif göz içi basıncı,  
 Post GiB: postoperatif göz iç basıncı,  
 30.dk. GiB:30 dakika göz içi basıncı,  
 sup: süperotemporal,  
 inf: inferotemporal,  
 r: Korelasyon katsayısı.  
 \*Point Biserial korelasyon analizi  
 \*\*Pearson korelasyon analizi

Cinsiyet, göz tarafının değişikliği, PEKS varlığı, lensin durumu ve tanı ile konjonktival bleb ile olarak ortaya çıkan VR arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (Tablo 6).

**Tablo 4.6.** Farklı kadrardan yapılan intravitreal enjeksiyon sonrası oluşan konjonktival bleb çapı ile hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılmasının korelasyonu.

Kadran	Konjonktival Blep Sup		Konjonktival Blep İnf	
	r	p	r	p
Parametre				
Cinsiyet	-0,004*	0,49	-0,002	0,31
Tanı	-0,19*	0,83	0,064	0,48
İiaç	-0,024*	0,79	0,008	0,92
Göz Taraf	0,038*	0,68	0,017	0,85
Lens	-0,212*	0,19	-0,232	0,01
Psödoeksfoliasyon	-0,024*	0,79	-0,083	0,35
Enjeksiyon Sayısı	-0,072**	0,42	0,004	0,96

Sup: süperotemporal,  
 İnf: inferotemporal,  
 r: Korelasyon katsayısı  
 \*Point Biserial korelasyon analizi  
 \*\*Spearman korelasyon analizi

Süperotemporalden yapılan enjeksiyonlardan sonra oluşan konjonktival bleb çapı, inferotemporal kadrardan enjeksiyon yapılan hastaların konjonktival bleb çapına göre daha küçük seyrederken, süperotemporalden enjeksiyon yapılan hastaların postoperatif 0.dk GiB ölçümleri, inferotemporalden yapılan hastaların postoperatif 0. dk GiB ölçümlerinden daha yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ).



## 5. TARTIŞMA

YBMD ve DR patogenezinde VEGF'in önemli rolü vardır (106). Bu nedenle her iki hastalığın tedavisinde de anti-VEGF ajanlar yaygın olarak kullanılmaktadır (75).

İVE birçok çalışmada güvenli bulunmasına rağmen İVE'lerin çeşitli komplikasyonları mevcuttur (107). Bunlar; retina dekolmanı, endoftalmi, vitreus hemorajisi, retinal yırtık ve en sık karşılaşılan GİB artışıdır. Ani GİB artışı skleral rijidite, vitreusun yapısı, yapılan enjeksiyon sayısı ve enjeksiyon sonrası VR'ye bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (107).

Bakri ve ark. (108) intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrasında glokom öyküsü olmayan ve risk faktörü bulunmayan 4 hastada devam eden artmış GİB saptamıştır. Bu çalışmanın sonucunda İVE'nin, GİB yükselmesine neden olan mekanizmaları tam olarak bilinmemesine rağmen ciddi ve devam eden GİB artışına neden olabileceği vurgulanmıştır (108).

Alkın ve ark. (109) yaptıkları çalışmada intravitreal bevacizumab sonrasında GİB'in kontrollerde 1 olgu dışında 21 mmHg'yi geçmediğini saptamış ve ölçümlerde anlamlı bir GİB yüksekliği saptamamışlardır. Bu çalışmada anti-VEGF ajanların GİB yönünden güvenli bir profilinin olduğu ortaya konulmuştur (109). 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 gelişebileceği düşünülmektedir (109). Yapılan bir çalışmada çok sayıda İVE yapılan ranibizumab ve bevacizumab kullanılan hastalarda trabeküler ağda presipitatlar saptanmış olup buna bağlı olarak İVE'nin trabekülite ve GİB'de yükselmeye sebep olabileceği öngörülmüştür (110). Yapılan bir diğer çalışmada ise tekrarlayan intravitreal anti-VEGF yapılan hastalarda trabeküler hasarın daha fazla olabileceği ve buna sekonder anti-VEGF atılımının ve humör aköz drenajının azalabileceği ve bunun sonucu olarak da tekrarlayan İVE sonrasında GİB'de anlamlı düzeyde yükselmelere neden olabileceği belirtilmiştir (111). Ayrıca ilacın yapısındaki protein parçalarının da uzun dönemde kümülatif olarak trabeküler ağı tıkayarak GİB yüksekliğine neden olabileceği vurgulanmıştır (111). Ricca ve ark.

(112) yaptığı çalışmada yapılan anti-VEGF ajanların nitrik oksit sentezini inhibe edebileceğini ve buna bağlı olarak trabeküler yolakta aköz dışı akımın azalacağını belirtmişlerdir. Buna bağlı olarak GİB artış miktarının tekrarlayan enjeksiyonlarda daha fazla olabileceğini belirtmişlerdir (112).

YBMD hastalarında uygulanan intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrasında GİB değişimi değerlendirilmiş ve enjeksiyondan hemen sonra GİB değerleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (113). Bu çalışmada VR'nin az olduğu hasta grubunda VR'nin fazla olduğu hasta grubuna kıyasla GİB artışının daha fazla olduğu görülmüştür. Çalışma sonucunda hızlı yapılan enjeksiyonların GİB artışındaki majör etken olabileceği düşünülmüş ve VR ile GİB artışı arasında zıt bir ilişki olduğu bulunmuştur (113).

Höhn ve ark. (15) yaptıkları çalışmada İVE'nin yapılma tekniği ile GİB artışı arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve hastaların 31'inde standart İVE prosedürü uygulanmış 14'ünde ise skleral insizyon tüneli tekniği ile enjeksiyon uygulanmıştır (15). Çalışma sonucunda skleral insizyon tüneli açılarak enjeksiyon uygulanan hastalarda GİB artışı anlamlı derece yüksek bulunmuştur (15).

