



T.C.

**KAFKAS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
Ana Bilim Dalı Başkanı: Prof.Dr.Zeliha YAZAR**

**İNTRAVİTREAL ANTI-VEGF VE DEKSAMETAZON
ENJEKSİYONLARININ ÖN SEGMENT
PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr.Hüseyin ÇELİK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr.Halil Hüseyin ÇAĞATAY

KARS-2016

Bu tez çalışması, Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı Tıpta Uzmanlık Programı çerçevesinde hazırlanmıştır.

ÖNSÖZ

Bana her konuda destek olan, bilgi, beceri ve tecrübelerini aktaran, yönlendiren, geliştiren, bu günlere gelmemizde çok büyük emeği olan, çok değerli hocam, Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanım sayın Prof.Dr.Zeliha YAZAR'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Uzmanlığımda çok büyük paya sahip olan, her şeyini bizlere adayan, her zaman paylaşmayı ve dostluğu bize aşılayan, değerli hocalarım sayın Prof.Dr.M.Ersin OBA ve Prof.Dr.Ayşe BURCU'ya teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimde ve göz cerrahisini öğrenmemde büyük katkıları olan, göz cerrahisini en ince ayrıntılarına kadar öğreten ve tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen değerli tez hocam Yrd.Doç.Dr.Halil Hüseyin ÇAĞATAY'a teşekkürlerimi sunarım.

Daima yanımda olan, deneyimlerini bizlerle paylaşan, her sıkıntıda bizleri rahatlatan, uzmanlık eğitimimde büyük desteğini gördüğüm, çok değerli hocalarım sayın Doç.Dr.Metin EKİNCİ ve Yrd.Doç.Dr.Yaran KOBAN'a teşekkür ederim. İstatistik çalışmalarımda bilgilerini benimle paylaşan Yrd.Doç.Dr.Seyit Ali BİNGÖL'e teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Asistanlık sürem boyunca yardımlarını esirgemeyen çok değerli asistan arkadaşlarıma, göz hastalıkları kliniğinin tüm hemşirelerine, tüm personellerine teşekkür ederim.

Beni her zaman destekleyen ve yanımda olan değerli aileme, asistanlık sürem boyunca beni bir an bile yalnız bırakmayan, benimle yaşamı paylaşan sevgili eşim Arife'ye ve biricik kızım Elif Nûdem'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Hüseyin ÇELİK

Kars-2016

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
ÖNSÖZ	III
İÇİNDEKİLER	IV
KISALTMA TABLOSU.....	VI
ŞEKİLLER VE TABLOLAR LİSTESİ.....	VII
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kornea Anatomisi	2
2.1.1.Epitel tabakası	3
2.1.2.Bowman katı	4
2.1.3.Stroma	5
2.1.4.Dua tabakası.....	5
2.1.5.Descemet membranı	5
2.1.6.Endotel tabakası	6
2.1.7.Gözyaşı film tabakası	6
2.1.8.Kornea damarlanması	7
2.1.9.Kornea innervasyonu	7
2.2.Vitreus anatomisi.....	8
2.3.Göz içi basıncı	10
2.3.1.Hümör aköz	12
2.3.2.Aköz dışı akımın anatomisi	13
2.3.2.1.Trabekülum	13
2.3.2.2.Schlemm kanalı	14
2.3.3.Aköz dışı akımın fizyolojisi	14
2.3.3.1.Trabeküler yol	14
2.3.3.2.Üveaskleral yol	14
2.4.İntravitreal steroid uygulaması	15
2.4.1.Triamsinolon asetonid	15
2.4.2.Uzun salınlı intravitreal steroid	16
2.5.Anti-VEGF tedavisi	18
2.5.1.Antianjiojenik ajanlar	19
2.5.1.1.Pegaptanib sodyum.....	19

2.5.1.2.Ranibizumab	19
2.5.1.3.Bevacizumab	19
2.5.1.4.Aflibercept	20
2.5.1.5.İntravitreal antibiyotikler ve antifungal ajanlar.....	20
2.6.İntravitreal enjeksiyon uygulama tekniği	21
2.7.Korneal topografi	23
2.7.1.Sirius topografi	24
3.MATERYAL VE METOD	25
4.BULGULAR	28
5.TARTIŞMA	36
6.SONUÇLAR.....	43
7.ÖZET	44
8.İNGİLİZCE ÖZET.....	46
KAYNAKLAR.....	48

KISALTMALAR

MKK	: Merkezi Kornea Kalınlığı
Sim K	: Simüle keratometri
ÖKD	: Ön kamara derinliği
İKA	: İridokorneal açısı
GİB	: Göz içi basıncı
GAT	: Goldmann applanasyon tonometresi
Na-K ATPaz	: Sodyum potasyum adenin trifosfat
RVDT	: Retina ven dal tıkanıklığı
BRVOS	: Retina Ven Dal Tıkanıklığı Çalışma Grubu
İVTA	: İntravitreal triamsinolon asetonid
VEGF	: Vasküler endotelial büyüme faktörü
YBMD	: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu
SRVT	: Santral retinal ven tıkanıklığı
ATVDT	: Alt temporal ven dal tıkanıklığı
PED	: Pigment epitel dekolmanı
ÜTVDT	: Üst temporal ven dal tıkanıklığı
PDR	: Proliferatif diyabetik retinopati
FAZ	: Foveal avasküler zon
HT	: Hipertansiyon
OKT	: Optik koherens tomografi
FFA	: Fundus floressein anjiyografi
RPE	: Retina pigment epiteli
PEDF	: Pigment epitelinden türeyen faktör
VEGF-R	: Vasküler endotelial büyüme faktör reseptörü
AL	: Aksiyal uzunluk

ŞEKİLLER ve TABLOLAR LİSTESİ

	Sayfa no
Şekil 1: Kornea katları	3
Şekil 2: İntravitreal ilaç uygulanması	22
Şekil 3: İntravitreal ilaç uygulama tekniği	27
TABLO 1: Çalışmaya alınan gözlerin tanılarına göre dağılımı ve yüzdeler dilimleri...	28
TABLO 2: Ranibizumab, Bevacizumab ve Dekametazon enjeksiyonlarının yapıldığı göz sayıları ve yüzdeleri.....	29
TABLO 3: Ranibizumab enjeksiyonunun GİB, MKK, ÖKD, İKA ve SİM K1-SİM K2 parametrelerine etkisi	31
TABLO 4: Bevacizumab enjeksiyonunun GİB, MKK, ÖKD, İKA ve SİM K1-SİM K2 parametrelerine etkisi	33
TABLO 5: Dekametazon enjeksiyonunun GİB, MKK, ÖKD, İKA ve SİM K1-SİM K2 parametrelerine etkisi	35

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bin dokuz yüzlü yıllardan bu yana retina dekolmanının tedavisinde intravitreal hava enjeksiyonu uygulanmasından yola çıkılarak, günümüze kadar birçok ajan intravitreal olarak uygulanmıştır (1). Bu ajanlar arasında steroidler; yıllardır intravitreal yolla neovasküler, proliferatif, ödematöz ve iç kan-retina bariyerini stabilize edici etkilerinden dolayı inflamatuvar nedenli birçok göz hastalığında kullanılmaktadır (2,3). Bu hastalıklar santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT), retina ven dal tıkanıklığı (RVDT), diyabetik makula ödemi (DMÖ), Behçet hastalığına bağlı üveit ve diğer nonenfeksiyöz üveitler olarak sıralanabilir. Kortikosteroidler etkilerini araziidonik asit yolunu bloke ederek prostoglandinlerin azalmasını ve damar geçirgenlik faktörünün azalmasını sağlayarak kan-retina bariyerini stabilize ederek ortaya çıkarmaktadır.

Retina hastalıklarında göz içi neovaskülarizasyonun gelişmesi ve vasküler geçirgenliğin artmasında rol oynayan en önemli anjiyojenik faktörün vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) olduğu tespit edilmiştir (4). Vasküler endotelial büyüme faktörü; retina pigment epitel hücreleri, gangliyon hücreleri, retinal vasküler yataktaki endotel hücreleri tarafından üretilir. Anti-vasküler endotelial growth faktörlerin (anti-VEGF) aktif koroid neovasküler membran (KNVM) tedavisinin yanı sıra diğer arka segment patolojilerinde de tercih edilmeye başlanması ile uygulama sayısı giderek yaygınlaşmıştır. Bu patolojiler; yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD), SRVT, RVDT, proliferatif diyabetik retinopati (PDR), DMÖ, psödofovistik kistoid makula ödemi gibi vasküler geçirgenliğin arttığı ve oküler neovaskülarizasyonun görüldüğü hastalıkların tedavisi için VEGF'nin farmakolojik inhibisyonu önem kazanmıştır. İntravitreal enjeksiyon uygulamalarının yaygınlaşmasından sonra katarakt, göz içi basıncı (GİB) artışı, vitreus hemorajisi, retina dekolmanı ve endoftalmi gelişimi gibi komplikasyonlar bildirilmiştir(5,6).

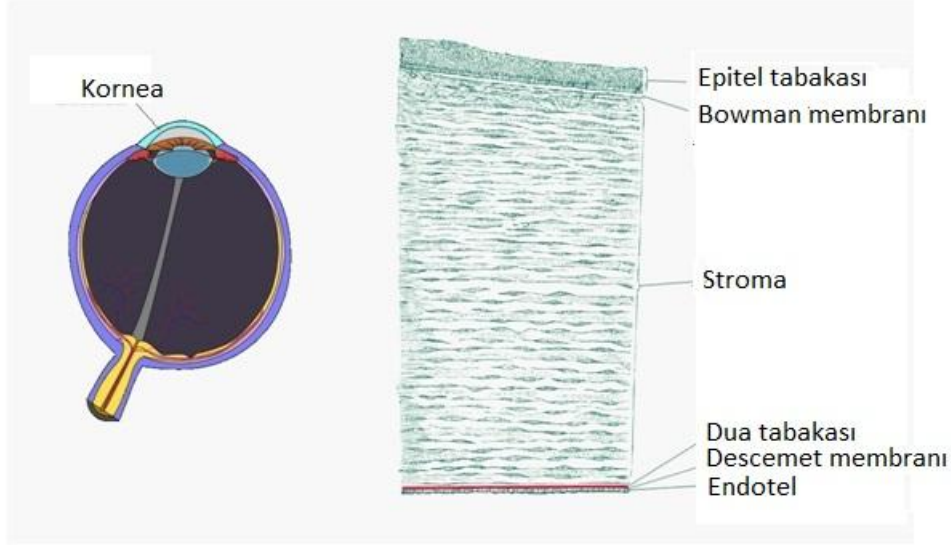
Bu çalışmada günlük oftalmoloji pratiğinde sıklıkla kullanılan ajanlar olan deksametazon ile anti-VEGF ajanlar olarak bilinen bevacizumab ve ranibizumabın intravitreal yolla uygulanmasından sonra ön segment parametreleri üzerine etkilerinin olup olmadığını incelemeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. KORNEA ANATOMİSİ

Göz küresi embriyolojik olarak nöroektoderm, yüzeyel ektoderm ve mezenşimden köken alır. Nöroektoderm tabakasından retina ve iris oluşur. Mezenşim kornea stromasını, yüzeyel ektoderm ise kornea ve lens epitel tabakasını meydana getirir (7). Kornea endoteli de nöroektoderm kaynaklı optik çanağın kristasından gelen fibroblastlardan köken alır. Altıncı haftada lens vezikülü yüzeyel ektodermden ayrılır. Göz küresi ön segmenti ve korneanın diğer katları lens vezikülü ile yüzeyel ektoderm arasındaki hücrelerden meydana gelmektedir. İntrauterin hayatın 8. haftasında yüzeyel ektodermden kornea epiteli ve descemet zarı oluşmaktadır. Beşinci ayda mezenşim dokunun göçüyle kornea stroması ve stroma yüzeyinin yoğunlaşmasıyla da Bowman tabakası gelişir. Üçüncü ayda korneaya ulaşan duyu sinirleri 5. ayda epitel tabakasına varır.

Kornea göz küresinin 1/6'sını oluşturan ve ön kısmında yer alan avasküler ve saat camı şeklinde saydam bir yapıdır. Erişkinde horizontal çapı 12.6 mm, vertikal çapı 11.7 mm, ön eğrilik yarıçapı 7.8 mm ve arka eğrilik yarıçapı 6.8 mm' dir. Yenidoğan döneminde vertikal kornea çapı 10 mm'dir. Kırıcılık gücü yaklaşık 51 D'dir. Kornea bir yaşında erişkin seviyeye ulaşır ve 6 yaşına kadar gelişimi devam eder (8). Kornea ön yüzünün kırma gücü +48.8 D, arka yüzeyinin kırma gücü -5,8 D olmak üzere toplam kırıcılığı +43 D'dir. Refraktif indeksi 1.376'dır. Kornea santralde en ince olup (520 μ) perifere gittikçe kalınlaşır (660 μ). Kornea anatomik olarak altı tabakadan oluşur. Epitel, bowman tabakası, stroma, dua tabakası, descemet membranı, endotel (9).



Şekil 1. Kornea katları

2.1.1. Epitel tabakası

Kornea epitelini 40-50 μm kalınlığında, 5-7 hücre tabakasından oluşur. Bu tabaka korneanın %10'unu oluşturur. Epitelin dış yüzü gözyaşı film tabakası ile örtülüdür. Göz yaşı film tabakası dışta lipid, ortada aköz, en içte müsin tabakalarından ibarettir. Kornea epitelinin fonksiyonları; mikroorganizma, yabancı cisim, solüsyon ve ilaçlara karşı bir bariyer görevi yapmanın yanında saydam ve düzgün bir optik yüzey sağlamaktır.

Epitel 3 tip hücreden meydana gelir.

- 1-Yüzeyel hücre
- 2-Kanatsız hücre
- 3-Kolumnar bazal hücre

1. Yüzeyel hücreler: İki üç sıra uzun ve ince poligonal hücrelerden oluşan epitel tabakası, elektron mikroskopik incelemede çok sayıda mikrovillus ve plika ihtiva eder. Bu da epitel yüzey alanını genişleterek müsinin yapışmasını sağlar. Bu yapıları ile epitelin göz yaşı filmine yapışmasına yardımcı olur. Yüzeyel hücreler desmozomlarla birbirlerine sıkı bir şekilde tutunmuştur. Bu şekilde

mikroorganizmaların, suyun ve elektrolitlerin korneaya girmesi önlenir. Hücreler arası sıkı bağlantılar ile hücreler arasında anatomik bariyer oluşturulur. Kornea epitel hasarında epitel hücrelerinin yenilenme kapasitesi çok iyi olduğu için korneada skar dokusu bırakmadan iyileşir.

2. Kanatsız hücreler: Kolumnar hücrelerin mitotik aktivitesi olduğundan çoğalıp öne doğru ilerlemesi ile kanatsız hücreler oluşur. İki üç sıradan oluşan bu hücrelerin ince kanat benzeri uzantıları vardır. Poligonal yapıda olan bu hücreler birbirlerine sıkı bir şekilde bağlıdır.

3. Bazal kolumnar hücreler: Bazal membran üzerinde tek sıra halinde dizili, tek katlı silindirik yapıdadır. Tek tabakadan oluşan bu hücreler çevredeki hücrelere desmozomlarla, epitel bazal membranına da hemidesmozomlarla tutunurlar. Epitel katının yarısı bazal hücrelerden oluşur.

Kornea epitel hücreleri yaşlanınca değişime uğrar, apoptozis ile temizlenir ve rejenerasyon gerçekleşir. Sadece bazal hücreler mitotik aktiviteye sahiptir. Kök hücreler epitel yenilenmesine yardımcı olurlar ve limbusta yüzeyel olarak bulunurlar. Epitel tabakasının yenilenme kabiliyeti çok yüksek olduğu için oksijen ve glukoz ihtiyacı fazladır. Kornea epiteli gözyaşı, aköz hümör ve limbal kapillerden beslenir. Glukoz ihtiyacı ön kamara sıvısından sağlanırken, oksijen ihtiyacı; göz kapakları açıkken göz yaşı yoluyla atmosferden, kapaklar kapalı iken konjonktival damarlardan ve aközden sağlanır. Stromal iyileşme epitel tabakası olmadığına çok gecikir. Epitel bazal hücrelerinin altında epitelyal bazal membran tabakası bulunur.

2.1.2. Bowman tabakası

Bowman tabakası 8–14 µm kalınlıkta, kornea stroması ve epiteli arasında, kısa kollajen fibrillerden oluşan tabakadır. Travmaya karşı dirençlidir. Sinir aksonları sonlanmaları dışında aselüler bir yapıdır. Keratosit (fibroblast) içermediğinden hasara uğradığında yenilenme yeteneği yoktur. Ön kısımda çoğunluğu tip 3 kollajenden (tip 1,3,5 ve 6 kollajenler mevcut) oluşan epitel bazal membranı yer alır. Tip 4 ve 7 kollajen ise komşu yapılarla bağlantılar sağlarlar. Ön yüzde epitelyum bazal laminası, lamina densadan keskin bir sınırla ayrılır. Ön yüzeyde birçok por bulunur. Bu porlar sinirlerin geçişini sağlamaktadır. Bowman tabakası ve stroma

arasında sıkı bağlantılar bulunduğundan bowman tabakası stromadan kolay ayrılmaz. Epitel bazal membranı epiteldeki patolojilerin stromaya geçişini önleyen önemli bir engeldir (10).

