

T.C.

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı

**İNTRAVİTREAL RANİBİZUMAB UYGULANMASI  
SONRASINDA ÖN KAMARA PARAMETRELERİNDEKİ  
DEĞİŞİKLİKLERİN ÖN SEGMENT OPTİK KOHERENS  
TOMOĞRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

Hazırlayan:

Dr. Hilal Kılınç

Tez Danışmanı

Prof. Dr. A. Osman Saatci

İZMİR 2015

## İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR .....	III
TABLO LİSTESİ .....	IV
RESİM VE ŞEKİL LİSTESİ .....	V
ÖNSÖZ.....	VI
ÖZET .....	1
İNGİLİZCE ÖZET .....	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
2. GENEL BİLGİLER .....	7
2.1 ÖN SEGMENT ANATOMİSİ VE GÖRÜNTÜLEME CİHAZLARI .....	7
2.1.1 Ön kamara .....	7
2.1.2 Ön kamara açısı .....	7
2.1.3 Ön kamara derinliği.....	9
2.1.4 Ön kamara açısı değerlendirme cihazları .....	10
2.2. RANİBİZUMAB UYGULAMASI VE ÖN SEGMENT DEĞİŞİKLİKLERİ .....	17
2.2.1 Ranibizumab'ın kimyasal yapısı ve oküler endikasyonları .....	17
2.2.2 İntravitreal ranibizumab sonrası göz içi basınç artışı .....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	20
3.1 Olgu seçimi ve demografik özellikler .....	20
3.2 Ameliyat öncesi ve sonrasında yapılan muayene ve tetkikler .....	20
3.3 Cerrahi Teknik .....	21
3.4 İstatistiksel analiz.....	21

<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>22</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>30</b>
<b>6. SONUÇLAR .....</b>	<b>36</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>37</b>
<b>8. ÇALIŞMA GRUBU.....</b>	<b>50</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

D	:	Diyoptri
µm	:	Mikrometre
OKT	:	Optik Koherens Tomografi
ÖS-OKT	:	Ön Segment Optik Koherens Tomografi
GİB	:	Göz içi basıncı
İKA	:	İridokorneal açısı
AL	:	Aksiyel uzunluk
SE	:	Sferik eşdeğer
ÖKD	:	Ön kamara derinliği
ÖKH	:	Ön kamara hacmi
DMÖ	:	Diabetik maküla ödemi
RVT	:	Retinal ven tıkanıklığı
SRNM	:	Subretinal neovasküler membran
Anti-VEGF:	:	Vasküler endotelial “growth” faktör” inhibitörü
UBM	:	Ultrasonik Biyomikroskopi
İKA	:	İridokorneal açısı
SH-AAM	:	Schwalbe hattı hizasında açısı açıklığı mesafesi
GİL	:	Göz içi lens
İVE	:	İntravitreal enjeksiyon
İv	:	İntravitreal
USG	:	Ultrasonografi

## **TABLO LİSTESİ**

<b>Tablo 1:</b> Patogenezinde VEGF'nin rol oynadığı düşünülen hastalıklar .....	3
<b>Tablo 2:</b> Visante OKT'nin teknik özellikleri.....	11
<b>Tablo 3:</b> İVE yapılan gözlerle diğer gözlerin preoperatif karşılaştırılması .....	20
<b>Tablo 4:</b> Postoperatif İKA 180° değişiklikleri.....	21
<b>Tablo 5:</b> Postoperatif İKA 0° değişiklikleri.....	22
<b>Tablo 6:</b> Postoperatif SH-AAM 180° değişiklikleri .....	24
<b>Tablo 7:</b> Postoperatif SH-AAM 0° değişiklikleri .....	25
<b>Tablo 8:</b> Enjeksiyon sonrası GİB değişiklikleri .....	27
<b>Tablo 9:</b> Klinik araştırmalarda anti-VEGF sonrası kalıcı GİB insidansı .....	30

## RESİM VE ŞEKİL LİSTESİ

<b>Resim 1:</b> İKA elemanlarının şematik çizimi.....	5
<b>Resim 2:</b> Visante ön segment OKT cihazı.....	10
<b>Resim 3:</b> Visante ÖS-OKT ile elde edilen ön segment görünümü .....	12
<b>Şekil 1:</b> Postoperatif İKA 180° değişikliklerişeki .....	21
<b>Şekil 2:</b> Postoperatif İKA 0° değişiklikleri .....	23
<b>Şekil 3:</b> Postoperatif SH-AAM 180° değişiklikleri .....	24
<b>Şekil 4:</b> Postoperatif SH-AAM 0° değişiklikleri.....	25

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilimsel, klinik ve cerrahi eğitimimde emeği geçen başta anabilim dalı başkanımız Sayın Prof.Dr. Prof.Dr. F. Hakan ÖNER'e, değerli hocalarım Prof.Dr. Mehmet H. ERGİN'e, Prof.Dr. Süleyman KAYNAK'a, Prof.Dr. Ahmet MADEN'e, Prof.Dr. İsmet DURAK'a, Prof.Dr. Üzeyir GÜNENÇ'e, Prof.Dr. A.Tülin BERK'e, Prof.Dr. Meltem Söylev BAJİN'e, Prof.Dr. Zeynep ÖZBEK'e, Prof.Dr. Nilüfer KOÇAK'a, Prof.Dr. Aylın YAMAN'a, Doç.Dr. Gül ARIKAN'a, Doç.Dr. Canan Aslı YILDIRIM'a, Yrd.Doç.Dr. A. Taylan ÖZTÜRK'e, Uzm.Dr. Mahmut KAYA'ya ve Uzm.Dr. Ziya AYHAN'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin oluşumunda, yönlendirilmesinde ve yazılmasında olduğu kadar, eğitimimin her aşamasında bana destek veren ve tecrübelerini sabırla aktaran, beraber çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum değerli hocam sayın Prof.Dr. A. Osman Saatci'e ayrıca teşekkür ederim.

Asistanlık dönemimde uyum ve mutluluk içinde çalıştığım, zor günlere birlikte göğüs gerdiğimiz tüm asistan ve uzman olmuş doktor arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim. Ayrıca kliniğimiz hemşire, sekreter ve personellerine, her zaman uyum içinde çalıştığımız için teşekkür ederim.

Bugünlere ulaşmamda büyük emek ve desteği olan, sevgi ve ilgilerini hiç eksik etmeyen, bana hep çok şanslı olduğumu hissettiren aileme sevgi, saygı ve minnet duygularımı sunarım.

Dr. Hilal Kılınç

İZMİR, Ekim 2015

# İNTRAVİTREAL RANİBİZUMAB UYGULANMASI SONRASINDA ÖN KAMARA PARAMETRELERİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLERİN ÖN SEGMENT OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

**Amaç:** Daha önce intravitreal enjeksiyon uygulanmamış hastalarda ranibizumab enjeksiyonunun göz içi basıncı (GİB)'na ve iridokorneal açı (İKA)'ya olan etkisini değerlendirmek

**Yöntem:** Olguların enjeksiyon yapılmayan diğer gözleri kontrol grubu olarak belirlenerek tek taraflı intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapılan hastalar çalışmaya alındı. Toplamda prospektif olarak incelenen 50 hastanın 18'i kadın, 32'i erkek olup ortalama yaş  $68.96 \pm 11.10$  yıl idi. Hastalara ranibizumab yapılmadan önce Goldmann aplanasyon tonometresi ve skleral mahmuz açısı ve Schwalbe hattı hizasında açı açıklığı mesafesi (SH-AAM) tayini için Visante OKT (Carl Zeiss Meditec) ile ön segment-OKT (ÖS-OKT) uygulandı. Tüm hastalarda enjeksiyon sonrası 1. gün, 1. hafta, 1. aydaki kontrollerde ölçümler tekrarlandı. İnvitreal enjeksiyonun bu parametreler üzerindeki etkisi değerlendirildi.

**Bulgular:** Olguların 38'i (%76) fakik, 12'si (%24) psödo fakikti. Ranibizumab yapıma endikasyonu 10 hastada (%20) diabetik makula ödemi (DMÖ), 6 hastada (%12) retinal ven tıkanıklığı (RVT)'na bağlı makuler ödem 34 hastada (%68) subretinal neovasküler membran (SRNM) idi. Operasyon öncesinde enjeksiyon yapılan gözle diğer göz karşılaştırıldığında santral kornea kalınlığı (SKK), aksiyel uzunluk(AL), sferik eşdeğer(SE), ön kamara derinliği (ÖKD), iridokorneal açı  $180^{\circ} - 0^{\circ}$  değerleri, SH-AAM  $180^{\circ} - 0^{\circ}$  değerleri ve GİB değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı. (sırasıyla  $p=0.768$ ,  $p=0.571$ ,  $p=0.819$ ,  $p=0.886$ ,  $p=0.800$ ,  $p=0.578$ ,  $p=0.725$ ,  $p=0.705$ ). Tüm grup için ve fakik ve psödo fakik alt grupları için operasyon öncesi ve sonrasındaki 1. gün, 1. hafta, 1. aydaki iridokorneal açı  $180^{\circ} - 0^{\circ}$  değerleri ve SH-AAM ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik bulunmadı. Tüm grupta preoperatif GİB'ı ile postoperatif 1. gün, 1. hafta, 1. ay GİB değeri arasındaki fark (sırasıyla  $p: 0.432$ ,  $p: 0.130$ ,  $p: 0.985$ ) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Fakik gözlerde preoperatif GİB'ı ile postoperatif 1. gün, 1. hafta, 1. ay GİB değeri arasındaki fark (sırasıyla  $p: 0.469$ ,  $p: 0.121$ ,  $p: 0.331$ ) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Psödo fakik gözlerde preoperatif GİB'ı ile postoperatif 1. gün, 1. hafta, 1. ay GİB değeri arasındaki fark (sırasıyla  $p: 0.767$ ,  $p: 0.651$ ,  $p: 0.560$ ) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.



**Sonuç:** İlk kez intravitreal ranibizumab uygulaması sonrası post-op ilk bir ayda GİB ve iridokorneal açıda değişiklik gözlenmedi.

**Anahtar kelimeler:** Göz içi basıncı, Ön segment optik koherans tomografi, ranibizumab

# EVALUATION OF CHANGES IN ANTERIOR SEGMENT PARAMETERS FOLLOWING INTRAVITREAL RANIBIZUMAB INJECTION USING ANTERIOR SEGMENT OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY

**Purpose:** To evaluate the effect of intravitreal ranibizumab injection on the iridocorneal angle width and intraocular pressure in patients previously untreated

**Methods:** Patients who underwent unilateral intravitreal ranibizumab injection comprised the study group and fellow eyes were the control eyes. Of 50 participants were examined prospectively, 32 were men, 18 were women, mean age 68.96 + 11.10 years. Goldmann tonometer and anterior segment optical coherence tomography was performed with Visante OCT (Carl Zeiss Meditec) to measure the angle opening distance at the Schwalbe's line (SL-AOD) and the scleral spur angle before the injection of ranibizumab. Measurements were repeated at the first day, first week and first month after the injection. The effect of the intravitreal injection on the angle parameters were evaluated.

**Results:** 38 (%76) eyes were phakic and 12 (%24) eyes were pseudophakic. Ranibizumab was injected in 10 patients (20%) for diabetic macular oedema, in 6 patients (12%) for macular edema due to retinal vein occlusion, in 34 patients (68%) for neovascular (wet) age-related macular degeneration. No significant difference was present between the study and control group with regard to corneal thickness, axial length, spherical equivalent, anterior chamber depth, iridocorneal angle  $180^{\circ}$ -  $0^{\circ}$ , SL-AOD  $180^{\circ}$ -  $0^{\circ}$  and intraocular pressure (IOP) preoperatively (respectively  $p=0.768$ ,  $p=0.571$ ,  $p=0.819$ ,  $p=0.886$ ,  $p=0.800$ ,  $p=0.578$ ,  $p=0.725$ ,  $p=0.705$ ). There was no statistically significant difference in iridocorneal angle  $180^{\circ}$  -  $0^{\circ}$  values and SH-AAM  $180^{\circ}$  -  $0^{\circ}$  measurements preoperative and postoperative first day, first week, first month for the group and phakic and pseudophakic subgroups. There was no statistically significant difference in IOP measurements preoperative and postoperative first day, first week, first month for the all group. (respectly  $p: 0.432$ ,  $p: 0.130$ ,  $p: 0.985$ ). There was no statistically significant difference in IOP measurements preoperative and postoperative first day, first week, first month for the phakic subgroup. (respectly  $p: 0.469$ ,  $p: 0.121$ ,  $p: 0.331$ ). There was no statistically significant difference in IOP measurements preoperative and postoperative first day, first week, first month for the pseudophakic subgroup. (respectly  $p: 0.767$ ,  $p: 0.651$ ,  $p: 0.560$ )

**Conclusion:** No iridocorneal angle changes were observed following a single ranibizumab injection

**Key words:** anterior segment optical coherence tomography, intraocular pressure, ranibizumab

## GİRİŞ VE AMAÇ

İlk intravitreal enjeksiyon 1911 yılında retina dekolmanı tedavisi için vitreus içine hava verilmesiyle yapıldı. Günümüzde intravitreal enjeksiyonlarda en sık kullanılan ajanlar kortikosteroidler ve “vasküler endotelial “growth” faktör” inhibitörleridir (anti- VEGF). Bu ajanların neovasküler, ödematöz veya inflamatuvar arka segment hastalıklarında etkin olduklarını gösteren birçok çalışma yapılmıştır (1-10) (Tablo 1). VEGF inhibitörü olan antianjiyotik ilaçların uygulanma sayısı özellikle intravitreal Pegaptanib, Bevacizumab, Ranibizumab ve Aflibercept’in kullanımının yaygınlaşması ile geçmiş yıllara nazaran dramatik biçimde artmış ve artmaya da devam etmektedir. Bu ilaçların uygulamasının güvenliğini ve etkinliğini ortaya koyan çok sayıda çalışma bulunmaktadır. İntravitreal enjeksiyonlarda kullanılan ajanlar ile ilgili olarak ya da uygulama esnasında gözde yapılan (manipülasyona bağlı olarak göz katarakt, endoftalmi, vitreus hemorajisi, retina dekolmanı ve retina damar tıkanıklığı gibi çeşitli göz komplikasyonları bildirilmiştir (11-16).