Yapılan çalışmalar sonucunda İVE'ler sonrasında GİB'de ani yükselmeler görüldüğü ve enjeksiyon sonrasında GİB'in 30. dk ile 1 saat arasında normale döndüğü, ancak bu sürenin 24 saate kadar uzayabileceği belirtilmektedir (16). Bizim çalışmamızda da postoperatif 30. dk tüm hastaların GİB değerlerinin normal değer aralığına döndüğü görülmüştür. Enjeksiyona bağlı artmış GİB'in temel nedeni enjeksiyon sonrasında artmış vitreus volümüdür (16). İVE sonrası VR sık görülen bir durum olup VR olanlarda erken dönem GİB'in daha düşük olduğu gözlenmiştir (16). Sharei ve ark. (16) yapmış olduğu çalışmada hastalara 0,05 ml ranibizumab tedavisi uygulandıktan sonra postoperatif GİB değişimi değerlendirilmiş olup VR gelişen hastalarda GİB yüksekliği miktarının VR gelişmeyen hastalara oranla daha düşük seviyede olduğu bulunmuştur (16). Başka bir çalışmada ise Rodriguez ve ark. (114) farklı büyüklükte iğne uçları kullanarak İVE'den sonra GİB değerlerini kıyaslamışlar ve çalışma sonucunda daha büyük iğne ucu ile yapılan enjeksiyonlardan sonra VR miktarının daha fazla olduğunu gözlemlemişlerdir (114).

Buna bağlı olarak da VR miktarı fazla olan hasta gruplarında GİB artış değerlerinin diğer hasta gruplarına kıyasla daha dūşük olduğu rapor etmişlerdir (114).

Literatürde farklı kadranslar kullanılarak VR miktarının değerlendirildiği tek çalışma olan Turgut ve ark.nın (115) çalışmasında süperotemporal kadrandan yapılan İVE sonrası görülen VR miktarının inferotemporal kadrana kıyasla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ancak farklı ajanların kullanıldığı bu çalışmada hastaların süperotemporal ve inferotemporal kadrandan daha önce enjeksiyon olup olmadığı ya da kaçınıcı enjeksiyonları olduğu belirtilmemiştir. Çalışmamız belirleyebildiğimiz kadarı ile literatürde tekrarlayan İVE yapılan kadransla, ilk kez İVE yapılan kadrans arasındaki değişiklikleri karşılaştıran ilk çalışmadır.

Çalışmamızda VR miktarı ile enjeksiyonun yapıldığı kadrans değişikliğinin GİB üzerindeki etkisi değerlendirildi ve VR ile GİB değişimi arasında anlamlı ilişki olduğu gözlemlendi. Çalışmamızda en az on kez süperotemporal kadrandan enjeksiyon yapılan hastaların enjeksiyon sonrası GİB ve VR miktarı ölçüldü. Daha sonra aynı gözlerin bir sonraki enjeksiyon ihtiyacında aynı kadrans kullanmak yerine daha önce hiç enjeksiyon yapılmamış olan inferotemporal kadrandan enjeksiyon yapılarak GİB ve VR miktarı ölçüldü. İnfertemporal kadrandan yapılan enjeksiyon sonrası görülen VR miktarı, süperotemporal kadrana göre daha yüksek çıktı, buna bağlı olarak GİB değişikliğinde de iki kadrans arasında belirgin fark mevcuttu. GİB ve VR ilişkisi göz önünde bulundurulduğunda çalışmamızda daha önce yapılan literatür çalışmaları ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. Diğer çalışmalardan farklı olarak, çalışmamızda aynı kadransdan tekrarlayan enjeksiyonların travmatize edici etkisi sonucu konjonktiva ve sklerada olan değişiklikler nedeniyle konjonktivanın serbest hareket ettirilememesi VR'yi kısıtlamakta, bu nedenle de GİB'i artırdığı düşünölmektedir. Bu görüşümüzü desteleyecek bulgu olarak; süperotemporal kadransdan İVE yapılan hastaların enjeksiyondan hemen önce konjonktivanın kaydırılmadığı ve konjonktivanın alttaki dokulara sıkıca yapışmış olduğu gözlemlendi. İlk kez enjeksiyon yapılan kadrans olan inferotemporalde ise konjonktiva, enjeksiyon öncesinde rahatlıkla kaydırılabiliyordu ve alttaki dokulara yapışıklık göstermiyordu.

İntravitreal tedavi alan hastalarda uzamış GİB yüksekliği riski ve sıklığını konu alan çalışmalarda, tekrarlayan İVE tedavilerinin uzun süren GİB yüksekliğine neden olduğunu belirtmişlerdir (116,117). Bu çalışmalarda uygulanan İVE sayısının, İVE uygulama aralığının 8 haftadan az olmasının, daha önce intravitreal steroid kullanımının, glokom mevcudiyetinin, kısa aks uzunluğunun uzamış GİB riskini arttırdığı bildirilmiştir (116–119). GİB yüksekliğinin VEGF blokajının farmakolojik etkisi, inflamasyon, protein agregasyonu nedeniyle aköz dışı akımının bozulması ve tekrarlayan GİB yükselmeleri sonucu oluşan trabeküler hasar gibi mekanizmalarla gerçekleşebileceği de iddia edilmiştir (120). Bu çalışmaların yanı sıra İVE tedavilerinin, uzun süreli bir GİB yükselmesi ihtimalini artırmadığını öne süren çalışmalar da bulunmaktadır (121,122).