2.1.3 Stroma

Stroma 500 µm kalınlığında, %78 oranında sıvı içeren, kornea kalınlığının % 90'ını oluşturan ve fibroblastlara benzeyen keratositler, kollajen fibriller ve ekstraselüler matriks tarafından oluşturulan tabakadır. Kollajen lif demetleri mukopolisakkaritlerle lameller tarzda ayrılmıştır. Bu da lameller greftte alt tabakaların kolayca ayrılmasının nedenidir. Stromayı oluşturan kollajen lifler çoğunluğu tip 1 kollajen olmak üzere tip 3,5,6 yapıdadır ve 1µm çapındadırlar. Kollajen fibriller birbirlerine paralel, eşit uzaklıkta, düzenli bir yerleşim gösterirler. Korneal saydamlığı sağlayan bu mekanizmadır. Gelişigüzel dizilimler şeffaflığı bozar. Travma, enfeksiyon ve korneal distrofiler stromada ödem ve skar dokusu oluşturur. Stroma içerisinde keratositler yaygın olarak bulunmaktadır. Sayıları 200 milyon ile 1.5 milyar arasında değişmekle beraber yaralanmalarda fibrositlere dönüşürler. Kornea stromasında bulunan dermatan sülfat, keratan sülfat, kondroitin sülfat gibi glikozaminoglikanların etkisi ile stroma su tutar. Korneal stromadaki temel glikozaminoglikanlar keratan sülfat, dermatan sülfat, kondroitin sülfat ve atipik olarak kovalent bağlı olmayan hiyaluronik asittir. Korneada en çok bulunan glikozaminoglikanlar dermatan sülfat ve keratan sülfattır. Kondroitin sülfat ve hiyaluronik asit ise daha az bulunur. Korneada glikozaminoglikanların temel görevi interfibriller boşlukların korunmasıdır (11).

2.1.4. Dua tabakası

Yeni keşfedilen dua tabakası, korneanın arkasında yer alan, kornea stroması ile descemet membranı arasında yer almaktadır. Kalınlığı sadece 15 µm (0,015 milimetre) olmasına rağmen son derece dayanıklı olan dua tabakası 1,5-2 barlık basınca dayanabilmektedir (9).

2.1.5. Descemet membranı

Stroma ile endotel arasında uzanan, yenidoğanda 3 µm erişkinde 8-10 µm kalınlıkta ve kalınlığı yaşla birlikte artan endotel tabakasının bazal laminası olarak kabul edilen tabakadır. Bu yüzden korneanın endotelyal hastalıkları yapısal değişikliklere neden olur. Üzerindeki stromadan kolaylıkla ayrılabilir ve cerrahi olarak disseke edilebilir. Descemet zarı limbusta sonlanır ve açığa 2 mm uzaklıkta son bularak Schwalbe çizgisini yapar.

2.1.6. Endotel tabakası

Endotel hücreleri; tek sıralı, 4-6 µm yükseklikte, yenidoğanda 10 µm erişkinde ise 5 µm kalınlığında, doğumda 3500–4000 hücre/mm², erişkinlerde 2500-3000 hücre/mm² civarında hücreye sahip korneanın en iç tabakasıdır. Toplamda yaklaşık 400.000-500.000 hücre bulunmaktadır. Endotel hücreleri korneanın en iç tabakasında mozaik paterni şeklinde dizilmiştir. Birbirlerine çok sayıda gap junctionlarla bağlı olduklarından sitoplazmik iletişim kolay sağlanır. Endotel tabakası aközle direkt temas halindedir. Korneanın beslenmesinde büyük önem taşır. Endotel hücrelerinin dış tabakalarında sodyum potasyum adenin trifosfat (Na-K ATPaz) pompa fonksiyonu bulunmaktadır. Bu pompa ısı değişikliğinden etkilenir. Descemet membranına bakan kısmında ise hemidesmozomlar vardır. Endotel tabakası korneaya sıvı geçişine karşı mekanik bariyer oluşturur ve stromada birikmiş sıvının dışarı pompalanmasını sağlar. Endotel hücrelerinin rejenere olma yeteneği olmadığı için kornea endotel kaybı olduğunda çoğalamayan endotel hücreleri boyut artışı ile kayıp olan yerleri doldururlar (12). Herhangi bir sebeple endotel hücre sayısı 300-500 hücre/mm² altına düşerse endotelyal transport mekanizması bozulur ve kronik korneal ödem oluşur.

2.1.7. Gözyaşı film tabakası

Düz bir optik yüzey sağlayan gözyaşı tabakası 7 µm kalınlığında, kırıcılık özelliği olan, kornea için besin ve oksijen sağlayan bir ortam oluşturur. Göz kırıldığında film tabakası kalınlaşır ve ikinci kırpma hareketine kadar giderek

incelir. Bakterisid etkiye sahip laktoferrin, lizozim, betalizin ve immünglobulin ihtiva eder (13).

Üç tabakadan oluşur :

1-Lipid tabaka: Gözyaşı film tabakasının 0.5 µm kalınlığında en dış tabakasıdır. Meibomian, Zeiss ve Moll bezlerinde üretilir. Göz yaşının buharlaşmasını azaltır.

2-Aköz tabaka : Lakrimal gland, Krause ve Wolfring bezlerinden salgılanan, 6.5 µm kalınlıkta bir tabakadır. İçeriğinde NaCl, glukoz, üre, değişik enzim ve proteinler, immünglobulinler, kompleman ve albumin bulunur

3-Musin tabaka : Goblet hücrelerinden salgılanan, 0.2–0.5 µm kalınlıktaki kattır. Epitel ile göz yaşı film tabakası arasında yüzey gerilimini dengede tutar.

2.1.8. Kornea damarlanması

Kornea lenfatik drenajı olmayan damarsız bir dokudur. Limbusta yüzeyel marjinal pleksus bulunur. Ön siliyer damarların episkleral dallarından gelen damarlar tarafından yüzeyel marjinal pleksus meydana gelir. Limbus epiteli altında lenfatik ağ bulunur (7).

2.1.9. Kornea innervasyonu

Kornea sinir yönünden oldukça zengin bir doku ve innervasyonu duyuşal sinirlerle olur. Duyarlılığı deriden 300-600 kat fazla olup 0,1 mm²'sinde yaklaşık 100 adet sinir sonlanması mevcuttur. Trigeminal sinirin oftalmik dalından (V1) gelen uzun arka siliyer sinirler, ön ve arka dala ayrılarak korneaya girerler. Lifler korneaya ulaştıktan sonra miyelin kılıflarını kaybederler. Öndeki sinirler, bazal hücreler ve epitel bazal membranı seviyesinde sonlanır. Endotelde ve descemet zarında ise sinir lifi yoktur. Santralde duyarlılık periferden daha çoktur. Kornea hastalıklarında ağrı, göz yaşarması ve fotofobi oluşması sinir uçlarının açıkta kalmasından kaynaklanır. Işık saçılması ve halo görülmesi epitelyal ödemde görülen komplikasyonlardır (7).

2.2. VİTREUS ANATOMİSİ

Vitreus %99'u sudan meydana gelen ve göz küresini dolduran şeffaf sıvı benzeri bir maddedir. Kalan kısmı ise iyonlar ve düşük molekül ağırlıklı bileşikler oluşturur. Bu saydam jel vitreus cismi 16,5 mm çapında bir küre şeklinde, ön tarafta lens arka yüzü, Zinn lifleri, siliyer cisim ve pars plana, arka tarafta ise retinanın iç limitan membranı ve optik disk başı ile temastadır. Tip II kollajen, hiyaluronik asit, glikoprotein ve proteoglikanların karışımından meydana gelen yapısı bir fibril ağı oluşturarak, viskozitesini ve rijiditesini oluşturur. Kollajen ve hiyaluronik asitin birbirlerine oranları vitreusun sıvı veya jel olmasını sağlar. Kollajen lifler düşük miktarda ise sıvı, yüksek miktarda ise jel yapısındadır. Jelin rijiditesi kollajen içeriğinin çok olduğu yerlerde artmıştır. Kollajen lifler çekici kuvvetlere karşı direnç oluşturur ve viskoelastik özellikler kazandırır. Yirmi iki nm aralılarla dizilen ve 10-25 nm kalınlıkta olan kollajen lifler vitreusun iskeletini oluşturur. Vitreus yapısında ince kollajen lifler ve hücreler bulunmuştur. Bu hücrelerin kaynağı tam olarak bilinmemektedir. Vitreus cismindeki hücrelerin kollajen öncülleri ve glikozaminoglikan (GAG) sentezlediği tespit edilmiştir. Bununla beraber retinal glial hücrelerin elektron mikroskopik incelemelerinde vitreal kollajene benzer kollajen sentezlendiği gösterilmiştir. Bu da vitreusun nöroektodermal kökenli olduğunun kanıtıdır.

Vitreus hacmi yaklaşık olarak 4.0 ml olup tüm glob hacminin %70-80'ini meydana getirir. Vitreus iki önemli fonksiyonu olan özelleşmiş bir bağ dokusu ürünüdür. Birincisi göz küresinin major hacmini sağlayan şeffaf ortam sağlamak, ikincisi de göz küresine gelen kuvvetleri absorbe edip çevre göz dokularına dağıtmaktadır. Vitreus pH'sı 7.50 ve kırma indeksi 1.334 dolayındadır ve dalga boyu 300-1600 nm arasındaki (görünen ışığın % 90'ı) ışık demetlerini süzer. Vitreusun dış kısmı kortikal vitreus olarak isimlendirilir ve yaklaşık 100 µm kalınlığındadır. Kortikal vitreus ve retinaya yakın olan kısımlarda kollajen fibril ve hiyaluronik asit yoğunluğu çok daha fazladır ve bu bölüm daha sağlam ve yaşa bağlı değişikliklere de dayanıklıdır. Kortikal vitreus içinde dağılmış olarak bulunan hyalosit hücreleri en çok arka kutup ve vitreus tabanında bulunmaktadır. Mezenşim kökenli bu hücreler fagositoz işlevinin yanı sıra çeşitli uyaranlarla fibröz metaplazi göstererek proliferasyon ve kollajen üretme yeteneği kazanırlar. Ora serratanın ön

tarafına doğru uzanan kortikal vitreus ön hyaloid yüzeyi meydana getirir. Ön hyaloid, lensin arka periferik kısmıyla weigert ligamanı adında bir ligaman ile sıkı yapışıktır. Bu ligamanın kopması sonucu ön vitreus dekolmanı oluşmaktadır. Berger boşluğu; lensin arka yüzeyi ile ön hyaloid yüzey arasındaki potansiyel boşluktur. Vitreus fibrillerinin retina içine girerek sıkı yapışıklık yaptıkları vitreus tabanının yapısında yaşın ilerlemesi ile birlikte önemli değişiklikler meydana gelir.

Vitreus içinde olduğu gibi vitreus tabanında da demetler halinde kollajen fibrillerinin agregasyonu çoğalır. Vitreus tabanındaki lifler pars plana pigmentsiz epitelinin bazal membranı ve retinanın iç limitan membranı ile bağlıdır. Diğer bir yapışıklık bölgesi sirküler yapıda olup optik sinir başı etrafındadır. Yaşla birlikte zayıflamasına rağmen arka vitre dekolmanı sırasında en son ayrılan yerdir. Major retinal damarlar boyunca da vitreus yapışıklık gösterir. Prefoveolar arka vitreus korteksi ve vitreoretinal ara yüzeyin yapısı makuladaki başka bir bölgeden değişik olup daha yoğun ve sıkı yapışıklık göstermektedir. Göz hareket ettikçe oluşan vitreus ve premakular bursayla ilişkili kuvvetler arka vitreus dekolmanı (AVD), epiretinal membran (ERM) ve makula deliği patogeneğinde etkili olur.

Yedinci dekatta arka vitreusun çoğu likefiye olmaktadır (sinkizis senilis). Buna genellikle AVD denilen vitreus korteksinin retinadan spontan kopması eşlik eder. Arka vitreus dekolmanı sonrası kollajen moleküllerinde dış kortikal vitreus yüzeyinde farklı bir membran yapısı oluşturan bir yoğunlaşma oluşmaktadır. Arka hyaloid membran adı verilen bu yapı biyomikroskopik olarak tespit edilebilir. Arka vitre dekolmanı genellikle retinada görülebilir değişiklik yapmadan oluşur. Vitreus ayrıldıkça traksiyon optik disk, büyük damar arkaları veya vitreus tabanı yakınında fokal preretinal, intraretinal veya diffüz vitreus hemorajisine neden olabilir. Arka vitre dekolmanı genellikle makula bölgesinden ayrılmaya başlamaktadır. Bazen de daha periferden oluşabilmektedir. Çoğu insanda arka hyaloidin retinadan ayrılması daha hızlı olur ve biyomikroskopta arka hyaloidin öne doğru geldiği gözlenebilir. Genellikle arka vitreusun optik disk ve makuladan ayrıldığını gösteren en önemli bulgu, gri-beyaz bir halka şeklinde prepapiller bir vitreus kondansasyonunun görülmesidir. Bu halka Weiss halkası olarak isimlendirilir (14).

2.3. GÖZ İÇİ BASINCI

Göz içi basıncı, siliyer cisimden aköz oluşum oranı ile gözden trabeküler ağ ve uveoskleral yolla sıvının çıkış oranı arasındaki ilişkiye dayanır. Bazı dinamik olaylar GİB'i etkiler:

1. $F = \text{Aköz hümeör yapım hızı } (\mu\text{l/dak})$

2. Aköz hümeörün dışa akımı:

İki yolla olur:

a) Basınca duyarlı akım (C): Trabeküler ağdan Schlemm kanalına ve oradan episkleral venlere geçer ($\mu\text{l/dak/mmHg}$).

b) Basınca bağılı olmayan akım (U): Siliyer cismin ön yüzünden, skleraya ve orbita dokusuna veya uveanın kan damarlarına emilir ($\mu\text{l/dak}$).

3. Episkleral ven basıncı (P_v)= mmHg.

4. $P_o = \text{GİB (mmHg)}$

$F = (P_o - P_v) C + U$ veya $P_o = (F - U) / C + P_v$

Göz içi basıncı, direkt olarak hümeör aköz yapım hızıyla alakalıdır. Göz içi basıncı, dışa akım kolaylığıyla ters orantılıdır, dışa akım kolaylığı arttıkça GİB düşer. Episkleral venöz basınç (EVB), direkt kanülasyon ve basınç kamerası adı verilen yöntemlerle ölçülebilir. Primer açık açılı glokom hastalarında EVB normal sınırlarda ölçülmüştür. Oküler hipertansiyonu olanlarda normal veya düşük bulunmuştur. Ancak, EVB'nin arttığı tiroid oftalmopati, orbita tümörleri, kavernoöz sinüs trombozu, superior vena cava sendromu gibi patolojiler ikincil glokoma sebep olmaktadır. EVB'de 1 mmHg'lik artış, GİB'i de 1 mmHg yükseltir. EVB için normal değerler, ölçüm tahminlerine göre değişmekle birlikte 8-10 mmHg arasındadır. Daha düşük dışa akım, artmış GİB'e neden olur (15,16). On mmHg'lik episkleral ven basıncına karşı, 15 mmHg ortalama GİB sağlanması için 5 mmHg'lik dışa akım direnci gerekmektedir. Bunu tam olarak yapan yer bilinmemektedir. Ancak glokom hastalığı olmayan, enükleasyon yapılmış bir gözde trabeküler ağın 360 derece insizyonu, direncin %75'ini ortadan kaldırmaktadır. Direncin %60-65'inden trabekülumun jukstakanaliküler kısmının sorumlu olduğu bilinmektedir. Normalde Schlemm kanalı içinde serbest akım mevcuttur. Ancak, artan GİB ile kanal kollabe olur ve aköz akımına direnç meydana gelir. Trabeküler ağdaki çaprazlaşan kollajen

lifler, Schlemm kanalını ileri geri hareket ettirerek çapını değiştirebilirler. Trabeküler ağın gerilmesi, Schlemm kanalını genişleterek, iç duvardaki porları arttırır ve akım kolaylığı oluşur. Direncin kalan kısmı da sklera içi kanallarda ortaya çıkar. Direncin yaklaşık %25'i iç 1/3-1/2 sklerada, %15'i de dış 2/3-1/2 sklerada oluşur.

Göz içi basıncını (GİB) etkileyen oküler, sistemik, çevresel ve kişisel faktörler vardır.

-Oküler; inflamasyon,miyopi, sıkı göz kapama, cerrahi ve travma.

-Sistemik; sistemik kan basıncı, sistemik ilaçlar, hormonlar (diabet, kortikosteroidler), obezite, egzersiz ve nöral uyarılar.

-Çevresel ve kişisel faktörler; yaş (GİB yaşla birlikte artar), mevsimler (GİB kış aylarında daha yüksek), herediter ve ırksal özellikler ve cinsiyet (40 yaş altında gruplar arasında fark yok, 40 yaş üstünde kadınlarda GİB daha yüksek). Gözün optik özelliklerini ve şeklini koruyabilmesi için devamlı ve yeterli bir iç basınca sahip olması gerekir (16). Siliyer cisimden salgılanıp anterior segmenti dolduran hümör aköz olarak adlandırılan sıvı bu basıncı oluşturmaktadır. Hümör aköz sürekli olarak salgılanarak yenilenmekte ve hem salınım hızı hem de gözden çıkışındaki mekanizmalar yoluyla göz içi basıncı ayarlanabilmektedir (17).