İntravitreal enjeksiyonlardan sonra ortaya çıkabilen en önemli komplikasyonlardan biri de GİB’da yükselmedir. GİB’daki yükselme hemen enjeksiyondan sonra gelişebileceği gibi tekrarlayan uygulamalar sonrasında kalıcı da olabilir. (17-21)

**Tablo 1:** Patogenezinde VEGF’nin rol oynadığı düşünülen hastalıklar:

Koroidal neovaskülarizasyon	Yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu Patolojik myopi Angioid streak Diğer nedenler
Retinal neovaskülarizasyon	Proliferatif diabetik retinopati Diğer nedenler
Maküler ödem	Diabetik Retinal ven tıkanıklığına bağlı Psödo fakik Üveitik Retinitis pigmentosa
Neovasküler glokom	

ÖS-OKT açığı yapıları dahil gözün ön bölümündeki yapıları, yüksek çözünürlükte inceleyen bir cihazdır ve özellikle glokom takip ve değerlendirmesinde de kullanılan bir yöntemdir. Yüksek teknolojik imkanlara sahip olan bu cihaz, non-kontakt özelliği ile rahat bir muayene olanağı sunmaktadır. Visante OCT (Carl Zeiss Meditec), yapısal anlamda ön segmenti optik olarak tarayan bir tomografibiyomikroskopi kompleksidir. (22-23)

Biz bu çalışmada daha önce hiçbir nedenle intravitreal enjeksiyon uygulanmamış ve iridokorneal açığı etkileyen bir patolojisi bulunmayan hastalarda anti-VEGF ilaçlardan biri olan ranibizumab enjeksiyonunun göz içi basıncına ve iridokorneal açığına olan etkisini enjeksiyondan önce ve sonra çekilen ÖS-OKT ile değerlendirmeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.Ön kamara anatomisi ve görüntüleme cihazları

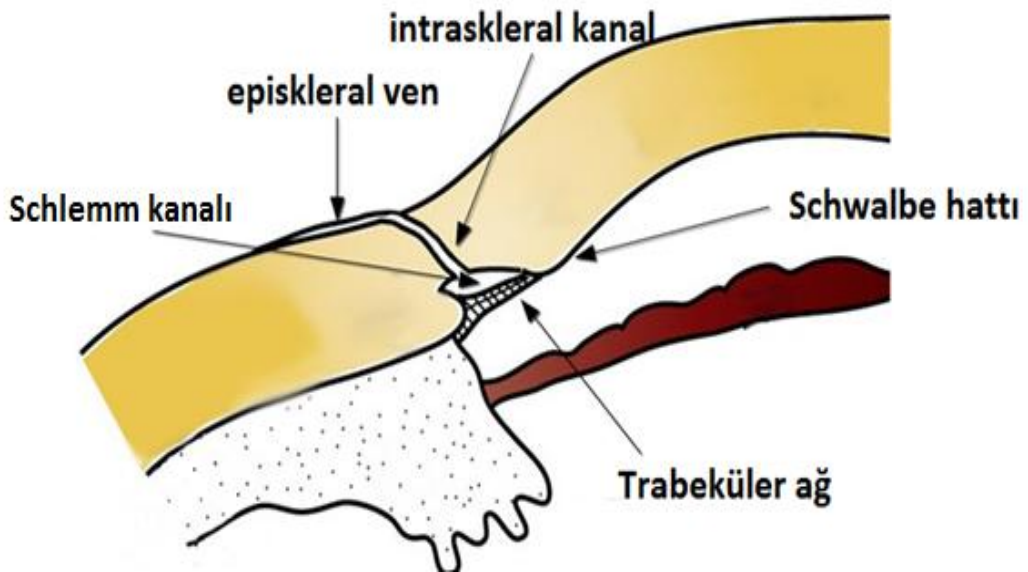
#### 2.1.1. Ön kamara

Önde korneanın posterior yüzeyi, arkada lensin pupiller parçası ile ön iris, periferde trabeküler ağ, skleral mahmuz, silyer cisim ve iris kökü tarafından sınırlanır. Arka kamaradaki siliyer epitel tarafından üretilen aköz hümörle doludur. Ön kamara hacmi (ÖKH) emetroplarda yaklaşık 200 µLdir. Ön kamaranın en geniş çapı 11.3 ile 12.4 mm civarında veya yaklaşık olarak kornea çapı kadardır. Ön kamarada en dar bölge açıdır.

#### 2.1.2. Ön kamara açısı (Resim 1)

Ön kamara açısı ya da diğer adıyla iridokorneal açı, periferal kornea ve iris kökünün bileşke noktasında oluşur. Hümör aközün ön kamarayı terketmesinde rol oynayan en önemli anatomik yapıdır. Bu yapı içinde önden arkaya doğru sırasıyla Schwalbe hattı, trabeküler ağ, sklera mahmuzu, silyer bant ve iris kökü bulunur (24).

**Resim 1:** İKA elemanlarının şematik çizimi



İKA gözlem aygıtları (goniolens, biyomikroskop, yandan aydınlatma) veya görüntüleme sistemleri ile incelenir. Klinik uygulamalarda ön segment yarıklı lamba biyomikroskopisi ile değerlendirilir. Ancak İKA'nın direkt olarak değerlendirilmesi için tanısal kontakt lenslerin kullanılması gerekmektedir. Yeni ön segment görüntüleme sistemleri bilgi dağarcığımızı genişletmiştir.

**Schwalbe Hattı:** İKA'nın en ön kısmındaki yapı olup Descemet membranı burada sonlanır. Dairesel kollajen fibrillerinden oluşmuştur. Korneanın periferik sonlanması skleranın anterior kısmı içinde bir olukta sonlanır. Bu anatomik yapı da Schwalbe hattının gonyoskopide belirlenmesine yardımcı olur. Gonyoskopi esnasında ince bir kesit alındığında, korneanın iç kısmından ve skleradan yansıyan ışıklar Schwalbe hattında kesişir. Korneadan yansıyan ışığın oluşturduğu görüntüye de kornea kaması (korneal wedge) denir. Schwalbe hattı normalde pigmentlidir ama pigment dispersiyon sendromu, pigmenter glokom, ön segment lazeri ya da cerrahi sonrasında pigmente görülebilir. Schwalbe hattında veya önünde pigmentasyon olduğunda bu pigmentli hatta Sampolesi hattı denir. Normal insanlarda yer çekimine bağlı alt kadranda doğal olarak görülebilir. Schwalbe hattının her gonyoskopide kornea kamasına bakılarak saptanması; İKA'nın pigmentli olduğu vakalarda yanlışlıkla açığı kapanması teşhisi konulmasına, İKA'nın pigmentli olduğu olgularda da Sampolesi hattı üzerine yanlışlıkla argon lazer trabeküloplasti yapılarak periferik anterior sinesi oluşmasına yol açacaktır (24).

**Trabeküler ağ:** Schwalbe hattının arkasında yer alır. Anterior pigmentli kısmının aközün dışı akımı üzerinde pek etkisi bulunmaz. Dışa akım asıl posterior pigmentli kısım üzerinden olur. Doğumda pigmentli olan trabeküler ağ, yaşla birlikte pigmentlenir. Trabekulumun pigmentli olduğu özellikle de episkleral basıncın arttığı (gonyolense ya da ipsilateral juguler vene bası yapıldığında) durumlarda Schlemm kanalındaki kan görünür hale gelir. Bu yöntem açığı pigmentli olan vakalarda açığı tanımlamada hekime yardımcı olur (24). Trabeküler ağ anatomik olarak üç kısımdan meydana gelir

a)-Uveal Ağ: İris kökünden Schwalbe hattına dek uzanan en iç kısımdır. Genellikle 2 veya 5 tabaka içeren çoğu radyal ilerleyen şerit ya da kordonlardan oluşan bir ağ şeklindedir. Trabeküller arasında yer alan boşluklar nispeten geniş olup (gözeneklerinin çapı 25-75 µm arasında değişir), aközün geçişine karşı fazla direnç göstermezler (25).

b)-Korneoskleral Ağ: Uveal ağın dışında skleral mahmuzdan Schwalbe hattına kadar uzanan daha geniş orta kısımdır ve pek çok sayıda oval açıklıkları bulunan düz bir band şeklindedir (26-28). Trabeküller arasındaki boşluklar üveal ağa nazaran daha küçüktür. Yaşla birlikte, trabeküler endotel sayısı düşer ve aközün dışı akımı zorlaştırır (29)

c)-Endotelyal (Jukstakanaliküler, Kribriiform) Ağ: Korneoskleral ağda Schlemm kanalının iç duvarında yer alan endotele bağlayan trabekulumun dışarıdaki dar kısmıdır. Jukstakanaliküler doku, normalde aközün dışı akımına en fazla direnç (direncin %75'inden sorumludur) olan bölümdür (30)

**Sklera Mahmuzu:** Gonyoskopide silyer kas liflerinin posterior kısmına, trabeküler ağın ise anterior kısmına tutunduğu gri beyaz bir çıkıntı olarak izlenir. Açığa oryante olabilmek ve posterior trabeküler ağın kapalı olup olmadığını anlayabilmek için gonyoskopide önemli bir yapıdır. Künt travmaları takiben gelişen açı resesyonunda daha soluk ve daha derin gözlenir (24).

**Silyer Band:** Skleral mahmuzun hemen arkasında yer alır. Açık resesyonunda genişlemiş olarak izlenir. Diğer göze göre asimetrik anormal koyu silyer bant pigmentasyonu, pigment dispersiyonu yapacak durumları ve özellikle malign melanomu akla getirmelidir. Künt travma veya cerrahiden sonra gelişen hipotonilerde gonyoskopide izlenecek siklodiyaliz yarığı da bu anatomik yapıda görülebilecek patolojik durumlardan birisidir (24)

Bu yapıların dışında normal İKA'da iris prosesleri de görülebilir. İris prosesleri, açıda pigmente iris flamanları olarak gözükürler ve aköz dışı akımını etkilemezler. Genelde iris üzerinden skleral mahmuz yada trabekuluma kadar uzanırlar. Gonyoskopide iris proseslerinin yaygın olarak görüldüğü açılarda sektörel defektler akla künt travmayı getirmelidir (24).

### 2.1.3. Ön kamara derinliği

Ön kamara derinliği (ÖKD) değişkendir. Derinliği etkileyen başlıca faktörler; kırma kusurları, ırk, cinsiyet, yaş ve genetik predispozisyonudur. Afaklarda, psödo-faklarda ve miyoplarda ön kamara derinliği hipermetroplarda sığdır. Genelde hipermetroplarda ön kamara derinliği 3-3.5 mm, emetroplarda 3.1-3.6 mm iken; miyoplarda 3-3.8 mm'dir. ÖKD, genellikle lensin kalınlaşmasına bağlı olarak yaşla birlikte azalır . 15 yaşından önce derinlik 3.6-3.65 mm, 15-35 yaşları arasında 3-3.7 mm, 35-55 yaşları arasında 2.8-3.3 mm'dir. Maksimum akomodasyonda ön kamara derinliği 0.24 mm kadar azalır . Lens kalınlık artışı ve lensin korneaya doğru hareketi de bu düşüşün sebebi olabilir. (31-34)

İris ve lense ait özellikler de ön kamara derinliği üzerinde etkilidir. İris kökünün silyer cisme insersiyon yeri skleral mahmuzun altındadır. Anterior irisin skleral mahmuza insersiyonu, kalın olduğunda trabeküler ağa doğru rulo oluşturan periferal iris ve /veya silyer uzantıların öne doğru yer değiştirmesi ve bunun sonucunda periferal irisin trabeküler ağa doğru itilmesi söz konusudur. Lens subluksasyonunda lensin doğal anatomik pozisyonunun



değişmesi sonrası iridolentiküler mesafenin daralması ve buna bağlı pupil bloğu ile açıda kapanma gerçekleşebilir. (35-36)

#### **2.1.4. Ön kamara açısını değerlendirmede kullanılan cihazlar**

##### **Scheimpflug görüntüleme: Pentacam**

Pentacam hızlı ve nonkontakt bir yöntemdir. Hasta başı ve çenesi sabit tutulurken, her iki gözü de açık tutulur. Hastanın ölçüm yapılacak gözü hedefe odaklanmalıdır. Bu sırada çekimi yapan kişi çekim ile eş zamanlı olarak çekim yapılan gözün görüntüsünü, cihazın işaretlediği pupil kenarını ve kornea apeksini bilgisayar ekranında izler, ekrandaki yönergelerin (horizontal, vertikal ve ön arka ekseninde) yardımı ile cihazın kumandasını kullanarak görüntüyü santralize eder .

Pentacam cihazı ön segmenti görüntülemek için Scheimpflug prensibini kullanır. Scheimpflug prensibi, kameranın filmine paralel olmayan nesnelere fotoğraflarının optik özelliklerini tarifler. Kesit halindeki ışını içeren plan ile görüntü planının tek noktada karşılaşması ve karşılaşan açılarının eşit olması gerekmektedir . Sistem birbiri ile bütünleşmiş 2 kameradan oluşur. Bunlardan birincisi, pupillanın boyutunu, oryantasyonunu saptamak, fiksasyonu kontrol etmek ve uygun düzeltmeleri yapmak amacı ile merkeze yerleştirilmiştir. İkincisi ise ön segment görüntülerini almak için dönen bir mekanizmaya monte edilmiştir. Sistem bu iki kamera dışında gözün optik aksı etrafında dönen monokromatik slit lamba ve 477 nm dalga boyunda mavi ışık kaynağı [mavi LED (lightemitting diode) 477 nm] kullanmaktadır. Scheimpflug görüntü, kornea ön yüzeyi ve lens arka yüzeyi arasındaki alanın tam bir resmidir. Burnun gölgesinden etkilenmemek için slit görüntüler 0 ile 180 derece arasındaki bir açıda fotoğraflanır. Dönen Scheimpflug kamera iki saniye içinde rotasyonunu tamamlayarak her biri 500 gerçek elevasyon noktası içeren çok sayıda Scheimpflug görüntü elde etmektedir (kullanıcı tercihinin bağlı olarak 12, 25 veya 50 slit görüntü). Tarama sonrası tercih edilen slit görüntü sayısına göre elde edilen gerçek elevasyon noktaları (50 slit görüntü için 25.000 gerçek elevasyon noktası) değerlendirilir ve ön segmentinin 3 boyutlu modeli oluşturulur (37-39).

Görüntü alındıktan sonra cihaz bu görüntüleri 'akıllı haritalar' olarak adlandırılan haritalar şeklinde sunar. Bu haritalar açılan birçok menüyü kullanarak görüntülenebilmektedir. Ön ve arka korneal yüzeyin topografisi ve elevasyon haritası, ÖKD ve ön ve arka kornea keratometrik değerlerini bu haritalar kullanarak değerlendirebilmektedir. Eğitim ve bilgi dökümantasyonu açısından önemli diğer bir özellik ise görüntü üzerinde

kornea skarı lokalizasyonunun görülebilmesidir. Bu cihaz içinde 5 değerlendirme modülü bulunmaktadır. Bunlar Scheimpflug tomografi, 3 boyutlu ön segment analizi (derinlik, açı, hacim), pakimetri, lens dansitometrisi ve korneal topografidir. Pentacam ile İKA, ÖKD, ÖKH ve SKK değerleri etkili bir biçimde hesaplanmakta, kullanıcıya kolaylıklar sağlayan haritalar ve grafikler olusturulmaktadır.

### **Paradigm P60 Ultrasonik Biyomikroskopi**

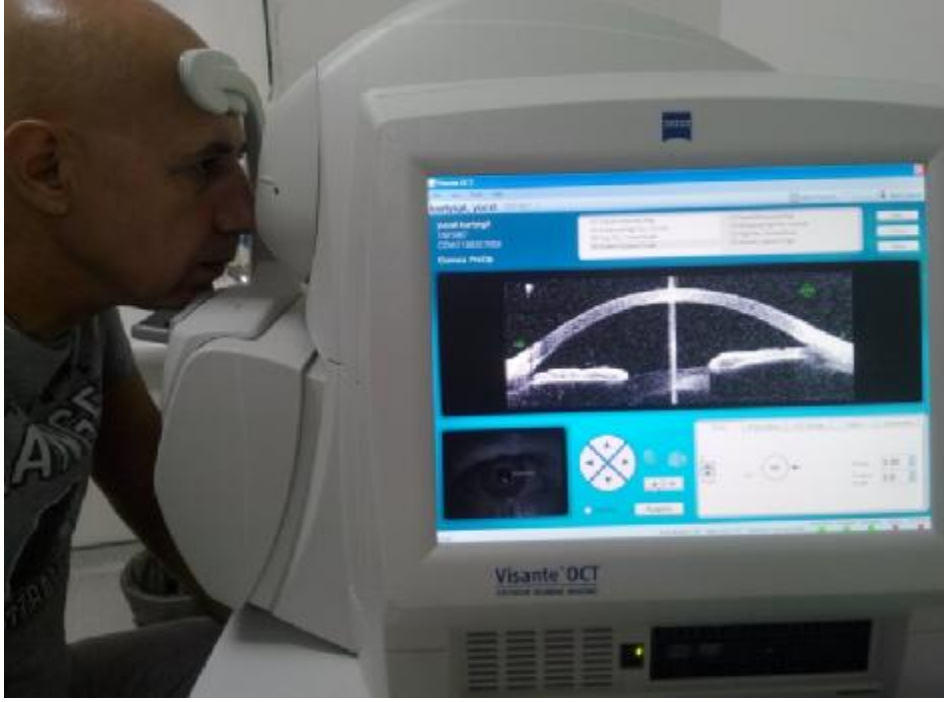
2005'te 4. kusak ultrasonik biyomikroskopi (UBM) olarak kullanıma girmiştir. Oftalmik ultrason görüntüleme, akustik yayılım ve göz dokusundan yansıyan bu akustik yayılım prensibine dayanır. Bu A ve B scan mod yıllardır kullanılan bir prensiptir. 12.5, 20, 35 ve 50 MHz'lik problemleriyle kolay kullanımlı bir görüntüleme cihazıdır. P60 UBM kornea, iris ve iridokorneal açının görüntülenmesini sağlar. Ayrıca ön kamara derinliği ve merkezi kornea kalınlığı hakkında da bilgi verir. Arka segmentte sulkus-sulkus mesafesini ölçmek mümkündür. 25 µm aksiyal 50 µm transvers çözünürlüğe sahiptir. Dokulara 5 mm'ye kadar penetre olabilir ve opak korneadan görüntü alabilir. Yapılan çalışmalarda UBM'in histolojik kesitlerle kalitatif ve kantitatif olarak uyumlu olduğu bulunmuştur. Görüntü immersiyon yöntemi ile alındığından gözün anatomik yapısını ve ön kamara açı konfigürasyonunu bozabilir. Ayrıca immersiyon özelliği ve hastanın yatar pozisyonda olması gerektiğinden klinik uygulamada pratik olduğu söylenemez. Görüntünün kalitesi uygulayıcının deneyimine bağlıdır (40).