Tekrarlayan İVE tedavilerinin VR durumunu ve GİB yükselmelerini nasıl etkilediğiyle alakalı literatürde çok fazla çalışma bulunamamıştır. Boon ve ark. (123) 72 göze ilk İVE seansından 6 hafta sonra tekrar İVE uyguladıklarında 61 hastada VR miktarının aynı kaldığını, 11 hastada ise VR miktarının arttığını bulmuşlardır. Takip eden İVE seansında VR miktarının hastaların büyük kısmında değişmemesinden dolayı, VR miktarının asıl belirleyicilerinin hastanın göz yapısı ile alakalı olan vitreus likefaksiyonu, arka vitre ayrılmasının mevcudiyeti, hastanın sklera kalınlığı gibi özelliklerin olduğunu bildirmişlerdir (123). Söz konusu çalışmada hastaların önceki enjeksiyon sayılarına dair bir veri mevcut değildir. Diğer çalışmalarda VR miktarını etkileyen bir diğer faktörün, İVE uygulama tekniğinin ve iğne boyutunun olduğu görülmüştür (15,124–126). Çalışmamızda uygulanan intravitreal enjeksiyonlarda kullanılan iğne boyutu ve enjeksiyon tekniği aynı olup bu faktörlerin etkisi elimine edilmiştir.

İVE sonrasında GİB artışında lens durumunun ve PEKS varlığının etkisi net değildir. Yapılan çalışmalarda fakik gözlerde psö dofakik gözlere kıyasla GİB artışının daha fazla olduğunu belirten çalışmalar olmasına karşın lens durumu ile GİB değişimi arasında anlamlı bir ilişkinin bulunmadığı çalışmalar da mevcuttur (127). Hoang ve ark. (128)'nin yapmış olduğu çalışmada ise hastaların lens durumu ve PEKS durumu değerlendirilmiş olup lens durumu ve PEKS varlığı ile GİB değişimi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirtilmiştir. Arıkan ve ark. (129)

yaptıkları bir çalışmada ise intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrası GİB değişimi ile lens durumu arasında anlamlı bir ilişki olmadığını belirtmişlerdir (129). Çalışmamızda hastaların lens durumu ve PEKS varlığı ile intravitreal enjeksiyon sonrasında görülen GİB değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda intravitreal aflibercept uygulanan hasta grubunun GİB değişimleri ile ranibizumab uygulanan hastaların GİB değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı gözlenmiştir. Çalışmamızda her iki ajanın yapılan enjeksiyon sayıları arasında anlamlı bir fark yoktu ve her iki grupta benzer sayıda enjeksiyon ortalaması mevcuttu.

Çalışmamızda hastalığın tanısının GİB üzerine etkisinin olup olmadığı da araştırıldı. Yapılan istatistiksel analiz sonrasında DR ve YBMD hasta grupları arasında erken dönem GİB değişimi açısından anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; çalışmaya katılan hasta sayısının sınırlı olması, hastaların sadece 2 İVE sonrasında değerlendirilmiş olması, hastaların bütün İVE seanslarında VR durumlarının değerlendirilmemesi, VR volüm ve içeriğin tam olarak açıklanamaması olarak sayılabilir. Çalışmanın diğer önemli kısıtlılığı ise farklı kadranslardan İVE yapılırken konjonktivanın kaydırılabilme miktarının değerlendirilmemiş olmasıdır. Her hastanın aynı gözüne tek bir cerrah tarafından aynı ilaç, enjeksiyon tekniği ve iğne çapının kullanılması ise çalışmanın güçlü yanları olarak değerlendirilebilir.

## 6. SONUÇ

Çalışmamızda DR ve YBMD tanısı ile tekrarlayan sayıda intravitreal anti-VEGF uygulanan hastalarda, konjonktival bleb olarak ortaya çıkan VR miktarı ile enjeksiyonun yapıldığı kadran değişikliğinin GİB üzerindeki etkisi değerlendirildi ve VR ile GİB değişimi arasında anlamlı ilişki olduğu gözlemlendi.

En az on kez süperotemporal kadrandan enjeksiyon yapılan hastaların enjeksiyon sonrası GİB ve VR miktarı ölçüldü. Daha sonra aynı gözlerin bir sonraki enjeksiyon ihtiyacında aynı kadranı kullanmak yerine daha önce hiç enjeksiyon yapılmamış olan inferotemporal kadrandan enjeksiyon yapılarak GİB ve VR miktarı ölçüldü. Inferotemporal kadrandan yapılan enjeksiyon sonrası görülen VR miktarı süperotemporal kadrana göre daha yüksek bulundu, buna bağlı olarak GİB değişikliğinde de iki kadran arasında belirgin fark mevcuttu. GİB ve VR ilişkisi göz önünde bulundurulduğunda çalışmamızda daha önce yapılan literatür çalışmaları ile benzer sonuçlar elde etmiş olduk. Diğer çalışmalardan farklı olarak, çalışmamızda aynı kadrandan tekrarlayan enjeksiyonların travmatize edici etkisi sonucu konjonktiva ve sklerada olan değişiklikler nedeniyle konjonktivanın serbest hareket ettirilememesi VR'yi kısıtlamakta, bu nedenle de GİB'i artırdığı düşünülmektedir. Bu görüşümüzü desteleyecek bulgu olarak; süperotemporal kadrandan İVE yapılan hastaların enjeksiyondan hemen önce konjonktiva kaydırılmadığı, konjonktivanın alttaki dokulara sıkıca yapışmış olduğunu gözlemlendi. İlk kez enjeksiyon yapılan kadran olan inferotemporalde ise konjonktiva enjeksiyon öncesinde rahatlıkla kaydırılabiliyordu ve alttaki dokulara yapışıklık göstermiyordu.