Göz içi basıncı tüm insanlarda aynı seviyede değildir. Normal populasyonda göz içi basıncı dağılımı bir çan eğrisi oluşturmakla beraber sınırları 10 ile 21 mmHg arasında değişiklik göstermektedir. Bu sınırların altındaki veya üstündeki göz içi basıncı değerlerinin normal olma olasılığı azdır. Normalde iki göz arasındaki basınç değerleri birbirine yakındır. İki göz arasında 4 mmHg'lik GİB farkı yalnızca % 4 oranında bulunmuştur (16). Göz içi basıncı gün içerisinde kardiyak ve solunum aktivitelerine göre değişebilmektedir. Günlük GİB değişimi ortalama 3-5 mmHg kadardır. Göz içi basıncı sıklıkla sabah saatlerinde daha yüksek ölçülmektedir. Bu dalgalanmanın fizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte plazma kortizol seviyesinin bunda rol oynadığı düşünülmektedir. Fakat her insanda değişim aynı olmayabilir. Göz içi basıncı bazı insanlarda akşama doğru yükselebilmektedir. Günlük GİB değişimi 10 mmHg'dan fazla olan kişilerde glokom gelişme riski yüksek tespit edilmiştir (18). Glokom tedavisinde, hedef GİB belirlenmesi önem arz eder. Hedef GİB, uygulanan tedavi ile glokomun progresyonuna engel olacak, ganglion hücre kaybı hızının yaşa bağlı kayıp hızından yüksek olmadığı GİB değeri olarak belirlenmiştir. Hedef GİB dinamik bir terimdir. Hastadan hastaya farklı

olduğu gibi, yaşam kalitesi, hastalığın süresi ve hastalığın ilerlemesine bağlı risk faktörleriyle yakından ilişkilidir.

Hedef GİB tespit etmeye yönelik çalışmalarda öncelikli olarak glokom tanılı veya glokom gelişme riski taşıyan gözler şüpheli, erken evre hastalık, orta evre hastalık ve ileri evre hastalık şeklinde sınıflandırılırlar. Daha sonra bu sınıflamaya göre hedef GİB aşağıdaki gibi yapılır:

A) Şüpheli: Başlangıç göz içi basıncı değerinin en az %20 azaltılması ile beraber 25 mmHg'nın altında göz içi basıncı

B) Erken evre hastalık: Başlangıç göz içi basıncı değerinin en az %20 azaltılması ile beraber 21 mmHg'nın altında göz içi basıncı

C) Orta evre hastalık: Başlangıç göz içi basıncı değerinin en az %30 azaltılması ile beraber 18 mmHg'nın altında göz içi basıncı

D) İleri evre hastalık: Başlangıç göz içi basıncı değerinin en az %30 azaltılması ile beraber 15 mmHg'nın altında GİB hedeflenmektedir (19).

2.3.1 HÜMÖR AKÖZ

Hümör aköz siliyer cisim tarafından salgılanmaktadır. Ön kamara sıvısının sentezinde ana rolü siliyer cisim üzerindeki siliyer çıkıntılar üstlenmektedir. Siliyer çıkıntılar üç ana yapıdan oluşmaktadırlar;

A) Dış kısmı: Dışta pigmentli, içte pigmentsiz çift katlı epitel tabakası

B) Orta kısım: Stroma

C) İç kısım: Kapiller vasküler ağ tabakası

Siliyer çıkıntılarının pigmentli epitel tabakası stroma ile komşuyken pigmentsiz epitel tabakası da arka kamara ile komşudur. Pigmentsiz hücreler birbirlerine sıkı bağlantılar ile bağlıdır. Kan-aköz bariyerinin bir bölümünü bu bağlantılar oluşturur ve siliyer stromadan arka kamaraya serbest difüzyonu engeller.

Siliyer çıkıntılarının vaskülarizasyonu anterior siliyer arterler ve uzun posterior siliyer arterlerle sağlanmaktadır. Bu iki vasküler sistem birleşerek büyük arteriyel halkayı meydana getirirler ve siliyer çıkıntılar bu halkadan uzanan kapillerler ile besin ihtiyacını karşılar.

Ön kamara sıvısı birbirini takip eden aktif sekresyon ve ultrafiltrasyon olmak üzere iki basamaktan oluşmaktadır: öncelikle kanın plazma bölümü siliyer uzantıların ince kapiller duvarı boyunca stromaya doğru pasif ultrafiltrasyona uğrar. Stromaya geçen ultrafiltrat protein içeriği bakımından oldukça zengindir. Daha sonra siliyer cismin pigmentsiz epitel kısmındaki hücrelerden Na-K ATPaz pompası eşliğinde aktif sekresyon ile arka kamaraya doğru Na akışı meydana gelir. HCO₃ ve Cl gibi negatif elektrik yüklü iyonlar da Na'u izleyerek arka kamaraya geçerler. Bu sayede arka kamarada güçlü bir osmotik kuvvet meydana gelir. Bu osmotik etki ile arka kamaraya doğru sıvı akışı olur. Fizyolojik intraoküler basınç değerlerinde hümör aköz sentezinin aktif sekresyon basamağı basınca duyarlı değildir. Ultrafiltrasyon ile oluşan komponent ise göz içi basıncı değişikliklerine duyarlı olmakla beraber yükselen göz içi basıncı değerleri ile düşmektedir. Yapılan çalışmalar ön kamara sıvısı üretiminin yaklaşık 2.75 µl/dak olduğu ve ileri yaşlarda aköz üretiminin % 30 kadar azaldığını saptamıştır. Hümör aköz üretimi gün içinde de değişiklik göstermektedir. Gece 1.2 µl/dak olan üretim sabah saatlerinde 3 µl/dak civarında gerçekleşir.

Ön kamaradan trabeküler ağ vasıtasıyla Schlemm kanalına doğru hümör aköz geçişi GİB'e bağılyken, uveaskleral yoldan drenaj göz içi basıncından etkilenmez (20).

2.3.2. Aköz Dışa Akımın Anatomisi

2.3.2.1.Trabekülum

Pupilla açıklığından ön kamaraya ulaşan aközün %90'ı trabekülumdan geçerek gözden uzaklaştırılır. Kesiti üçgen şeklinde olan trabeküler ağın tepesi Schwalbe hattı üzerindedir ve tabanını skleral mahmuz ve siliyer cisim meydana getirir.

Üç bölümden oluşur;

a) **Uveal ağ:** İris kökünden Schwalbe hattına uzanan en iç kısımdır. Trabeküler arasındaki açıklıklar geniş olduğundan aköz geçişine fazla direnç göstermezler.

b) **Korneaskleral ağ:** Skleral mahmuzdan Schwalbe hattına kadar uzanan daha geniş orta kısımdır. Trabeküller arasındaki boşluklar üveal ağa kıyasla daha küçüktür.

c) **Endotelyal (juktakanaliküler) ağ:** Korneoskleral ağı endotele bağlayan trabekülümün dışarıdaki dar kısmıdır. Normalde aközün dışa akımına en fazla direnç gösteren bölümdür (21).

2.3.2.2. Schlemm kanalı

Halka biçiminde çepeçevre dolanan ve septumlarla birbirine bağlanmış olan bir kanaldır. Kanalın iç duvarı düzensiz, mekik şeklinde, dev vakuoller içeren endotel hücreleri; dış duvarı düzgün dizilimli yassı hücreler ve toplayıcı kanal ağızları bulundurur.

2.3.3. Aköz Dışa Akımın Fizyolojisi

Arka kamaradan pupilla yoluyla ön kamaraya geçen aköz iki farklı yol ile drene olur;

2.3.3.1. Trabeküler yol

Aköz dışa akımının %90'ından sorumlu olan bölümdür. Aköz, trabekülüm yoluyla schlemm kanalına geçer ve buradan itibaren episkleral venler yoluyla drene olur. Bazı ilaçlar (miyotikler, sempatomimetikler vs), laser trabeküloplasti ve trabekülektomi dışa akım miktarını artırabilir.

2.3.3.2. Uveaskleral yol

Aköz dışa akımının geri kalan %10'luk kısmından sorumlu bölümdür. Aköz, silier cisim üzerinden suprakoroidal aralığa geçer ve silier cisim, koroid ve skleradaki venöz dolaşım vasıtasıyla drene olur. Atropin, sempatomimetikler ve prostaglandinler uveaskleral dışa akımı artırırken myotikler azaltır (21).

2.4. İNTRAVİTREAL STEROİD UYGULAMASI

İntravitreal kortikosteroid enjeksiyonu ilk kez 1970'lerde Machemer ve arkadaşları tarafından proliferatif retinopati tedavisinde kullanılmıştır. Hayvan çalışmalarından sonra kortikosteroidlerin insandaki intravitreal enjeksiyonlarının ilk raporları 2001'de diyabetik makula ödeminin tedavisinde ve 2002'de santral retinal ven tıkanıklığına bağlı makula ödemi için yayınlanmıştır (22). Diyabet ve SRVT'ye bağlı makula ödemi tedavisinde intravitreal triamsinolon tedavisinin uygulandığı çalışmalar ven dal tıkanıklığında da aynı tedavinin uygulanmasına öncülük etmiştir.

Kortikosteroidlerin ödematöz ve neovasküler hastalıkların tedavisinde bir seçenek olabileceğini öne süren klinik çalışmalar ışığında; diyabetik makula ödeminde, psödofakik kistoid makula ödeminde, üveitik kistoid makula ödeminde, santral retinal ven oklüzyonu sonrası gelişen kistoid makula ödeminde, eksüdatif yaşa bağlı makula dejeneresansında kullanılabileceği ortaya konulmuştur (22). Park ve arkadaşları, SRVT'ye bağlı kistoid makula ödemi tedavisinde göz içi triamsinolon asetonid ile tüm olgularda görme keskinliğinde artış ve makula kalınlığında azalma bildirmişlerdir (23).

İntravitreal olarak kullanılan steroidler; triamsinolon asetonid ve sayıları giderek artan yavaş salımlı intravitreal steroid implantlarıdır. Bu steroid implantların başında, Retisert(B&L): Fluosinolon asetonid, Verisome(IconBioscience): Triamsinolon asetonid, Iluvien(AlimeraScience): Fluosinolon asetonid, Novadur (Allergan): Deksametazon (Ozurdex) gelmektedir (24).

2.4.1. Triamsinolon asetonid

Triamsinolon asetonid endotel hücre geçirgenliğini azaltan, kan-retina bariyerini stabilize eden ve anti-inflamatuar etkileri olan uzun etkili bir steroiddir (25). Santral retinal ven tıkanıklığı ve diyabete bağlı makula ödemi tedavisinde intravitreal triamsinolon tedavisinin uygulandığı çalışmalar ven dal tıkanıklığında da aynı tedavinin uygulanmasına yön vermiştir. Park ve arkadaşları SRVT'ye bağlı kistoid makula ödemi tedavisinde göz içi triamsinolon asetonid uygulanan tüm olgularda görme keskinliğinde artış ve makula kalınlığında azalma saptanmıştır (26). Bu konudaki en kapsamlı çalışma Hayashi ve arkadaşlarının çalışmasıdır (27). Bu

çalışmada; şikayetleri başladıktan sonra 12 ay içinde başvuran iskemik makula ödemi olan 60 hastaya rastgele tek doz 4 mg intravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonu veya tekrarlayan dozlarda 40 mg retrobulber triamsinolon asetonid enjeksiyonu yapılmıştır. Ortalama 3 aylık takip süresi sonunda intravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonu yapılan gözlerde görme keskinliği 20/50'den 20/30 düzeyine çıkarken, retrobulber triamsinolon asetonid enjeksiyon yapılan gözlerde ortalama görme keskinliğinde değişiklik izlenmemiştir. İntravitreal enjeksiyon yapılan grupta fovea kalınlığında daha fazla azalma saptanmıştır. Beer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ven dal tıkanıklığına bağlı makula ödemi azaltmada tek doz intravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonun tekrarlayan dozlarda retrobulber enjeksiyondan daha etkili olduğunu göstermişler(28). Ancak henüz uzun dönem sonuçları olan ileriye dönük bir çalışma yapılmamıştır. Ven dal tıkanıklığına bağlı kronik makula ödemi tedavisinde etkisi sadece birkaç ay sürmekte olan intravitreal triamsinolon asetonidin etkinliği henüz bilinmemektedir.

Gillies ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, intravitreal triamsinolon enjeksiyonu sonrası akut ve steril endoftalmi, göziçi basıncı artışı, retina yırtığı ve dekolmanı, katarakt ve vitreus hemorajisi komplikasyonları tespit etmişler (29).

2.4.2. Uzun salınımlı intravitreal kortikosteroid

Kortikosteroidler; araşidonik asit yolunu bloke ederek prostoglandinlerin azalmasına neden olmakta ve damar geçirgenlik faktörünün azalmasını sağlayarak kan-retina bariyerini stabilize etmektedirler. Deksametazonun, vitreus içindeki yarı ömrü 5.5 saat civarındadır ve bu süre, bir çok konuda yeterli bir etkinlik süresi değildir. Vitreus içinde birden bire çok yüksek etkinliğe ulaşan ama kısa zamanda etkinliğini yitiren deksametazon için, etki süresini uzatacak yollar araştırılmaya başlanmıştır(30,31). Gerçekten de 1990'lı yılların ortalarında, yapısal olarak (D-L-Lactide-co-glycolide) polimer bir matriks geliştirildi ve 0.5 mm çapında ve 6 mm boyunda bir mikrorod haline dönüştürüldü. Bu yapısı ile Novadur platformu, vitreus içine verildiğinde zaman içinde önce laktik asit ve glikolik aside, daha sonra da su ve karbondioksit dönüştürülerek, tümüyle yok olacak bir kimyasal yapıdan oluşmaktadır. Bu nedenle biyoyıkıma uğrayan bir platform olarak sunulmuştur ve yine bu platform üzerine, deksametazon yerleştirilerek "posurdex" geliştirilmiştir. Ancak FDA (Food

and Drug Administration), ‘presedex’ isimli sedatif ile karışabileceği korkusu nedeni ile isim değişikliği önermiş ve böylece, Novadur platformu üzerinde konumlanmış uzun etkili (6 ay) deksametazon, ozurdex olarak üveit ve ven tıkanıklıklarına bağlı makula ödemlerinde kullanılmak üzere FDA onayı almıştır. Deksametazon implant, intravitreal olarak, tek kullanımlık önceden yüklenmiş (preloaded), oda ısısında saklanabilir özellikte ve 23 G uçlu intravitreal enjektör sistemi ile piyasaya verilmiştir ve toplam olarak 0.7 mg deksametazon içerir ve etki süresi 6 aydır. İlk bir iki ay içinde hızlı salınım olur ve daha sonra daha yavaş salınım ile 6 aylık ilaç etkisi elde edilmeye çalışılmıştır. Bu sürenin sonunda, deksametazon biter ve platform yani Novadur su ve karbondioksit dönüşerek kaybolur (31). Bu uygulama ile, 6 ay boyunca, göz içinde sanki pulse deksametazon dozu etkisi ortaya çıkmış olur. İntravitreal biyoyararlanım son derece yüksektir ve sistemik yayılım ve etkinliği ihmal edilecek kadar azdır. Ven tıkanıklıklarına bağlı olan makula ödeminde 0.7 mg intravitreal deksametazon kullanımı, özellikle erken evrede, özellikle ilk 3 ay içinde başlanacak olursa, uzun vadede görme kayıp oranı azaltılabilmekte ve görme artışı da her zaman, tedavisiz kalmış hastalara kıyasla daha iyi düzeye gelmektedir. Bu konuda en hızlı görme iyileşmesi ve retina incilmesi de ilk 60-90 gün dolaylarında görülmektedir (32). Oftalmoloji pratiğimizde steroid kullanımı ile ilgili en önemli komplikasyonlar bilindiği gibi göz içi basıncı yükselmesi ve katarakt oluşumudur. Deksametazon, triamsinolon ve fluosinolona göre, trabeküler ağa daha az affinite göstermektedir ve suda erime özelliği nedeni ile de, GİB’in yükselmesinde daha sınırlı bir etki oluşturmaktadır. Burada, ilacın düşük dozda ve sürekli salınım şeklinde sadece arka segmentte oldukça sınırlı kalmasının payı da göz ardı edilemez. Deksametazon implant, 2009 temmuz ayından itibaren, santral ven ve ven dal tıkanıklıklarına bağlı olarak gelişmiş olan makuler ödemin tedavisinde kullanım onayı (FDA) almıştır.

Ayrıca diyabetik retinopati, katarakt cerrahisi ve üveite bağlı makula ödemi tedavisinde de kullanılmakta olan deksametazon intravitreal implant (Ozurdex®, Allergan, Inc. Irvine, CA) 23-gauge enjektör sistemi ile göze yerleştirilmekte ve bu implant ile en az 3-4 ay boyunca arka segmente deksametazon salınımı sağlanmaktadır. Zaman içinde implant hidrolize uğrayarak karbondioksit ve su bileşenlerine kadar ayrılmaktadır (33).