### **Ön Segment Optik Koherens Tomografisi**

OKT'nin prensibi B-tarama ultrasonografisine benzer ancak burada ses yerine ışık kullanılır ve tarama hızı 9 kare/saniyedir. Cihazın içindeki düşük koherensli interferometreden çıkan 1310 nanometre (nm) dalga boyunda süperluminesan diod laser ışığı biri göze diğeri referans aynasına olmak üzere 2 yoldan gönderilir. Gözden ve referans aynasından yansıyan ışınlar fotodedektörde birleşirler, dokuların optik geri yansıtma özelliklerinden doğan bu yansımalar dedektör tarafından değerlendirilir. Visante OCT'de kullanılan dalga boyunun avantajları su tarafından emilmesi ve opak ortamları geçebilmesidir. (22,23)

Retinal OKT'ye (820 nm) göre daha uzun dalga boyu (1310 nm) kullanılır. Bu özellik, sklera ve limbus gibi ışınları yüksek oranda yansıtan dokulara daha fazla penetrasyon sağlayarak iridokorneal açının görüntülenmesine imkan verir. Kornea, iris, açı ve lens yüzeyi gibi ön segment yapılarından görüntüleme sağlanır. İris arkasındaki lens, siliyer cisim ve silyer sulkusun da görüntülenmesini sağlar. 1310 nm dalga boyundaki ışının %90'ı retinaya

ulaşmadan absorbe edilir. Bu nedenle ÖS-OKT'si retinal OKT'ye göre daha fazla güç kullanır. Bu da görüntünün elde edilmesi ve hareketten dolayı oluşan artefaktların ortadan kaldırılmasını sağlar (41).



**Resim 2:** Visante ön segment OKT cihazı (Carl Zeiss Meditec)

Günümüzde 2 adet ÖS-OKT cihazı kullanımdadır (Visante OCT, Carl Zeiss Meditec ve Slit-Lamp OCT, Heidelberg Engineering).

**Ön Segment-OKT:** Pentacam-Scheimpflug cihazına benzer şekilde kontakt olmayan optik bir sistemdir. Saniyede 2048'e kadar A-scan görüntüsü olarak ön segment görüntülemesi yapar. Ayrıca derinlik, genişlik ve açı değerlendirmekte de kullanılır. 18  $\mu\text{m}$ 'ye kadar optik aksiyal çözünürlüğe ve 60  $\mu\text{m}$  optik transvers 30  $\mu\text{m}$  çözünürlüğe sahiptir. Opak bir korneadan da görüntü alabilir ve minimal deneyim gerektirir (40).

**Slit Lamp-OKT:** Modifiye bir yarıklı lamba biyomikroskop olup klinik uygulamada zaman ve yer açısından kolaylık sağlar. Kurulumu ve kullanımı yarıklı lamba biyomikroskopa benzer olduğundan ayrıca kolaylık sağlar. Bununla beraber ışının manuel olarak rotasyonu gerekmektedir. Optik aksiyel çözünürlüğü 25  $\mu\text{m}$ 'den küçüktür ve transvers optik çözünürlüğü 20-100  $\mu\text{m}$  arasındadır. Yazılımı sayesinde SKK, merkezi ÖKD ve ÖKH otomatik olarak hesaplanır. Ayrıca iridokorneal açı parametreleri hakkında da bilgi verir. ÖS-

OKT ile karşılaştırıldığında daha fazla uygulayıcı beceri gerektirmesi yanında ona göre daha otomatize bir yazılıma sahiptir (42,43)

**Tablo 2:** Visante OKT'nin teknik özellikleri

Lazer kaynağı:	Uzun dalga boylu (1310 nm) süperluminesan LED
Ön segment:	16mm x 6mm tarama, tekli, ikili ve dördü tarama, 1 derece aralıklı ayarlanabilme, çizgi başına 256 A-tarama, çizgi başına 0.125 saniye tarama hızı
Pakimetri:	Ayarlanabilir 8-çizgi tarama paterni, Maksimum, minimum ve ortalama olarak bölgesel değerlendirme, çizgi başına 128 A-tarama, toplam tarama zamanı: 0.5 saniye
Yüksek Çözünürlüklü Korneal Tarama:	10mm x 3mm tarama, 1 derece aralıklı ayarlanabilme, çizgi başına 512 A-tarama, çizgi başına 0.25 saniye çekim hızı
Optik çözünürlük	Aksiyel: 18 µm, Transvers: 60 µm
Ametropi düzeltme	-35'ten +20 diyoptriye kadar
Boyutlar	48.5 cm x 43.8 cm x 63.2 cm, 34.5 kg
Görüntü	Entegre 15 inç flat monitor

#### **Visante OKT'de analiz özellikleri (44)**

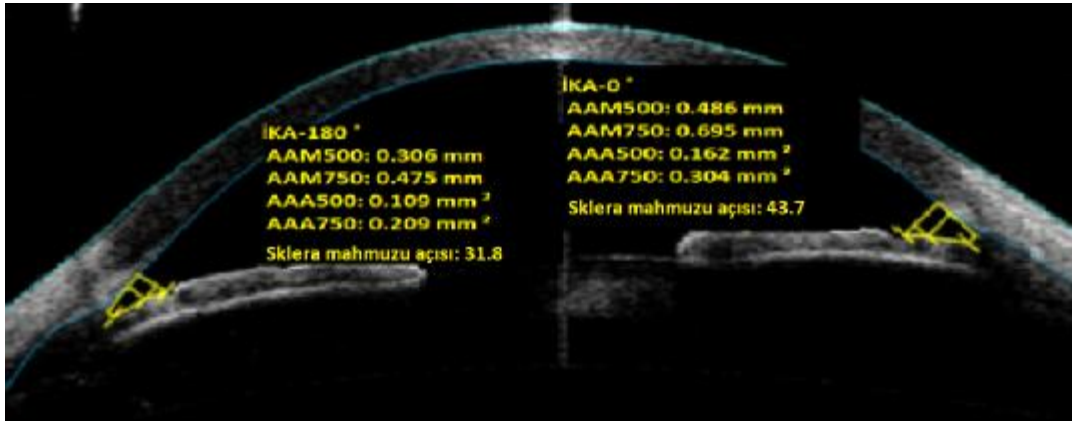
Ön kamara derinliği (mm), santral kornea kalınlığı (mikrometre), açı-açı arasındaki mesafe ve kristalin lensin lens yüzeyi ile açı-açı mesafesi arasındaki ölçüm (mm) yapılabilmektedir.

- İKA-180 ve İKA-0: Bu kurulum ile 0 ve 180 derecedeki İKA manuel olarak ölçülebilir.
- Refraktif: Bu kurulum fakik göz içi lens (GİL) implantasyonu planlandığında

yerleştirilmesi planlanan lensin pozisyonunun nasıl olabileceği hakkında bir ön bilgi verebilmektedir.

- İrido-Korneal: Bu kurulum ile 0 ve 180 derecedeki açılar ölçülebilir.
  - Skleral mahmuz açısı
  - AAM 500(Açık açıklığı mesafesi 500, mm): Skleral mahmuzdan 500 mikron öne doğru uzaklıktaki trabeküler ağ ile iris arasındaki mesafeyi gösterir.
  - AAA500 (Açık açı alanı500, mm<sup>2</sup>): Skleral mahmuzdan 500 mikron öne doğru uzaklıktaki açık açı alanını verir.
  - AAM750 (Açık açıklığı mesafesi 750, mm): Skleral mahmuzdan 750 mikron öne doğru uzaklıktaki nokta ile iris arasındaki mesafedir.
  - AAA750 (Açık açı alanı 750, mm<sup>2</sup>): Skleral mahmuzdan 750 mikron öne doğru uzaklıktaki açık açı alanını verir.
  - TİBA500 ve TİBA750 (Trabekülüm- iris boşluğu alanı): Trabeküler bölge ile iris arasındaki boşluğun alanını verir.
  - TİTU (Trabekülüm- iris temas uzunluğu): Skleral mahmuzun iris ile temas ettiği belirgin açı kapanması durumunda iris ile trabekülüm arasındaki temasın boyutunu ölçer.

**Resim 3:** Visante ön segment OKT ile elde edilen ön segment görünümü



## **ÖS-OKT'nin klinikte kullanım alanları**

### **Glokom**

Günümüzde iridokorneal açı değerlendirilmede konvansiyonel gonyoskopi dışında sofistike yöntemler de kullanılabilir. Bazı çalışmalar göstermiştir ki ÖS-OKT, açının ve ön kamaranın değerlendirilmesinde UBM'e alternatif konumundadır (40,45) Ölçümün hızlı ve non-kontakt bir şekilde yapılabilmesi açığı değerlendirmede kompresyon artefaktını ortadan kaldırmaktadır (45). Açı yapıları dahil ön segment komponentlerini yüksek çözünürlükte sunan ÖS-OKT glokom takip ve değerlendirmesinde uygun bir yöntemdir. Bazı çalışmalar göstermiştir ki açı kapanmasında gonyoskopiye göre dahi daha duyarlı sonuçlar verebilmektedir (46,47). Ayrıca farklı bir yaklaşım olarak Wang ve arkadaşları (48), ÖS-OKT ile ölçülebilen iris alanı ve iris kalınlığı gibi bazı parametrelerin dar açı ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. ÖS-OKT ayrıca, glokom cerrahisi sonrası, bleb, valv implantlarda tüpün durumu gibi anatomik değerlendirmede de kullanışlı bir yöntemdir (49-51)

### **Katarakt Cerrahisi**

Günümüzde en sık yapılan oftalmik cerrahi olan katarakt cerrahisi de ÖS-OKT ile değerlendirmenin faydalı olabileceği bir durumdur. Katarakt cerrahisinde saydam korneal insizyon sıklıkla kullanılmaktadır. ÖS-OKT ile bu insizyonlar mikrostriktürel olarak incelenebilmektedir (52,53).

### **Korneal cerrahi**

ÖS-OKT keratoplasti yapılan hastalarda greftin kalınlığını ve yapısını incelemeye faydalı olabilir (54). Dokuların uyumu transplantın sonucu açısından önemli bir parametredir. Özellikle ödemli kornealarda desme membranını değerlendirmek amaçlı da ÖS-OKT kullanılmaktadır (55). ÖS-OKT'nin bir diğer kullanım alanı ise korneal inlay uygulamalarıdır (56)

### **Korneal travma**

ÖS-OKT yabancı cisim, yanık ve laserasyon gibi durumlarda kornea kalınlığını ve tedaviye yanıtı değerlendirmede faydalı bir yöntemdir (57). Mikrobiyal keratitte ise korneal infiltratlar

hiperreflektif alanlar şeklinde kendini göstermektedir (58). İnfiltratın boyutu, kalınlığı ve kornea kalınlığı gibi ölçümler ile tedaviye yanıt değerlendirilebilmektedir.

## **Refraktif Cerrahi**

Ön kamara boyutlarının ölçümü glokomda olduğu gibi keratorefraktif cerrahide de önem arz eder. Fakik intraoküler lens, akomodatif intraoküler lens gibi uygulamalarda ön kamara derinliği, lensin pozisyonu ve açı ile ilişkisini değerlendirmede, LASIK cerrahisinde flep ve stromal yatak ile ilgili değerli bilgiler sunabilmektedir. Ayrıca keratokonus, ektazi gibi keratorefraktif cerrahiye kontraendikasyon oluşturabilecek durumlar da ÖS-OKT'nin pakimetri haritaları ile saptanabilir (59)

## **Ön Kamara Derinlik Analizörü**

Kashiwagi tarafından 2004'te tanımlanan ön kamara derinlik analizörü (ÖKDA), ÖKD'yi 0.66 sn içerisinde optik akstan temporal limbuse kadar tarayarak, görme aksı boyunca 0.4 mm aralıklarla 21 ardışık görüntü alır. Slit lambadan çıkan ışın görünür dalga boyundadır. Temporalden 60 derece açı ile verilen ısıyla, ön korneal yüzey ve iris arasından görüntü alınır. ÖKA'yı direkt olarak göstermediğinden anatomi hakkında ayrıntılı bilgi vermez. Merkezi ÖKD görme aksı boyunca ölçülür. Korneal eğrilik yarıçapı, SKK ve gerçek ÖKD (kornea endotelinden lens ön yüzeyine kadar olan mesafe) ölçülebilir (42).

## **Orbscan - tarayıcı-slit topografi**

Genellikle kornea değerlendirmesinde kullanılan ve yine non-kontakt olan bu sistem bazı yazılımlar sayesinde açı değerlendirmesinde de kullanılabilir (42). Yarıklı lamba ışınının, kornea üzerine projekte edilen kısmının boyutunu ölçerek çalışmaktadır. Son donanımı Orbscan IIz Shack-Hartmann aberometre ile gözün total aberasyonlarını ölçebilir. Kornea yüzeyinin tamamını tarayıp saniyede 9000'den fazla veri toplayabilmektedir. Kornea ön ve arka yüzey çapları, lens ön yüzeyi ve iris değerlendirilebilir. Fakat Orbscan ve Scheimpflug sistemlerinin açı değerlendirmede, UBM ve ÖS-OKT'ye göre açı anatomisini detaylı değerlendirememelerinden ötürü daha yetersiz olduğu bilinmektedir (39).

## **Parsiyel koherens interferometri**

Parsiyel koherens interferometri (IOL master, Carl Zeiss Meditec, Inc.), ön kamara ölçüm yöntemleri arasında kullanılan bir diğer cihazdır. Bu cihaz ile ön kamara derinliği, aksiyal uzunluk, keratometri, kornea çapı gibi ölçümler yapılabilmekte olup genellikle katarakt cerrahisi öncesi GİL gücü hesaplama amaçlı kullanılmaktadır.

## **2.2. İntravitreal Ranibizumab Uygulanması Ve Ön Segment Değişiklikleri**

### **2.2.1. Ranibizumab (Lucentis; Genentech Inc, South San Francisco, CA, US)**

Rekombinant monoklonal antikor teknolojisi ile üretilen, VEGF-A'nın bütün aktif izoformlarına bağlanabilen insan anti-VEGF antikor fragmanıdır. Ranibizumab bir mürin anti VEGF-A monoklonal antikor prekürsöründen geliştirilmiştir. VEGF-A'ya bağlanan molekül parçasının gen yapısı prekürsörden ayrılarak, rhuFab versiyon-1 (rhu Fab v1) oluşturulacak şekilde bir vektör içine yerleştirilir. Vektör olarak E. Coli kullanılmaktadır. Böylece mürin antikorunun Fc kısmı çıkarılmış olunur ve molekülün insanlara karşı immünolojik potansiyeli azalır. Ayrıca bu süreçte ajanın retinaya geçebilmesini kolaylaştıracak şekilde molekülün boyutları da küçülmüş olur. Bu şekilde verildiğinde ilacın internal limitan membranı geçerek subretinal boşluğa ulaşabilmesi için 50 – 70 kDa'dan daha küçük olması gerekmektedir. (60) Yine molekülün hazırlanması sırasında VEGF-A'ya bağlanma özelliğinin arttırılması için afinite matürasyonu yöntemi uygulanır. VEGF-A'nın tüm izoformlarında ortak olan reseptör bağlanma bölgesine bağlanır. Bu sayede VEGF-A'nın VEGF reseptörüne bağlanması engellenir ve anjiojenik kaskad inhibe edilerek neovaskülarizasyon gelişim süreci baskılanır.