Sonuç olarak, ilk kez enjeksiyon yapılan kadrandaki VR miktarı daha önce tekrarlayan İVE yapılan kadrandaki VR miktarından belirgin olarak fazla bulunmuştur. Aynı kadrandan yapılan enjeksiyon sayısı arttıkça, gözde aynı lokasyonda meydana gelebilecek mekanik hasar nedeniyle konjonktiva ve skleradaki değişikliklerden dolayı konjonktivanın serbest hareketi engellenmekte ve VR miktarının azalması sonucu GİB'in daha yüksek seyrettiği düşünülmektedir. Bu durum çalışmamızda da saptanan İVE sonrası GİB değişiminin en önemli belirleyicisinin VR miktarı olduğu göz önünde bulundurulursa özellikle tekrarlayan enjeksiyon yapılan olgularda kadran değişikliğinin GİB artışı riskini azaltabileceği

öngörülebilir. Tekrarlayan İVE uygulanması gereken ve görme potansiyeli düşük veya glokom, oküler hipertansiyon gibi ek hastalıkları olan kişilerde, İVE sonrası GİB takibinde daha dikkatli olunması gerektiği göz önüne alındığında bu konuda daha fazla prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 7. KAYNAKLAR

1. International Diabetes Federation. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 6th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. 2013.
2. Bourne RRA, Stevens GA, White RA, Smith JL, Flaxman SR, Price H, et al. Causes of vision loss worldwide, 1990-2010: A systematic analysis. *Lancet Glob Heal*. 2013;
3. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015;
4. Lim LL, Guymer RH. Age-related macular degeneration. In: Garner and Klintworth's Pathobiology of Ocular Disease, Third Edition. 2008.
5. Nowak JZ. Age-related macular degeneration (AMD): Pathogenesis and therapy. *Pharmacological Reports*. 2006.
6. Ambati J, Fowler BJ. Mechanisms of age-related macular degeneration. *Neuron*. 2012.
7. Déry MAC, Michaud MD, Richard DE. Hypoxia-inducible factor 1: Regulation by hypoxic and non-hypoxic activators. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2005.
8. Otani A, Takagi H, Oh H, Koyama S, Ogura Y, Matumura M, et al. Vascular endothelial growth factor family and receptor expression in human choroidal neovascular membranes. *Microvasc Res*. 2002;
9. Gaudreault J, Fei D, Rusit J, Suboc P, Shiu V. Preclinical pharmacokinetics of ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2005;
10. Van Wijngaarden P, Coster DJ, Williams KA. Inhibitors of ocular neovascularization: Promises and potential problems. *Journal of the American Medical Association*. 2005.



11. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012;
12. Tolentino M. Systemic and Ocular Safety of Intravitreal Anti-VEGF Therapies for Ocular Neovascular Disease. *Survey of Ophthalmology*. 2011.
13. Wong LJ, Desai RU, Jain A, Feliciano D, Moshfeghi DM, Sanislo SR, et al. Surveillance for potential adverse events associated with the use of intravitreal bevacizumab for retinal and choroidal vascular disease. *Retina*. 2008;
14. Bakri SJ, Pulido JS, McCannel CA, Hodge DO, Diehl N, Hillemeier J. Immediate intraocular pressure changes following intravitreal injections of triamcinolone, pegaptanib, and bevacizumab. *Eye*. 2009;
15. Höhn F, Mirshahi A. Impact of injection techniques on intraocular pressure (IOP) increase after intravitreal ranibizumab application. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;
16. Sharei V, Höhn F, Köhler T, Hattenbach LO, Mirshahi A. Course of intraocular pressure after intravitreal injection of 0.05 mL ranibizumab (Lucentis®). *Eur J Ophthalmol*. 2010;
17. Goktas A, Goktas S, Atas M, Demircan S, Yurtsever Y. Short-term impact of intravitreal ranibizumab injection on axial ocular dimension and intraocular pressure. *Cutan Ocul Toxicol*. 2013;
18. Cacciamani A, Oddone F, Parravano M, Scarinci F, Di Nicola M, Lofoco G. Intravitreal injection of bevacizumab: Changes in intraocular pressure related to ocular axial length. *Jpn J Ophthalmol*. 2013;
19. Adler FH. *Adler's Physiology of the Eye*, ed. RA Moses (St Louis CV Mosby Co 1981). 2011;
20. Tao LW, Wu Z, Guymer RH, Luu CD. Ellipsoid zone on optical coherence tomography: a review. *Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2016.
21. Parver LM, Auker C, Carpenter DO. Choroidal blood flow as a heat dissipating mechanism in the macula. *Am J Ophthalmol*. 1980;
22. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Progress in Retinal and*

- Eye Research. 2010.
23. Duane's Ophthalmology on DVD-ROM Edition 2010. Clin Exp Optom. 2011;
  24. Yamazaki T, Koizumi H, Yamagishi T, Kinoshita S. Subfoveal choroidal thickness after ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration: 12-month results. Ophthalmology. 2012;
  25. Mazaraki K, Fassnacht-Riederle H, Blum R, Becker M, Michels S. Change in choroidal thickness after intravitreal aflibercept in pretreated and treatment-naive eyes for neovascular age-related macular degeneration. Br J Ophthalmol. 2015;
  26. Krebs W, Krebs IP. Quantitative morphology of the central fovea in the primate retina. Am J Anat. 1989;
  27. Aydın P A. temel göz hastalıkları. 2001.
  28. Gholam APM, Stephen AMM, Mandi DCMF, Trisha C, Greve MD. Vitreoretinal surgical anatomy. In: Vitreoretinal Surgical Techniques. 2019.
  29. Parving HH. Impact of blood pressure and antihypertensive treatment on incipient and overt nephropathy, retinopathy, and endothelial permeability in diabetes mellitus. Diabetes Care. 1991.
  30. Kokotas H, Grigoriadou M, Petersen MB. Age-related macular degeneration: Genetic and clinical findings. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2011.
  31. Nakajima M, Shimada H, Sato M, Asayama N, Yuzawa M. Indocyanine green angiography and histopathology of choroidal neovascular membrane in age-related macular degeneration. Jpn J Ophthalmol. 2000;
  32. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical Coherence Tomography HHS Public Access. Sci Novemb. 1991;
  33. Medical Advisory Secretariat. Optical coherence tomography for age-related macular degeneration and diabetic macular edema: an evidence-based analysis. Ont Health Technol Assess Ser. 2009;
  34. Sikorski BL, Malukiewicz G, Stafiej J, Lesiewska-Junk H, Raczynska D. The