2.5. ANTI-VEGF TEDAVİSİ

İlk kez 1939'da Ide ve arkadaşları tümör kökenli damarlanma faktöründen söz etmişler, 1971'de Folkman kanser tedavisinde antianjiogenezis tedavisini gündeme getirmiştir. Metastatik kolorektal kanserde (MCC) klinik çalışmalar 1997'de başlamış ve 2004' te MCC tedavisinde FDA onayı almayı başarmıştır. Antianjiogenetik tedavide bevacizumab (Avastin), pegaptanib sodyum (Macugen), ranibizumab (Lucentis), aflibercept (Eylea) kullanılmaktadır.

Vasküler endotelial büyüme faktörü olarak bilinen VEGF'in DMÖ'de en önemli rollerden birini oynadığı saptanmış ve hipoksi sonucu VEGF'in arttığı ortaya çıkarılmıştır (34). Diyabetik retinopatide de artan VEGF sonucunda retinal vasküler geçirgenlik artar ve kan-retina bariyerinin bozulmasına ve retinal ödeme sebep olur (35). Hayvan çalışmalarında intravitreal VEGF enjeksiyonu yapılan tavşanlardan bir kısmına erken dönemde (aynı seansta veya 2 gün sonra), diğer kısmına ise geç dönemde (1 hafta sonra) intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulanmış ve 3 hafta takip edilmiştir. Erken dönemde yapılan bevacizumabın optik disk başında ve ön kamarada oluşan neovaskülarizasyona etkisi belirginken, geç dönemde yapılan bevacizumabın normal kapillerlerde de aşırı kapanmaya neden olduğu belirlenmiştir. Bu durum damarların VEGF ile temas süresi arttıkça ona duyarlı hale gelmelerine ve VEGF'te ani düşüslere bu şekilde cevap vermelerine dayandırılmaktadır. Bevacizumab enjeksiyonunun neovaskülarizasyonları engellediği ancak VEGF enjeksiyonu sonrası oluşan damar dilatasyonlarını ve kıvrımlanma artışını engellemediği veya geri döndürmediği ortaya konmuştur. Bu sonuç neovaskülarizasyonu başlatmak için yeterli olan VEGF miktarının kan-retina bariyerini yıkmak için gerekli miktardan çok daha az olması şeklinde yorumlanmıştır. Fundus flöresein anjiografide geniş kaçağı olanlarda minimal kaçağı olanlara göre VEGF A değerleri daha yüksek miktarda tespit edilmiştir. Onay alan ilk anti-VEGF nötralize olmuş bir RNA aptemeri olan VEGF-A 165 izoformuna etkili olan pegaptanib sodyumdur. Ancak yeni moleküllerin çıkışı ile günümüzde kullanımı çok sınırlı hale gelmiştir. Günümüzde anti-VEGF olarak kullanılan 3 ajan mevcuttur; ranibizumab, bevacizumab ve aflibercept. Bu ilaçlar; yaşa bağlı makula dejeneresansı, DMÖ ve retina ven tıkanıklıkları için FDA onayı almıştır (36).

2.5.1. Antianjiyojenik ajanlar

2.5.1.1. Pegaptanib Sodyum (Macugen; Eyetech Pharmaceuticals Inc, New York and Pfizer Inc, New York, USA)

Klinik uygulamada kullanılan ilk anti-VEGF ajandır. 28 baz ribonükleik asitin iki dal halinde 20 kDa polietilen glikol parçalarına bağlanmasından oluşan ve VEGF 165'e bağlanabilme özelliği olan bir aptamerdir. Pegaptanib sodyum intravitreal olarak enjekte edilmeli ve enjeksiyonlar 6 haftada bir yenilenmelidir. Pegaptanibin en düşük etkin dozunun 0,3 mg olduğu ve bu ilacın görme keskinliğinde artış, fotokoagülasyon ihtiyacında azalma, santral retina kalınlığında azalma, lazer retinal neovaskülarizasyonda belirgin azalma sağladığı Faz II çalışmalar ile tespit edilmiştir (37).

2.5.1.2. Ranibizumab (Lucentis; Genentech Inc, South San Francisco, CA, USA)

Ranibizumab, VEGF'in bütün izoformları için spesifik bir rekombinan insan monoklonal antikor fragmanıdır. Ranibizumab; bevacizumab gibi VEGF-A izoformlarını nötralize eden monoklonal antikorun Fab kısmından oluşan bir antikor parçasıdır. Bu ilacın iç limitan membranı geçip subretinal alana geçebilmesi için 50 ile 70 kDa arasında bir moleküler ağırlığa sahip olması gerekmektedir. Bevacizumabın molekül ağırlığı 140 kDa'dır. Bu nedenle antikorun antijen bağlayan kısmının pepsin ayırma yöntemiyle ayrılması sonucu elde edilen monoklonal antikor parçasının vitre içine yapılmasının daha etkili olacağı görüşüne varılmıştır. Buradan hareketle ranibizumab insan VEGF'ine karşı elde edilen monoklonal antikorun antijen bağlayan parçasının çeşitli işlemlerden geçirilmesi ile meydana gelmiştir. Vitreus içine penetrasyonu arttırmak amacıyla tüm antikor olarak değil, antikor parçası olarak üretilmiştir (38).

2.5.1.3. Bevacizumab (Avastin; Genentech, South San Francisco, California, USA)

Bevacizumab ilerlemiş kolorektal kanserlerin tedavisi için 5-Fluorouracil (5-FU) ile kombine olarak, intravenöz kullanımı FDA tarafından onaylanmış bir anti-anjiyojenik ajandır. Bazı neovasküler göz hastalıklarında 'onay dışı' (off-label) kullanımında kısa süreli umut verici sonuçlar bulunmuştur (39-41).

Rekombinan insan monoklonal antikor olarak görev yapan bevacizumab VEGF'e spesifik olarak bağlanır ve VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize eder. Bevacizumab, endotel hücrelerinin proliferasyonunu VEGF'in endotel hücreleri üzerindeki reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek önlemektedir. Yüz kırk kDa ağırlığında, iki adet antijen bağlanma bölgesine sahip bir moleküldür. Yapılan deneysel çalışmalarda vitreus içine verilen bevacizumabın büyük molekül ağırlığı retinaya geçişi zorlaştırmakla beraber, uygulama sonrası alınan hızlı cevap bu monoklonal antikorun retinayı geçebildiğini göstermiştir. Ranibizumaba göre yarı ömrü daha uzun olduğundan ve molekül ağırlığı daha fazla olduğundan daha az sayıda enjeksiyona ihtiyaç duyulabileceği fikrini uyandırmıştır. Ancak tavşanlarda yapılan bir farmokokinetik çalışmada, ikisinin vitredeki yarı ömürlerinin birbirine yakın olduğu gösterilmiştir (42).

Intravitreal uygulanan anti-VEGF ilaç komplikasyonlarının, ilacın farmakolojisiyle ilgili değil uygulama yöntemi ile ilgili olduğu bulunmuştur. Bakteriyel endoftalmi, üveit, traksiyonel retina dekolmanı, yırtıklı retina dekolmanı ve vitre içi hemoraji oküler komplikasyonlar olarak bildirilmiştir (43).

2.5.1.4. Aflibercept (Eylea, Bayer HealthCare, USA and Europe)

Yüz on beş K Daltonluk rekombinan bir füzyon proteinidir ve VEGF reseptörlerinin 1 ve 2 tipinin taklidi ile insan IgG'sinin Fc bölümünden oluşur. Çok yüksek bir affinite ile tüm VEGF-A isoformlarına bağlanır. Böylelikle VEGF'lerin, kendisine bağlanmasını sağlayarak, ilgili reseptörlere ulaşmadan, VEGF'leri etkisiz hale getirmektedir. Afliberceptin yarı ömrü uzundur. Vasküler endotelial büyüme faktörü ailesi yanısıra, damar geçirgenliğinde çok önemli bir rol oynamakta olan, plasental growth faktör 1 ve 2'yi de bağlamakta ve etkisizleştirmektedir. Her 1 mL aflibercept çözeltisinde etkin madde olarak 40 mg aflibercept vardır. Aflibercept; berrak, steril, renksiz ile soluk sarı arası bir renkte, göz içine enjeksiyon yoluyla uygulanan izo-ozmotik sulu bir çözeltidir. Eylea'nın etken maddesi olan aflibercept, anti-neovaskülarizasyon ilaçları olarak adlandırılan bir ilaç grubuna aittir. Aflibercept; DMÖ ve yaş tip YBMD ile ilişkili görme kaybının ilerlemesini engeller ve birçok hastada görme keskinliğinde düzelleme sağlar. Ayrıca retina ven dal tıkanıklığında afliberceptin grid lazer tedavisi ile birlikte veya tek başına kullanılabileceği VIBRANT çalışmasında gösterilmiştir (44).

2.5.1.5. İntravitreal antibiyotikler ve antifungal ajanlar

İntraoküler antibiyotik uygulaması ile akut postoperatif endoftalmi tedavisinde göz içi dokularda hızla etkin bir seviyeye ulaşabildiğinden önemli bir tedavi seçeneğidir. Antibiyotiklerin intravitreal uygulanmasından sonra intraoküler konsantrasyonları diğer yöntemlere oranla daha fazla yükselir. Enfeksiyon genelde vitreusta yayılma eğilimi gösterir. Diğer yöntemlerle (topikal, subkonjonktival gibi) uygulanan ilaçlar genel olarak vitreusta yeterli konsantrasyona ulaşamazlar. Endoftalmide tedavide başarı için çok hızlı ve etkili bir tedavi yapılması gerektiğinden antibiyotikler kültür sonuçları beklenmeden en kısa zamanda yapılmalıdır.

İntraoküler antibiyotik-antifungal ajanlar ve uygulama dozları:

- 1) Vankomisin: 1 mg/0.1 mL
- 2) Gentamisin: 0.1 mg / 0.1 ml
- 3) Amikasin: 0.4 mg / 0.1 ml
- 4) Seftazidim: 2.25 mg/0.1 mL
- 5) Amfoterisin B: 5.0-10.0 µg / 0.1 ml

Endoftalmi vitrektomi çalışmasının önerisi intravitreal amikasin (0.4 mg / 0.1 ml) ve vankomisin (1 mg /0.1 ml) uygulamasıdır. Bu çalışmada vankomisinin gram pozitif bakterilerin çoğuna (metisilin dirençli s.aureus da dahil) etkili olduğunu belirtmiştir ancak vankomisine dirençli organizmalar da vardır. Tekrarlayan intravitreal antibiyotik uygulanması eğer klinik bir iyileşme görülmezse veya 48-72 saat içinde klinikte kötüleşme olursa yeniden yapılabilir. Vankomisin amikasinle veya seftazidim ile beraber 48 saatlik aralıklarla tekrarlayan uygulamalarda retina ve RPE toksitesine neden olabilir (45).

2.6. İNTRAVİTREAL ENJEKSİYON UYGULAMA TEKNİĞİ

İntravitreal enjeksiyonlar steril koşullara uygun olarak ve geçerli kılavuzlar doğrultusunda, intravitreal enjeksiyonların uygulanmasında tecrübeli bir göz hastalıkları uzmanı tarafından yapılmalıdır. Genel olarak, yeterli anestezinin sağlanması ve geniş spektrumlu topikal mikrobisid içeren aseptik (örn, perioküler

deriye, göz kapağına ve oküler yüzeye uygulanan povidon iyodin) koşulların sağlanması gerekmektedir. Cerrahi el dezenfeksiyonu, steril bir göz kapağı, spekulumu, steril bir örtü ve steril eldiven gereklidir. Enjeksiyon iğnesi göz küresinin merkezi hedeflenerek limbusun 3.5-4.0 mm açığından (pars planadan) vitreus içine uygulanmalıdır (46).

Daha sonra takip eden enjeksiyonlar için farklı bir skleral bölge tercih edilmelidir. İntravitreal enjeksiyondan hemen sonra göz içi basıncındaki yükselme açısından hastalar yakın takip edilmelidir. Optik sinir başı perfüzyonunun ya da tonometrinin kontrolüyle uygun monitorizasyon yapılabilir. Ani göz içi basınç yükselmesi halinde parasentez için steril ekipman hazırda tutulmalıdır.



Şekil-2. İntravitreal ilaç uygulanması

İntravitreal enjeksiyonlar sonrasında hastalar, endoftalmiyi düşündürecek herhangi bir semptom varlığında (fotofobi, gözde kızarıklık, göz ağrısı, bulanık görme vs) hiç beklemeden hekimlerine başvurmaları konusunda bilgilendirilmeli ve oluşabilecek, dikkat edilmesi gereken hususlar hakkında bilgilendirme formu hastalara verilmelidir.

2.7. KORNEAL TOPOGRAFI

Topografi, korneanın yapısı ile ilgili bilgi veren bir tanı yöntemidir. Korneanın ön ve arka yüzeyini değerlendirmek amacı ile kullanılan ve korneanın iç içe halkalar şeklinde haritasının çıkartılması ve korneanın dikliğine göre oluşturulan renkli bir haritadır. Bu haritada diklik arttıkça renk soğuk renklerden (mavi) sıcak renklere (kırmızı) doğru kayar. Korneanın ön yüzeyi, arka yüzeyi, kornea kalınlığı, ön kamara derinliği, iridokorneal açısı, kornea çapı ve kornea kırma gücü ile ilgili ölçümler vermektedir. Kornea ile ilgili cerrahi tedavi öncesinde ve keratokonuslu hastaların takibinde ihtiyaç duyulan önemli bir tanı yöntemidir. Ayrıca refraktif cerrahi ve kontakt lens uygulamalarında, katarakt cerrahisinde, lasik ve diğer astigmat tedavilerinde de bize yol göstermektedir. Kornea bulanıklıkları, kuru göz ve yetersiz gözyaşı filmi, göz hareketleri ve kontakt lens kullanımı topografik haritaların doğruluğunu sıklıkla etkileyen klinik durumlardır.

Topografinin temel prensipleri eşmerkezli ışık halkalarının kornea üzerinden yansımalarına bağlıdır. Kornea tam anlamıyla bir küre gibi olmadığı ve herhangi bir geometrik şekle de tam olarak benzemediği için korneanın özelliklerini anlamak için kornea yüzeyi boyunca her bir noktanın yapısını tek tek hesaplayıp ona göre incelemek gerekir. Birçok topografi cihazı korneanın yüzey özelliklerini topografi haritalarını hafif farklılıklar içeren formüller ya da teknikler kullanarak vermektedir. Topografi haritasını doğru olarak değerlendirebilmek için eğrilik paternlerinin genel şeklini ve ölçek ile ilişkisini anlamak gerekmektedir. Aynı harita, kullanılan ölçeğe bağlı olarak farklı görünebilir. Bu nedenle hangi durum için hangi ölçeğin kullanılacağını belirlemek önemlidir (47).

Topografi sistemleri:

- Placido diski kullananlar (EyeSys, Tomey TMS 1 ve 2, TechnoMed)
- Yükseklik sistemine dayalı çalışan ve tarayıcı slit kullanan (Orbican)
- Yükseklik sistemine dayalı çalışan ve Scheimpflug görüntüsü sistemi kullananlar (Pentacam, Galilei)
- Kombine Scheimpflug-Placido disk kullanan (Sirius)

2.7.1.Sirius topografi

Sirius (CSO, Italy) yeni bir topografi cihazı olarak piyasaya sunulmuştur. Sirius rotasyonel scheimpflug kamera sistemi ve placido disk kombinasyonu ile kullanımı kolay, non-kontakt bir topografi sistemidir ve bu cihazla ön segment analizi de yapılabilmektedir. Tek bir kesitte kornea ön ve arka yüzeyinin tanjansiyel ve aksiyel kurvatür bilgisini sağlar, korneanın global refraktif gücünü verir, çoğu göz içi yapıların biometrik ölçümlerini verir, tüm korneanın pakimetri ve wavefront analizini sağlar. Bunun yanında kornea, lens ve İOL'ün kesitsel görüntüleri değerlendirilir. Ölçümler hızlı ve kullanıcıdan bağımsız olmakla beraber, hasta uyumunun doğru ölçüm almada önemli olduğu görülmüştür. Cihaz kornea ön yüzey ölçüm verilerini placido görüntüleri ve scheimpflug görüntüleri uygun şekilde birleştirerek verirken, diğer iç yapıların ölçümlerinin tamamını scheimpflug görüntüleme ile sağlar. Kornea ön yüzeyinden 35632 nokta ve kornea arka yüzeyinden 30000 nokta 475 nm mavi LED ışığı ile incelenir. Sirius cihazı ile korneanın wavefront analizi ışın takip metodu ile yapılabilmektedir (47).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışma Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı Retina Birimi'nde Kasım 2014 ile Kasım 2015 tarihleri arasında yapıldı. Çalışma için Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kuruldan onay alındı. Çalışmaya Göz Hastalıkları Polikliniği'ne başvurup DR, YBMD ve RVT nedeniyle Retina Birimi'nde tedavi ve takipleri yapılan hastalar alındı.