Güvenli ve maksimum tolere edilen tek intravitreal enjeksiyonluk (İVE) doz 500 µg (0,5 mg/göz)'dir. İntravitreal anti-VEGF uygulamalarında vitreusta ulaşılan VEGF inhibitörü konsantrasyonu beklenen maksimum VEGF etkinliğinden (10-200nm/ml) fazladır. Yarı ömrü ortalama 21 gündür. 27. gün yarı ömürle kalan miktar: 62.5 mikrogramdır (61).

Diabetik retinopati, RVT'a bağlı maküler ödem, patolojik miyopi ve neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonu ranibizumab'ın FDA onaylı endikasyonları arasında bulunmaktadır.



## 2.2.2. İntravitreal Ranibizumab ve GİB artışı

İVE retina hastalıklarının tedavisinde tercih edilen ortak ve yaygın bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Uygulanan enjeksiyon sonrası konjonktival hemoraji, göz ağrısı, göz içi inflamasyon, vitreusta uçuşmalar, GİB artışı, katarakt gelişimi, retina dekolmanından; endoftalmiye varabilecek kadar ciddi komplikasyonlarla karşılaşılabilir. İVE sonrasında GİB yükselmeleri İVE uygulamaları sonrası bildirilen komplikasyonlardan en yaygın olanlarından birisidir.

İVE sonrası GİB’da saptanan artış iki şekilde karşımıza çıkabilir; erken dönemde ani ve akut bir yükselme olarak görülebilirken, uzun dönemde cerrahi müdahale gerektirebilecek kalıcı bir GİB yüksekliği ile karşılaşılabilir. Akut ve genellikle geçici özellikteki yükselmelerin ilacın özelliklerinden ziyade, göz içindeki hacmin ani artışı sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir. İVE sonrası vitreus reflüsü, iğne deliği boyutu, enjekte edilen ilaç hacmi ve küre anatomisi (kısa AL, skleral rijidite) gibi nedenlere bağlı olarak göz küresi hacmi artışı akut GİB yükselmesine etki edebilmektedir (19). Anti-VEGF ilaçların İVE sonrası persistan GİB’ını yükseltebilme mekanizmasını açıklayan çeşitli hipotezler ise aşağıda bulunmaktadır.

### **Trabeküler ağın mikropartiküllerle obstrüksiyonu:**

İlaç ambalaj ve ekipmanlarındaki silikon mikrodamlacıklar ve protein mikroagregatlar aköz dışı akım yolunu tıkayabilir ve GİB yükselmesine neden olabilir.(62-64) Bu durum birçok merkezde yapılan tekrar paketlenen sonra kullanılan bevasizumab ile ilişkilendirilmiştir (62,65). Bevasizumab’ın trabeküler ağ hücreleri üzerine olan toksik etkisi rapor edilmesine karşın (66) insan kültür hücrelerindeki çalışmalar bunu desteklememiştir (67). Kalıcı GİB yüksekliğinin ranibizumab’e göre bevasizumab alan hastalarda daha yüksek oranda olduğunu söyleyen yayınlar bulunmaktadır ancak bu çalışmalarda hastaların birden fazla çeşitte intravitreal (iv) ilaç öyküsü bulunmaktadır.(65, 68-73) Teoriler bevasizumab gibi (150 kDa) yüksek moleküler ağırlıklı proteinlerin dışı akım kanallarında birikerek aköz dışı akımı engellediği ve kalıcı GİB yüksekliğine neden olduğu düşüncesini desteklemektedir. Ranibizumab’ten (48 kDa) yaklaşık üç kat daha büyük olan bevasizumabın aköz dışı akım kanallarını obstrükte etmesi daha muhtemel görünmektedir (68,74).

### **İnflamasyon teorisi:**

Enjeksiyondan hemen sonra gelişen subklinik inflamasyon trabeküler ağda fibroblast proliferasyonu ve skar formasyonuna yol açabilir fikri öne sürülmüştür (75). İlaç kaynaklı trabekülit ve üveit gelişmesi bir diğer mekanizmadır. Bu teoriye göre uzun serum ve vitreus yarı ömrü ve büyük bir molekül olması nedeniyle bevasizumab'e bağlı inflamasyon gelişmesi ve kalıcı GİB yükselmesi olasılığı daha fazladır. (74,76,77)

### **Geçici GİB yükselmesinin rolü:**

Anti-VEGF ilaçların İVE'u sonrası GİB'daki geçici yükselme atakları kronik değişikliklere yol açabilir. Preoperatif kullanılan antiglokomatözlerle geçici GİB yükselmesi önlenebilir ancak bunun kalıcı yüksekliği engelleyip engellemediği belirsizdir (78).

GİB'nın ani ve yüksek değerlere ulaşması ile oküler perfuzyon basıncı otoregülatuar aralık dışı değerlere ulaşmakta, jukstapapiller retina ve optik sinir başında kan akımında azalma meydana gelmektedir. Bu ani yükselme, enjeksiyonların genellikle de tekrarlanması nedeniyle, GİB değişikliklerine hassas olan glokomlu olgularda daha da önem kazanmaktadır. Bu nedenle birçok yayında ve intravitreal uygulamalar için bildirilen kılavuzlarda, enjeksiyon sonrası GİB takibi yapılmasının uygun bir yaklaşım olacağı belirtilmiştir.

### **Nitrikoksit (NO) metabolizmasının bozulması:**

NO fiziksel olarak gaz yapıda bulunan, çoğu hücrede enzimatik olarak sentezlenen, hücre içinde plazma membran proteinlerini aktive ederek sekonder haberci olarak davranan, hücreler arasında bilgi taşıyan ve parakrin etki gösteren mediatördür. Etkisi sonucu vasküler tonüs değişmesi, nörotransmisyon, immün sitotoksitate ve birçok biyolojik ve biyokimyasal olay gerçekleşir. NO'in gözde fizyolojik ve patofizyolojik rolü olduğunu gösteren veriler mevcuttur (79,80). NO yolağı hem ön kamara hem de arka kamarada bulunmaktadır ve retinal, vasküler ve trabeküler ağda normal fizyolojik görevleri bulunmaktadır. Ön kamarada trabekülosit boyutu ve düz kas kontraktilesini azaltarak Schlemm kanalında aköz dışı akımı artırmaktadır (81-83).

Anti-VEGF tedavisi normal NO metabolizmasını bozmaktadır. Bu mekanizma uzamış intravitreal anti-VEGF tedavisinde gelişen GİB yüksekliğinden sorumlu tutulmaktadır (84).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1 Olgu seçimi ve demografik özellikler**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında Temmuz 2014 –Temmuz 2015 tarihleri arasında daha önce intravitreal enjeksiyon yapılmamış ilk defa tanı alan ve tek taraflı intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapılan hastalar çalışmaya alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, endikasyon, enjeksiyon sayıları ve komplikasyonları hakkında bilgiler toplandı. Daha önce herhangi bir nedenle intravitreal enjeksiyon uygulanmış olan olgular, tek gözlü olgular, optik aksı kapatan patolojisi olan ve gonyoskopide iridokorneal açıda patoloji saptanan olgular hastalar çalışma dışı bırakıldı. Toplamda 50 hastanın 50 gözü çalışmaya katıldı. Olguların 18'i kadın (% 36), 32'i erkek (% 64) olup ortalama yaş  $68.96 \pm 11.10$  yıl idi. Olguların enjeksiyon yapılmayan diğer gözleri kontrol grubu olarak belirlendi.

#### **3.2 Ameliyat öncesi ve sonrası dönemde yapılan muayene ve tetkikler**

Tüm hastaların cerrahi öncesi detaylı anamnezleri alınarak sistemik ve oftalmolojik muayeneleri kaydedildi. Cerrahi öncesi ve kontrollerde refraksiyon muayenesi yapılarak Snellen eşeli ile düzeltilmiş en iyi görme keskinliği, Goldmann aplanasyon tonometrisi ile göz içi basıncı ölçümü, ön segmentin biyomikroskopik bakışı ve fundus bakışı yapıldı.

Hastaların tümüne enjeksiyon için ameliyathaneye girmeden hemen önce Visante OCT (Carl Zeiss Meditec) cihazı kullanılarak OS-OKT uygulandı. Ölçüm için cihazın açı modunda limbus üzerinden horizontal bir kesit alındı. Bu görüntü üzerinde skleral mahmuz açısı ve Schwalbe hattı hizasında açı açıklığı mesafesi (SH-AAM) tayin edildi. SH-AAM için cihazın sklera mahmuzunu işaretlendiğinde bunun 500 mikron ötesinde otomatik ölçüm yapan özelliği kullanıldı. Ancak ölçüm yapılan nokta sklera mahmuzunun 500 mikron ötesi yerine yerine tam Schwalbe hattı hizasına denk getirildi. Böylece cihazın otomatik modda açı açıklığı mesafesi (AAM) olarak verdiği sonuç çalışmamızda Schwalbe hattı hizasında açı açıklığı mesafesi (SH-AAM) olarak değerlendirilmeye alındı.

Intravitreal enjeksiyon tarihi ve endikasyonu ve tipi, işlem sonrası komplikasyonlar kaydedildi. Ayrıca tüm hastalara enjeksiyon öncesi ve sonrası 1. gün, 1. hafta, 1. aydaki kontrollerde aşağıdaki ölçümler gerçekleştirildi;

- Parsiyel koherens interferometri ile (IOLmaster, Carl Zeiss, Almanya) aksiyel uzunluk ölçümü
- Visante Ön Segment Optik Koherens Tomografi ile (Model 1000, system software-version 3.0, Carl Zeiss, Almanya) her iki gözün santral 2mm'lik alandaki ortalama kornea kalınlığı, ön kamara derinliği ve ön kamara açısı ölçümü
- Nidek otorefraktometre (Tonoref, Nidek, Japonya) ile keratometri ve refraksiyon ölçümü
- Goldmann applanasyon tonometresi ile GİB ölçümü

### **3.3 Cerrahi Teknik**

Ameliyathanede Proparacaine (%0.05) ile yapılan lokal anestezi sonrası konjonktival yüzeye %50 sulandırılmış povidon iyod (%10) uygulanmasını takiben periokuler cilt povidon iyot(%10) ile silinerek drape örtüldü ve blefarosta takıldı. göllenen fazla povidon iyot üçgen selüloz sünger ile alındı ve konjonktival yuzeyde kalan povidon iyodun kuruması beklendi. Tüm hastalara üst temporal kadrandan aynı teknikle pergel yardımıyla fakik hastalarda limbustan 3.5 mm mesafeden, psödo fakik hastalarda ise 3 mm mesafeden 30 G enjektör ucu kullanarak enjeksiyon uygulandı. Enjeksiyon sonrası topikal povidone iyod tekrarlandı. Biyomikroskopik muayeneleri yapılan hastalar 2 saatte bir topikal moksifloksasin recete edilerek ertesi gün tekrar kontrole çağrıldı. ÖS-OKT imajları üzerinde her hasta için tespit edilen enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası skleral mahmuz açısı ve SH-AAM değerleri SPSS 16,0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) programında paired samples t-test kullanılarak karşılaştırıldı.

### **3.4 İstatistiksel analiz**

İstatistiksel analiz için SPSS Statistics for Mac (Version 20, IBM, ABD) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tüm veriler tablo ve grafiklerle özetlendi. Tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, yüzde) yanı sıra niceliksel olan ancak normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırılmasında Mann Whitney U istatistiksel analizi kullanıldı. Tekrarlanan ölçümlerde ise parametrik koşullarda Paired Sample T, parametrik olmayan koşullarda ise Mann Whitney U istatistiksel analizi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında  $p < 0,05$  düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı,  $p > 0,05$  istatistiksel anlamsız olarak değerlendirildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya yaşları 41 ile 90 arasında (ortalama 68.96 yıl  $\pm$  11.10) değişen 50 hasta dahil edildi. Hastaların 18'i kadın (%36), 32'si (%64) erkekti. Olguların 38'i (%76) fakik, 12'si (%24) psödofakikti. Enjeksiyon yapılan gözlerin 29'u (%58) sağ, 21'i (%42) sol gözdü. 10 hastanın (%20) intravitreal Ranibizumab yapılma endikasyonu DMÖ iken 6 hastanın (%12) RVT 34 hastanın (%68) SRNM idi.

### 4.1 Ranibizumab uygulanan gözlerle diğer gözlerin operasyon öncesinde karşılaştırılması

Operasyon öncesinde her iki grup karşılaştırıldığında (Tablo 3), santral kornea kalınlığı, aksiyel uzunluk, sferik eşdeğer, ön kamara derinliği, iridokorneal açı  $180^\circ - 0^\circ$  değerleri, AOD  $180^\circ - 0^\circ$  değerleri ve göz içi basınç değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı. (sırasıyla  $p=0.768$ ,  $p=0.571$ ,  $p=0.819$ ,  $p=0.886$ ,  $p=0.800$ ,  $p=0.578$ ,  $p=0.725$ ,  $p=0.705$ ).

**Tablo 3:**İntravitreal enjeksiyon yapılan gözlerle diğer gözlerin preoperatif karşılaştırılması

	<b>Enjeksiyon yapılan gözler (n:50)</b>	<b>Kontrol gözler (n:50)</b>	<b>p değeri</b>
	X $\pm$ SS (ort./St.Sap)	X $\pm$ SS (ort./Std. Sap)	
<b>Santral kornea kalınlığı(<math>\mu</math>m)</b>	532 $\pm$ 26,38	530 $\pm$ 27,89	0.768
<b>Aksiyel uzunluk (mm)</b>	23,24 $\pm$ 0,88	23,33 $\pm$ 0,80	0,571
<b>Sferik eşdeğer (D)</b>	-0,49 $\pm$ 1,58	-0,42 $\pm$ 1,29	0,819
<b>Ön kamara derinliği (mm)</b>	2,85 $\pm$ 0,55	2,83 $\pm$ 0,58	0,886
<b>İridokorneal açı 180</b>	34,31 $\pm$ 12,57	34,98 $\pm$ 13,98	0,800
<b>İridokorneal açı 0</b>	35,19 $\pm$ 12,74	33,76 $\pm$ 12,88	0.578
<b>SH-AAM 180 (mm)</b>	0,37 $\pm$ 0,18	0,37 $\pm$ 0,22	0,725
<b>SH-AAM 0 (mm)</b>	0,38 $\pm$ 0,17	0,36 $\pm$ 0,19	0,705
<b>GİB (mmHg)</b>	14,66 $\pm$ 2,78	14,26 $\pm$ 2,66	0,464

\* $p<0.05$  istatistiksel olarak anlamlı

## 4.2. İridokorneal aç 180°

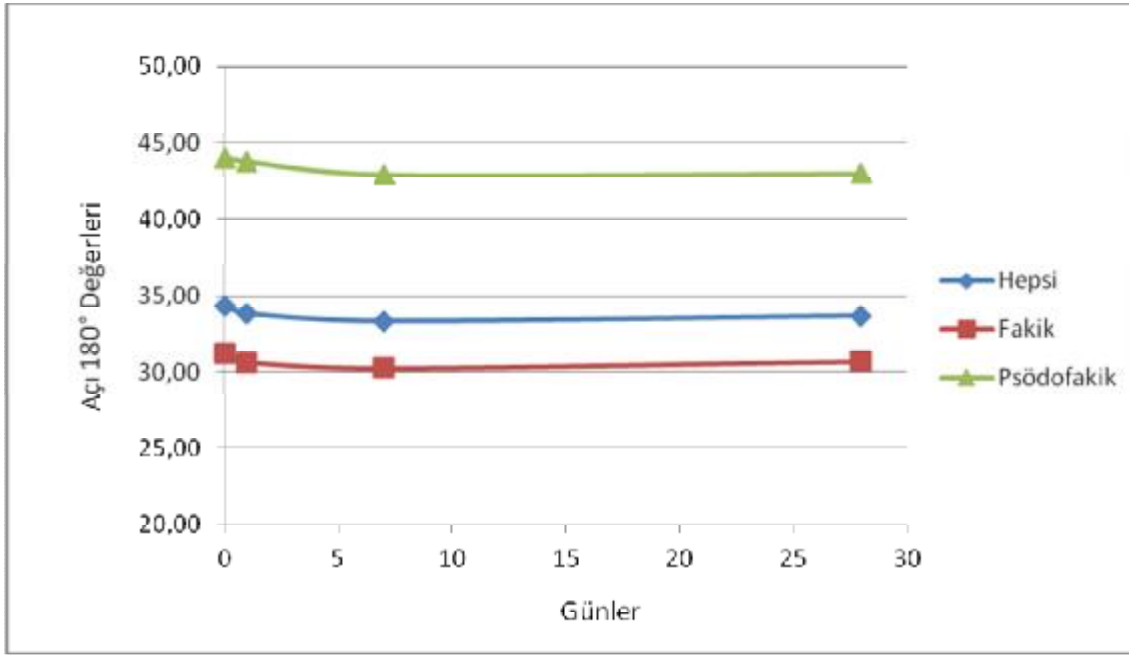
Tüm grup için ve fakik ve psödo fakik gözler alt grupları için operasyon öncesi ve sonrasındaki 1. gün, 1. hafta, 1. aydaki iridokorneal aç 180° değerleri tablo 4 ve Şekil 1’te gösterildi. Buna göre tüm grupta preoperatif iridokorneal aç 180° değeri ile postoperatif 1. gün, 1. hafta, 1. ay iridokorneal aç 180° değeri arasındaki fark (sırasıyla p: 0.610, p: 0.342, p: 0.540) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Fakik ve psödo fakik gözler arasındaki tüm vizitlerdeki iridokorneal aç 180° değerleri farkı ise (p:0.001, p<0,001, p:0,002, p:0,003) anlamlı idi.