- diagnostic function of OCT in diabetic maculopathy. *Mediators Inflamm.* 2013;
35. Antcliff RJ, Stanford MR, Chauhan DS, Graham EM, Spalton DJ, Shilling JS, et al. Comparison between optical coherence tomography and fundus fluorescein angiography for the detection of cystoid macular edema in patients with uveitis. *Ophthalmology.* 2000;
  36. Vizzeri G, Weinreb RN, Gonzalez-Garcia AO, Bowd C, Medeiros FA, Sample PA, et al. Agreement between spectral-domain and time-domain OCT for measuring RNFL thickness. *Br J Ophthalmol.* 2009;
  37. Ishibazawa A, Nagaoka T, Takahashi A, Omae T, Tani T, Sogawa K, et al. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: A prospective pilot study. *Am J Ophthalmol.* 2015;
  38. Jia Y, Wei E, Wang X, Zhang X, Morrison JC, Parikh M, et al. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *Ophthalmology.* 2015;
  39. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: The rochester diabetic neuropathy study. *Neurology.* 1993;
  40. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, Milton RC, Kini MM, Kahn HA, et al. The Framingham Eye Study monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Surv Ophthalmol.* 1980;
  41. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XIV. Ten-Year Incidence and Progression of Diabetic Retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 1994;
  42. Klein R, Lee KE, Gangnon RE, Klein BEK. The 25-Year Incidence of Visual Impairment in Type 1 Diabetes Mellitus. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology.* 2010;
  43. World Health Organization. *Global Report on Diabetes.* Isbn. 2016;

44. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: Prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998;
45. Brodie SE, M. Yanoff and J. S. Duker (eds): *Ophthalmology*. Doc Ophthalmol. 2014;
46. Yanko L, Goldbourt U, Michaelson IC, Shapiro A, Yaari S. Prevalence and 15-year incidence of retinopathy and associated characteristics in middle-aged and elderly diabetic men. *Br J Ophthalmol*. 1983;
47. Cheung N, Wang JJ, Rogers SL, Brancati F, Klein R, Sharrett AR, et al. Diabetic Retinopathy and Risk of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;
48. Wilkinson-Berka JL, Tan G, Jaworski K, Miller AG. Identification of a retinal aldosterone system and the protective effects of mineralocorticoid receptor antagonism on retinal vascular pathology. *Circ Res*. 2009;
49. Zeng HY, Green WR, Tso MOM. Microglial activation in human diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 2008;
50. Aiello LP, Cavallerano J, Prakash M, Aiello LM. Diagnosis, Management, and Treatment of Nonproliferative Diabetic Retinopathy. In: Albert & Jakobiec's Principles & Practice of Ophthalmology. 2008.
51. Wilson DJ, Sahel JA, Brini A, Albert DM. Pathology of the Retina and Vitreous. In: Albert & Jakobiec's Principles & Practice of Ophthalmology. 2008.
52. Focal Photocoagulation Treatment of Diabetic Macular Edema: Relationship of Treatment Effect to Fluorescein Angiographic and Other Retinal Characteristics at Baseline: ETDRS Report No. 19. *Arch Ophthalmol*. 1995;
53. Ashton N. Studies of the retinal capillaries in relation to diabetic and other retinopathies. *Br J Ophthalmol*. 1963;
54. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. *Ophthalmology*. 2000;

55. Velilla S, García-Medina JJ, García-Layana A, Dolz-Marco R, Pons-Vázquez S, Pinazo-Durán MD, et al. Smoking and age-related macular degeneration: Review and update. *Journal of Ophthalmology*. 2013.
56. Venecia G, Davis M, Engerman R. Clinicopathologic Correlations in Diabetic Retinopathy: I. Histology and Fluorescein Angiography of Microaneurysms. *Arch Ophthalmol*. 1976;
57. Krupin T, Waltman SR, Szewczyk P, Koloms B, Farber M, Silverstein B, et al. Fluorometric Studies on the Blood-Retinal Barrier in Experimental Animals. *Arch Ophthalmol*. 1982;
58. Wallow IHL, Engerman RL. Permeability and patency of retinal blood vessels in experimental diabetes. *INVESTOPHTHALVISUAL SCI*. 1977;
59. Bresnick GH, Condit R, Syrjala S, Palta M, Groo A, Korth K. Abnormalities of the Foveal Avascular Zone in Diabetic Retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1984;
60. Begg IS, Rootman J. Clinicopathological study of an organized plaque in exudative diabetic maculopathy. *Can J Ophthalmol*. 1976;
61. Bresnick GH. Diabetic Maculopathy: A Critical Review Highlighting Diffuse Macular Edema. *Ophthalmology*. 1983;
62. El-Remessy AB, Al-Shabrawey M, Khalifa Y, Tsai NT, Caldwell RB, Liou GI. Neuroprotective and blood-retinal barrier-preserving effects of cannabidiol in experimental diabetes. *Am J Pathol*. 2006;
63. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: IV. Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 1984;
64. Sinclair SH, Nesler C, Foxman B, Nichols CW, Gabbe S. Macular edema and pregnancy in insulin-dependent diabetes. *Am J Ophthalmol*. 1984;
65. Sunness JS. The pregnant woman's eye. *Survey of Ophthalmology*. 1988.
66. 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;
67. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, Rafique A, Rosconi MP, Shi E, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis*. 2012;
  68. Arevalo JF, Sanchez JG, Wu L, Maia M, Alezzandrini AA, Brito M, et al. Primary Intravitreal Bevacizumab for Diffuse Diabetic Macular Edema. The Pan-American Collaborative Retina Study Group at 24 Months. *Ophthalmology*. 2009;
  69. Kook D, Wolf A, Kreutzer T, Neubauer A, Strauss R, Ulbig M, et al. Long-term effect of intravitreal bevacizumab (avastin) in patients with chronic diffuse diabetic macular edema. *Retina*. 2008;
  70. Dhibi HA Al. Clinical trials on corticosteroids for diabetic macular edema. *World J Diabetes*. 2013;
  71. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;
  72. Messenger WB, Beardsley RM, Flaxel CJ. Fluocinolone acetonide intravitreal implant for the treatment of diabetic macular edema. *Drug Design, Development and Therapy*. 2013.
  73. Yang XL, Liu K, Xu X. Update on treatments of diabetic macular edema. *Chinese Medical Journal*. 2009.
  74. Photocoagulation For Diabetic Macular Edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 1 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Arch Ophthalmol*. 1985;
  75. Meyer CH. Current treatment approaches in diabetic macular edema. *Ophthalmologica*. 2007.
  76. Fong DS, Girach A, Boney A. Visual side effects of successful scatter laser photocoagulation surgery for proliferative diabetic retinopathy: A literature review. *Retina*. 2007.