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

1. Hastanın 45 yaş üzerinde olması
2. Göz içi basıncının 21 mmHg altında olması
3. Aşağıdaki patolojilerden en az birine sahip olması
 - Diyabetik makula ödemi
 - Yaş tip yaşa bağlı makula dejeneresansı
 - Santral retinal ven tıkanıklığı
 - Retina ven dal tıkanıklığı

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

1. Glokomu olması
2. Kornea patolojisi olması
3. Göz ameliyatı geçirmiş olması (Katarakt veya glokom veya dekolman veya şaşılık veya vitreoretinal cerrahisi)
4. Oftalmik travma öyküsü olması
5. Yüksek kırma kusuru olması
6. Herhangi bir oküler inflamatuvar hastalığı olması

Helsinki deklarasyonuna uygun şekilde her hasta bilgilendirildi ve her hastadan bilgilendirilmiş onam formunu imzalamaları istendi. Bevacizumab yapılan hastalara endikasyon dışı ilaç (bevacizumab) kullanımı için açıklama yapıldı. Hasta bilgilendirme formunu imzalamak istemeyen hastalar çalışmaya alınmadı.

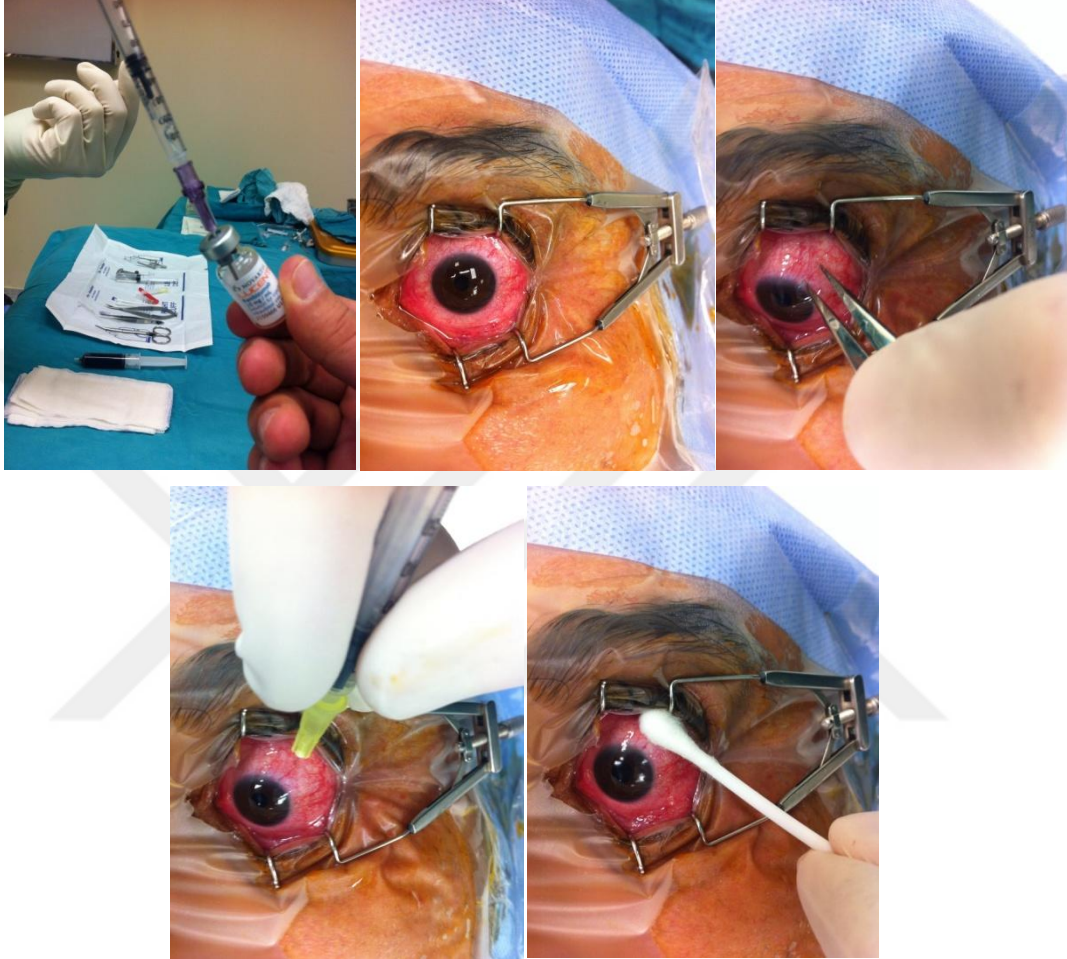
Preoperatif dönemde olguların sistemik ve oftalmolojik hikayeleri alındı. Tüm hastalara snellen eşeline göre en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri, biyomikroskopik, fundoskopik muayeneleri ve Goldmann applanasyon tonometrisi (GAT) ile GİB ölçümünü kapsayan tam bir oftalmolojik muayene yapıldı. Ayrıca,

ihtiyaç durumunda optik koherens tomografi, fundus floressein anjiografi ve oftalmik ultrasonografi görüntülemeleri de yapıldı.

Tüm hastaların MKK, SimK, ÖKD ve İKA ölçümleri Sirius Topografi (CSO, İtalya) cihazı ile elde edildi. Tüm topografik ölçümler aynı mekanda, aynı cihaz ile aynı ışık koşulları altında, aynı kişi tarafından yapıldı (H.Ç.). Hastalar cihaza oturtularak gözleri cihazın konusuna mümkün olduğunca yaklaştırıldı. Olgudan renkli ışığa fiksasyon yapması, fotoğraflar çekildiği sırada gözünü kırpmaması ve her iki gözünü açık tutması istendi. Ölçümler gerektiğinde tekrarlanarak elde edilebilen en iyi görüntüler kaydedildi. Her gözden MKK, SimK, ÖKD ve İKA değerlerinin okunabildiği 3 ayrı ölçüm alındı. Değerlendirme aynı oftalmolog tarafından bu değerlerin ortalaması alınarak yapıldı. Bir tane preoperatif ve 3 tane postoperatif ölçüm alındı. Değerlendirmeye aldığımız verileri belirlerken bu 4 ölçümü kendi arasında karşılaştırarak gözlerin tam olarak açık olmamasına ve tam fiksasyon sağlanamamasına bağlı olarak anlamsız çıkan ölçüm sonuçları elendi. Kendi içinde ihmal edilebilir değişiklik gösteren veriler içinden, Sirius cihazının güvenilirlik indeksine (acquisition quality) bakarak en uygun olan seçildi.

Göz içi basınç ölçümleri topografik ölçümlerden sonra oturma pozisyonunda alındı. Göz içi basınçların ölçümünde GAT kullanıldı. Merkezi kornea kalınlığı, Sim K, ÖKD, İKA ve GİB ölçümleri intravitreal enjeksiyonlar öncesi ve sonrası 3., 15. günlerde ve 1. ayda alındı. Povidon-iodine %5 ile uygulama alanı temizlendikten sonra göz kapağı spekulumu ile hastaların göz kapağı stabilize edildi ve topikal anestetik (proparakain, alcain, Alcon Pharmaceuticals Ltd.) damlatıldıktan sonra enjeksiyon gerçekleştirildi. Ranibizumab, bevacizumabın vitröz kaviteye enjeksiyonu süperotemporal, deksametazon enjeksiyonu inferotemporal kadrandaki pars plana yoluyla, limbusun 4 mm posteriorundan bevacizumab ve ranibizumab için 27 G iğne, deksametazon için 22 G iğne kullanılarak yapıldı. Enjeksiyon bölgesi taşan ilacın reflüsünü ve iğne çıkartılırken oluşabilecek hipotoniye engellemek amacıyla komprese edildi. İşlem tamamlandıktan sonra GİB ve retinal arter perfüzyonu kontrol edildi. Göz antibiyotikli pomadla kapatılarak 1 hafta süre ile 5x1 moksifloksasin damla verildi. Hiçbir olguda ön kamara parasentezi uygulanmadı. Hastalar enjeksiyon sonrası 3.gün, 15.gün ve 1.ay olmak üzere kontrollere çağrıldı. Görme keskinlikleri 3., 15. gün ve 1. ayda alındı, varsa postoperatif komplikasyonlar kaydedildi, fundus muayenesi ve OKT ile makula kalınlık ölçümleri yapıldı.

Hastaların enjeksiyon öncesi ve sonrası MKK, Sim K, ÖKD, İKA ve GİB ölçümleri karşılaştırılarak istatistiki analizleri yapıldı.



Şekil-3. İntravitreal enjeksiyon tekniği

İstatistiksel analiz: Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 16.0 istatistik paket programı kullanıldı (SPSS Inc., Chicago, IL). Verilerin normal dağılım göstermesi sebebiyle tüm analizler parametrik testlerle yapıldı. Olası farklılıklar, student's t-test ve ANOVA testleri kullanılarak tespit edildi. Sürekli değişkenler ortalama (\pm) standart sapma, kategorik değişkenler ise yüzde olarak ifade edildi. Grup ortalamalarının kıyaslanmasında sayısal değişkenler için bağımsız grup T testi kullanıldı. İstatistik analizlerde $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. ($p < 0.05$)

4.BULGULAR

Çalışmaya 66 hastanın 78 gözü dahil edildi. Hastaların tümü 45 yaş üzerinde olan, göz içi basıncı 21 mmHg altında olan, diabetik makula ödemi veya yaş tip yaşa bağlı makula dejeneresansı veya santral retinal ven tıkanıklığı veya retina ven dal tıkanıklığı olan hastalardı. Çalışmaya alınan hastaların 34'ü (%51.52) kadın, 32'si (%48.48) erkek idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları 45 ile 84 arasında (ortalama 60.73 ± 9.60 , median 61) değişmekte idi. Hastaların 54'ünde makula ödemi, 24'ünde yaş tip yaşa bağlı makula dejeneresansı mevcuttu. Makula ödemi 36 hastada diabetik retinopatiye, 17 hastada retina ven tıkanıklığına, 1 hastada retinitis pigmentosa nedeniyle ortaya çıkmıştı. Yaş tip yaşa bağlı makula dejeneresansı hastalarının 23'ünde koroid neovasküler membran ve 1 hastada pigment epitel dekolmanı mevcuttu.

Çalışmaya alınan gözlerin tanılarına göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

TABLO 1: Çalışmaya alınan gözlerin tanılarına göre dağılımı

	Teşhis	Göz sayısı	Yüzde (%)	Toplam göz sayısı
Makula ödemi	DR	36	46	54 (%69.24)
	ATVDT	8	10	
	ÜTVDT	6	7	
	SRVT	3	3	
	RP	1	1	
Yaş tip YBMD	KNVM	23	29	24 (%30.76)
	PED	1	1	
Toplam göz sayısı				78

Çalışmaya dahil edilen 66 hastanın 78 gözüne uygulanan intravitreal enjeksiyonlar; 38 göze ranibizumab, 16 göze bevacizumab ve 12 göze de deksametazon enjeksiyonu şeklindeydi. İntravitreal enjeksiyon yapılan hastaların 10'unda bilateral diabetik makula ödemi, 2'sinde bilateral koroid neovasküler membran mevcuttu. Bu hastaların her iki gözüne intravitreal enjeksiyon uygulandı (Tablo 2).

TABLO 2: Ranibizumab, Bevacizumab ve Deksametazon enjeksiyonlarının yapıldığı göz sayıları

	Göz sayısı	Yüzde (%)
İntravitreal Ranibizumab	46	58.97
İntravitreal Bevacizumab	20	25.65
İntravitreal Deksametazon	12	15.38
Toplam	78	100

İntravitreal ranibizumab uygulaması öncesi ve sonrası bulgular; intravitreal ranibizumab uygulanan 46 gözde enjeksiyon öncesi ortalama MKK $528,2 \pm 38,01 \mu\text{m}$ iken enjeksiyon sonrası 3.günde, 15. günde ve 1. ayda ortalama MKK sırasıyla $526,67 \pm 37,82$, $526,24 \pm 36,23$ ve $525,87 \pm 37,67 \mu\text{m}$ bulundu. İntravitreal ranibizumab enjeksiyon öncesi ve sonrası MKK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

İntravitreal ranibizumab uygulanan 46 gözde enjeksiyon öncesi ortalama SİM K1 (simüle keratometri) $44,77 \pm 1,62$ dioptri iken enjeksiyon sonrası 3.günde, 15. günde ve 1. ayda ortalama SİM K1 değerleri sırasıyla $44,75 \pm 1,49$, $44,68 \pm 1,53$ ve $44,77 \pm 1,49$ dioptri bulundu. Ortalama SİM K2 değerleri ise $43,99 \pm 1,55$ dioptri iken

enjeksiyon sonrası 3.günde, 15. günde ve 1. ayda ortalama SİMİK2 değerleri sırasıyla $43,77\pm1,62$, $43,86\pm1,55$ ve $43,88\pm1,51$ dioptri bulundu. İntravitreal ranibizumab enjeksiyon öncesi ve sonrası SİMİK1 ve SİMİK2 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

İntravitreal ranibizumab uygulanan 46 gözde enjeksiyon öncesi ortalama ÖKD $3,07\pm0,38$ mm iken enjeksiyon sonrası 3.günde, 15. günde ve 1. ayda ortalama ÖKD sırasıyla $3,06\pm0,38$, $3,06\pm0,37$ ve $3,07\pm0,37$ mm bulundu. İntravitreal ranibizumab enjeksiyon öncesi ve sonrası ÖKD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

İntravitreal ranibizumab uygulanan 46 gözde enjeksiyon öncesi ortalama İKA $38,71\pm6,78$ derece iken enjeksiyon sonrası 3.günde, 15. günde ve 1. ayda ortalama İKA sırasıyla $37,84\pm7,21$, $37,89\pm6,99$ ve $38,15\pm6,77$ derece bulundu. İntravitreal ranibizumab enjeksiyon öncesi ve sonrası İKA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

İntravitreal ranibizumab uygulanan 46 gözde enjeksiyon öncesi ortalama GİB $15,91\pm2,58$ mmHg iken enjeksiyon sonrası 3.günde, 15. günde ve 1. ayda ortalama GİB değerleri sırasıyla $15,86\pm2,96$, $17,10\pm2,74$ ve $17,73\pm2,21$ mmHg bulundu. İntravitreal ranibizumab enjeksiyon öncesi ve sonrası GİB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Ranibizumab enjeksiyonunun GİB, MKK, ÖKD, İKA ve SİMİK1-SİMİK2 parametrelerine etkisi Tablo 3’de gösterilmektedir.

TABLO 3: Ranibizumab enjeksiyonunun GİB, MKK, ÖKD, İKA ve SİM K1-SİM K2 parametrelerine etkisi

İntravitreal Ranibizumab uygulaması	Enjeksiyon öncesi ortalama ±SD	Enjeksiyon sonrası 3.gün ortalama±SD	Enjeksiyon sonrası 15.gün ortalama ±SD	Enjeksiyon sonrası 30.gün ortalama ±SD	P
MKK (µm)	528,24±38,01	526,67±37,82	526,24±36,23	525,87±37,67	>0,05
SİM K1 (Dioptri)	44,77±1,62	44,75±1,49	44,68±1,53	44,77±1,49	>0,05
SİM K2 (Dioptri)	43,99±1,55	43,77±1,62	43,86±1,55	43,88±1,51	>0,05
ÖKD (mm)	3,07±0,38	3,06±0,38	3,06±0,37	3,07±0,37	>0,05
İKA (°)	38,71±6,78	37,84±7,21	37,89±6,99	38,15±6,77	>0,05
GİB (mmHg)	15,91±2,58	15,86±2,96	17,10±2,74	17,73±2,21	>0,05

MKK : Merkezi kornea kalınlığı

SİM K 1-2 : Simüle keratometri

ÖKD : Ön kamara derinliği

İKA : İridokorneal açısı

GİB : Göz içi basıncı

İntravitreal bevacizumab uygulaması öncesi ve sonrası bulgular; intravitreal bevacizumab uygulanan 20 gözde enjeksiyon öncesi ortalama MKK 521,70±62,46 µm iken enjeksiyon sonrası 3.günde, 15. günde ve 1. ayda ortalama MKK sırasıyla 528,67±65,59 , 527,30±64,62 ve 529,50±59,75 µm bulundu. İntravitreal bevacizumab enjeksiyon öncesi ve sonrası MKK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05).

İntravitreal bevacizumab uygulanan 46 gözde enjeksiyon öncesi ortalama SİM K1 (simüle keratometri) $44,32\pm 1,38$ dioptri iken enjeksiyon sonrası 3.günde, 15. günde ve 1. ayda ortalama SİM K1 değerleri sırasıyla $44,19\pm 1,43$, $44,18\pm 1,51$ ve $44,21\pm 1,48$ dioptri bulundu. Ortalama SİM K2 değerleri ise $45,55\pm 1,70$ dioptri iken enjeksiyon sonrası 3.günde, 15. günde ve 1. ayda ortalama SİM K2 değerleri sırasıyla $45,31\pm 1,67$, $45,65\pm 1,64$ ve $45,29\pm 1,72$ dioptri bulundu. İntravitreal bevacizumab enjeksiyon öncesi ve sonrası SİM K1 ve SİM K2 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

İntravitreal bevacizumab uygulanan 20 gözde enjeksiyon öncesi ortalama ÖKD $3,07\pm 0,41$ mm iken enjeksiyon sonrası 3.günde, 15. günde ve 1. ayda ortalama ÖKD sırasıyla $3,05\pm 0,42$, $3,04\pm 0,40$ ve $3,06\pm 0,40$ mm bulundu. İntravitreal bevacizumab enjeksiyon öncesi ve sonrası ÖKD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

İntravitreal bevacizumab uygulanan 20 gözde enjeksiyon öncesi ortalama İKA $40,00\pm 7,07$ derece iken enjeksiyon sonrası 3.günde, 15. günde ve 1. ayda ortalama İKA sırasıyla $38,95\pm 7,10$, $39,10\pm 7,31$ ve $39,45\pm 6,73$ derece bulundu. İntravitreal bevacizumab enjeksiyon öncesi ve sonrası İKA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

İntravitreal bevacizumab uygulanan 20 gözde enjeksiyon öncesi ortalama GİB $16,85\pm 2,23$ mmHg iken enjeksiyon sonrası 3.günde, 15. günde ve 1. ayda ortalama GİB değerleri sırasıyla $17,45\pm 2,85$, $17,70\pm 2,83$ ve $18,15\pm 2,51$ mmHg bulundu. İntravitreal bevacizumab enjeksiyon öncesi ve sonrası GİB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Bevacizumab enjeksiyonunun GİB, MKK, ÖKD, İKA ve SİM K1-SİM K2 parametrelerine etkisi Tablo 4’de gösterilmektedir.