**Tablo 4:** Postoperatif iridokorneal aç 180° değişiklikleri

İridokorneal aç 180° (derece)	Tüm gözler (n:50)		Fakik gözler (n:38)		Psödo fakik gözler (n:12)	
	Ortalama	p değeri	Ortalama	Ortalama	p değeri	
Pre-operatif	34.30±12.57		31.23±11,71	44.05±10.31	<b>0.001*</b>	
Post-operatif						
1. gün	33.82±11.60	0.610*	30.67±10.95	43.83±7.22	<b>&lt;0.001*</b>	
1. hafta	33.32±12.71	0.342*	30.28±11.50	42.97±11.88	<b>0,002*</b>	
1. ay	33.67±12,72	0.540*	30.72±12.02	43.03±10.45	<b>0.003*</b>	

**\*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı**

**Şekil 1:** Postoperatif iridokorneal açı 180° değişiklikleri



### 4.3. İridokorneal açı 0°

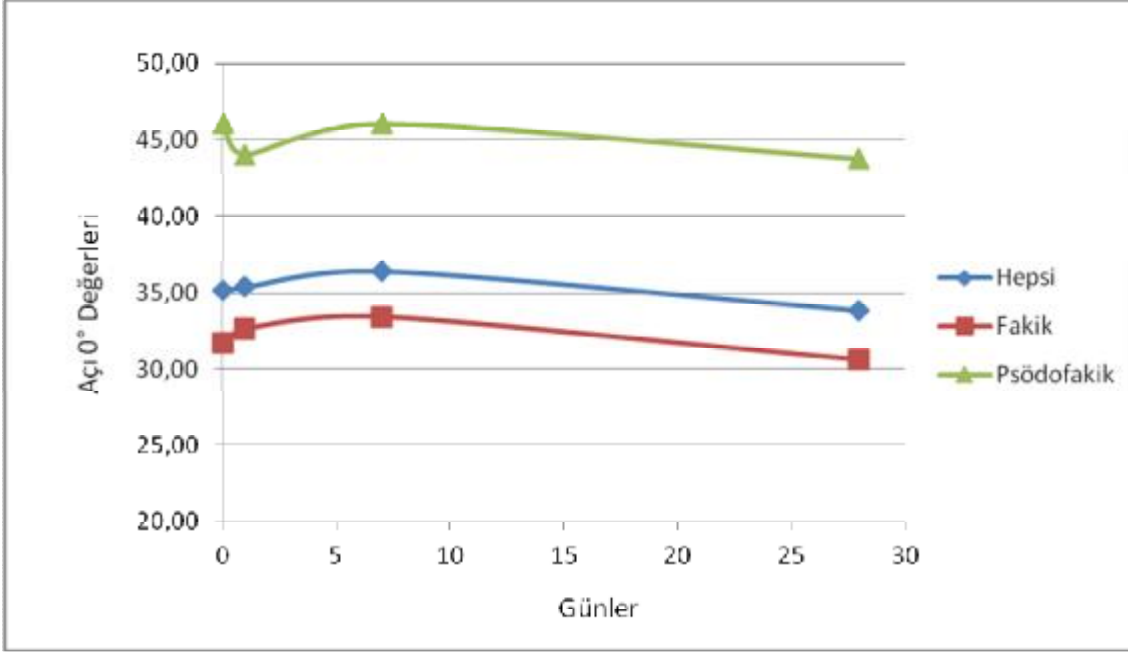
Tüm grup için ve fakik ve psödo fakik gözler alt grupları için operasyon öncesi ve sonrasındaki 1. gün, 1. hafta, 1. aydaki iridokorneal açı 0° değerleri Tablo 5 ve Şekil 2’de gösterildi. Buna göre tüm grupta preoperatif iridokorneal açı 0° değeri ile postoperatif 1. gün, 1. hafta, 1. ay iridokorneal açı 0° değeri arası fark ( $p < 0.811$ ,  $p:0,0227$ ,  $p:0,239$ ) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Fakik ve psödo fakik gözler arasındaki tüm ziyaretlerdeki iridokorneal açı 0° değerleri farkı ise ( $p < 0.001$ ,  $p:0,008$ ,  $p:0,007$ ,  $p:0,003$ ) anlamlı bulundu.

**Tablo 5:** Postoperatif iridokorneal açı 0° değişiklikleri

İridokorneal açı 0° (derece)	Tüm gözler (n:50)		Fakik gözler (n:38)		Psödo fakik gözler(n:12)	
	Ortalama	p değeri	Ortalama	p değeri	Ortalama	p değeri
Pre-operatif	35.19±12.74		31.75±11.84		46.03±9.01	<0.001*
Post-operatif						
1. gün	35.40±13,25	0.811*	32.67±13,17		44.05±9.57	0.008*
1. hafta	36.46±14.38	0.227*	33.43±14.24		46.05±10.35	0.007*
1. ay	33.83±13.73	0.239*	30.69±13.58		43.77±3.59	0.003*

\* $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı

**Şekil 2:** Postoperatif iridokorneal açı 0° değişiklikleri



### 4.3. SH-AAM 180°

Tüm grup için ve fakik ve psödo fakik gözler alt grupları için operasyon öncesi ve sonrasındaki 1. gün, 1. hafta, 1. aydaki SH-AAM 180° değerleri tablo 6 ve Şekil 3'te gösterildi. Buna göre tüm grupta preoperatif SH-AAM 180° değeri ile postoperatif 1. gün, 1. hafta, 1. ay SH-AAM 180° değeri arasındaki fark (sırasıyla p: 0.381, p: 0.407, p: 0.713) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Fakik ve psödo fakik gözler arasındaki tüm vizitlerdeki SH-AAM 180° değerleri farkı ise (p:0.001, p<0,001, p:0,001, p:0,002) anlamlı idi.

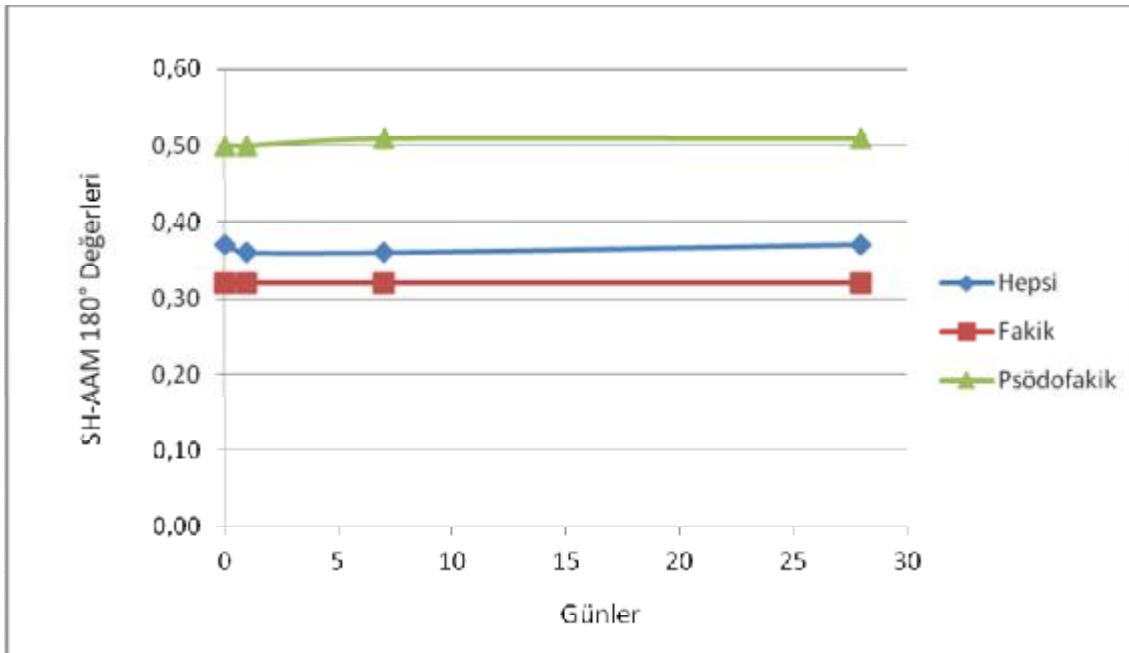


**Tablo 6:** SH-AAM 180° değişiklikleri

SH-AAM 180° (derece)	Tüm gözler (n:50)		Fakik gözler (n:38)	Psödofakik gözler (n:12)	
	Ortalama	p değeri	Ortalama	Ortalama	p değeri
Pre-operatif	0.37±0.18		0,32±0,16	0.52±0.19	<b>0.001*</b>
Post-operatif					
1. gün	0.36±0.16	0.381*	0.32±0.14	0.50±0.14	<b>&lt;0.001*</b>
1. hafta	0.36±0.18	0.407*	0.32±0.13	0.51±0.22	<b>0,001*</b>
1. ay	0.37±0,19	0.713*	0.32±0.16	0.51±0.22	<b>0.002*</b>

\*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

**Şekil 3:** Postoperatif SH-AAM 180° değişiklikleri



#### 4.4. SH-AAM 0°

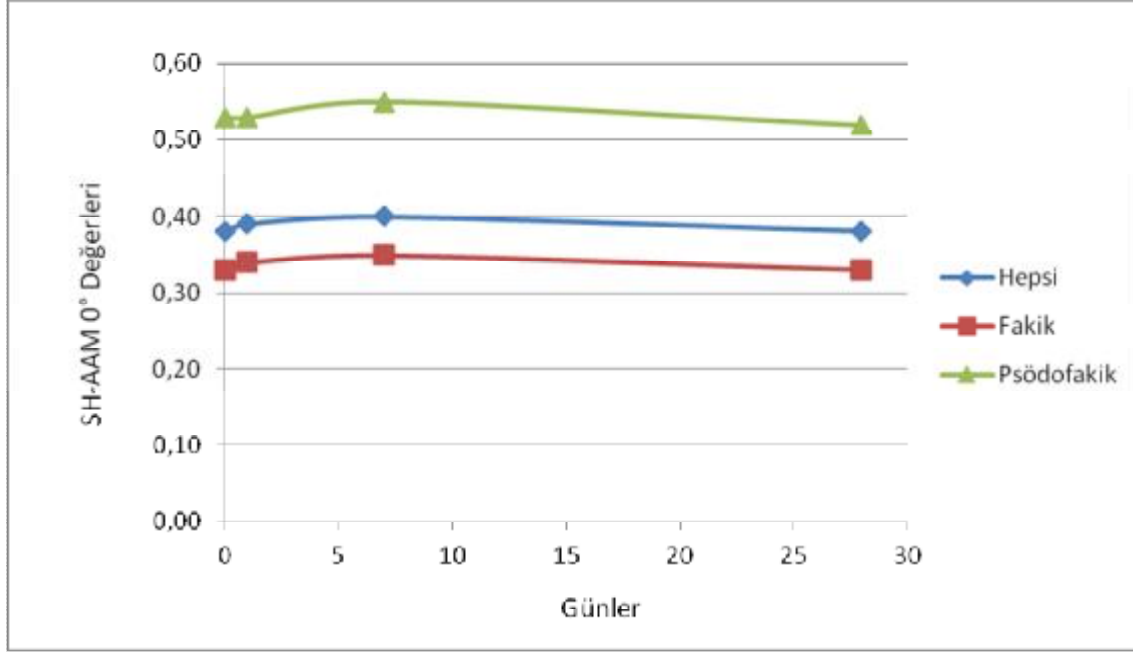
Tüm grup için ve fakik ve psödo fakik gözler alt grupları için operasyon öncesi ve sonrasındaki 1. gün, 1. hafta, 1. aydaki SH-AAM 0° değerleri tablo 6 ve Şekil 3'te gösterildi. Buna göre tüm grupta preoperatif SH-AAM 0° değeri ile postoperatif 1. gün, 1. hafta, 1. ay SH-AAM 0° değeri arasındaki fark (sırasıyla p: 0.432, p: 0.130, p: 0.985) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Fakik ve psödo fakik gözler arasındaki tüm ziyaretlerdeki SH-AAM 0° değerleri farkı ise (p:0.001, p<0,001, p:0,001, p:0,002) anlamlı idi.

**Tablo 7:** SH-AAM 0° değişiklikleri

SH-AAM 0° (derece)	Tüm gözler (n:50)		Fakik gözler (n:38)		Psödo fakik gözler (n:12)	
	Ortalama	p değeri	Ortalama	Ortalama	p değeri	
Pre-operatif	0.38±0.17		0,33±0,15	0.53±0.15	<0.001*	
Post-operatif						
1. gün	0.39±0.19	0.432*	0.34±0.17	0.53±0.20	0.004*	
1. hafta	0.40±0.21	0.130*	0.35±0.19	0.55±0.20	0,003*	
1. ay	0.38±0,18	0.985*	0.33±0.16	0.52±0.19	0.002*	

\*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

**Şekil 4:** Postoperatif SH-AAM 0° değişiklikleri



#### 4.5 Ranibizumab uygulanan gözlerde GİB değişimi

Tüm grup için ve fakik ve psödofakik gözler alt grupları için operasyon öncesi ve sonrasındaki 1. gün, 1. hafta, 1. aydaki GİB değerleri tablo 7 ve Şekil 4'te gösterildi. Buna göre tüm grupta preoperatif GİB'ı ile postoperatif 1. gün, 1. hafta, 1. ay GİB değeri arasındaki fark (sırasıyla p: 0.432, p: 0.130, p: 0.985) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Fakik gözlerde preoperatif GİB'ı ile postoperatif 1. gün, 1. hafta, 1. ay GİB değeri arasındaki fark (sırasıyla p: 0.469, p: 0.121, p: 0.331) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Psödofakik gözlerde preoperatif GİB'ı ile postoperatif 1. gün, 1. hafta, 1. ay GİB değeri arasındaki fark (sırasıyla p: 0.767, p: 0.651, p: 0.560) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Fakik ve psödofakik gözler arasındaki tüm ziyaretlerdeki GİB değerleri farkı ise (p:0.003, p:0,005, p:0,001, p:0,002) anlamlı idi.