77. Jackson TL, Nicod E, Angelis A, Grimaccia F, Pringle E, Kanavos P. Pars plana vitrectomy for diabetic macular edema: A systematic review, meta-analysis, and synthesis of safety literature. *Retina*. 2017.
78. Sarks SH. Ageing and degeneration in the macular region: A clinicopathological study. *Br J Ophthalmol*. 1976;
79. Gass JDM. Drusen and Disciform Macular Detachment and Degeneration. *Arch Ophthalmol*. 1973;
80. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R, et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *British Journal of Ophthalmology*. 2014.
81. Fraser-Bell S, Wu J, Klein R, Azen SP, Hooper C, Foong AWP, et al. Cardiovascular Risk Factors and Age-related Macular Degeneration: The Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2008;
82. Klein R, Peto T, Bird A, Vannewkirk MR. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2004;
83. Klein R, Klein BEK, Knudtson MD, Meuer SM, Swift M, Gangnon RE. Fifteen-Year Cumulative Incidence of Age-Related Macular Degeneration. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 2007;
84. Klein R, Klein BEK, Jensen SC, Meuer SM. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: The beaver dam eye study. *Ophthalmology*. 1997;
85. Adams MKM, Chong EW, Williamson E, Aung KZ, Makeyeva GA, Giles GG, et al. 20/20--Alcohol and Age-related Macular Degeneration: The Melbourne Collaborative Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2012;
86. Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BEK. Sunlight and Age-Related Macular Degeneration: The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 1993;
87. Seddon JM, Rosner B, Sperduto RD, Yannuzzi L, Haller JA, Blair NP, et al. Dietary fat and risk for advanced age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2001;

88. Van Lookeren Campagne M, Lecouter J, Yaspan BL, Ye W. Mechanisms of age-related macular degeneration and therapeutic opportunities. *Journal of Pathology*. 2014.
89. Moeller SM, Volland R, Tinker L, Blodi BA, Klein ML, Gehrs KM, et al. Associations between age-related nuclear cataract and lutein and zeaxanthin in the diet and serum in the carotenoids in the age-related eye disease study (CAREDS), an ancillary study of the Women's Health Initiative. *Arch Ophthalmol*. 2008;
90. Li Y, Wang JW, Zhong XJ, Tian Z, Wu P, Zhao W, et al. Refractive error and risk of early or late age-related macular degeneration: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;
91. Yates JRW, Moore AT. Genetic susceptibility to age related macular degeneration. *Journal of Medical Genetics*. 2000.
92. Ferris FL, Fine SL, Hyman L. Age-Related Macular Degeneration and Blindness Due to Neovascular Maculopathy. *Arch Ophthalmol*. 1984;
93. Zarbin MA, Casaroli-Marano RP, Rosenfeld PJ. Age-related macular degeneration: Clinical findings, histopathology and imaging techniques. In: *Cell-Based Therapy for Retinal Degenerative Disease*. 2014.
94. Ruiz-Oliva F, Corts J. Verteporfin in photodynamic therapy (VIP) study group. *Ophthalmology*. 2002;
95. Schmidt-Erfurth U, Miller J, Sickenberg M, Bunse A, Laqua H, Gragoudas E, et al. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization: Clinical and angiographic examples. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1998;
96. Guidelines E. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition - Part 1. *Br J Ophthalmol*. 2017;
97. Dongqi H, Zeqin R. A biomathematical model for pressure-dependent lamina cribrosa behavior. *J Biomech*. 1999;
98. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic Macular Edema: Pathogenesis and Treatment. *Survey of Ophthalmology*. 2009.



99. Weih LM, Mukesh BN, McCarty CA, Taylor HR. Association of demographic, familial, medical, and ocular factors with intraocular pressure. *Arch Ophthalmol*. 2001;
100. 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;
101. Bulpitt CJ, Hodes C, Everitt MG. Intraocular pressure and systemic blood pressure in the elderly. *Br J Ophthalmol*. 1975;
102. Leske MC, Podgor MJ. Intraocular pressure, cardiovascular risk variables, and visual field defects. *Am J Epidemiol*. 1983;
103. 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*. 1983;
104. Stevens S, Gilbert C, Astbury N. How to measure intraocular pressure: Applanation tonometry. *Community Eye Health Journal*. 2012.
105. Whitacre MM, Stein RA, Hassanein K. The effect of corneal thickness on applanation tonometry. *Am J Ophthalmol*. 1993;
106. Maberley D. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *Issues Emerg Health Technol*. 2005;
107. Shima C, Sakaguchi H, Gomi F, Kamei M, Ikuno Y, Oshima Y, et al. Complications in patients after intravitreal injection of bevacizumab. *Acta Ophthalmol*. 2008;
108. Bakri SJ, McCannel CA, Edwards AO, Moshfeghi DM. Persistent ocular hypertension following intravitreal ranibizumab. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;
109. Jalil A, Fenerty C, Charles S. Intravitreal bevacizumab (Avastin) causing acute glaucoma: An unreported complication [7]. *Eye*. 2007.
110. Sniegowski M. Sustained Intraocular Pressure Elevation After Intravitreal Injection of Bevacizumab and Ranibizumab Associated with Trabeculitis.