TABLO 4: Bevacizumab enjeksiyonunun GİB, MKK, ÖKD, İKA ve SİM K1-SİM K2 parametrelerine etkisi

İntravitreal Bevacizumab uygulaması	Enjeksiyon öncesi ortalama \pm SD	Enjeksiyon sonrası 3.gün ortalama \pm SD	Enjeksiyon sonrası 15.gün ortalama \pm SD	Enjeksiyon sonrası 30.gün ortalama \pm SD	P
MKK (μ m)	521,70 \pm 62,46	528,67 \pm 65,59	527,30 \pm 64,62	529,50 \pm 59,75	>0,05
SİM K1 (Dioptri)	44,32 \pm 1,38	44,19 \pm 1,43	44,18 \pm 1,51	44,21 \pm 1,48	>0,05
SİM K2 (Dioptri)	45,55 \pm 1,70	45,31 \pm 1,67	45,65 \pm 1,64	45,29 \pm 1,72	>0,05
ÖKD (mm)	3,07 \pm 0,41	3,05 \pm 0,42	3,04 \pm 0,40	3,06 \pm 0,40	>0,05
İKA (°)	40,00 \pm 7,07	38,95 \pm 7,10	39,10 \pm 7,31	39,45 \pm 6,73	>0,05
GİB (mmHg)	16,85 \pm 2,23	17,45 \pm 2,85	17,70 \pm 2,83	18,15 \pm 2,51	>0,05

MKK : Merkezi kornea kalınlığı

ÖKD : Ön kamara derinliği

GİB : Göz içi basıncı

SİM K 1-2 : Simüle keratometri

İKA : İridokorneal açı

İntravitreal deksametazon uygulaması öncesi ve sonrası bulgular; intravitreal deksametazon uygulanan 12 gözde enjeksiyon öncesi ortalama MKK 517,17 \pm 22,81 μ m iken enjeksiyon sonrası 3.günde, 15. günde ve 1. ayda ortalama MKK sırasıyla 526,92 \pm 31,57 , 521,42 \pm 32,49 ve 519,83 \pm 28,06 μ m bulundu. İntravitreal deksametazon enjeksiyon öncesi ve sonrası MKK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05).

İntravitreal deksametazon uygulanan 46 gözde enjeksiyon öncesi ortalama SİM K1 (simüle keratometri) 43,80 \pm 1,76 dioptri iken enjeksiyon sonrası 3.günde, 15.

günde ve 1. ayda ortalama SİM K1 değerleri sırasıyla $43,77 \pm 1,92$, $43,78 \pm 2,18$ ve $43,74 \pm 2,16$ dioptri bulundu. Ortalama SİM K2 değerleri ise $44,62 \pm 1,81$ dioptri iken enjeksiyon sonrası 3.günde, 15. günde ve 1. ayda ortalama SİM K2 değerleri sırasıyla $44,46 \pm 1,87$, $44,43 \pm 2,13$ ve $44,51 \pm 2,10$ dioptri bulundu. İntravitreal deksametazon enjeksiyon öncesi ve sonrası SİM K1 ve SİM K2 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

İntravitreal deksametazon uygulanan 12 gözde enjeksiyon öncesi ortalama ÖKD $3,20 \pm 0,18$ mm iken enjeksiyon sonrası 3.günde, 15. günde ve 1. ayda ortalama ÖKD sırasıyla $3,20 \pm 0,33$, $3,20 \pm 0,35$ ve $3,22 \pm 0,33$ mm bulundu. İntravitreal deksametazon enjeksiyon öncesi ve sonrası ÖKD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

İntravitreal deksametazon uygulanan 12 gözde enjeksiyon öncesi ortalama İKA $42,91 \pm 6,24$ derece iken enjeksiyon sonrası 3.günde, 15. günde ve 1. ayda ortalama İKA sırasıyla $41,58 \pm 7,30$, $41,41 \pm 6,73$ ve $42,41 \pm 6,43$ derece bulundu. İntravitreal deksametazon enjeksiyon öncesi ve sonrası İKA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

İntravitreal deksametazon uygulanan 12 gözde enjeksiyon öncesi ortalama GİB $14,75 \pm 2,92$ mmHg iken enjeksiyon sonrası 3.günde, 15. günde ve 1. ayda ortalama GİB değerleri sırasıyla $15,00 \pm 2,44$, $16,91 \pm 2,71$ ve $17,25 \pm 2,86$ mmHg bulundu. İntravitreal deksametazon enjeksiyon öncesi ve sonrası GİB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Deksametazon implant enjeksiyonunun GİB, MKK, ÖKD, İKA ve SİM K1-SİM K2 parametrelerine etkisi Tablo 5’de gösterilmektedir.

Takip süresi boyunca olgularda sistemik yan etki gözlenmedi. Hiçbir olguda göz içi basıncında artış, retina dekolmanı, lens hasarı, vitreus hemorajisi, endoftalmi, psödoendoftalmi, santral retinal arter tıkanıklığı izlenmedi.

TABLO 5:Deksametazon implant enjeksiyonunun GİB, MKK, ÖKD, İKA ve SİMK1-SİMK2 parametrelerine etkisi

İntravitreal Deksametazon uygulaması	Enjeksiyon öncesi ortalama ± SD	Enjeksiyon sonrası 3.gün ortalama ± SD	Enjeksiyon sonrası 15.gün ortalama ± SD	Enjeksiyon sonrası 30.gün ortalama ± SD	P
MKK (µm)	517,17±22,81	526,92±31,57	521,42±32,49	519,83±28,06	>0,05
SİMK1 (Dioptri)	43,80±1,76	43,77±1,92	43,78±2,18	43,74±2,16	>0,05
SİMK2 (Dioptri)	44,62±1,81	44,46±1,87	44,43±2,13	44,51±2,10	>0,05
ÖKD (mm)	3,20±0,18	3,20±0,33	3,20±0,35	3,22±0,33	>0,05
İKA (°)	42,91±6,24	41,58±7,30	41,41±6,73	42,41±6,43	>0,05
GİB (mmHg)	14,75±2,92	15,00±2,44	16,91±2,71	17,25±2,86	>0,05

MKK : Merkezi kornea kalınlığı

ÖKD : Ön kamara derinliği

GİB : Göz içi basıncı

SİMK 1-2 : Simüle keratometri

İKA : İridokorneal açısı

5. TARTIŞMA

Göz içi ilaç enjeksiyonları özellikle arka segment hastalıkları için sıkça kullanılan bir tedavi yöntemi haline gelmiştir. Günümüzde birçok neovasküler, ödematöz veya inflamatuvar (enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz) arka segment hastalıklarında güvenli bir şekilde uygulanmaktadır (48). Bunlardan intravitreal anti-VEGF enjeksiyonları çok geniş spektrumlu olarak vitreoretinal hastalıklarda kullanılmaktadır (49,50). İlaçların intravitreal yolla uygulanması yüksek göz içi ilaç konsantrasyonlarının sağlanması ve sistemik toksik etkilerin azaltılması açısından önemlidir (51).

İntravitreal enjeksiyonların güvenilirliği pek çok çalışmayla gösterilmiş olmasına karşın çeşitli oküler yan etkilere neden olabilir (52,53). Bu yan etkiler; GİB artışı, lens hasarı, endoftalmi, retina dekolmanı ve vitre içi hemoraji gibi potansiyel komplikasyonlardır (5,54). Ayrıca kortikosteroidler de GİB artışı, psödohipopiyon, katarakt oluşumu ve psödoendoftalmiye sebep olabilmektedir (54). Literatürde her bir enjeksiyon için endoftalmi oranı pegaptanib, ranibizumab ve bevacizumab uygulamaları sonrası %0.01 ile %0.25 arasında değişmektedir (55-57). Bu çalışmamızda yapılan enjeksiyonlar sonrasında herhangi bir hastada GİB artışı, retina dekolmanı, lens hasarı, vitreus hemorajisi, endoftalmi, psödoendoftalmi, santral retinal arter tıkanıklığı gibi komplikasyonlar izlenmedi.

Bizim çalışmamızda da bevacizumab, ranibizumab ve deksametazon intravitreal enjeksiyonları sonrası hastalarımızda korneal toksisite gözlenmedi. Literatürde intravitreal olarak tek doz uygulanan 1,25 mg bevacizumab ve 0,5 mg ranibizumab tedavileri sonrası erken dönem 1. hafta ve 1. ayda speküler mikroskopi ile kornea endotel sayısı ve ultrasonik pakimetri kullanılarak akut kornea ödeminin değerlendirildiği merkezi kornea kalınlığında değişikliğe neden olmadığı saptanmıştır (58). Bir başka çalışmada da 2,5 mg dozunda bevacizumabın intravitreal enjeksiyonunun korneal endotele herhangi bir zararlı etkisinin olmadığı bildirilmiştir (59).

İntravitreal anti-VEGF ve deksametazon enjeksiyonlarının insan korneası ve ön kamara bölgesine etkileri hakkında literatürde yeterli çalışma bulunmamaktadır. Literatürde; deksametazon implantın ön kamaraya göçü ilk olarak AC-IOL implante edilmiş vitrektomize bir gözde ve sonra afakik vitrektomize bir gözde bildirilmiştir

(60,61). Daha sonra, PC-IOL implante edilmiş olgularda gösterilmiştir (62-64). Bildirilen vakaların (4 hastanın 2si) bazılarında deksametazon implantın ön kamaraya göçü sonucunda korneal dekompanseasyona sekonder kornea transplantasyonu yapılmıştır (60). Buna karşılık, retinal ven tıkanıklığı için deksametazon implant içeren Faz III klinik çalışmalarda, 1267 hastanın hiçbirinde ön kamaraya göç eden steroid implantı görülmemiştir (61,65). Ancak, çalışma dışı bırakılma kriterleri arasında afaki ve AC-IOL bulunmaktaydı. Çalışmaya dahil edilen skleral fiksasyonlu ya da lens kapsül yokluğu olan ve kapsüller defektli psodofakik hastaların hiçbirinde deksametazon enjeksiyonunun ön kamaraya göç ettiği rapor edilmemiştir (66).

Bizim çalışmamızda; daha önce göz ameliyatı geçirmiş olmak çalışma dışı bırakılma kriterleri arasındaydı. Bu nedenle anti-VEGF ajanlar ve deksametazon enjeksiyonu ile kornea ödemi tespit edilmedi. Hiçbir hastamızda intravitreal olarak uygulanan implantın ön kamaraya göç etmediği görüldü.

Çalışmamızda tek enjeksiyonun etkisini araştırmayı hedefledik. Literatürde enjeksiyon sonrası 7. günde aköz hümörde serbest VEGF miktarında belirgin düşme gözlemlenmiştir. Bu durum anti-VEGF ajanların klinik etkisinin hızlı ortaya çıktığını göstermektedir (67). Vitrektomi geçirmemiş insan gözlerinde yapılan bir çalışmada 1,5 mg intravitreal bevacizumabın aköz hümör yarı ömrü 9,82 gün bulunmuştur (68). Meyer ve arkadaşları tek doz 1,5 veya 3 mg bevacizumab intravitreal enjeksiyonun ön kamarada konsantrasyon ve farmakokinetiğini araştırmıştır. Eliminasyon yarı ömürleri 1,5 mg grubu için 7,85 gün, 3 mg grubu için 11,67 gün bulunmuştur (69). Bu bulgulara göre, tek doz anti-VEGF enjeksiyonu sonrası 1 aylık takip dönemi etkilerinin incelenmesi için yeterlidir.

Intravitreal ilaç enjeksiyonun ön kamaraya geçtiği ve buradaki vasküler endotelial büyüme faktörüne etki ettiği Costagliola ve arkadaşlarının çalışmasında tespit edilmiştir (70). Bu çalışmadan yola çıkılarak intravitreal enjeksiyonlarının hem volüm hem de ilaçların etkisi nedeniyle ön segment parametrelerinde değişiklik yapması beklenebilir. Ancak yaptığımız literatür araştırmasında bu konuda yapılmış fazla çalışmanın olmadığını gördük. Bu durum bizim çalışmamızda intravitreal enjeksiyon yapılan hastalarda ön segmentteki tüm ön segment parametrelerini ayrı ayrı incelememize neden oldu ve çalışmamızı çok daha değerli hale getirdi.

Topikal ve intravitreal enjeksiyonların merkezi kornea kalınlığına etkisi ile ilgili yapılmış çalışma fazla yoktur. Literatürde topikal ve intravitreal bevacizumabın MKK'yı değiştirmediği belirtilmiştir (59,71). Bu bulgularla uyumlu olarak çalışmamızda da anti-VEGF ajanlar ve doksametazon enjeksiyonunun MKK'yı etkilemediği tespit edildi. Ayrıca Güler ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada endotelial toksisite ile ilgili olabilecek korneal dem görülmediğini ve insan korneasında VEGF'in fizyolojik rolünün daha net açıklanabilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu tespit etmişlerdir (72).

Sim K lmleri sıklıkla santral korneal kurvatür hakkında fikir vermektedir (73). Sim K değerlerinde değişme (korneal düzleşme veya dikleşme) görme kalitesini azaltabilir (74). Yaptığımız literatür araştırmasında intravitreal uygulanan ajanların Sim K üzerinde etkisini değerlendiren sadece bir makale bulunmuştur. Bu çalışmada preop ve postop Sim K ölçümlerinde değişim olmamıştır (72). Çalışmamızda intravitreal doksametazon implant ve ranibizumab, bevacizumab enjeksiyonları öncesi ile enjeksiyon sonrası dönemde SİM K lmleri karşılaştırıldığında artış açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Teorik olarak 0,1 ml intravitreal uygulanan enjeksiyonlar kler yapısı genişletebilir ve böylece AL ve KD'de değişime yol açabilir. Ne yazık ki literatürde bu konudaki bilgi kısıtlıdır. n segment morfolojisindeki bevacizumabın intravitreal enjeksiyonundan kısa süre sonrasındaki değişim ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Alkin ve arkadaşları 0,05 ml intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası KD, iridokorneal aı mesafesi, trabeküler-iris boşluk bölgesi ve ön kamara açısı değişimlerini anterior segment OKT görüntülemesi kullanarak araştırmışlardır (75). Ölçümler enjeksiyonlar öncesi ve sonrasında 5. dk, 1. saat, 3. saatte yapılmıştır. Bu araştırmada ön kamara parametrelerindeki değişimlerin enjeksiyondan ilk birkaç dakika sonrasında bazal değerlere döndüğü bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada bevacizumabın kitle etkisini elimine etme amacıyla 1. gün rutin muayene gerçekleştirdikten sonra ilk postop ölçüm enjeksiyon sonrası 3. günde yapılmış. Ölçümlerde KD'de anlamlı değişime rastlanmamıştır (72).

Bevacizumab, ranibizumab ve doksametazonun kitle etkisini elimine etme amacıyla çalışmamızda ilk postop ölçüm enjeksiyon sonrası 3. günde yapıldı. Çalışmamızda enjeksiyonlar öncesi ile 3., 15. günlerde ve 1. aydaki KD

ölçümleri karşılaştırıldığında artış açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Yaptığımız literatür araştırmasında intravitreal uygulanan ajanların iridokorneal açı üzerinde etkisini değerlendiren sadece bir makale bulunmuştur. Bu çalışmada preop ve postop iridokorneal açı ölçümlerinde değişim olmamıştır (72). Çalışmamızda intravitreal ranibizumab, bevacizumab ve deksametazon implant enjeksiyonları öncesi ile 3., 15. günlerde ve 1. aydaki ölçümler karşılaştırıldığında ön kamarada hücre veya flare tespit edilmedi ve İKA değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Intravitreal anti-VEGF ajanların ve kortikosteroidlerin GİB'e etkisi üzerine literatürde pek çok çalışma bulunmaktadır. Artmış vitreus volümüne bağlı olarak enjeksiyondan hemen sonra GİB artışı beklenen bir durum olup çeşitli çalışmalarda geçici veya kalıcı özellikte olabileceği bildirilmiştir (76-80). Sobacı ve arkadaşları tekrarlayan bevacizumab enjeksiyonlarının yaşa bağlı makula dejeneresansı olan hastalarda GİB'e zararlı etkisinin olmadığını raporlamışlardır (81). Yine literatürde enjeksiyon öncesi GİB düzeyi >15 mmHg olanlarda GİB artışının anlamlı düzeyde daha fazla yükseldiği ve enjeksiyon sayısının GİB'e etkisinin olmadığı belirtilmiştir (82). Park ve arkadaşları da ilk enjeksiyonda GİB artışı görülmeyenlerde tekrarlayan enjeksiyonlardan sonra GİB değişikliği olmadığını bildirmişlerdir (83).