**Tablo 8:** Enjeksiyon sonrası GİB değışiklikleri

GİB (mmHg) <sup>99</sup>	Tüm gözler (n:50)		Fakik gözler (n:38)		Psödo fakik gözler (n:12)	
	Ortalama	p değeri	Ortalama	Ortalama	p değeri	
Pre-operatif	14.66±2.78		15.29±2.60	12.67±2.46	<b>0.003</b>	
Post-operatif						
1. gün	14.54±2.22.	0.638*	15.08±2.10	12.83±1.70	<b>0.001</b>	
1. hafta	14.42±2.36	0.301*	14.89±2.33	12.92±1.78.	<b>0,010</b>	
1. ay	14.58±2.48	0.704*	15.08±2.31	13.00±2.45	<b>0.010</b>	

**\*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı**

## 5-TARTIŞMA

İlaçların intravitreal enjeksiyonuna von Sallmann 1944 yılında, sonrasında retinaya toksik etkisinin tartışmalı hale geleceği penisilini enjekte ederek öncülük etti (85,86). 1970'lerde retinaya daha az yan etkisi olan antibiyotiklerin keşfi ile intravitreal antibiyoterapi kısmen arttı (87,88). 1980'lerin sonunda sitomegalovirüs retiniti ve sonrasında herpetik nekrotizan retinopati tedavisinde antiviraller kullanılmaya başlandı (89,90). Kortikosteroidlerin intravitreal enjeksiyonda ilk klinik kullanımı 1990'ların başıdır ve çok çeşitli göz hastalıklarının tedavisinde kabul edilmiştir (91-98). Bu yüzyılda anti-VEGF ilaçların uygulanması gözün vasküler hastalıklarının tedavisinde yeni bir uygulama haline gelmiştir (99-102).

VEGF upregülasyonu koroidal neovaskülarizasyon ve maküler ödem ve/veya neovaskülarizasyon ile karakterize diğer arka segment hastalıklarının patogenezinde sorumlu tutulmuş ve tedavi hedefi haline gelmiştir (103-108). Anti-VEGF'lerin intravitreal kullanımı YBMD, DMÖ VE RVO'a bağlı maküler ödem dahil birçok durumun yönetiminde devrim yaratmıştır(109, 114).

Yaygın olarak kullanılan anti-VEGF'ler ranibizumab (hümanize monoklonal antikor fragmanı), bevasizumab (rekombinan tam uzunlukta hümanize monoklonal antikor) ve aflibercept'tir (çözünür reseptör füzyon preteini) (115-117). Bu anti-VEGF ilaçların oküler yan etkileri nispeten nadir olmakla birlikte GİB yükselmesi, endoftalmi, katarakt progresyonu, retina yırtığı, vitreus hemorajisi dahil raporlanan yan etkileri bulunmaktadır.(113, 118-120)

### **Anti-VEGF'lerin İVE sonrası akut GİB yükselmesi**

Multimerkezli retina çalışmaları intravitreal anti-VEGF ilaç uygulamaları sonrası geçici GİB yükselmesinin olabileceğini bildirmektedir (74, 99, 113, 121-124). Akut GİB yükselmesi iyi bilinen ve nadiren ön kamara parasentezi gerektiren ani bir yan etkidir (17, 125-134) Geçici GİB yükselmeleri görme alanında defektlere yol açabilirken (135,136);durum ileri glokom hastalarında daha yıkıcı bir hal almaktadır (137,138).

Çeşitli oküler faktörlerin rolü araştırılmaktadır. Daha önceden glokomu olan olgularda da anti-VEGF enjeksiyonu sonrası GİB'nin artma riski fazla olabilir (65,145). Yine de glokom hastalığının anti-VEGF enjeksiyonu sonrası GİB yükselmesinde potansiyel bir risk faktörü olup olmadığı konusu tartışmalıdır (129, 146,147). İVE sonrası vitreus reflüsü olmaması, küçük iğne deliği boyutu, enjekte edilen ilaç hacmi ve küre anatomisi (kısa AL,

skleral rijidite) göz küresi hacmi artışını etkileyerek akut GİB yükselmesine katkıda bulunabilirler (17,19,129,132-134,146-149). İntravitreal anti-VEGF yapılan fakik hastalar kısa süreli geçici GİB yükselmesine daha eğilimli görünmektedir (146).

AMD 'de predominant klasik koroidal neovaskularizasyon tedavisi için anti-VEGF antikor tedavisi çalışmasında (ANCHOR) ranibizumab ile tedavi edilen hastalarda geçici GİB yükselmesinin sık olduğu rapor edilmiştir (121). AMD 'de minimal klasik/okült koroidal neovaskularizasyon tedavisi için anti-VEGF antikor tedavisi çalışmasında (MARINA) ranibizumab enjeksiyonu sonrası bir saat içinde geçici GİB gelişebileceği rapor edilmiştir. Enjeksiyon sonrası çalışmadaki 716 hastadan 0,3 mg yapılan grubun %13'ünde 0,5 mg yapılan grubun %17,6'sında GİB'ı 30 mmHg üzerine çıkmıştır (113). The Pan-American Collaborative Retina Çalışma Grubu (PACORES) 4,303 intravitreal enjeksiyon yapılan 1,173 hastanın 1,310 gözünün sadece 7'sinde(%0,16) geçici GİB yüksekliği rapor etmiştir (122).

### **Anti-VEGF'lerin İVE sonrası kalıcı GİB yükselmesi**

- **Oküler faktörlerin rolü:**

Kalıcı GİB yükselmesinde çeşitli oküler faktörlerin rolü araştırılmıştır. Glukokortikoidlerin, trabeküler ağda ekstrasellüler matriks birikimi (139) aköz dinamiği değiştirmesi (140) ve gen ekspresyonunu değiştirmesi (141,142) gibi intraoküler etkileri bulunmaktadır. Daha önceki veya hala mevcut sistemik ve/veya topikal steroid kullanımının, anti-VEGF enjeksiyonu sonrası kalıcı GİB yüksekliğine eğilim yarattığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (68,72-74,144).

Çeşitli çalışmalarda kalıcı GİB yükselmesinde lens durumunun etkili olmadığı (72,151) veya tam tersi etkili olduğu (69,70,144) raporlanmıştır. Buna göre lens durumu İVE sonrası kalıcı GİB gelişiminde önemli rol oynayabilir yada tam tersi çeşitli nedenlerle oynamıyor da olabilir. Katarakt ameliyatının uzun süreli GİB 'ını düşürücü etkisinden dolayı psödo-fakik hastalar İVE sonrası kalıcı GİB yüksekliği gelişiminde düşük riskli olabilirler. Ancak psödo-fakik hastalar özellikle Nd:YAG lazer ile arka kapsülotomi yapılmış olanlar anti-VEGF'lerin ön kamaraya difüzyonu nedeniyle İVE sonrası kalıcı GİB yükselmesinde yüksek risk altında olabilirler (150). Psödo-fakik hastalarda anterior hyaloid ve zonullerde bozulma olabileceğinden silikon mikrodamlacıkların ve protein mikroagregatların ön kamaraya geçişi kolaylaşabilir ve kalıcı GİB yükselmesine katkıda bulunabilir (68).

Literatürde bazı çalışmalarda yapılan toplam İVE sayısının kalıcı GİB ile kolere olduğunu bulunurken (69,72,73) bazılarında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (75,144, 156). Erkek cinsiyetin ve yapılan enjeksiyonlar arasındaki aralığın kısa olmasının da GİB'daki yükselme riskini artırabileceği düşünülmektedir. (151).

- **Anti-VEGF sonrası kalıcı GİB yüksekliği insidansı**

Multimerkezli büyük çalışma gruplarının sonuçlarına baktığımızda; 1,186 göze yapılan 7,545 enjeksiyonun incelendiği oküler neovaskülarizasyonda VEGF inhibisyon çalışmasında (VISION) Pegaptanib'in hiçbir kalıcı GİB yükselmesine yol açmadığı rapor edilmiştir (99). Ancak sonrasında hem ranibizumab hem de bevasizumab vaka serilerinde persistan GİB yüksekliği rapor edilmiştir. Bakri ve arkadaşları (74) 0,5 mg ranibizumab sonrası 4 hastada persistan GİB artışı, Kahook ve arkadaşları (124) 6 vakalık serilerinde tek ve tekrarlayan dozlardan sonra persistan ve önemli GİB yükselmeleri rapor etmişlerdir.

Multimerkezli çalışma gruplarının ve vaka serilerinin yanı sıra anti-VEGF enjeksiyonu sonrası kalıcı GİB yüksekliğini değerlendirmek için retrospektif çalışmalar yapılmıştır. Hoang ve arkadaşlarının (144) bevasizumab veya ranibizumab tedavisi alan ortalama enjeksiyon sayısı 21.1 olan 328 hastanın 449 neovasküler AMD'li gözüyle yaptığı bir çalışmada tek taraflı enjeksiyon yapılan 32 gözde (%7,2) GİB'da kalıcı yükselme olduğu görülmüştür. Mathalone ve arkadaşları (151) kalıcı göz içi basıncı yükselmesini göz içi basıncının  $\geq 22$  mmHg olması ve bazal ölçümün ardışık 2 vizitte  $\geq 6$  mmHg artması ve bu durumun 30 günden fazla sürmesi olarak tanımlamışlardır. Yaptıkları çalışmada bevasizumab uygulanan 201 gözün 22'sinde (%11) topikal medikal tedavi ile kontrol edilebilen kalıcı göz içi basıncı yükselmesi olduğunu göstermişlerdir. Good ve arkadaşlarının (65) retrospektif çalışmasında intravitreal ranibizumab (3/96) ve/veya bevasizumab (10/101) tedavisi almış 215 gözün %6 (13 göz)'sında lazer veya medikal tedavi gerektiren kalıcı GİB yükselmesi gelişmiştir. Wehrli ve arkadaşları (71) hastaların enjeksiyon yapılmayan diğer gözlerini kontrol grubu olarak değerlendirdikleri çalışmalarında anti-VEGF sonrası kalıcı GİB yükselme insidansının çalışma grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak değişmediğini görmüşlerdir. Segal ve arkadaşları (155) anti-VEGF sonrası GİB 24-70 mmHg arasında olan gözleri dikkate aldıklarında %4.5, 29 mmHg ve üzerindeki gözleri dikkate aldıklarında %3.6 gibi bir insidans rapor etmişlerdir. Bakri ve arkadaşları (156) 2 faz III klinik çalışmadan (ANCHOR ve MARINA) yaptıkları post hoc analizde ranibizumab yapılan 1125 gözde %9.3-%13.1 kalıcı bir GİB artış insidansı rapor etmişlerdir.

**Tablo 9:** Klinik araştırmalarda anti-VEGF sonrası kalıcı GİB insidansı

Arařtırma	Anti-VEGF	Çalışmaya alınan total göz	Kalıcı GİB insidansı
Bakri ve ark.(74)	Ranibizumab	4	-
Kahook ve ark(124)	Bevasizumab	6	-
Hoang ve ark. (144)	Ranibizumab/Bevasizumab	449	%7.2 (tek göz) %9.5 (toplam)
Mathalone ve ark.	Bevasizumab	201	% 11
Good ve ark.(65)	Ranibizumab/Bevasizumab	215	%6 (Bevasizumab:%9.9 Ranibizumab:3.1)
Wehrli ve ark.(71)	Ranibizumab/Bevasizumab	528	%0.51 (glokom:Ø) %3.1(glokom:+) %1 (glokom:Ø) %5.7(glokom:+) (kontrol)
Segal ve ark. (155)	Bevasizumab	528	%4.5/%3.6
Bakri ve ark.(156)	Ranibizumab	1125	%9.3-%13.1
Adelman ve ark.(68)	Ranibizumab/Bevasizumab	116	%3.45
Menke ve ark.(75)	Ranibizumab	320	-
Pershing ve ark.(69)	Ranibizumab/Bevasizumab	21	%3.6
Choi ve ark. (70)	Ranibizumab/Bevasizumab	155	%5.5

**Anti-VEGF'lerin İVE sonrası İKA değişiklikleri:**

Anti-VEGF'lerin uygulama sonrası trabekulumu yada İKA'yı etkileyebildiğini düşündüren çeşitli araştırmalar olmuştur. Sniegowski ve arkadaşları (152) daha önce glokom öyküsü olmayan hem bevasizumab hem de ranibizumab İVE tedavileri almış GİB yüksek bir gözde trabekülit bulguları (gonioskopide trabeküler ağda keratik presipitat) görmüşlerdir.



Martel ve arkadaşları (152) tek taraflı neovasküler YBMD nedeniyle ranibizumab yapılan bir olguda enjeksiyondan 5 gün sonra hipotoni ve sığ koroid dekolmanı geliştiğini ve sonrasında açının açık olmasına rağmen GİB'nin 60 mmHg'a yükseldiğini rapor ettiler. Bu rapor ranibizumab enjeksiyonu sonrası sekonder açı değişikliğine bağlı GİB değişikliğini açıklamaktadır. İntravitreal ranibizumab enjeksiyonu takiben açı yapılarının yaralanması nadir fakat potansiyel olarak ciddi bir komplikasyondur. Freund ve arkadaşları (154) intravitreal ranibizumab veya aflibercept tedavisi alan 2457 neovasküler YBMD tanılı hasta ile yaptıkları multimerkezli faz 3 çalışmasında ranibizumab sonrası GİB yüksekliği insidansının daha fazla olduğunu yayınlamışlardır. Her iki ilacın da benzer iğne ile benzer volum ve sıklıkta verildiği bu çalışmadaki sonucun aflibercept glikozilasyonunun vitreustaki çözünürlüğünü artırıp protein agregasyonunu engellemesi veya üretim aşamasında e-coli bakterisinin vektör olarak kullanılmasından dolayı ranibizumab enjeksiyonu sonrası endoksine bağlı trabekülit gelişmesi ile oluşabileceği düşünülmüştür.

Nonkontakt-OKT geleneksel gonyoskopi ya da ultrabiomikrosiopiye göre göz küresini bozmayıp açı bölgesinin doğal yapısı ve çalışmasını korunduğu için daha avantajlıdır. İKA mesafesi gonioskopi ile kolaylıkla seçilemez ve kornea teması ile yapısı değişebilir. Singer ve arkadaşları (157) retrospektif araştırmalarında iv triamsinolon enjeksiyonu sonrası oküler hipertansiyon gelişimini tahmin etmede AS-OCT'nin yararlı olup olmayacağını değerlendirmişlerdir. Çalışmada iv triamsinolon sonrası GİB yüksekliği saptanan 26 gözün enjeksiyondan 1 ay önce başlayan ve post-op 6 aya kadar ölçülen GİB değerleri minimal, ılımlı ve ciddi olmak üzere kategorize edilmiştir. Bu çalışmada ölçüm yaparken korneaya en yakın periferik iris çıkıntısından başlayan A noktası korneal endotel veya limbusa doğru çekilmiştir ve böylece AS-OCT ile iris kökü önündeki çıkıntı ile kornea arkasındaki en kısa mesafe ölçüldüğünde minimal ve ılımlı grupla ciddi GİB yüksekliği saptanan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Bu çalışma bizde İVE sonrası İKA'da meydana gelebilecek değişiklikler ve bunu göstermede AS-OCT teknolojilerinden yararlanma fikrini doğurmuştur. Araştırmamıza kliniğimizde yeni tanı almış ve daha önce herhangi bir nedenle İVE tedavisi almamış ve tek gözüne intravitreal ranibizumab tedavisi yaptığımız hastalarımızı dahil ettik. Post-operatif dönemdeki 1. gün, 1. hafta ve 1. aydaki kontrollerinde GİB ve AS-OCT ölçümlerini tekrarladık. Ölçüm için cihazın açı modunda limbus üzerinden horizontal bir kesit aldık. Bu görüntü üzerinde skleral mahmuz açısı ve Schwalbe hattı hizasında açı açıklığı mesafesini (SH-AAM) tayin ettik. SH-AAM için cihazın sklera mahmuzunu işaretlendiğinde bunun 500 mikron ötesinde otomatik ölçüm yapan özelliğini

kullandık. Ancak ölçüm yapılan noktayı sklera mahmuzunun 500 mikron ötesi yerine tam Schwalbe hattı hizasına denk getirdik. Böylece cihazın otomatik modda AAM olarak verdiği sonucu çalışmamızda SH-AAM olarak değerlendirilmeye aldık. Yaptığımız çalışma sonunda enjeksiyon yapılan hasta gözler ile kontrol grubu olan diğer gözler arasında preoperatif AL, GİB, SKK, , ÖKD, SE, iridokorneal açısı, SH-AAM açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık. Enjeksiyon yapılan gözlerde preop ölçümlerler post operatif 1. gün, 1. hafta ve 1. aydaki ölçümlerle karşılaştırıldığında ise GİB ve ÖS-OCT 'de 180° ve 0 °'deki iridokorneal açısı ve SH-AAM'de istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık. Singer ve arkadaşları iv triamsinolon sonrası ılımlı, ciddi GİB yüksekliklerinin İKA anatomisi ile kolere değişiklik yarattığını bulmuşlardır; bizim olgularımızdan herhangi birinde iv anti-VEGF sonrası GİB yüksekliği ve İKA değişikliği gelişmedi. İlerde olgu sayısını artırıp çalışmaya devam etmemiz halinde GİB yüksekliği gelişmesi durumunda açının durumunu izleme ve kendi olgularımızda anti-VEGF sonrası kalıcı GİB artışı insidansını ölçme şansımız olabilecektir.