Open Ophthalmol J. 2010;

111. Menke MN, Salam A, Framme C, Wolf S. Long-term intraocular pressure changes in patients with neovascular age-related macular degeneration treated with ranibizumab. *Ophthalmologica*. 2013;
112. Ricca AM, Morshedi RG, Wirostko BM. High intraocular pressure following anti-vascular endothelial growth factor therapy: Proposed pathophysiology due to altered nitric oxide metabolism. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2015.
113. Pang CE, Mrejen S, Hoang Q V., Sorenson JA, Freund KB. Association between needle size, postinjection reflux, and intraocular pressure spikes after intravitreal injections. *Retina*. 2015;
114. Rodrigues EB, Meyer CH, Grumann A, Shiroma H, Aguni JS, Farah ME. Tunneled Scleral Incision to Prevent Vitreal Reflux After Intravitreal Injection. *Am J Ophthalmol*. 2007;
115. Turgut B. The Effects of Injection Site on the Reflux Following Intravitreal Injections. *J Clin Med Res*. 2009;
116. Hoang Q, Tsuang A, Gelman R, Mendonca L, Della Torre K, Jung J, et al. Clinical predictors of sustained intraocular pressure elevation due to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Retina*. 2013;
117. Tseng JJ, Vance SK, Della Torre KE, Mendonca LS, Cooney MJ, Klancnik JM, et al. Sustained increased intraocular pressure related to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy for neovascular age-related macular degeneration. *J Glaucoma*. 2012;
118. Good TJ, Kimura AE, Mandava N, Kahook MY. Sustained elevation of intraocular pressure after intravitreal injections of anti-VEGF agents. *Br J Ophthalmol*. 2011;
119. Mathalone N, Arodi-Golan A, Sar S, Wolfson Y, Shalem M, Lavi I, et al. Sustained elevation of intraocular pressure after intravitreal injections of bevacizumab in eyes with neovascular age-related macular degeneration. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012;

120. Kampougeris G, Spyropoulos D, Mitropoulou A. Intraocular pressure rise after anti-VEGF treatment: Prevalence, possible mechanisms and correlations. *Journal of Current Glaucoma Practice*. 2013.
121. Kiddee W, Montriwet M. Intraocular pressure changes in non-glaucomatous patients receiving intravitreal anti-vascular endothelial growth factor agents. *PLoS One*. 2015;
122. Wehrli SJ, Tawse K, Levin MH, Zaidi A, Pistilli M, Brucker AJ. A lack of delayed intraocular pressure elevation in patients treated with intravitreal injection of bevacizumab and ranibizumab. *Retina*. 2012;
123. Boon CJF, Crama N, Klevering BJ, van Kuijk FJ, Hoyng CB. Reflux after Intravitreal Injection of Bevacizumab. *Ophthalmology*. 2008.
124. Knecht PB, Michels S, Sturm V, Bosch MM, Menke MN. Tunnelled versus straight intravitreal injection: Intraocular pressure changes, vitreous reflux, and patient discomfort. *Retina*. 2009;
125. Arikan G, Saatci AO, Oner FH. Immediate intraocular pressure rise after intravitreal injection of ranibizumab and two doses of triamcinolone acetate. *Int J Ophthalmol*. 2011;
126. Rodrigues EB, Grumann A, Penha FM, Shiroma H, Rossi E, Meyer CH, et al. Effect of needle type and injection technique on pain level and vitreal reflux in intravitreal injection. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2011;
127. KARA, S., TUFAN, H. A., GENCER, B., ARIKAN, S., HONDUR, A. M., & ERŞAN I. Alterations in Anterior Segment Parameters After Intravitreal Anti-VEGF Injection Assessed by Scheimpflug Camera. *J Glaucoma-Cataract*. 2015;
128. Hoang Q V., Mendonca LS, Della Torre KE, Jung JJ, Tsuang AJ, Freund KB. Effect on intraocular pressure in patients receiving unilateral intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections. *Ophthalmology*. 2012;
129. GENCER, B., TUFAN, H. A., KARA, S., ARIKAN, S., ERŞAN, İ., & KORKMAZ S. Immediate Intraocular Pressure Changes and Subconjunctival Reflux After Intravitreal Bevacizumab Injection: Comparison Between 27-

Gauge and 30-Gauge Needle. J Glaucoma- Cataract. 2014;



## 8. TABLOLAR DİZİNİ

**Tablo 4.1:** Hastaların klinik ve demografik özellikleri.

**Tablo 4.2:** Göz içi basıncının kadran değişikliği ile zaman içindeki değişimi.

**Tablo 4.3:** Enjeksiyon sonrası göz içi basıncı farkları.

**Tablo 4.4:** Vitre reflüsü kadran değişikliği arasındaki arasındaki değişim.

**Tablo 4.5:** Intravitreal enjeksiyondan hemen sonra ölçülen göz içi basıncının kadranlar ile hasta özelliklerinin karşılaştırılmasının korelasyon değerleri.

**Tablo 4.6:** Farklı kadranlardan yapılan intravitreal enjeksiyon sonrası oluşan konjonktival bleb çapı ile hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılmasının korelasyonu.

## 9. ŐEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ

**Şekil 2.1:** Retinanın histolojik kesiti: Sinir lifi tabakası (SLT), Gangliyon hücre tabakası (GHT), İ pleksiform tabaka (İPT), İ nükleer tabaka (İNT), Dış pleksiform tabaka (DPT), Dış nükleer tabaka (DNT), Dış limitan membran (DLM), Koni ve basiller (IS/OS Bandı), RPE, Koroid.