Bu çalışmaların aksine; Hoang ve arkadaşları ranibizumab ve/veya bevacizumab intravitreal enjeksiyonu yapılan gözlerde devamlı GİB yüksekliğinin sıklığını ve etki eden faktörlerini araştırmışlar ve enjeksiyon sayısı ile devamlı GİB yüksekliği oluşması ihtimali arasında belirgin pozitif korelasyon bulmuşlardır (84). Mathalone ve arkadaşları tekrarlayan bevacizumab enjeksiyonları sonrasında %11 gözde devamlı GİB yüksekliği raporlamıştır. Enjeksiyonlar arası intervaller 8 haftadan daha kısa ise GİB yüksekliği prevalansı belirgin şekilde artmaktadır (85).

Cacciamani ve arkadaşları intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrasında GİB değişimi ve aksiyal uzunluk arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır (86). Tedavi edilen bütün gözlerde GİB'te geçici artış görülmüş ve bu artış 1. dakikada 15. dakikaya göre daha yüksek bulunmuş. Enjeksiyon sonrası GİB'teki artış aksiyal uzunluk ile ters orantılıdır.

Ayrıca literatürde göz içi basıncındaki artışın mekanik etkisiyle gözde biyometrik değişikliklere neden olduğu in vivo yöntemle gösterilmiştir (87). Göktaş

ve arkadaşları, intravitreal 0,05 ml ranibizumab uygulaması sonrası anlamlı bir GİB artışı olmasına karşın oküler aksiyal uzunlukta anlamlı bir değişiklik olmadığını belirtmişlerdir (88). Bakri ve arkadaşları 6 intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapılan 4 olguda GİB artışı gözlemlemişler ve GİB artışı olan tüm olgulara antiglokomatöz tedavi uygulamışlardır (89).

Adelman ve arkadaşları eksudatif YBMD nedeniyle ranibizumab veya bevacizumab tedavisi alan 116 olgunun 4'ünde kalıcı GİB artışı tespit etmişlerdir (90). Buna karşılık Alkın ve arkadaşları 17 intravitreal anti-VEGF enjeksiyon yapılan olgularda GİB artışının istatistiksel olarak anlamlı olmadığını rapor etmişlerdir (91).

Theoulakis PE ve arkadaşlarının yaptığı prospektif, çift kör plasebo kontrollü çalışmada intravitreal ranibizumab (Lucentis) uygulanan normotansif yaşa bağlı makula dejenerasyonu olan 88 hastanın birer gözüne enjeksiyondan bir gün önce ve enjeksiyon günü günde iki kez plasebo (suni gözyaşı) veya combigan (brimonidin-timolol) damlatılıp enjeksiyon öncesi ve enjeksiyondan 5, 10, 15 dakika ve 1 saat sonra GİB ölçümü yapılmıştır. Sonuç olarak tüm hastalarda enjeksiyon sonrası 1. saatte GİB normal değerlerde bulunmuştur (92).

Intravitreal ranibizumaba bağlı GİB artışı nadir olmakla birlikte görülmektedir. Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration (MARINA) ve Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration (ANCHOR) çalışmalarında 2 yıllık takiplerde ranibizumaba bağlı GİB artışının olmadığını bildirmişlerdir (93,94). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak intravitreal enjeksiyon sonrası her üç ilaçla da olgularımızdaki GİB artışı istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi.

Mojica ve arkadaşlarının çalışmasına göre; intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapılan 50 gözden hiçbirinde enjeksiyondan 30 dakika sonra GİB 31 mmHg'nın üzerinde bulunmamıştır. Enjeksiyon sonrası hiçbir gözde, GİB'i düşürmek amacıyla damla kullanımı veya ön kamara parasentezi gerekmemiştir (95). Intravitreal enjeksiyon sonrası GİB yükselmesi sıklıkla görülür, GİB çok yüksek değerlere ulaşabilir ve bu yükselme uygulanmakta olan tüm intravitreal enjeksiyonlar sonrasında görülebilir. Ancak bu GİB yükselmeleri geçicidir ve ön kamara

parasentezi gerekli değildir (96). İntravitreal anti VEGF enjeksiyonlarının nasıl devamlı GİB yüksekliği yaptığına dair farklı teoriler mevcuttur; bunlar VEGF blokajının farmakolojik etkileri, inflamasyon mekanizması/trabekülit, protein agregatları, silikon çökmesi, dışa akım yollarında tekrarlayan travma sonucu oluşan hasar sebebiyle dışa akımda azalma veya enjeksiyon prosedürü ile ilişkili GİB artışını içerir (85). Nontoksik, sürekli ve etkili enjeksiyon yöntemlerinin minimal anti-VEGF dozları ile sağlayabilen yöntemlerin geliştirilmesi GİB devamlı artışını engelleyebilir (97).

Diabetik retinopatiye sekonder makula ödemi gelişen bir hasta grubuna sadece deksametazon, diğer gruba ise deksametazon enjeksiyonuna ilave olarak grid lazer yapılmış; ilk gruptaki hastaların 4'ünde ve diğer gruptaki hastaların 2'sinde takip süresince GİB yüksekliği 25 mmHg'nin üzerinde seyretmiş ve topikal antiglokomatöz ilaçlar ile başarılı bir şekilde tedavi edilmişlerdir (98). Deksametazon implanta bağlı GİB yüksekliği önemli görme alanı kaybı ya da glokomatöz optik sinir hasarına sebep olmadığı ve genellikle tedavisi kolay, ılımlı ve geçici bir GİB artışı olarak tespit edilmiştir. Bu nedenle kontrol edilemeyen GİB artışları için cerrahi operasyonlara gerek duyulmamıştır (99). Ayrıca literatürde, yaygın olarak görülen yan etkilerden başlıca katarakt gelişimi ve geçici GİB artışı büyük bir problem olarak görülmemiştir. Retina ven dal tıkanıklığı nedeniyle deksametazon enjeksiyonu ile uzun dönem takip ve tedavi edilen hastalarda da önemli bir problem olmadığı gösterilmiştir (100). Coscas ve arkadaşları klinik pratikte hasta verilerini değerlendirerek, deksametazon enjeksiyonunun hem etkili, hem de çoklu tedavi protokolü sonrasında da iyi tolere edildiğini göstermişlerdir (99).

İntravitreal glukokortikoidlerin trabeküler ağda hücre dışı matriks depolanmasına, gen ekspresyonuna ve aközün proteomikslerini değiştirerek GİB artışına neden olduğu bilinirken anti-VEGF ajanların hangi mekanizmayla GİB artışına neden olduğu halen tam olarak bilinmemektedir (101-104). Kortikosteroidlerin trabeküler ağda yol açtığı biyokimyasal ve morfolojik değişiklikler dışa akım direncinde artışa neden olmaktadır (105). İntravitreal anti-VEGF ajanların aköz dışa akımında direkt farmakolojik etkiye trabeküler ağ, uveoskleral yol veya schlemm kanalı yoluyla sahip olabilir (106). Anti-VEGF ajanların intravitreal enjeksiyonunun aköz dışa akımına direkt toksik etkisi trabekülit

veya kronik inflamasyona yol açma yoluyla beklenebilir (107,108). Literatürde, intravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapılan doku örneklerinde ışık mikroskobu incelemesinde azalan ödem, fibrin birikimi, inflamasyon, trabeküler ağda vasküler konjesyon görülmüştür. Bu bulgular enjeksiyon yapılmayan doku örneklerinde daha fazla bulunmuştur (109).

Meyer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre; santral retinal ven tıkanıklığı veya retina ven dal tıkanıklığı nedeniyle intravitreal deksametazon enjeksiyonu yapılan hastalar 1 yıl takip edilmiş, hastalara gerek görüldükçe tekrar intravitreal deksametazon enjeksiyonu uygulanmıştır(110). Bir yıllık takip sonunda hastaların %69'unda GİB en az 5 mmHg yükselmiş olarak bulunmuştur. Çalışmanın geneline bakıldığında da çalışmaya dahil edilen hastaların % 50'sinde GİB'in 10 mmHg ve üzerinde olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda tek doz enjeksiyon uygulandığı için enjeksiyon sayısının artması ile GİB artışı arasında anlamlı bir fark olup olmadığı saptanamadı. Çalışmamıza göre anti-VEGF ve deksametazon implant uygulamaları GİB açısından güvenli bir profile sahiptir.

Çalışmamız fakik hastalarda intravitreal ranibizumab, bevacizumab ve deksametazon enjeksiyonları sonrası MKK, SİMK1-2, ÖKD ve İKA'dan oluşan ön segment parametrelerinde değişiklik olup olmadığını inceleyen yurdumuzda yapılmış ilk çalışmadır. Yaptığımız literatür taramasında bu konuda yapılmış fazla araştırma bulunmaması çalışmamızın değerini arttırmaktadır. Çalışmamızın kısıtlayıcı yönleri ise; hasta sayımızın az olması ve intravitreal tek enjeksiyonun sonuçlarını değerlendirmemizdir. Bu konuda daha fazla hasta sayısı ile ve tekrarlayan enjeksiyonlarla yapılan daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

6.SONUÇLAR

Çalışmamız intravitreal ranibizumab, bevacizumab ve deksametazon implant enjeksiyonlarının ön segment parametrelerine etkisi konusunda yurdumuzda yapılan prospektif, randomize vaka serili ilk araştırmadır.

Günümüzde çok yaygın olarak kullanılan intravitreal steroid ve anti-VEGF enjeksiyonları göz hastalıkları tedavisinde hastayı sistemik yan etkilerden koruyarak hedef dokuda yüksek ilaç konsantrasyonlarının sağlanmasında oldukça etkili bir yöntemdir.

Çalışmamızda ortalama MKK, SİMK1-2, ÖKD, İKA, GİB değerleri enjeksiyonlar öncesinde ve sonrası 3. ve 15. günlerde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Enjeksiyonlar öncesi ve sonrası 1. ayda MKK, SİMK1-2, ÖKD, İKA, GİB değerlerindeki değişimler de istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır.

Bu bulguların ışığında sonuç olarak intravitreal ranibizumab, bevacizumab ve deksametazon enjeksiyon uygulamaları hastaların MKK, SİMK1-2, ÖKD ve İKA'dan oluşan ön segment parametrelerinde herhangi bir değişikliğe neden olmamaktadır. Ayrıca bu enjeksiyonlar GİB yükselmesine de sebep olmamaktadır. Bu nedenlerden dolayı kısa vadede güvenle kullanılacak ilaçlardır.

Bu çalışma tek doz intravitreal olarak uygulanan deksametazon implant, ranibizumab ve bevacizumab enjeksiyonların kısa dönemde ön segment parametrelerinde anlamlı değişikliklere yol açmadığını ortaya koymakla beraber artan ilaç dozları ve uzun takipler sonrasında bu parametrelere etkilerinin olup olmadığını anlamak için daha geniş olgu serili ve uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.ÖZET

İntravitreal anti-VEGF ve deksametazon enjeksiyonlarının ön segment parametreleri üzerine etkileri

AMAÇ: Tek doz intravitreal anti-VEGF (bevacizumab, ranibizumab) ve deksametazon enjeksiyonlarının; merkezi kornea kalınlığı (MKK), simüle keratometri (SİMK1-2), ön kamara derinliği (ÖKD), iridokorneal açısı (İKA) ve göz içi basıncı (GİB) ölçümleri üzerine etkilerini araştırma amacıyla çalışmamız planlandı.

MATERYAL ve METOD: Diyabetes mellitus veya retina ven tıkanıklığı veya retinitis pigmentosa nedeniyle oluşan makula ödemi ile yaş tip YBMD'ye sekonder KNVM ve PED'i bulunan hastalardan 45 yaş üzerinde, fakir olanlar çalışmaya dahil edildi. Glukomu ve kornea patolojisi olanlar ve göz ameliyatı geçirenler çalışmaya alınmadı. Bu hastalara 0.5 mg/0.1 mL ranibizumab veya 2.5 mg/0.1 mL bevacizumab veya 0,7 mg deksametazon intravitreal enjeksiyonu yapıldı. İntravitreal enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası 3., 15. ve 30. günlerde MKK, SİMK1-2, ÖKD ve İKA ölçümleri Sirius topografi cihazı ile ölçüldü. Göz içi basınç ölçümleri goldmann applanasyon tonometresi ile topografik ölçümlerin ardından alındı. Merkezi kornea kalınlığı, SİMK1-2, ÖKD, İKA ve GİB ölçümleri enjeksiyon öncesi ve sonrası elde edilen bulgular karşılaştırılarak istatistiksel analizleri yapıldı.

BULGULAR: Çalışmaya 66 hastanın 78 gözü dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 60,73±9,60 yıl olup, 34'ü (%51,51) kadın, 32'si (%48,48) erkek idi. Otuz sekiz hastaya 0.5 mg/0.1 mL ranibizumab, 16 hastaya 2.5 mg/0.1 mL bevacizumab ve 12 hastaya 0,7 mg deksametazon enjekte edildi. İntravitreal anti-VEGF ve deksametazon enjeksiyonları öncesi ile 3., 15. günlerde ve 1. aydaki MKK (p=0,991), SİMK1-2 (p=0,394), ÖKD (p=0,998), İKA (p=0,968) ve GİB (p=0,460) ölçümleri istatistiksel olarak farklı değildi. Ortalama MKK (p=0,997), SİMK1-2 (p=0,954) , ÖKD (p=0,999), İKA (p=0,964) ve GİB (p=0,657) değerleri enjeksiyonlar öncesi ile enjeksiyonlar sonrası 3. ve 15. günlerde benzerdi.

Enjeksiyon öncesi ve sonrası 1. ay MKK (p=1,000), SİMİK1-2 (p=1,000), ÖKD (p=1,000), İKA (p=1,000) ve GİB (p=0,358) ölçümlerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı.

SONUÇLAR: Çalışmamızda tek doz intravitreal anti-VEGF ve deksametazon enjeksiyonları MKK, SİMİK1-2, ÖKD, İKA ve GİB'e kısa vadede anlamlı etkisi yoktur. Bununla beraber, bu enjeksiyonların söz konusu parametrelere etkisinin daha net ortaya konulması için tekrarlayan enjeksiyonlarla yapılan ve daha fazla hastanın dahil edildiği uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.



8.İNGİLİZCE ÖZET

Effects of intravitreal anti-VEGF and dexamethasone injections on anterior segment parameters

Aim: To determine the effects of single-dose intravitreal anti-VEGF (bevacizumab,ranibizumab) and dexamethasone injections on central corneal thickness (CCT), simulated keratometry (SIMK1-2), anterior chamber depth (ACD), iridocorneal angle (ICA) and intraocular pressure (IOP) measurements.

Material and Methods: Elder than 45 years-old phakic patients who has macular edema caused by diabetes mellitus or retinal vein occlusion or retinitis pigmentosa and has choroidal neovascularization or pigment epithelial detachment secondary to wet age-related macular degeneration were included the study. The patients who has glaucoma or corneal pathology or eye surgery were excluded. Intravitreal injection of 0,7 mg dexamethasone or 2.5 mg/0.1 mL bevacizumab or 0,5mg/0.1ml ranibizumab were performed. Central corneal thickness, SIMK1-2, ACD and ICA measurements were obtained by Sirius topography before and 3, 15 and 30 days after injections. Intraocular pressure measurements were taken after topographic measurements by goldmann applanation tonometry. Central corneal thickness, SIMK1-2, ACD, ICA and IOP measurements were taken before and after intravitreal anti-VEGF and dexamethasone injections and compared statistically.

Results: Seventy eight eyes of 66 patients were included the study. Mean age was 60,73±9,60 years. Thirty four patients were female and 32 were male. The injections were performed as 0,7 mg dexamethasone for 12 patients, 2.5 mg/0.1 mL bevacizumab for 16 patients and 0,5mg/0.1ml ranibizumab for 38 patients. Central corneal thickness (p=0,991), SIMK1-2 (p = 0.394), ACD (p=0.998), ICA (p=0.968) and IOP (p=0.465) measurements before and 3, 15 and 30 days after were not statistically significant. Mean CCT (p=0,997), SIMK1-2 (p=0.954), ACD (p=0.999), ICA (p=0.964) and IOP (p=0.657) values were similar before and 3, 15 days after injections.

Measurement differences between CCT ($p=1,000$), SIMK1-2 ($p=1,000$), ACD ($p=1,000$), ICA ($p=1.000$) and IOP ($p=0.358$) before and one month after injection were not significant statistically.

Conclusion: Single-dose intravitreal anti-VEGF and dexamethasone injections have no significant effects on CCT, SIMK1-2, ACD, ICA and IOP in short-term follow up. However it is obvious that long-term studies with repeated injections that include more patients are needed to reveal the effects of these injections on parameters clearly.