## 6. SONUÇLAR

Yeni tanıli unilateral intravitreal ranibizumab endikasyonu alan ve diğer gözleri kontrol grubu olarak değerlendirilen 50 hastanın 50 gözünü içeren bu çalışmada;

- Operasyon öncesinde her iki grup karşılaştırıldığında, santral kornea kalınlığı, aksiyel uzunluk, sferik eşdeğer, ön kamara derinliği, iridokorneal açı  $180^{\circ} - 0^{\circ}$  değerleri, AOD  $180^{\circ} - 0^{\circ}$  değerleri ve GİB değerleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır.
- Tüm grup için ve fakik ve psö dofakik gözler alt grupları için operasyon öncesi 1. gün, 1. hafta, 1. aydaki iridokorneal açı  $180^{\circ}$  değerleri postoperatif 1. gün, 1. hafta, 1. ay iridokorneal açı  $180^{\circ}$  değeri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.
- Tüm grup için ve fakik ve psö dofakik gözler alt grupları için operasyon öncesi açı  $0^{\circ}$  değeri ile postoperatif 1. gün, 1. hafta, 1. ay iridokorneal açı  $0^{\circ}$  değeri arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.
- Tüm grup için ve fakik ve psö dofakik gözler alt grupları için operasyon öncesi SH-AAM  $180^{\circ}$  değeri ile postoperatif 1. gün, 1. hafta, 1. ay SH-AAM  $180^{\circ}$  değeri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.
- Tüm grup için ve fakik ve psö dofakik gözler alt grupları için operasyon öncesi SH-AAM  $0^{\circ}$  değeri ile postoperatif 1. gün, 1. hafta, 1. ay SH-AAM  $0^{\circ}$  değeri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.
- Tüm grup için ve fakik ve psö dofakik gözler alt grupları için operasyon öncesi postoperatif 1. gün, 1. hafta, 1. ay GİB değeri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

## 7-KAYNAKLAR

1. Ohm J. Über die Behandlung der Netzhautlösung durch operative Entleerung der subretinalen Flüssigkeit und Einspritzung von Luft in den Glaskörper. *Albrecht Von Graefes Arch Ophthalmol* 1911; 79: 442-50.
2. Jager RD, Aiello LP, Patel SC, Cunningham ET Jr. Risks of intravitreal injection: a comprehensive review. *Retina* 2004; 24: 676-98.
3. Hikichi T, Higuchi M, Matsushita T, Kosaka S, Matsushita R, Takami K, et al. Two-year outcomes of intravitreal bevacizumab therapy for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2014; 98: 195-99.
4. Al Dhibi HA, Arevalo JF. Clinical trials on corticosteroids for diabetic macular edema. *World J Diabetes* 2013; 4: 295-302.
5. Xu J, Li Y, Hong J. Progress of anti-vascular endothelial growth factor therapy for ocular neovascular disease: benefits and challenges. *Chin Med J (Engl)* 2014; 127: 1550-7.
6. Gillies MC, Simpson JM, Luo W, Penfold P, Hunyor AB, Chua W, et al. A randomized clinical trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular age-related macular degeneration: one-year results. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 667-73.
7. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, Rogers AH, Puliafito CA, Reichel E, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002; 109: 920-7.
8. Jonas JB, Kreissig I, Degenring R. Intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 24-7.
9. Lin RC, Rosenfeld PJ. Antiangiogenic therapy in neovascular age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol Clin* 2007; 47: 117-37.
10. Ruckman J, Green LS, Beeson J, Waugh S, Gillette WL, Henninger DD, et al. 2'-Fluoropyrimidine RNA-based aptamers to the 165-amino acid form of vascular endothelial growth factor (VEGF165). Inhibition of receptor binding and VEGF-induced vascular permeability through interactions requiring the exon 7-encoded domain. *J Biol Chem* 1998; 273: 20556-67.
11. Sampat KM, Garg SJ. Complications of intravitreal injections. *Curr Opin Ophthalmol* 2010; 21: 178-83.

12. Moshfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU, Sears JE, Benz M, Sinesterra JP, et al. Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 791-96.
13. Ozkaya A, Alkin Z, Karakucuk Y, Yasa D, Yazici AT, Demirok A. Bevacizumab versus Ranibizumab on As-Needed Treatment Regimen for Neovascular Age-Related Macular Degeneration in Turkish Patients. *ISRN Ophthalmol* 2013; 2013:151027.
14. Ramezani A, Esfandiari H, Entezari M, Moradian S, Soheilian M, Dehsarvi B, et al. Three intravitreal bevacizumab versus two intravitreal triamsinolon injections in recent onset central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol.* 2014;92(7):e530-9.
15. Battaglia Parodi M, Iacono P, La Spina C, Berchicci L, Scotti F, Leys A, et al. Intravitreal bevacizumab for nonsubfoveal choroidal neovascularization associated with angioid streaks. *Am J Ophthalmol* 2014; 157: 374-7.
16. Gokce G, Sobaci G, Durukan AH, Erdurman FC. Intravitreal triamsinolon asetonide compared with bevacizumab for the treatment of patients with macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Postgrad Med* 2013; 125: 51-8.
17. 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;23:181-185.
18. Sharei V, Höhn F, Köhler T, et al. Course of intraocular pressure after intravitreal injection of 0.05 mL ranibizumab (Lucentis). *Eur J Ophthalmol* 2010;20:174- 179.
19. Kotliar K, Maier M, Bauer S, et al. Effect of intravitreal injections and volume changes on intraocular pressure: clinical results and biomechanical model. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:777-781.
20. Gismondi M, Salati C, Salvetat ML, et al. Short term effect of intravitreal injection of Ranibizumab (Lucentis) on intraocular pressure. *J Glaucoma* 2009;18:658- 661.
21. Höhn F, Mirshahi A. Impact of injection techniques on intraocular pressure (IOP) increase after intravitreal ranibizumab application. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:1371-1375.
22. Küçümen RB. Visante OCT ile ön segment görüntülenmesi. In Özçetin H. Optikal koherens tomografi. Pozitif Matbaacılık. Ankara. 2007;29-43.
23. Baikoff G. Anterior segment OCT and phakic intraocular lenses: A perspective. *J Cataract Refract Surg.* 2006;32:1827-1835.

24. Savage JA. American Academy of Ophthalmology, Gonioscopy in te Management of Glaucoma, Focal Points, San Francisco, AAO 2006;1-14.
25. Apaydın C, Anatomi, Bölüm 1, Temel Göz Hastalıkları (1. Baskı), Ankara, Günes Kitabevi, 2001;3-25
26. Ashton N, Brini A, Smith R. Anatomical studies of trabecular meshwork of Normal human eye. Br J Ophthalmol 1956;40:257
27. Flocks M. The anatomy of the trabecular meshwork as seen in tangential section. Arch Ophthalmol 1956;56:708
28. Fine B. Structure of the trabecular meshwork and the canal of Schlemm. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 1966;70:777.
29. Gabelt BT, Gottanka J, Lutjen-Drecoll E, Kaufman PL. Aqueous humor dynamics and trabecular meshwork and anterior ciliary muscle morphologic changes with age in rhesus monkeys. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003;44:2118.
30. Francis BA, Cortes A, Chen J et al. Characteristics of glaucoma drainage implants during dynamic and steady-state flow conditions. Ophthalmology 1998;105:1708-14.
31. Cosar CB, Sener AB. Orbscan corneal topography system in evaluating the anterior structures of the human eye. Cornea 2003;22:118
32. Bengisu Ü. Glokom - 9. Bölüm. Göz Hastalıkları (4. Basım), 1998;139-158.
33. Garner LF, Yap MK. Changes in ocular dimensions and refraction with a accommodation. Ophthalmic Physiol Opt 1997;17:12.
34. Koshits IN, Svetlova OV. Evolution of Helmholtz theory on the basis of research of accommodation executive mechanisms. Vestn Ross Akad Med Nauk. 2003;(5):3-9.
35. Üstundağ C. Gonyoskopi. Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları, No: 9 Glokom 1. Baskı İstanbul 2009;160-162.
36. Devranoğlu K. Lense bağlı glokomlar. Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları, No: 9 Glokom 1. Baskı İstanbul 2009;114.
37. Buehl W, Stojanac D, Sacu S, Drexler W, Findl O. Comparison of three methods of measuring corneal thickness and anterior chamber depth. Am J Ophthalmol 2006;141:7-12.
38. Masters B R. Three-dimensional microscopic tomographic imaging of the cataract in a human lens in vivo. Opt Express 1998;26:332-338.
39. Konstantopoulos A, Hossain P, Anderson DF. Recent advances in ophthalmic anterior segment imaging: a new era for ophthalmic diagnosis? Br J Ophthalmol 2007;91:551-557.

40. Dada T, Sihota R, Gadia R, Aggarwal A, Mandal S, Gupta V. Comparison of anterior segment optical coherence tomography and ultrasound biomicroscopy for assessment of the anterior segment. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33:837-840.
41. Werner L, Lovisolo C, Chew J, Tetz M, Müller M. Meridional differences in internal dimensions of the anterior segment in human eyes evaluated with 2 imaging systems. *J Cataract Refract Surg.* 2008;34:1125-32.
42. Lavanya R, Teo L, Friedman DS, Aung HT, Baskaran M, Gao H, Alfred T, et al. Comparison of anterior chamber depth measurements using the IOLMaster, scanning peripheral anterior chamber depth analyser, and anterior segment optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol.* 2007;91:1023-6
43. Ramos JL, Li Y, Huang D. Clinical and research applications of anterior segment optical coherence tomography – a review. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2009;37: 81–89.
44. Visante OCT User Manual: Model 1000: Carl Zeiss Meditec; 2006.
45. Ishikawa K. Anterior segment imaging for glaucoma: OCT or UBM? *Br J Ophthalmol.* 2007;91:1420–1421.
46. Nolan NP, See JL, Chew PT, et al. Detection of primary angle closure using anterior segment optical coherence tomography in Asian eyes. *Ophthalmology.* 2007; 114:33–39.
47. Sakata LM, Lavanya R, Friedman DS, et al. Comparison of gonioscopy and anterior segment ocular coherence tomography in detecting angle closure in different quadrants of the anterior chamber angle. *Ophthalmology.* 2008; 115: 769–774.
48. Wang B, Sakata LM, Friedman DS, et al. Quantitative iris parameters and association with narrow angles. *Ophthalmology.* 2010;117(1):11-17.
49. Sarodia U, Sharkawi E, Hau S, et al. Visualization of aqueous shunt position and patency using anterior segment optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2007; 143:1054–1056.
50. Singh M, Chew PT, Friedman DS, et al. Imaging of trabeculectomy blebs using anterior segment optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2007; 114: 47–53.
51. Ciancaglini M, Carpineto P, Agnifili L, et al. Filtering bleb functionality: a clinical anterior segment optical coherence tomography and in vivo confocal microscopy study. *J Glaucoma.* 2008;17: 308–317.
52. Schallhorn JM, Tang M, Li Y, et al. Optical coherence tomography of clear corneal incisions for cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2008; 34(9): 1561–1565.

53. Dupont-Monod S, Labbe A, Fayol N, et al. In vivo architectural analysis of clear corneal incisions using anterior segment optical coherence tomography. *J Cataract Refract Surg.* 2009; 35:444–450.
54. Choi CY, Youm DJ, Kim MJ, et al. Changes in central corneal thickness of preserved corneas over time measured using anterior segment optical coherence tomography. *Cornea.* 2000; 28: 536–540.
55. Wylegala E, Nowinska A. Usefulness of anterior segment optical coherence tomography in Descemet membrane detachment. *Eur J Ophthalmol.* 2009; 19:723–728.
56. Malandrini A, Martone G, Canovetti A, et al. Morphologic study of the cornea by in vivo confocal microscopy and optical coherence tomography after bifocal refractive corneal inlay implantation. *J Cataract Refract Surg.* 2014;40:545-557.
57. Wylegala E, Dobrowolski D, Nowinska A, et al. Anterior segment optical coherence tomography in eye injuries. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009; 247:451–455.
58. Konstantopoulos A, Kuo J, Anderson D, et al. Assessment of the use of anterior segment optical coherence tomography in microbial keratitis. *Am J Ophthalmol.* 2008;146:534–542.
59. Jancevski M, Foster CS. Anterior segment optical coherence tomography. *Semin Ophthalmol.* 2010;25:317-323.
60. Özdemir H, Sentürk F. Ranibizumab. *Göz Hastalıkları ve anti-VEGF Tedavi.* Karaçorlu M, Karaçorlu SA, Özdemir H. *İstanbul* 2010:23-37.
61. Rosenfield PJ, Schwartz SD. Maximum tolerated dose of a humanized anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment for treating neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2005; 112:1048-53.
62. Kahook MY, Liu L, Ruzycski P, et al. High-molecular-weight aggregates in repackaged bevacizumab. *Retina* 2010;30:887–892.
63. Lui L, Ammar DA, Ross L, et al. Silicone oil microdroplets and protein aggregates in repackaged bevacizumab and ranibizumab: effects of long-term storage and product mishandling. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:1023–1034.
64. Bakri SJ, Ekdawi NS. Intravitreal silicone oil droplets after intravitreal drug interactions. *Retina* 2008;28:996–1001.
65. Good T, Kimura AE, Mandava N, Kahook MY. Sustained elevation of intraocular pressure after intravitreal injections of anti-VEGF agents. *Br J Ophthalmol* 2011;95:1111–1114.
66. Kahook MY, Ammar DA. In vitro effects of antivascular endothelial growth factors on



- culture human trabecular meshwork cells. *J Glaucoma* 2010;19:437–441.
67. Kernt M, Weige-Lüssen U, Yu M, et al. Bevacizumab is not toxic to human anterior- and posterior-segment cultured cells [German]. *Ophthalmologe* 2007;104:965–971.
  68. Adelman RA, Zheng Q, Mayer HR. Persistent ocular hypertension following intravitreal bevacizumab and ranibizumab injections. *J Ocul Pharmacol Ther* 2010;26:105–110
  69. Pershing S, Bakri SJ, Moshfeghi DM. Ocular hypertension and intraocular pressure asymmetry after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2013;44:460–464.
  70. Choi DY, Ortube MC, McCannel CA, et al. Sustained elevated intraocular pressures after intravitreal injection of bevacizumab, ranibizumab and pegaptanib. *Retina* 2011;31:1028–1035.
  71. Wehrli SJ, Tawse K, Levin MH, et al. A lack of delayed intraocular pressure elevation in patients treated with intravitreal injection of bevacizumab and ranibizumab. *Retina* 2012; 32:1295–1301.
  72. Hoang QV, Mendonca LS, Della Torre KE, et al. Effect on intraocular pressure in patients receiving unilateral intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections. *Ophthalmology* 2012;119:321–326.
  73. Tseng JJ, Vance SK, Della Torre KE, et al. Sustained increased intraocular pressure related to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy for neovascular age-related macular degeneration. *J Glaucoma* 2012;21:241–247.
  74. Bakri SJ, McCannel CA, Edwards AO, Moshfeghi DM. Persistent ocular hypertension following intravitreal ranibizumab. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:955–958.
  75. Menke MN, Salam A, Framme C, Wolf S. Long-term intraocular pressure changes in patient with neovascular age-related macular degeneration with ranibizumab. *Ophthalmologica* 2013;229:168–172.
  76. Georgopoulos M, Polak K, Prager F, et al. Characteristics of severe intraocular inflammation following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Br J Ophthalmol* 2009;93:457–462.
  77. Jalil A, Fenerty C, Charles S. Intravitreal bevacizumab (Avastin) causing acute glaucoma: an unreported complication. *Eye* 2007;21:1541.