**Şekil 2.2:** Bruch membranı, koroid tabakalarından koryokapillaris, Sattler tabakası ve Haller tabakası.

**Şekil 2.3:** Makülanın topografik anatomisi.

**Şekil 2.4:** OKT'de orta/düşük dereceli yansıtıcı tabakalar retinanın çok katlı yapısını ortaya çıkarmaktadır: Sinir lifi tabakası (SLT), Gangliyon hücre tabakası (GHT), İ pleksiform tabaka (İPT), İ nükleer tabaka (İNT), Dış pleksiform tabaka (DPT), Dış nükleer tabaka (DNT), Dış limitan membran (DLM), Koni ve basiller (IS/OS Bandı), RPE, Koroid.

**Şekil 2.5:** Ok→Kapiller lup, nonperfüze kapiller bölgesi.

**Şekil 2.6:** A1→PDR hastasında NVD disk fotoğrafı, A2-A3→Optik koherens tomografi anjiyografisinde en face kesit ile NVD bulgusu.

**Şekil 2.7:** Hafif NPDR: Oklar mikroanevrizma ve yüzeyel retinal hemorajileri göstermektedir.

**Şekil 2.8:** Orta NPDR: Yatay ok→yumuşak eksuda, Dikey ok→sert eksuda.

**Şekil 2.9:** Ciddi NPDR: Yatay ok→venöz boncuklanma, Dikey ok→retinal yüzeyel hemoraji.

**Şekil 2.10:** İleri PDR: Sağ ok→Fibrovasküler doku proliferasyonu, Sol ok→sert eksuda ile çevrelenmiş NVE.

**Şekil 2.11:** İnvölüsyonel PDR.

**Şekil 2.12:** İnvölüsyonel PDR: Beyaz ok→traksiyonel dekolman alanı Siyah ok→FK tedavisi sonrası skar / Beyaz ok→iriste neovaskülarizasyon görüntüsü.

**Şekil 2.13:** Kuru tip YBMD olgusunda makülada yumuşak drusen.

**Şekil 2.14:** Kuru tip YBMD olgusunda makülada fokal hiperpigmentasyon.

**Şekil 2.15:** Kuru tip YBMD olgusunda coğrafik atrofi.

**Şekil 2.16:** Klasik KNV olgusunda makülada hemoraji ve kabarıklık (sol), bu olguya ait erken (sağ) FFA görüntüleri.

**Şekil 2.17:** Okült KNV olgusunda makülada drusen (sol), bu olguya ait erken (orta) ve geç faz fundus flöresein anjiyografi görüntüleri (sağ).

**Şekil 2.18:** Yaş tip YBMD olgusunda makülada diskiform skar.

**Grafik 4.1:** Göz içi basıncının zamanla değişimi.

## 10. KISALTMALAR VE İŞARETLER

**ACTH:** Adrenokortikotropik hormon

**AMD:** Age related macular degeneration

**Anti-VEGF:** Anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü antikoru

**AREDS:** Age-Related Eye Disease Study

**AVD:** Arka vitreus dekolmanı

**BDES:** Beaver Dam Eye Study

**BMES:** Blue Mountains Eye Study

**DCCT:** Diabetes Control and Complications Trial

**DLM:** Dış Limitan Membran

**DM:** Diabetes mellitus

**DM tip I:** İnsuline Bağımlı Diabetes Mellitus

**DM tip II:** İnsulinden Bağımsız Diabetes Mellitus

**DMÖ:** Diyabetik maküla ödemi

**DNT:** Dış Nükleer Tabaka

**DPT:** Dış Pleksiform Tabaka

**DR:** Diyabetik retinopati

**DRS:** Diabetic Retinopathy Study

**DRVS:** Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study

**ETDRS:** Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

**FAZ:** Foveal avasküler zon



**FES:** Framingham Eye Study

**FFA:** Fundus floresein anjiyografi

**FK:** Fotokoagülasyon

**GİB:** Göz içi basıncı

**HbA1c:** Glikolize hemoglobin

**HT:** Hipertansiyon

**ICAM:** İnterselüler adezyon molekülü

**İLM:** İç Limitan Membran

**İNT:** İç Nükleer Tabaka

**İRMA:** İnter retinal mikrovaküler anomali

**İSYA:** İndosiyanın Yeşili Anjiyografisi

**İPT:** İç Pleksiform Tabaka

**İV:** İntravitreal

**İVE:** İntravitreal enjeksiyon

**İVTA:** İntravitreal triamsinolon asetonid

**KS:** Kortikosteroid

**KNV:** Koroidal neovasküler membran

**LALES:** Los Angeles Latino Eye Study

**NO:** Nitrik oksit

**NPDR:** Nonproliferatif diyabetik retinopati

**NSAID:** Nonsteroidal anti-inflammatory drug

**NVD:** Neovascularization at disc

**NVE:** Neovascularization elsewhere

**OKT/OCT:** Optik koherens tomografi

**OKTA:** Optik Koherens Tomografi Anjiyografi

**PKV:** İdiopatik Polipoidal Koroidal Vaskülopati

**PDR:** Proliferatif diyabetik retinopati

**PED:** Pigment epitel dekolmanı

**PEDF:** Pigment epitel kaynaklı büyüme faktörü

**PRFK:** Panretinal fotokoagülasyon

**RAP:** Retinal Anjiomatöz Proliferasyon

**RES:** Rotterdam Eye Study

**RPE:** Retina pigment epiteli

**RSLT:** Retina sinir lifi tabakası

**SD-OKT:** Spektral Domain OKT

**SRK:** Santral retina kalınlığı

**SSR:** Santral Seröz Korioretinopati

**TD- OKT:** Time Domain OKT

**TNF- $\alpha$ :** Tümör nekroz faktör  $\alpha$

**UKPDS:** United Kingdom Prospective Diyabetes Study Group

**USG:** Ultrasonografi

**VEGF:** Vasküler endotelyal büyüme faktörü

**VEGFR:** Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü

**VIEW:** VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD

**VH:** Vitreus hemorajisi

**VMT:** Vitreomaküler traksiyon

**WESDR:** Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy

**YBMD:** Yaşa bağlı maküla dejeneresansı