KAYNAKLAR

1. Pilli S, Kotsolis A, Spaide RF, et al. Endophthalmitis associated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy injections in an office setting. *Am J Ophthalmol* 2008;145:879-882.
2. Liggett PE, Colina J, Chaudhry NA, et al. Triple therapy of intravitreal triamcinolone, photodynamic therapy, and pegaptanib sodium for choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 2006;142:1072-1074.
3. Batioglu F, Ozmert E, Parmak N, ve ark. Two-year results of intravitreal triamcinolone acetate injection for the treatment of diabetic macular edema. *Int Ophthalmol*. 2007;27:299-306.
4. Tolentino MJ, McLeod DS, Taomoto M, et al. Pathologic features of vascular endothelial growth factor-induced retinopathy in the nonhuman primate. *Am J Ophthalmol* 2002;133:373-385.
5. Moshfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU, et al. Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetate injection. *Am J Ophthalmol*. 2003;136:791-796.
6. Demirçelik G, Önen M, Yazar Z, ve ark. İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu ile ilişkili göze ait ve sistemik komplikasyonlar. *Ret-Vit*. 2009;17:269-272.
7. Bengisu Ü. Göz hastalıkları,4.baskı: Kornea Anatomisi ve Fizyolojisi. Ankara, Palme Yayıncılık 1998;69-72.
8. Tucker SM, Enzenauer RW, Levin AV, et al. Corneal diameter, axial length ,intraocular pressure in premature infants. *Ophthalmology* 1992;99:1296-1300.
9. Dua HS , Faraj LA, Said DG, et al. Corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmology* 2013;120:1778-1785.
10. Marshall GE, Konstas AG, Lee WR, et al. Immunogold fine structural localization of extracellular matrix compounds in aged human cornea: I. Types I–IV collagen and laminin. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1991;229:157-163.

11. Scott JE, Bosworth TR: A comparative biochemical and ultrastructural study of proteoglycan-collagen interactions in corneal stroma. *Biochem J* 1990;270:491-497.
12. Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, et al. *Cornea. Pediatric Clinical Ophthalmology: A Color Handbook*, St Luis: Mosby 1997;1:3-27.
13. Özdemir Ö. Kornea transplantasyonu. *MN Oftalmoloji Dergisi* 1995;2:6-9.
14. Human Blaha GR, Tilton EP, Barouch FC, et al. Randomized trial of anesthetic methods for intravitreal injections. *Retina*. 2011;31:535-539.
15. Krupin T, Civan M, Ritch R, et al. Physiologic basis of aqueous humor formation. In: Ritch R, Shields MB, Krupin T(eds). *The Glaucomas*, Chapter 12. Volume I. Second edition. 1996; 251-280.
16. Goel M, Picciani RG, Richard K, et al. Aqueous Humor Dynamics: A Review. *Open Ophthalmol J*. 2010;4:52-59.
17. Guyton AC, Hall JE. *Eye*. In: Saunders WB. *Textbook of medical physiology*, 11 edition. Philadelphia, 1996;645-646.
18. Fogagnolo P, Rossetti L, Mazzolani F, et al. Circadian variations in central corneal thickness and intraocular pressure in patients with glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:24-28.
19. Damji KF, Behki R, Wang L. Target IOP Workshop participants. Canadian perspectives in glaucoma management: setting target intraocular pressure range. *Can J Ophthalmol*. 2003;38:189-197.
20. Zhan GL, Lee PY, Ball DC, et al. Time dependent effects of sympathetic denervation on aqueous humor dynamics and choroidal blood flow in rabbits. *Curr Eye Res*. 2002;25:99-105.
21. Kanski JK. *Klinik Oftalmoloji*. In: Orağlı KM. *Nobel tıp kitabevleri*, 4. baskı. İstanbul 2001;183-190.
22. Greenberg PB, Martidis A, Rogers AH, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for macular edema due to central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 2002;86:247-248.
23. Park CH, Jaffe GJ, Fekrat S, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide in eyes with cystoid macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2003;136:419-425.

24. Kıvanç SA, Budak BA, Olcaysu OO, ve ark. Diabetic Macular Edema and Ocular Medical Treatment Options. *J Clin Anal Med* 2015; DOI: 10.4328/JCAM.3213
25. Jonas JB, Akkoyun I, Kampeter B, et al. Branch retinal vein occlusion treated by intravitreal triamcinolone acetonide. *Eye* 2005;19:65-71.
26. Park CH, Jaffe GJ, Fekrat S, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide in eyes with cystoid macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2003;136:419-425.
27. Hayashi K, Hayashi H. Intravitreal versus retrobulbar injections of triamcinolone for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2005;139:972-982.
28. Beer PM, Bakri SJ, Singh RJ, et al. Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after single intravitreal injection. *Ophthalmology* 2003;110:681-686.
29. Gillies MC, Simpson JM, Billson FA, et al. Safety of an intravitreal injection of triamcinolone: results from a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 336-340.
30. Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA, et al. Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch Ophthalmol* 2007;125:309-317.
31. Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA, et al. Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch Ophthalmol* 2010;128:289-296.
32. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, et al. Ozurdex Geneva Study Group. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010;117:1134-1146.
33. Fialho SL, Rêga MB, Siqueira RL, et al. Safety and pharmacokinetics of an intravitreal biodegradable implant of dexamethasone acetate in rabbit eyes. *Curr Eye Res* 2006;31:525-534.

34. Fraser-Bell S, Kaines A, Hykin PG, et al. Update on treatments for diabetic macular edema. *Curr Opin Ophthalmol* 2008;19:185-189.
35. Ishida S, Usui T, Yamashiro K, et al. VEGF164 is proinflammatory in the diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:2155-2162.
36. Kaynak S. Evidence-based treatment options and diabetic macular edema. *Ret- Vit* 2012;20:157-175.
37. Cunningham ET, Jr. Adamis AP, Altaweel M, et al. A phase II randomized doublemasked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005;112:1747-1757.
38. Ziemssen F, Sobolewska B, Deissler H, et al. Safety of monoclonal antibodies and related therapeutic proteins for the treatment of neovascular macular degeneration: addressing outstanding issues. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15:75-87.
39. Kahook MY, Schuman JS, Noecker RJ, et al. Intravitreal bevacizumab in a patient with neovascular glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2006;37:144-146
40. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113;363-372.
41. Davidorf FH, Mouser JG, Derick RJ, et al. Rapid improvement of rubeosis iridis from a single bevacizumab(Avastin) injection. *Mar-apr Retina* 2006;26;354-356.
42. Ahn J, Kim H, Woo SJ, et al. Pharmacokinetics of intravitreally injected bevacizumab in vitrectomized eyes. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2013;29:612-618.
43. Wu L, Martinez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, et al. Pan American Collobarative Retina Group (PACORES) Twelve month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246:81-87.

44. Clark WL, Boyer DS, Heier JS, et al. Intravitreal Aflibercept for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion:52-Week Results of the VIBRANT Study. *Ophthalmology*. j.ophta. 2015;30:9-35
45. Ferro JF, de-Pablos M, Logrono MJ, et al. Postoperative contamination after using vancomycin and gentamicin during phacoemulsification. *Arch Ophthalmol*. 1997;115:165-170.
46. Oztas Z, Akkin C, Afrashi F, et al. A calipers-free intravitreal anti-VEGF injection technique. *Arq Bras Oftalmol*. 2015;78:133-134.
47. Lebow KA, Grohe RM. Differentiating contact lens induced warpage from true keratoconus using corneal topography. *CLAO J*. 1999;25:114–122.
48. Jager RD, Aiello LP, Patel SC. Risks of intravitreal injection: A comprehensive review. *Retina* 2004;24:676-698
49. Brand CS. Management of retinal vascular diseases: a patient-centric approach. *Eye (Lond)* 2012;26:1-16.
50. Alakuş MF, Taş M, Öner V, et al. Diabetik Makula Ödeminde İntravitreal Bevacizumab Etkinliğininin Değerlendirilmesi. *Retina Vitreus* 2012;1:35-40.
51. Yang CS, Chen MJ, Chou CK, et al. Refractory severe ocular hypertension after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Ophthalmologica* 2005;219:413-415.
52. Tolentino M. Systemic and ocular safety of intravitreal anti-VEGF therapies for ocular neovascular disease. *Surv Ophthalmol* 2011;56:95-113.
53. Wong LJ, Desai RU, Jain A, et al. Surveillance for potential adverse events associated with the use of intravitreal bevacizumab for retinal and choroidal vascular disease. *Retina* 2008;28:1151-1158
54. Özkiriş A, Erkiliç K. Complications of intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Can J Ophthalmol*. 2005;40:63-68
55. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E, et al. The international intravitreal bevacizumab safety survey: Using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:1334-1349.
56. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, et al. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J*

- Med.2004;351:2805-2816.
57. Heier JS, Antosyk AN, Pavan PR, et al. Ranibizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration. A Phase I/II multicenter, controlled, multidose study. *Ophthalmology*.2006;113:633-642.
 58. Horozoğlu F, Gonen T, Yaşar M ve ark. İntravitreal Bevacizumab veya Ranibizumab Enjeksiyonu Yapılan Olgularda Kornea Endotelindeki Değişimin Karşılaştırılması. *TJO* 2013;43:391-394.
 59. Chiang CC, Chen WL, Lin JM, et al. Effect of bevacizumab on human corneal endothelial cells: a six month follow-up study. *Am J Ophthalmol* 2008;146:688–691.
 60. Pardo-Lopez D, Frances-Munoz E, Gallego Pinazo R, et al. Anterior chamber migration of dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex(R)). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250:1703–1704.
 61. Bansal R, Bansal P, Kulkarni P, et al. Anterior migration of dexamethasone implant in a pseudophakic patient with intact posterior capsule. *Ophthalmic Inflamm Infect* 2012;2:1–5.
 62. Cronin KM, Govind K, Kurup SK, et al. Late migration of dexamethasone implant into anterior chamber. *Arch Ophthalmol* 2012;130:711-712.
 63. Voykov B, Bartz-Schmidt KU. Dislocation of dexamethasone intravitreal implant. *Arch Ophthalmol* 2012;130:706-711.
 64. Malcles A, Janin-Manificat H, Yhuel Y, et al. Anterior chamber migration of intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex(R)) in pseudophakic eyes: report of three cases [in French]. *J Fr Ophthalmol* 2013;36:362–367.
 65. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, et al. OZURDEX GENEVA Study Group. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010;117:1134-1136.
 66. Khurana RN, Appa SN, McCannel CA, et al. Dexamethasone Implant Anterior Chamber Migration Risk Factors, Complications and Management Strategies *American Academy of Ophthalmology* 2014;121:67-71
 67. Matsuyama K, Ogata N, Jo N, et al. Levels of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor in eyes before and after

- intravitreal injection of bevacizumab. *Jpn J Ophthalmol* 2009;53:243–248.
68. Krohne TU, Eter N, Holz FG, et al. Intraocular pharmacokinetics of bevacizumab after a single intravitreal injection in humans. *Am J Ophthalmol* 2008;146:508–512.
 69. Meyer CH, Krohne TU, Holz FG, et al. Intraocular pharmacokinetics after a single intravitreal injection of 1.5mg versus 3.0mg of bevacizumab in humans. *Retina* 2011;31:1877–1884.
 70. Costagliola C, Semeraro F, dell'Omo R, et al. Effect of intravitreal ranibizumab injections on aqueous humour concentrations of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor in patients with myopic choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 2015;99:1004-1008.
 71. Dastjerdi MH, Al-Arfaj KM, Nallasamy N, et al. Topical bevacizumab in the treatment of corneal neovascularization: results of a prospective, open-label, noncomparative study. *Arch Ophthalmol* 2009;127:381–389.
 72. Güler M, Capkın M, Simsek A, et al. Short-term Effects of Intravitreal Bevacizumab on Cornea and Anterior Chamber Current Eye Research. 2014,39:989-993.
 73. Savini G, Barboni P, Carbonelli M, et al. Comparison of methods to measure corneal power for intraocular lens power calculation using a rotating Scheimpflug camera. *J Cataract Refract Surg* 2013;39:598–604.
 74. Leng C, Feiz V, Modjtahedi B, et al. Comparison of simulated keratometric changes induced by custom and conventional laser in situ keratomileusis after myopic ablation: retrospective chart review. *J Cataract Refract Surg* 2010;36:1550–1555.
 75. Alkin Z, Perente I, Altan C, et al. Changes in anterior segment morphology after intravitreal injection of bevacizumab and bevacizumab-triamcinolone acetate combination. *Eur J Ophthalmol* 2013;23:504–509.
 76. Bakri SJ, Pulido JS, McCannel CA, et al. Immediate intraocular pressure changes following intravitreal injections of triamcinolone, pegaptanib, and bevacizumab. *Eye* 2009;23:181-185.
 77. 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.
78. 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.
 79. Gismondi M, Salati C, Salvat ML, et al. Short term effect of intravitreal injection of Ranibizumab (Lucentis) on intraocular pressure. *J Glaucoma* 2009;18:658-661.
 80. 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.
 81. Sobacı G, Gungor R, Ozge G, ve ark. Effects of multiple intravitreal anti-VEGF injections on retinal nerve fiber layer and intraocular pressure: a comparative clinical study. *Int J Ophthalmol* 2013;6:211–215.
 82. Smithen LM, Maranan OL, Spaide RF, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide and intraocular pressure. *Am J Ophthalmol*. 2004;138:740-743.
 83. Park HY, Yi K, Kim HK, et al. Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Korean Journal of Ophthalmol*. 2005;19:122-127.
 84. 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.
 85. MATHALONE N, ARODI-GOLAN A, SAR S, et al. Sustained elevation of intraocular pressure after intravitreal injections of bevacizumab in eyes with neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250:1435–1440.
 86. Cacciamani A, Oddone F, Parravano M, et al. Intravitreal injection of bevacizumab: changes in intraocular pressure related to ocular axial length. *Jpn J Ophthalmol* 2013;57:63–67.
 87. Leydolt C, Findl O, Drexler W, et al. Effects of change in intraocular pressure on axial eye length and lens position. *Eye (Lond)* 2008;22:657-661.

88. Goktas A, Goktas S, Atas M, et al. Short-term impact of intravitreal ranibizumab injection on axial ocular dimension and intraocular pressure. *Cutan Ocul Toxicol* 2013;32:23-26.
89. Bakri SJ, McCannel CA, Edwards AO, et al. Persistent ocular hypertension following intravitreal ranibizumab. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:955-960
90. Adelman RA, Zheng Q, Mayer HR. Persistent ocular hypertension following intravitreal bevacizumab and ranibizumab injections. *J Ocul Pharmacol Ther* 2010;26:105-110.
91. Alkın Z, Kapran Z, Sayın N, ve ark. İntravitreal enjeksiyonların göze ait ve sistemik komplikasyonları. *Ret-Vit* 2010;18:210-215.
92. Theoulakis PE, Lepidas J, Petropoulos IK, et al. Effect of brimonidine/timolol fixed combination on preventing the shortterm intraocular pressure increase after intravitreal injection of ranibizumab. *Klin Monbl Augenheilkd* 2010;227:280-284.
93. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-1431.
94. 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;355:1432-1444.
95. Mojica G, Hariprasad SM, Jager RD, et al. Short-term intraocular pressure trends following intravitreal injections of ranibizumab (Lucentis) for the treatment of wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2008;92:584-589.
96. Kim JE, Mantravadi AV, Hur EY, et al. Short-term intraocular pressure changes immediately after injections of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Am J Ophthalmol* 2008;146:930-934.
97. Vadlapudi DA, Mitra AK. Sustained delivery of biologics to back of the eye. *J Biotechnol Biomater* 2013;3:122-125.
98. Francesco P, Claudia S, Lucia V, et al. Combination Therapy With

Dexamethasone Intravitreal Implant and Macular Grid Laser in Patients With Branch Retinal Vein Occlusion. *Am J Ophthalmology* 2014;157:607-615

99. Coscas G, Augustin A, Bandello F, et al. Retreatment with Ozurdex for macular edema secondary to retinal vein occlusion *Eur J Ophthalmol* 2014;24:1-9
100. Moisseiev E, Goldstein M, Waisbourd M, et al. Long term evaluation of the visual prognosis in patients treated with dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex) for macular edema due to retinal vein occlusion. *Eye* 2013;27:65-71.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. Wordinger RJ, Clark AF.: Effects of glucocorticoids on the trabecular meshwork: towards a better understanding of glaucoma. *Prog Retin Eye Research*. 1999;18:629-667.
106. 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 Glaucom* 2012;21:241-247.
107. Bakri SJ, Larson TA, Edwards AO, et al. Intraocular inflammation following intravitreal injection of bevacizumab. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:779-781.

- 108.** Sniegowski M, Mandava N, Kahook MY, et al. Sustained intraocular pressure elevation after intravitreal injection of bevacizumab and ranibizumab associated with trabeculitis. *Open Ophthalmol J* 2010;4:28–29.
- 109.** Yoshida N, Hisatomi T, Ikeda Y, et al. Intravitreal bevacizumab treatment for neovascular glaucoma: histopathological analysis of trabeculectomy specimens. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:1547–1552.
- 110.** Meyer LM, Schönfeld CL. Secondary glaucoma after intravitreal dexamethasone 0.7 mg implant in patients with retinal vein occlusion: a one-year follow-up. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2013;29:560-565.