78. Theoulakis PE, Lepidas J, Petropoulos IK, et al. Effect of Brimonidine/Timolol fixed combination on preventing the short-term intraocular pressure increase after intravitreal injection of ranibizumab. *Klin Monbl Augenheilkd* 2010;227:280–284
79. Becquet F, Courtois Y, Goyreau O. Nitric oxide in the eye: multifaceted roles and diverse outcomes. *Surv Ophthalmol* 1997;42:71-82.
80. Kröncke KD, Feshel K., Kolb-Bachofen V. Inducible nitric oxide synthase and its product nitric oxide, a small molecule with complex biological activities. *Biol Chem* 1995;376 (Suppl):327-343.
81. Dismuke, W.M., and Ellis, D.Z. Activation of the BK(Ca) channel increases outflow facility and decreases trabecular meshwork cell volume. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2009; 25:309– 314
82. Dismuke, W.M., Mbadugha, C.C., and Ellis, D.Z. NO induced regulation of human trabecular meshwork cell volume and aqueous humor outflow facility involve the BKCa ion channel. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2008; 294:C1378–C1386
83. Ellis, D.Z., Sharif, N.A., and Dismuke, W.M. Endogenous regulation of human Schlemm’s canal cell volume by nitric oxide signaling. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; 51:5817– 5824,
84. Ricca AM<sup>1</sup>, Morshedi RG, Wirostko BM. High intraocular pressure following anti-vascular endothelial growth factor therapy: proposed pathophysiology due to altered nitric oxide metabolism. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2015;31(1):2-10.
85. Von Sallmann L, Meyer K , Di Grandi J. Experimental study of penicillin treatment of ectogenous infection of vitreous. *Arch Ophthalmol.* 1944;32:179
86. Duguid JP, Ginsberg M, Fraser IC,etal. Experimental observations on the intravitreal use of penicillin and other drugs. *BrJ Ophthalmol.* 1947; 31(4):193–211.
87. Daily MJ, Peyman GA, Fishman G. Intravitreal injection of methicillin for treatment of endophthalmitis. *Am J Ophthalmol.* 1973; 76(3):343–350.
88. Peyman GA, Vastine DW, Meisels HI. The experimental and clinical use of intravitreal antibiotics to treat bacterial and fungal endophthalmitis. *Doc Ophthalmol.* 1975; 39(1):183– 201.
89. Henry K, Cantrill H, Fletcher C, et al. Use of intravitreal ganciclovir (dihydroxy propoxymethyl guanine) for cytomegalovirus retinitis in a patient with AIDS. *AmJOphthalmol.* 1987; 103(1):17–23.

90. Luu KK, Scott IU, Chaudhry NA, et al. Intravitreal antiviral injections as adjunctive therapy in the management of immunocompetent patients with necrotizing herpetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2000; 129(6):811–813.
91. Blankenship GW. Evaluation of a single intravitreal injection of dexamethasone phosphate in vitrectomy surgery for diabetic retinopathy complications. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1991; 229(1):62–65.
92. Penfold PL, Gyory JF, Hunyor AB, Billson FA. Exudative macular degeneration and intravitreal triamcinolone. A pilot study. *Aust N Z J Ophthalmol.* 1995; 23(4):293–298.
93. Gillies MC, Simpson JM, Luo W, et al. A randomized clinical trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular age-related macular degeneration: One-year results. *Arch Ophthalmol.* 2003; 121(5):667–673.
94. Jonas JB, Kreissig I, Degenring RF. Intravitreal triamcinolone acetonide for pseudophakic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2003; 136(2):384–386.
95. Gómez-Ulla F, Marticorena J, Alfaro DV 3rd, et al. Intravitreal triamcinolone for the treatment of diabetic macular edema. *Curr Diabetes Rev.* 2006 ; 2(1):99–112.
96. Alldredge CD, Garretson BR: Intravitreal triamcinolone for the treatment of idiopathic juxtafoveal telangiectasis. *Retina* 2003; 23:113–6.
97. Kok H, Lau C, Maycock N, McCluskey P, Lightman S. Outcome of intravitreal triamcinolone in uveitis. *Ophthalmology.* 2005; 112(11):1916.e1–e7.
98. Jonas JB, Hayler JK, Sofker A, Panda-Jonas S: Intravitreal injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2001;131: 468–471.
99. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, et al. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2004; 351(27): 2805–2816.
100. Arias L, Planas N, Prades S, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for choroidal neovascularisation secondary to pathological myopia: 6-month results. *Br J Ophthalmol.* 2008; 92(8):1035–1039.
101. Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina.* 2006; 26(9):999–1005.
102. Costa RA, Jorge R, Calucci D, et al. Intravitreal bevacizumab (avastin) for central and hemisentral retinal vein occlusions: IBeVO study. *Retina.* 2007; 27(2):141–149.

103. Funk M, Karl D, Georgopoulos M, et al. Neovascular age-related macular degeneration: intraocular cytokines and growth factors and the influence of therapy with ranibizumab. *Ophthalmology* 2009;116:2393–2399.
104. Kvanta A, Algvere PV, Berglin L, et al. Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:1928–1934.
105. Adamis AP, Aiello LP, D’Amato RA. Angiogenesis and ophthalmic disease. *Angiogenesis* 1999; 3:9–14.
106. Adamis AP, Shima DT. The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. *Retina* 2005;25: 111–118.
107. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, et al. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010;117:1124–1133.
108. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010;117:1064–1077.
109. Funk M, Karl D, Georgopoulos M, et al. Neovascular age-related macular degeneration: intraocular cytokines and growth factors and the influence of therapy with ranibizumab. *Ophthalmology* 2009;116:2393–2399.
110. Kvanta A, Algvere PV, Berglin L, et al. Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:1928–1934.
111. Riva CE, Titze P, Hero M, Petrig BL. Effect of acute decreases of perfusion pressure on choroidal blood flow in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38:1752-60.
112. Cunningham ET Jr., Adamis AP, Altaweel M, et al. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an antivascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005;112:1747–1757.
113. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419–1431.
114. Aiello LP. Vascular endothelial growth factor and the eye: biochemical mechanisms of action and implications for novel therapies. *Ophthalmic Res* 1997; 29: 354-362.
115. Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF Trap-Eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119:2537–2548.

116. CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011;364:1897–1908.
117. Heier JS, Antoszyk AN, Pavan PR, et al. Ranibizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: a phase I/II multicenter, controlled, multidose study. *Ophthalmology* 2006;113:e1–e4.
118. *N Engl J Med* 2006;355:1419–1431. Bressler NM. Antiangiogenic approaches to age-related macular degeneration today. *Ophthalmology* 2009;116:S15–S23.
119. Rich RM, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26: 495–511.
120. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The international intravitreal bevacizumab safety survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1344–1349.
121. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006; 355(14):1432–1444.
122. Wu L, Martínez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, et al., for the Pan American Collaborative Retina Group (PACORES). Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin(R)): Results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008 Jan;246(1):81–87.
123. Arıkan G, Saatci AO, Oner FH. Immediate intraocular pressure rise after intravitreal injection of ranibizumab and two doses of triamcinolone acetonide. *Int J Ophthalmol*. 2011;4(4):402-5.
124. Kahook MY, Kimura AE, Wong LJ. Sustained elevation in intraocular pressure associated with intravitreal Bevacizumab injections. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2009;40(3):293-5.
125. Pong JC. Anterior chamber paracentesis in patients with acute elevation of intraocular pressure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:463–464.
126. Arnavielle S, Creuzot-Garcher C, Bron AM. Anterior chamber paracentesis in patients with acute elevation of intraocular pressure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:345–350.

- 127.Chang W, Chung M. Efficacy of anterior chamber paracentesis in intravitreal triamcinolone injections. *Eur J Ophthalmol* 2007;17:776–779.
- 128.Falkenstein IA, Cheng L, Freeman WR.Changes of intraocular pressure after intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Retina* 2007;27:1044 –1047.
- 129.Kim JE, Mantravadi AV, Hur EY, Covert DJ. Short-term intraocular pressure changes immediately after intravitreal injections of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Am J Ophthalmol.* 2008; 146(6):930–934.
- 130.Hariprasad SM, Shah GK, Blinder KJ. Short-term intraocular pressure trends following intravitreal pegaptanib (Macugen) injection. *Am J Ophthalmol* 2006;141:200–201.
- 131.Lee EW, Hariprasad SM, Mieler WF, et al. Short-term intraocular pressure trends after intravitreal triamcinolone injection. *Am J Ophthalmol* 2007;143:365–367.
- 132.Benz MS, Albin TA, Holz ER, et al. Short-term course of intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Ophthalmology* 2006;113:1174–1178.
- 133.Mojica G, Hariprasad SM, Jager RD, Mieler WF. Short-term intraocular pressure trends following intravitreal injections of ranibizumab (Lucentis) for the treatment of wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2008; 92(4): 584.
134. Morlet N, Young SH. Prevention of intraocular pressure rise following intravitreal injection. *Br J Ophthalmol.* 1993; 77(9): 572–573
- 135.Tsamprlakakis JC. Effects of transient induced elevation of the intraocular pressure on the visual field. *Br J Ophthalmol.* 1964; 48:237–249.
- 136.Scott AB, Morris A. Visual field changes produced by artificially elevated intraocular pressure. *Am J Ophthalmol.* 1967; 63(2):308–312.
- 137.Moster, MR, Moster, ML. Wipe-out: A complication of glaucoma surgery or just a blast from the past? *Am J Ophthalmol.* 2005; 140(4):705–706.
- 138.Lanzl IM, Moster MR, Hodges DD. Intraoperative prediction of intraocular pressure for the first postoperative day following glaucoma filtration surgery. *Ophthalmic Surg Lasers.* 1997;28(9):780–782.
- 139.Kubota T, Okabe H, Hisatomi T, et al. Ultrastructure of the trabecular meshwork in secondary glaucoma eyes after intravitreal triamcinolone acetonide. *J Glaucoma* 2006;15:117–119.,
- 140.Shinzato M, Yamashiro Y, Miyara N, et al. Proteomic analysis of the trabecular meshwork of rats in a steroid-induced ocular hypertension model: downregulation of type I collagen C-propeptides. *Ophthalmic Res* 2007;39:330–337.

141. Leung YF, Tam PO, Lee WS, et al. The dual role of dexamethasone on anti-inflammation and outflow resistance demonstrated in cultured human trabecular meshwork cells. *Mol Vis* 2003;9:425–439.
142. Rozsa FW, Reed DM, Scott KM, et al. Gene expression profile of human trabecular meshwork cells in response to long-term dexamethasone exposure. *Mol Vis* 2006;12:125–141.
143. Tolentino M. Systemic and ocular safety of intravitreal anti-VEGF therapies for ocular neovascular disease. *Surv Ophthalmol* 2011;56:95-113.
144. Hoang QV, Tsuang AJ, Gelman R, et al. Clinical predictors of sustained intraocular pressure elevation due to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Retina* 2013;33: 179–187.
145. Shukla D, Vidhya N, Prasad NM, et al. Evaluation of patient age as a risk factor for intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone. *Am J Ophthalmol* 2007;144:453–454.
146. Hollands H, Wong J, Bruemner R, et al. Short-term intraocular pressure changes after intravitreal injection of bevacizumab. *Can J Ophthalmol* 2007;42:807–811.
147. Frenkel RE, Mani L, Toler AR, Frenkel MP. Intraocular pressure effects of pegaptanib (Macugen) injections in patient with and without glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(6):1034–1035.
148. Pallikaris IG, Kymionis GD, Ginis HS, et al. Ocular rigidity in living human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(2):409–414.
149. Jonas JB, Kreissig I, Degenring RF. Retinal complications of intravitreal injections of triamcinolone acetonide. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2004;42(2):184–185.
150. Krohne TU, Eter N, Holz FG, Meyer CH. Interocular pharmacokinetics of bevacizumab after single use intravitreal injections in humans. *Am J Ophthalmol* 2008;146:508–512.
151. Nurit Mithalane & Anat Arodi-Golan & Shaul Sar & Yulia Wolfson & Mordechai Shalem & Idit Lavi & Orna Geyer Sustained elevation of intraocular pressure after intravitreal injections of bevacizumab in eyes with neovascular age-related macular degeneration *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;50:1435–1440.
152. Sniegowski M<sup>1</sup>, Mandava N, Kahook MY. Sustained intraocular pressure elevation after intravitreal injection of bevacizumab and ranibizumab associated with trabeculitis. *Open Ophthalmol J*. 2010 ;4:28-9.

- 153.** Martel JN<sup>1</sup>, Han Y, Lin SC. Severe intraocular pressure fluctuation after intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injection. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2011 Oct 13;42 Online:e100-2.
- 154.** Freund KB, Hoang QV, Saroj N, Thompson D. Intraocular Pressure in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration Receiving Intravitreal Aflibercept or Ranibizumab. *Ophthalmology*. 2015; 122(9):1802-10.
- 155.** Segal O, Ferencz JR, Cohen P, et al. Persistent elevation of intraocular pressure following intravitreal injection of bevacizumab. *IMAJ* 2013;15:420–423.
- 156.** Bakri SJ, Moshfeghi DM, Francom S, et al. Intraocular pressure in eyes receiving monthly ranibizumab in 2 pivotal age-related macular degeneration clinical trials. *Ophthalmology* 2014;121:1102–1108.
- 157.** Singer MA<sup>1</sup>, Groth SL, Sponsel WE, Herro A, Pollard J, Cohen SR, Cohen JH. Association of OCT angle recess width with IOP response after intravitreal triamcinolone injection. *Retina*. 2013;33(2):282-6.



## 8. ÇALIŞMA GRUBU

No	Ad-Soyad	Dosya numarası
1	Z.A.	4580835
2	V.Y	4387065
3	U.O	131330
4	T.İ.	1139323
5	T.A.	4372291
6	Y.K.	4287666
7	S.T.	233170
8	S.S.	970310
9	S.Y.	12803
10	S.A.	4239545
11	S.Y.	4430974
12	S.E.	4344560
13	S.Ç.	4458862
14	S.Ö.	4441197
15	C.O.	4506025
16	N.Ç.	1153110
17	N.Y.	4503853
18	N.T.	4448031
19	M.A.	4408094
20	M.B.A.	4002001
21	M.G.	1143385
22	İ.O.	4424807
23	İ.T.	78508
24	İ.T.T.	1137513
25	İ.K.	258582
26	H.Y.	4567780

<b>27</b>	<b>H.T.</b>	<b>4443361</b>
<b>28</b>	<b>H.Ö.</b>	<b>194760</b>
<b>29</b>	<b>H.Ü.</b>	<b>1088196</b>
<b>30</b>	<b>H.G.</b>	<b>4133206</b>
<b>31</b>	<b>H.F.M.</b>	<b>4495732</b>
<b>32</b>	<b>H.B.</b>	<b>4567079</b>
<b>33</b>	<b>H.Y.Ö.</b>	<b>4455341</b>
<b>34</b>	<b>H.T.</b>	<b>1198657</b>
<b>35</b>	<b>F.K.</b>	<b>4444790</b>
<b>36</b>	<b>F.Y.</b>	<b>4506532</b>
<b>37</b>	<b>E.G.</b>	<b>4438504</b>
<b>38</b>	<b>D.K.</b>	<b>175254</b>
<b>39</b>	<b>C.Y.</b>	<b>624368</b>
<b>40</b>	<b>C.T.</b>	<b>4565762</b>
<b>41</b>	<b>B.G.</b>	<b>4393787</b>
<b>42</b>	<b>F.P.</b>	<b>4376251</b>
<b>43</b>	<b>B.Ö.</b>	<b>70146393</b>
<b>44</b>	<b>A.K.</b>	<b>1170126</b>
<b>45</b>	<b>A.Y.</b>	<b>196186</b>
<b>46</b>	<b>A.V.D.</b>	<b>4574127</b>
<b>47</b>	<b>A.B.</b>	<b>4365853</b>
<b>48</b>	<b>A.P.</b>	<b>330983</b>
<b>49</b>	<b>A.N.A.</b>	<b>4464178</b>
<b>50</b>	<b>Y.Ç.</b>	<b>4423280</b>